

Lacunaire herseninfarcten:

het belang van klinisch onderscheid

T R E F W O O R D E N

LACUNAIR SYNDROOM; LACUNAIR INFARCT; VOOR-
SPELLENDE WAARDE; SMALL VESSEL DISEASE.

door J. Lodder

Samenvatting

Ongeveer 20-25% van alle eerste, symptoma-
tische herseninfarcten zijn zogenaamde lacu-
naire infarcten. Deze kunnen op klinische
gronden zeer betrouwbaar worden gediag-
nostiseerd. Een juiste klinische diagnose is
van belang, omdat CT en MRI feilbaar en, met
name MRI, niet altijd beschikbaar zijn. Verder
verschillen lacunaire infarcten in een aantal
opzichten van andere infarcten. Wat het belang
is van deze verschillen, en hoe lacunaire
infarcten betrouwbaar te diagnostiseren zijn,
wordt in dit artikel uiteengezet.

Inleiding

Lacunaire herseninfarcten zijn kleine infarcten, met op CT of MRI een diameter van 15 millimeter of minder, die voorkomen in het gebied van de capsula interna, basale ganglia of in de hersenstam. De afgelopen decennia is veel onderzoek gedaan naar een aantal aspecten van lacunaire herseninfarcten. In dit artikel wordt met name ingegaan op het praktisch belang van het onderscheiden van deze infarcten.

Belangstelling voor lacunaire herseninfarcten is vooral gewekt door Miller Fisher, die veronderstelde dat deze infarcten klinisch kunnen worden gediagnostiseerd aan de hand van een aantal syndromen, de zgn. lacunaire syndromen, en dat ze veroorzaakt worden door afsluiting van een enkele penetrerende arterie als gevolg van een bepaalde vasculopathie samenhangend met hypertensie, ook wel 'small vessel disease' genoemd.¹ Deze twee veronderstellingen samen worden ook wel in de Angelsaksische literatuur de 'lacunar hypothesis' genoemd.²

Omdat de prognose voor wat betreft overleven na

een lacunair herseninfarct gunstig is, is slechts beperkt klinisch-pathologisch vergelijkend onderzoek verricht. Het toetsen van het eerste gedeelte van Fisher's hypothese kon pas plaatsvinden met de komst van de CT-scan. Met behulp hiervan kon de sensitiviteit en specificiteit van de lacunaire syndromen als klinische test worden onderzocht, alsmede de positieve en negatieve voorspellende waarde. Het is van belang om lacunaire infarcten te onderscheiden omdat ze in een aantal opzichten verschillen van niet-lacunair infarcten. Dit onderscheid is van belang voor de behandeling van de patiënt met een lacunair infarct.

De klinische diagnostiek van lacunaire infarcten

Men zou zich kunnen afvragen of in een tijdperk van CT en MRI er nog belang gehecht moet worden aan het klinisch diagnostiseren van een lacunair infarct. Echter, de CT vertoont geen specifieke afwijkingen bij ongeveer 40% van de patiënten met een lacunair infarct en bij ongeveer 15% van de patiënten met een niet-lacunair infarct. MRI is sensitiever, maar geenszins 100%, terwijl de specificiteit soms laag is. Daar komt bij dat niet ieder ziekenhuis de beschikking heeft over een MRI, of dat een drukbezette MRI niet beschikbaar is voor een patiënt met een herseninfarct, zeker wanneer er al een CT is verricht. De klinische diagnostiek blijft dus van belang.

De vier meest frequent voorkomende lacunaire syndromen zijn: *pure motor syndrome (PMS)*, *sensorimotor syndrome (SMS)*, *ataxic hemiparesis/dysarthria-clumsy hand syndrome (AH/DCHS)* en *pure sensory syndrome (PSS)*.^{1,3} Bij een lacunair syndroom kunnen bepaalde symptomen of bevindingen bij het neurologisch onderzoek aangetroffen worden wanneer de uitval maximaal is, die het gevolg zijn van één enkel CVA. Voor de lacunaire syndromen geldt de afwezigheid van zogenaamde 'hogere corticale functiestoornissen' maar ook hemianopsie. In *Tabel 1* zijn karakteristieken van de verschillende syndromen weergegeven. De positief voorspellende waarde van de lacunaire syndromen is een aantal keren onderzocht, waarbij de CT-scan en soms MRI als 'gouden standaard' een lacunair infarct lieten zien maar niet een laesie van andere aard die de symptomen kon verklaren.

Tabel 1. De meest frequent voorkomende lacunaire syndromen (zie ook de praktijkvoorbeelden op pagina 165).^{1,2}

Pure Motor Syndrome (PMS)

Unilaterale motorische uitval waarbij tenminste twee van de drie gebieden (gelaat, arm of been) zijn aangedaan (gehele ledemaat). Klachten van een verminderd gevoel kunnen initieel aanwezig zijn, maar er zijn geen sensible stoornissen bij het onderzoek.

Pure Sensory Syndrome (PSS)

Unilaterale gevoelsstoornis, niet noodzakelijkerwijs te objectiveren, waarbij twee van de drie gebieden (gelaat, arm of been) zijn aangedaan (gehele ledemaat). De stoornis kan alle sensible modaliteiten in gelijke mate betreffen, maar een stoornis van de proprioceptie mag ontbreken.

Ataxic Hemiparesis/Dysarthria-Clumsy Hand Syndrome (AH/DCHS)

Ipsilaterale, corticospinale en 'cerebellair-aandoende' dysfunctie zonder tekenen die wijzen op een achterste schedelgroeve lokalisatie. Gevallen van voornamelijk een dysarthrie plus een 'onhandigheid' van een hand worden hiertoe gerekend.

Sensorimotor Syndrome (SMS)

Ipsilaterale motorische en objectiveerbare sensible stoornis in tenminste twee van de drie gebieden (gelaat, arm of been; gehele ledemaat). De sensible stoornis kan alle modaliteiten in gelijke mate betreffen, maar een stoornis van de proprioceptie mag ontbreken.

Tabel 2 (op pagina 162) somt deze onderzoeken op. Uit deze studies tezamen bleek een positief voorspellende waarde van ongeveer 90%.³⁻⁷ Gan e.a. hanteerden ook als voorwaarde voor een lacunair infarct de afwezigheid van evidente tekenen van large vessel disease.⁸ Zij vonden een positief voorspellende waarde van 87% bij 225 patiënten met een lacunair syndroom. Dit betekent dat een patiënt met klinisch een lacunair syndroom 90% kans heeft om ook inderdaad een lacunair herseninfarct te hebben. Wanneer tevens bepaald moet worden wat de kans is op een niet-lacunair infarct wanneer de patiënt geen lacunair syndroom heeft (de negatief voorspellende waarde), dan dienen ook niet-lacunaire infarcten in de testopzet betrokken te worden. Het resultaat van een dergelijk onderzoek is vermeld in Tabel 3 (op pagina 163).⁷

Uit het geheel mag men concluderen dat de lacunaire syndromen een zeer bruikbare klinische test vormen om een lacunair infarct te voorspellen of uit te sluiten. Echter, men dient zich wel te realiseren dat wetenschappelijke studies niet altijd de praktijk van alledag weergeven. Vonden onderzoekers slechts 5 niet-lacunaire infarcten in een serie van 103 patiënten met lacunair syndroom (5%), in de daaropvolgende 40 door niet-geofende (of geïnteresseerde?) collegae beoordeelde patiënten

waren dat er 14 (35%).⁹ Bij nadere analyse van deze getallen bleek dat van 143 patiënten met een lacunair syndroom 19 patiënten een niet-lacunair laesie hadden, waarvan 17 laesies voorkwamen in de rechter hemisfeer. Waarschijnlijk hadden de beoordelende artsen een 'neglect' voor het onderzoeken van hogere corticale functiestoornissen die met name optreden bij rechter hemisfeer laesies. Van de 203 patiënten met een niet-lacunair syndroom hadden 19 een lacunair infarct op de CT. Deze patiënten hadden vaker een cardiale emboliebron en ernstige neurologische uitval. Bij 12 van deze 19 patiënten was de laesie in de linker hemisfeer gelokaliseerd. Dit laatste wordt mogelijk verklaard doordat een spraakstoornis bij een patiënt met een linker hemisfeer laesie al snel als afasie bestempeld wordt, zeker wanneer de mate van motorische uitval ernstig is. Voor het stellen van de juiste klinische diagnose is het tijdstip waarop de syndroomdiagnose plaatsvindt van groot belang. Dit kan het beste gebeuren als de uitval maximaal is.² De patiënt dient daarom in de eerste 24 uur herhaald onderzocht te worden. Bij te vroeg uitgevoerd onderzoek zijn bepaalde symptomen soms nog niet aanwezig, of, bij te laat onderzoek, alweer verdwenen. Ook van belang is aandacht voor de specifieke kenmerken van de afzonderlijke syndromen.

Tabel 2. CT of MRI bevindingen bij lacunaire syndromen.

auteur	Klinisch lacunair syndroom	Andere diagnoses met CT of MRI	
		bloeding	niet-lacunair infarct
Bamford (1987) ³	108	3	3
Hommel (1990) ⁴	120	6	4
Norrving (1991) ⁵	180 (PMS)	3	16 (11 monoparesen)
Chimowitz (1991) ⁶	85	4	14 (ook monoparesen)
Boiten (1991) ⁷	110	1	11 (ook striatocapsulaire infarcten)

Hoewel het *pure motor syndrome* wel als het 'lacunaire prototype' wordt beschouwd, is de positief voorspellende waarde van dit syndroom lager dan van de hele groep lacunaire syndromen, namelijk rond 75%. Parese van uitsluitend arm of been, een zgn. monoparese, wijst eerder op een corticale dan op een lacunaire lokalisatie.¹⁰ Van gelaat, arm en been dienen tenminste twee van de drie te zijn aangedaan, waarbij een 'proportionele' verdeling van alle drie de domeinen wellicht een nog betere voorspellende waarde heeft.¹¹ PMS is het meest frequent voorkomende lacunaire syndroom: bij 52% van de patiënten in onze serie van 355 patiënten met een lacunair syndroom. Het *pure sensory syndrome* komt weinig frequent voor: bij 2% in onze serie. Bij objectiveerbare afwijkingen blijkt soms dat de grens strikt mediaan is. De laesie is vaak in de thalamus gelokaliseerd. *Sensorimotor syndrome* kwam voor bij 31% van de patiënten uit onze serie. De sensibele afwijking dient een geheel ledemaat te betreffen wanneer een arm of been is aangedaan. Meer distaal gelokaliseerde sensibele stoornissen zijn eerder het gevolg van een corticaal gelokaliseerde laesie. Ook hier geldt de 'twee van de drie' regel, waarbij het syndroom beter een lacunair infarct voorspelt wanneer alle drie de domeinen zijn getroffen. De proprioceptie kan gespaard zijn. Dat het sensorimotor syndroom een lacunair syndroom is werd door sommigen in twijfel getrokken, omdat voldoende pathologische bevestiging ontbrak.¹² Echter, patiënten met een sensorimotor syndroom lijken meer op die met een lacunair syndroom dan die met een corticaal syndroom voor wat betreft de aanwezigheid van een potentiële cardiale of carotis emboliebron, ernst

van de neurologische uitval, en de mortaliteit in de eerste maand. Tevens is de positief voorspellende waarde van het syndroom ten aanzien van compatibele CT-bevindingen circa 90%.¹³⁻¹⁴ Het *ataxic hemiparesis/dysarthria-clumsy hand syndrome* werd bij 31% van de lacunaire syndromen gevonden. Er komen nogal wat variaties van dit type voor, maar centraal staat een cerebellaire vorm van ataxie, die overigens niet verklaard wordt door de mate van parese. Het is een zeer specifiek lacunair syndroom met een positief voorspellende waarde van 96%. Opvallend bij dit syndroom is dat ongeveer bij een kwart van de patiënten een potentiële emboliebron aanwezig is, cardiaal of ter hoogte van de carotis bifurcatie gelegen.¹⁵⁻¹⁶

Wanneer een lacunair infarct, ongeacht het klinisch syndroom, in het verzorgingsgebied van de arteria choreoïdea anterior is gelegen, is de kans op een carotisstenose groter dan bij ligging in een ander vasculair verzorgingsgebied.¹⁷

Tabel 3 vat de richtlijnen samen voor het doen van een betrouwbare klinische voorspelling van een lacunair herseninfarct.

Het belang van een juiste klinische syndroomdiagnose bij lacunaire infarcten

In de eerste plaats is gebleken dat een potentiële emboliebron significant minder vaak voorkomt bij patiënten met een lacunair syndroom vergeleken met patiënten met een corticaal syndroom.^{7,18} Voor het instellen van een behandeling in het kader van secundaire preventie maakt de aanwezigheid van een cardiale emboliebron geen verschil: overwogen zal worden

of behandeling met orale anticoagulantia aangewezen is. Aangaande een significante carotisstenose ligt het anders. Echter, à priori onderscheid tussen lacunaire en niet-lacunaire TIA- of infarctpatiënten werd in de grote carotischirurgie trials nooit gemaakt. Men zou dus kunnen stellen dat de uitkomsten derhalve ook zonder meer van toepassing zijn op de lacunaire groep.^{15,16} Wanneer ervan uitgegaan wordt dat een lacunair infarct door een afsluiting van een penetrerende arterie ontstaat als gevolg van een lokale laesie, kan men een carotisstenose als toevallsbevinding beschouwen en in feite asymptomatisch voor de door-gemaakte cerebrale ischemie. Boiten e.a. onderzochten deze associatie met behulp van de database van de European Carotid Surgery Trial. Van 226 'lacunaire' patiënten hadden er 43 (19%) een ernstige stenose versus 167 patiënten (41%) van de niet-lacunaire groep (n=407).¹⁹ Er waren twee recidief herseninfarcten bij 26 'lacunaire' (7.7%) en bij 3 (3.2%) van 93 'niet-lacunaire' patiënten die een carotis desobstructie ondergingen, hetgeen aangeeft dat een carotis-operatie in de niet-lacunaire groep 2.5 maal zo effectief is. Echter, deze getallen zijn uiteraard te klein om dit met zekerheid te kunnen stellen, maar wijzen wel in de richting die men theoretisch reeds vermoedde. Of lacunaire infarctpatiënten met een hooggradige stenose nu categorisch wel of niet geopereerd moeten worden, is thans niet met zekerheid vast te stellen. Bij de beslissing voor een individuele patiënt kan het feit dat het infarct lacunair is soms de doorslag geven bij de afweging van risico en effect van een operatie. Een tweede belang van het onderscheiden van lacunaire infarcten betreft de prognose. De kans op overleven met een geringe mate van handicap is groter bij

een lacunair infarct.²⁰ Hoewel de kans op een recidief bij niet-lacunaire en lacunaire infarctpatiënten waarschijnlijk weinig verschilt, is het aannemelijk, maar niet bewezen, dat een recidief eerder lacunair dan corticaal gelokaliseerd zal zijn.

Een derde belang voor het maken van het onderscheid tussen infarcttypen heeft te maken met de leeftijd van de patiënt. Naarmate de leeftijd lager is, is de kans dat een infarct een 'bijzondere' oorzaak heeft groter, terwijl op oudere leeftijd veelal atherosclerose de onderliggende oorzaak is. In de literatuur komt men vaak tegen dat bij een groot percentage van jonge patiënten met een herseninfarct er ondanks uitgebreide analyse geen onderliggende oorzaak voor het infarct kan worden aangetoond. In een serie van 816 patiënten met een cerebraal infarct waren 60 patiënten jonger dan 50 jaar (7%); bij 9 van deze 60 patiënten werd een 'bijzondere' onderliggende oorzaak gevonden, 18 hadden afwijkingen passend bij atherosclerose van de grote vaten en 10 hadden een cardiale emboliebron.²¹ Bij de 23 (38%) resterende patiënten werd geen specifieke oorzaak gevonden, behalve dat er bij hen een lacunair herseninfarct was gediagnostiseerd.

Angiografie, verricht bij 19 van deze 23 patiënten, toonde geen afwijkingen. Wellicht heeft een groot deel van de jonge patiënten met een herseninfarct 'zonder aanwijsbare oorzaak' zgn. 'small vessel disease'. In dat geval kan men terughoudend zijn met aanvullende diagnostiek met behulp van cerebrale angiografie, dat bij onbegrepen oorzaak van een corticaal infarct juist wél uitgevoerd zal worden. Definitieve zekerheid zal echter pas verkregen worden na onderzoek met grotere aantallen patiënten. Maar ook hier kunnen deze bevindingen bij overwegingen voor

Tabel 3. Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van lacunaire syndromen.⁷

Patiënten	Computertomografie		Totaal
	Compatibel met lacunair infarct	Niet compatibel met lacunair infarct	
Met lacunair syndroom	98	11	109
Zonder lacunair syndroom	5	138	143
Totaal	103	149	252

Sensitiviteit: 95%; positief voorspellende waarde: 90%; specificiteit 93%; negatief voorspellende waarde: 97%; prevalentie ('pretest probability'): 41%.

AANWIJZINGEN VOOR DE KLINISCHE DIAGNOSTIEK VAN LACUNAIRE INFARCTEN IN DE PRAKTIJK

- Kom tot een definitieve syndroomdiagnose wanneer de uitval maximaal is.
- Ernstige neurologische uitval of de aanwezigheid van een cardiale emboliebron sluiten een lacunaire genese van de uitval niet uit.
- Geef aandacht aan 'hogere corticale functiestoornissen', met name wanneer het een laesie in de rechter hemisfeer betreft.
- Bedenk dat een spraakstoornis bij een laesie in de linker hemisfeer niet altijd afasie is.
- Schenk aandacht aan de klinische karakteristieken van de verschillende lacunaire syndromen, frequentie van voorkomen (à priori kans), verdeling van uitval en voorspellende waarde.

angiografie bij een individuele jonge patiënt met een beroerte soms de doorslag geven.

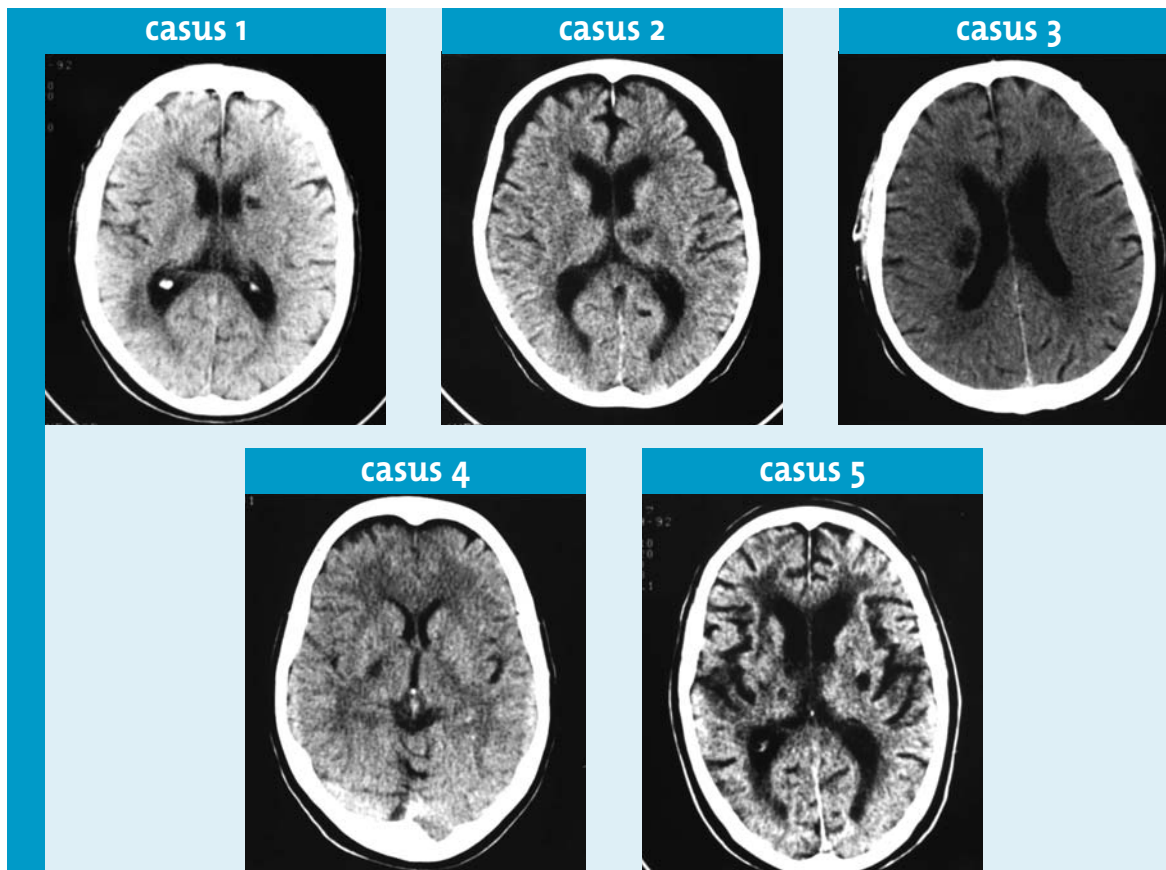
Een vierde belang van een juiste klinische diagnose betreft de mate waarin lacunaire infarcten, meer dan corticale infarcten, geassocieerd zijn met zgn. 'Silent lesions'.²² Dit zijn infarcten die meestal in de diepere

hersengebieden voorkomen, vaak in combinatie met cerebrale witte stof laesies, ook wel leukoariaose genoemd. Lacunaire infarctpatiënten met deze bijkomende afwijkingen lijden vaker aan hypertensie en misschien ook aan een ernstigere vorm van hypertensie.²³ In ieder geval blijken deze bijkomende laesies ondanks reguliere secundaire preventie, sterk progressief te zijn en samen te hangen met het ontstaan van vasculair parkinsonisme en cognitief functieverlies.^{24,25} Wat de beste behandelingsstrategie is bij deze categorie patiënten is onbekend, maar wellicht dient optredende hypertensie diligerenter behandeld te worden dan tot nog toe. In ieder geval dient men erop bedacht te zijn dat patiënten met een lacunair infarct een grotere kans hebben om tot deze groep te behoren dan corticale infarct patiënten.

Een laatste belang voor het onderscheid zal in de toekomst misschien gelegen kunnen zijn in het verschil tussen infarctsubtypen voor wat betreft acute behandeling. Bij trombolysie lijkt dit vooralsnog niet het geval te zijn, maar men dient te bedenken dat à priori onderscheid in infarcttypen zelden wordt gemaakt. Wanneer infarctsubtype mede in analyses werd betrokken, berustte dit vaak op achteraf samengestelde diagnosegroepen, die werden onderscheiden aan de hand van ingevulde symptoomlijstjes. De validiteit van dergelijke methoden is onbekend. In ieder geval kan thans niet met voldoende zekerheid gesteld worden dat er geen verschil bestaat tussen lacunaire en corticale infarcten bestaat met betrekking tot effectiviteit van trombolysie.²⁶ Sommige neuroprotectie

BELANG VAN HET ONDERKENNEN VAN LACUNAIRE HERSENINFARCTEN: AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- Een significante carotisstenose komt minder frequent voor en is vaak niet de oorzaak van een doorgemaakt lacunair infarct. Dit geldt ook voor een cardiale emboliebron.
- De prognose ten aanzien van overleven en functionaliteit is bij lacunaire herseninfarcten beter dan bij niet-lacunaire herseninfarcten (ook een recidief herseninfarct is veelal opnieuw lacunair).
- Wanneer bij een patiënt jonger dan 50 jaar het herseninfarct lacunair is, is een angiografie minder noodzakelijk.
- 'Stille' lacunaire laesies en leukoariaose komen vaker voor bij lacunaire infarctpatiënten en zijn progressief. Progressie kan gepaard gaan met het optreden van vasculair parkinsonisme en cognitieve functiestoornissen.
- Onderscheid tussen infarcttypen is in de toekomst wellicht van belang bij behandeling in de acute fase.



Praktijkvoorbeelden:

Casus 1. Een 83-jarige man met een pure motor syndrome, met een lacunair infarct op de overgang van het caput van de nucleus caudatus en voorste been van de capsula interna links.

Casus 2. Een 82-jarige vrouw met een pure motor syndrome en een lacunair infarct op de overgang thalamus en achterste been van de capsula interna links.

Casus 3. Een 63-jarige man met een sensory motor syndrome en een lacunair infarct in het achterste deel van de para-ventriculaire corona radiata rechts.

Casus 4. Een 56-jarige vrouw met een dysarthrial clumsy hand syndrome en een lacunair infarct in het achterste been van de rechter capsula interna.

Casus 5. Een 79-jarige man met een sensorimotor syndrome en een lacunair infarct in de rechter thalamus (waarschijnlijk het symptomatisch infarct). Er zijn verschillende "silent lesions" in de vorm van lacunaire infarcten in beide hemisferen; tevens hypodensiteit van de witte stof, ofwel leukoaraïosis.

trials bespeurden effectiviteit en soms post-hoc of à priori gedefinieerde subgroepen.^{27,28} Soms wordt wel beweerd dat patiënten met lacunaire infarcten in het geheel niet in acute interventie trials dienen te worden opgenomen, omdat theoretisch gezien de kans op substantiële verbeteringen in deze groep te gering is om te worden gedetecteerd.²⁹ In dit opzicht lijkt het uitvoeren van grote trials waarin voldoende aantallen patiënten gerandomiseerd worden om van te voren gedefinieerde subgroepenanalyses uit te voeren, een beter alternatief.

Conclusies

Ondanks het feit dat we leven in een tijdperk waarin veel medisch handelen nagenoeg uitsluitend nog gestuurd lijkt te worden door de uitkomsten van uitermate verfijnde beeldvormende technieken, blijft het klinisch oordeel ten aanzien van de diagnostiek van infarctsubtypen onontbeerlijk. Bovendien blijkt dat de klinische accuratesse in dat opzicht bij voldoende toewijding tot een uitermate hoge trefzekerheid leidt. Wanneer met klinische diagnostiek de à priori kans op een lacunair herseninfarct al meer dan 90% bedraagt, kan men zich afvragen of de toepas-

sing van dure beeldvormende technieken in alle gevallen wel kosten-effectief is. Echter, een doelmatigheidsonderzoek ter beantwoording van deze vraag zal bij de huidige positie die deze technieken bij de diagnostiek van herseninfarcten hebben verworven niet gemakkelijk uitvoerbaar zijn.

Referenties

1. Fisher CM. Lacunar Stroke and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871-876.
2. Bamford JM, Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke* 1988;19:1074-1082.
3. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987;18:545-551.
4. Hommel M, Besson G, Le Bas JF, Gaio JM, Pollak P, Borgel F, Peret J. Prospective study of lacunar infarction using magnetic resonance imaging. *Stroke* 1990;21:546-554.
5. Norrving B, Staaf G. Pure motor stroke from presumed lacunar infarction. Incidence, risk factors and initial clinical cause. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:203-209.
6. Chimowitz MI, Furlan AJ, Sila CA, Paranandi L, Beck GJ. Etiology of motor or sensory stroke: a prospective study of the predictive value of clinical and radiological features. *Ann Neurol* 1991;30:519-525.
7. Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke* 1991;22:1374-1378.
8. Gan R, Sacco RL, Kangman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience. *Neurology* 1997;48:1204-1211.
9. Lodder J, Bamford J, Kappelle J, Boiten J. What causes false clinical prediction of small deep infarcts? *Stroke* 1994;25:86-91.
10. Boiten J, Lodder J. Isolated monoparesis is usually caused by superficial infarction. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:337-340.
11. Bogousslavsky J. The plurality of subcortical infarction. *Stroke* 1992;23:629-630.
12. Mohr JP. Lacunes. *Stroke* 1982;13:3-11.
13. Landi G, Anzalone N, Cella E, Boccardi E, Musicco M. Are sensorimotor strokes lacunar strokes? A case-control study of lacunar and non-lacunar infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1063-1068.
14. Lodder J, Boiten J, Heuts-van Raak L. Sensorimotor syndrome relates to lacunar rather than to non-lacunar cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1097.
15. Moulin Th, Bogousslavsky J, Chopard JL, Ghika J, Crépin-Leblond Th, Martin V, Meader P. Vascular ataxic hemiparesis: a re-evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:422-427.
16. Lodder J. Vascular ataxic hemiparesis: a re-evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:562-563.
17. Hupperts RMM, Lodder J, Heuts-van Raak EPM, Kessels F. Infarcts in the interior choroidal artery territory. Anatomical distribution, clinical syndroms, presumed pathogenesis and early outcome. *Brain* 1994;117:825-834.
18. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 1990;21:375-381.
19. Boiten J, Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Ischaemic lacunar stroke in the European Carotid Surgery Trial. Risk factors, distribution of carotid stenosis, effect of surgery and type of recurrent stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:281-287.
20. Boiten J, Lodder J. Prognosis for survival, handicap and recurrence of stroke in lacunar and superficial infarction. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:221-226.
21. Luyckx G-J, Boiten J, Lodder J, Heuts-van Raak L, Kessels F. Cardiac and carotid embolism, and the rare definite disorders are unlikely causes of lacunar ischaemic stroke in young patients. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:28-31.
22. Boon A, Lodder J, Heuts-van Raak L, Kessels F. Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a first-ever supratentorial ischaemic stroke: relationship with index-stroke subtype, vascular risk factors, and mortality. *Stroke* 1994;25:2384-2390.
23. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke* 1993;24:652-656.
24. Van Zagten M, Boiten J, Kessels F, Lodder J. Significant progression of white matter lesions and small deep (lacunar) infarcts in patients with stroke. *Arch Neurol* 1996;53:650-655.
25. Van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Movement Disorders* 1998;13:89-95.
26. Del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels; inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:1-9.
27. Diener HC for the European and Australian Lubeluzole Ischaemic Stroke Study Group. Multirandomised controlled trial of lubeluzole in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:172-181.
28. Wahlgren NG, Ranasinha KN, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PMM, Ashwood T, Claesson L, for the CLASS Study Group. Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS); results of a randomised, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke* 1999;30:21-28.
29. Muir KW, Grosset DG. Neuroprotection for acute stroke. Making clinical trials work. *Stroke* 1999;30:180-182.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. J. Lodder, neuroloog

Afdeling Neurologie
Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Tel: 043-387 7060
Fax: 043-387 7055