Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf Direktor Prof. Dr. med. H. Zeumer

Untersuchung einer neuen Form der genetisch bedingten zerebralen Mikroangiopathie mit Kernspintomographie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

> vorgelegt von Stefan Buchheit aus Saarbrücken

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.10.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen	
Fakultät der Universität Hamburg	
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:	Prof. Dr. J. Fiehler
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:	Prof. Dr. A. Münchau
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:	Prof. Dr. K. Bentele

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
> degenerative zerebrale Mikroangiopathien – Übersicht	6
> erbliche Formen zerebraler Mikroangiopathien	36
> Darstellung zerebraler Mikroangiopathien in der	
Kernspintomographie	41
Fragestellung	53
Methoden	55
Ergebnisse	69
> Klinisch – neurologische Untersuchung	69
> Evaluation der Bildmorphologie	69
> quantitative Daten und statistische Auswertung	74
Diskussion	81
Zusammenfassung	95
Tabellen	96
Literaturverzeichnis	107
Lebenslauf	111
Levensiau	144
Erklärung	145
Danksagung	146

<u>Einleitung</u>

Zerebrale Mikroangiopathien (ZMA) sind nach wie vor ein wichtiges Thema, sowohl was ihre klinische Bedeutung betrifft als auch in Forschung und wissenschaftlicher Diskussion (Ringelstein u. Nabavi 2005, Wardlaw 2005). ZMA liegen einem beträchtlichen Teil der ischämischen Schlaganfälle zugrunde (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004) - zwischen 20 und 50% in westlichen Ländern, Studien in Japan fanden dort den lakunärem Infarkt führend (Tanizaki et al. 2000) - und spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von vaskulär bedingtem kognitiven Abbau und Demenz (Jellinger 2005, Jellinger 2007, Staessen et al. 2007) einschließlich Alzheimer (Fernando et al. 2006, Ringelstein u. Nabavi 2005); ganz allgemein sind sie ein wichtiger Faktor für Entstehung und Schweregrad der Behinderung bei Älteren, was in den modernen Gesellschaften mit ihrer zunehmenden Lebenserwartung und dem steigenden Anteil an alten Menschen von nicht unerheblicher Bedeutung ist (Pantoni et al. 2005, Basile et al. 2006), zumal eine spezifische präventive Therapie bisher nicht gesichert ist (Greenberg 2006). Aber auch bei jungen Menschen spielen ZMA – meist als spezielle und eher seltene Formen – eine gewisse Rolle (Ringelstein u. Knecht 2006).

Die häufigste Form der ZMA ist die degenerative (dZMA). Die pathologischen Charakteristika sowie deren typische Lokalisation und Verteilung und die entsprechenden charakteristischen Erscheinungsformen und Merkmale in der Bildgebung sind seit langem bekannt und beschrieben (s.u.). Aber obwohl die Aufklärung von Pathogenese und pathophysiologischen Grundlagen der dZMA ebenso wie der Hauptrisikofaktoren als weit fortgeschritten gelten kann, bleiben immer noch offene Fragen und die exakten Pathomechanismen von Entstehung und Entwicklung der dZMA sind nach wie vor Gegenstand der Diskussion (siehe z. B. Bowler 2003, Fernando et al. 2006, Jellinger 2007, Munoz 2006, Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004, Wardlaw 2005), insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung zielgenauer Therapien (Grau et al. 2001, Ringelstein u. Nabavi 2005).

Als vielversprechender Ansatz zur weiteren Aufklärung gilt die Erforschung *genetisch* bedingter Formen der zerebralen Mikroangiopathie (gZMA). Neben den Hinweisen, dass auch beim Schlaganfall multiple genetische Faktoren eine Rolle spielen (Markus 2004), ist dabei vor allem die Überlegung maßgebend, dass monogenetisch bedingte gZMA quasi als Modelle dienen können, an denen sich dem genetischen Defekt entsprechende pathophysiologische Kausalbausteine gezielt erforschen lassen, die möglicherweise auch bei dZMA von Bedeutung sind (Schmidt et al. 2002, Bowler 2003, Razvi u. Bone 2006, Dichgans u. Hegele 2007).

Als bekannteste Form der gZMA kann wohl CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) gelten, die seit ihrer Erstbeschreibung anfangs der 1990er Jahre (Tournier-Lasserve et al. 1991) Gegenstand intensiver Forschung ist. (s.u.) Seitdem wurden weitere gZMA beschrieben wie die ausschließlich in Japan vorkommende ,cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical leukoencephalopathy' infarcts and (CARASIL) und die ,hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and strokes' (HERNS) (Razvi u. Bone 2006). In jüngster Zeit wurde über neue, von CADASIL und anderen bisher bekannten gZMA verschiedene Typen von gZMA berichtet, so in einer portugiesischen Familie (Verreault et al. 2006), in einer schwedischen Familie (Low et al. 2007) und in Japan (Hirabayashi et al. 2008).

2004 beschrieben Hagel et al. subkortikale angiopathische eine Enzephalopathie mit autosomal dominantem Erbgang, die sich in wesentlichen Merkmalen von CADASIL unterscheidet (Hagel et al. 2004). Die im Rahmen der weiteren Erforschung dieser neuen Form von dZMA (im folgenden als NON _ CADASIL _ ZMA, kurz NC bezeichnet) durchgeführten kernspintomographischen Untersuchungen, die Beschreibung und differentialdiagnostische Bewertung der bildmorphologischen Ergebnisse und Besonderheiten sowie der weiteren Analyse mittels quantitativer kernspintomographischer Parameter sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

degenerative zerebrale Mikroangiopathien – Übersicht

Mit dem Terminus ,zerebrale Mikroangiopathien' werden Erkrankungen bezeichnet, bei denen es zu charakteristischen pathologischen Veränderungen im Hirngewebe kommt, die wiederum als Folge von pathologischen Veränderungen eines bestimmten Typs von kleinen Hirnarterien aufgefasst werden.

ZMA sind eine heterogene Krankheitsgruppe für die es keine trennscharfe nosologische Systematik gibt. Zu den ZMA im engeren Sinne kommen Formen die auch andere Organe betreffen (z.B. HERNS = hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke), bei denen auch größere Gefäße einbezogen sind (z.B. CAA = zerebrale Amyloidangiopathien), oder bei denen der Gefäßbefall nur *ein* Aspekt des pathophysiologschen Geschehens darstellt (mitochondriale Enzephalomyopathien, z.B. MELAS = mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) (siehe die Übersichten z.B. bei Ringelstein u. Nabavi 2005, Razvi u. Bone 2006).

Dennoch lassen sich diese Erkrankungen sinnvoll in zwei Hauptgruppen einteilen (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004):

1. die erworbenen ZMA, die 90% der Fälle ausmachen, wobei die degenerativen von den vaskulitisch (entzündlich) bedingten Formen abzugrenzen sind;

2. die genetisch bedingten hereditären gZMA, die im wesentlichen die im obigen Sinne inhomogenere Gruppe darstellen.

Betroffen ist in jedem Fall ein bestimmter Typ kleiner arterieller Hirngefäße. Durch deren spezielle Anatomie, ihre Größe, Form und Verlauf sowie durch die Reichweite und Charakteristik ihrer Gewebsversorgung wirken sich Läsionen dieser Gefäße in einer typischen Verteilung der resultierenden Schädigung des abhängigen Hirnparenchyms aus, deren Hauptmerkmal die subkortikale Lage ist (dieses Läsionsmuster wird bei denjenigen der obigen Krankheitsformen mit weitergehender pathophysiologischer Grundlage entsprechend ,überschritten').

Die "klassische" degenerative ZMA manifestiert sich klinisch-radiologisch in vierfacher Weise (Uhlenbrock u. Forsting 2007). Die Kardinalmerkmale sind lakunäre Läsionen und Leukoaraiose, die jeweils als alleinige Befunde oder

gemeinsam auftreten können; daneben entwickelt ein Teil der Patienten zusätzlich Blutungen, die im "klassischen" Fall als tiefe intrazerebrale Blutungen (DICH = deep intracerebral hemorrhages) "in loco typico" und damit in den gleichen Hirngebieten liegen, in denen auch die lakunären Infarkte auftreten (Labovitz et al. 2007).

> Lakunen und lakunäre Infarkte

Mit dem Begriff der Lakune (von lateinisch ,lacuna' für Loch, Grube, Lache, Tümpel) werden umschriebene, mehr oder weniger regelmäßige Bezirke bezeichnet, in denen das normale Hirngewebe fehlt und durch anderes Material ersetzt ist. Neuropathologisch bzw. histologisch werden z.Z. vier verschiedene Typen von Lakunen unterschieden. Die grundlegende Einteilung wurde 1984 vorgeschlagen und umfasst drei Haupttypen (Poirier u. Derouesne 1984).

Typ 1 Lakunen weisen die histologischen Zeichen ischämischer Nekrosen auf und werden als alte Infarkte aufgefasst. Sie finden sich typischerweise im Pons, in den Basalganglien und im Thalamus, in der inneren Kapsel sowie in der weißen Substanz des peri- und supraventrikulären subkortikalen Marklagers (von manchen Autoren wurde vorgeschlagen für die histologisch beschreibende Definition die allgemeine Bezeichnung ,subkortikaler Infarkt' zu wählen und den Begriff des lakunären Infarktes nur in Verbindung mit dem pathogenetischen Konzept einer lokalen ZMA zu verwenden, Bogousslavsky 1992, Lammie u. Wardlaw 1999).

1998 beschrieben Lammie et al. eine weitere Form von Lakune, die sie als Variante des ersten Typs, als Typ 1b, bezeichnteten, der sog. ,inkomplette lakunäre Infarkt' (Lammie et al. 1998). Die histologischen Merkmale decken sich weitgehend mit den schon früher beschriebenen Merkmalen inkompletter Infarkte (Lassen 1982; Garcia et al. 1996). Alle von Lammie 1998 beschriebenen 1b Lakunen befanden sich in Bereich der tiefen grauen Substanz / Basalganglien. Besonders interessant sind Typ1b Lakunen aber unter dem Gesichtspunkt eines pathophysiologischen Zusammenhanges mit der diffusen Schädigung der weißen Substanz (ischämische

Leukenzephalopathie bzw. Leukoaraiose) für die oft die gleiche Genese einer chronischen Ischämie postuliert wird (s.u.).

Typ 2 Lakunen stellen Residuen kleiner Blutungen infolge Gefäßnekrosen bzw. –rupturen dar; in seltenen Fällen entsprechen sie möglicherweise auch hämorrhagischen Mikroinfarkten (Lammie 2002).

Die Typ 3 Lakune (mit vier Varianten) stellt eine Erweiterung der perivaskulären Räume (enlarged perivaskular spaces, EPVS) dar, ohne oder mit nur sehr geringer Gewebsschädigung (das umgebende Hirnparenchym wirkt mehr komprimiert als geschädigt). Für ihre Entstehung werden verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen in Erwägung gezogen z. B. gestörte Gefäßpermeabilität, mechanischer Stress durch pulsierende Arteriolen, perivaskuläre entzündliche Prozesse u.a.. Als erweiterte Virchow-Robin-Räume sind diese EPSV v.a. bei jüngeren Menschen aber auch als ,normale' Alterszeichen per se ohne Krankheitswert (Barkhof u. Scheltens 2002, Marnet et al. 2007); in den letzten Jahren sind sie jedoch im Zusammenhang mit dZMA als Indikatoren der Erkrankung (und u.a. als differentialdiagnostisches Marker zur Unterscheidung vaskuläre bedingter Demenz von anderen Demenzformen, Patankar et al. 2005) stärker in den Focus des Interesses gerückt (Bokura et al. 1998, Rouhl et al. 2008). Das gehäuftem Auftreten von eher kleinen Typ 3 Lakunen wird auch als sog. ,état criblé' oder ,status cribrosus' bezeichnet (Barkhof u. Scheltens 2002, Román 2002) und als Ausdruck einer fokalen perivaskulären Hirnatrophie aufgefasst (Jellinger 2007) über deren Genese damit noch nichts gesagt ist. Davon abzugrenzen ist der "status lacunaris", der sich auf das gehäufte Auftreten von Typ 1 Lakunen bezieht, eine Unterscheidung, die bei der Erforschung beider Phänomene nicht immer genau eingehalten wurde (Poirier u. Derouesne 1985), wobei neuere Hypothesen auch die Möglichkeit postulieren, dass beide Befunde Manifestationen desselben Grundphänomens sein könnten (Rouhl et al. 2008).

Eine spezielle Form lakunärer Läsionen bei CADASIL-Patienten wurde erstmals 2002 beschrieben, deren histologisches Bild in Bezug auf pathophysiologsche Zusammenhänge interessant ist, weil es die These einer gestörten Blut-Hirn-Schranke als pathogenetischem Faktor (s.u.) stützt (van den Boom et al. 2002).

Im Rahmen der dZMA primär von Bedeutung sind die Lakunen Typ 1a und 1b als Manifestationen eines hypoxisch – ischämischen Geschehens, welches seine Ursache in pathologischen Veränderungen der kleinen arteriellen Gefäße des Gehirns hat (von einigen Autoren wird der lakunäre Infarkt begrifflich fest mit dieser Genese verbunden (Lammie u. Wardlaw 1999), vgl oben).

Daneben sind, vor allem seit sie mittels Kernspintomographie bzw. T2* – gewichteten Sequenzen gut zu detektieren, Typ 2 Lakunen (auch Mikroblutungen genannt) von besonderer Bedeutung, sowohl weil ihre Existenz neben dem ischämische lakunären Infarkt als "Ergebnisvariante' des gleichen zugrunde liegenden vaskulären pathologischen Prozesses gut in das theoretische Modell von dZMA passt (vgl. unten) (Sutherland u. Aue 2006), aber auch und vor allem wegen ihrer prognostischen Bedeutung (vgl. unten) (Alemany et al. 2006).

Spätestens seit den Arbeiten von C.M. Fisher in den 1960er und -70er Jahren ist die Auffassung lakunärer Läsionen als Residuen ischämischer Infarkte, die aus der kritischen Verengung bzw. dem Verschluß einer langen penetrierenden Arterie resultieren, etabliert (z.B. Fisher 1965, Fisher 1969). Die Basis seiner Erkenntnisse bildeten autoptische Befunde an 18 Gehirnen, bei denen er einen topographischen' Zusammenhang zwischen lakunären Infarkten (alle im Bereich der Basalganglien gelegen) und typischen Gefäßläsionen gefunden hatte (Fisher 1969), ein Nachweis der postmortal-neuropathologisch nur unter großen Schwierigkeiten zu führen ist (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004). Die auf Fisher zurückgehende ,Lakunarhypothese' umfaßt einen histopathologischen, pathophysiologischen und klinischen Erklärungskomplex, der neben der Infarktursache auch die Beschreibung der histopathologischen Veränderungen an den Gefäßen sowie die Zuordnung zu typischen klinischen Syndromen beinhaltet.

Definitionsgemäß sind lakunäre Syndrome durch die Abwesenheit jeglicher kortikaler Fokalsymptome gekennzeichnet, was sich durch die ,streng' subkortikale Lage der Läsionen erklärt (s.u.) (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004). Das lakunare Syndrom ist aber nicht spezifisch und muß keineswegs

immer (in 10 – 20 %) durch einen lakunären Infarkt verursacht sein (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004, Arboix u. Vilalta 2004). Klinisch weiterhin von Bedeutung ist die relativ gute (zumindest Kurzzeit-) Prognose der Patienten mit einem lakunären Infarkt (Landi et al. 1992, Grau et al. 2001, Seifert et al. 2005, Arboix et al. 2007), wobei der Grund hierfür nicht überzeugend geklärt ist (Grau et al. 2001); als mögliche Erklärung gelten die größere Prävalenz von akut therapeutischen Nebenwirkungen (Grau et al. 2001) und von "aktiven" Thrombemboliequellen bei nicht – lakunären Infarkten (was diese Ursache für lakunäre Infarkte damit nicht ausschließt oder unwahrscheinlich macht). Im weiteren Verlauf gleichen sich Outcome und Rezidivrate von lakunären und nichtlakunären Infarkten an (Jackson u. Sudlow 2005b, Arboix et al. 2007). In diesem Zusammenhang ist auch wichtig, dass in der Bildgebung häufig lakunäre Läsionen gefunden werden, die aber klinisch asymptomatisch geblieben sind (O'Sullivan et al. 2003), was als Stütze für die These ätiologisch unterschiedlicher lakunärer Entitäten angesehen wird (s.u.) (Boiten et al. 1993, de Jong et al. 2002). Andererseits gibt es Studien, die für ,stille' lakunäre Infarkte ein höheres Risiko, einen klinisch manifesten Schlaganfall (sowohl ischämisch als auch hämorhagisch) zu erleiden, feststellten (Kobayashi et al. 1997), in denen insbesondere lakunäre Infarkte mit dem Voranschreiten motorischer Defizite nach Schlaganfall assoziiert sind (Steinke u. Ley 2002), und in denen rezidivierende lakunäre Infarkte mit einem erheblich schwereren klinischen Bild, insbesondere mit Demenz, einhergehen (Arboix et al. 2007). Das klinische Bild ist also durchaus vielfältig (und die Studienlage uneinheitlich). Mit dem Aufkommen der Schnittbilddiagnostik wurden diagnostische Validität und Reliabilität der primär klinisch – neurologisch definierten lakunären Syndrome anhand der Bildgebungsbefunde überprüft, zunächst mittels der Computertomographie (CT) und gutem Ergebnis für die klinischen Tests (Boiten u. Lodder 1991); klinische und radiologische Parameter flossen in neue Schlaganfall-Klassifikationen ein, z.B. TOAST (Adams et al. 1993). Die zunehmende Verbreitung und Verfügbarkeit der Kernspintomographie / Magnetresonanztomographie (MRT) hat dieses Bild relativiert und die

Diskussion über lakunäre Entitäten und ihre Pathogenese entschieden belebt (Gerraty et al. 2002).

Grundsätzlich können lakunäre Infarkte (sofern sie als man histomorphologische Befunde ohne strenge definitorische Bindung an eine bestimmte Genese auffasst, vgl. oben) aus allen Ursachen entstehen, die zu einer Unterbrechung der Blutzufuhr in einem typischen Gefäß führen (jede Embolie aus cardialer oder makroangiopathischer Quelle, primäre Thrombosen aufgrund von Störungen im Gerinnungssystem selbst, Aneurysmen und Dissektionen, entzündliche Prozesse etc.; Pullicino 1993, Arboix u. Vilalta 2004). Dies vorausgesetzt gibt ist es nach wie vor unterschiedliche pathogenetische Theorien für den Ursprung lakunärer Infarkte sofern sie im Rahmen von dZMA auftreten. Zwei Fragen stehen dabei im Mittelpunkt der Debatte.

1. Welcher Art sind die Schädigungen an den Gefäßen und was sind die Ursachen dafür?

2. Wie groß ist überhaupt der Anteil eines wie auch immer gearteten lokalen Gefäßprozesses im Vergleich zu anderen, insbesondere embolischen Ursache?

Bereits Fisher berichtete über zwei verschiedene Formen von pathologischen Veränderungen an den Gefäßen: Lipohyalinose und Microartheromatose (Fisher 1982). Das Konzept einer atheromatösen Erkrankung der kleinen arteriellen Äste (mit einer Einteilung der Läsionen nach ihrer Lage: – im Hauptgefäß mit Verlegung des Abganges, – im Hauptgefäß und in den Abgangsbereich des Filialgefäßes hineinreichend, – direkt im Abgangsbereich des Filialgefäßes selbst) als Ursache für lakunäre Infarkte (Caplan 1989) verbindet radiologische mit klinisch – epidemiologischen Befunden. Demnach sind lakunäre Infarkte die auf Lipohyalinose zurückgehen eher klein (< 1cm) und asymptomatisch, dafür aber multipel auftretend und mit Leukoaraiose verbunden; sie sind stärker mit arterieller Hypertension assoziiert und die Prognose der Patienten, die ihren ersten *symptomatischen* Schlaganfall erleiden, ist schlechter (de Jong et al. 2002). Der einzeln auftretende aber dafür symptomatische lakunäre Infarkt, für den die gegenteiligen Merkmale gelten, ist

demnach durch eine atheromatöse Läsion verursacht. Gestützt wird dies durch Studien, die eine Korrelation mit Hypercholesterinämie (Labovitz et al. 2007), wie sie auch für die Atheromatose im allgemeinen typisch ist (Riede et al. 2004), bzw. mit einem makroangiopathischen Risikoprofil (Khan et al. 2007) gefunden haben.

Allerdings ist der Schluß von klinischen Befunden auf die ätiologische Basis nicht unkritisch, wie verschiedene Untersuchungen zeigen. Die Ubernahme klinischer und epidemiologischer Befunde in die Definition und Klassifizierung verschiedener Schlaganfallentitäten kann möglicherweise zu einem systematischen Studienbias führen; so ist z.B. Bluthochdruck in denjenigen Studien überproportional häufig mit lakunären Infarkten assoziiert, in denen artierelle Hypertension auch als Kriterium für die diagnostische Einordnung zugrunde lag, während in risikofaktorfreien Klassifikationen nur ein marginaler Unterschied zwischen lakunären und nicht – lakunären Infarkten bezüglich der Assoziation mit Hochdruck gefunden wurde (Jackson u. Sudlow 2005a). Dies passt zu der schon länger bekannten Tatsache, dass auch ein beträchtlicher Anteil von Patienten ohne Hochdruck in der Anamnese (zwischen 15% und 30%) lakunäre Infarkte haben, Hochdruck also ein wichtiger aber kein spezifischer Risikofaktor für lakunäre Infarkte ist (Lammie et al. 1997, Arboix et al. 2003).

Ein weiteres strittiges Thema ist die Bedeutung embolischer Ursachen für die Entstehung lakunärer Infarkte. Pathologisch – autopsiebasierte Studien (eher selten) zeigen ein durchaus heterogenes pathologisches und pathogenetisches Bild bei subkortikalen Infarkten und betonen den Anteil an cardial – embolischen und makroangiopathischen (einschl. hämodynamischen) Ursachen (Lammie u. Wardlaw 1999). Andere Untersuchungen z.B. von Patienten mit Karotisstenosen und lakunären Infarkten konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Makroangiopathie und lakunären Läsionen herstellen (Mead et al. 2002).

Auch hier hat die Kernspintomographie bzw. die Möglichkeiten der Diffusionswichtung mit ihrem Potenzial zur zeitgleichen Detektion von Ischämien und Infarkten der Forschung neuen Auftrieb gegeben. So wurden

häufig bei Patienten, die klinisch ein lakunäres Syndrom boten, Läsionsmuster gefunden, die eher auf eine embolische Genese hindeuten (mit mehr als einer singulären Läsion oder multiplen Infarkten in verschiedenen Gefäßprovinzen) (Wessels et al. 2005), auch wenn die Diffusionswichtung als alleiniges Mittel manchmal unzureichend sein mag und der Ergänzung durch komplementäre Untersuchungstechniken wie MR – Perfusion bedarf (Kang et al. 2003). Andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass auch multiple subcortikale / lakunäre Infarkte eher auf einen diffusen intrinsischen microvasculären Prozess zurückzuführen sind (Chowdhury et al. 2004, Moody et al. 2004); besonders wichtig ist in diesem Zusammenhang die Korrelation mit Leukoaraiose bzw. ischämischer Leukoencephalopathie, für die (ähnlich wie für die Typ1b Lakunen) ein pathogenetischer Zusammenhang (wenn auch mit einem anderen Läsionsmuster) vermutet wird (Hénon et al. 2003, Inzitari 2003, Streifler et al. 2003; Fu et al. 2005). Und nicht zuletzt scheint es, daß lakunäre Infarkte eher lakunäre Rezidive als andere Schlaganfallarten nach sich ziehen, was als Stütze für die These einer spezifischen Pathologie der kleinen Arterien Sudlow angesehen werden kann (Jackson u. 2005b). Für die pathophysiologischen Grundlagen einer solchen Erkrankung besteht dabei weiter Klärungsbedarf.

Zusammenfassend läßt sich sagen: lakunäre Infarkte, im ,neutralen' Sinne als subkortikal gelegene Infarkte aufgefasst, können verschiedene Ätiologien haben; neben der embolischen Genese stehen lokale Gefäßprozesse, zerebrale Mikroangiopathien im weiteren Sinne, im Vordergrund, die ebenfalls verschiedene Pathogenesen aufweisen und deren jeweilige klinische Relevanz noch nicht vollständig geklärt ist.

> Die Anatomie der kleinen Gefäße

Die typische räumliche Verteilung der Läsionen bei der dZMA – einerseits die Begrenzung auf den Hirnstamm (mit Schwerpunkt Pons), das Zwischenhirn bzw. den Thalamus, die Basalganglien (auch als tiefe graue Substanz des Telencephalon bezeichnet), die zwischen letzteren liegenden Faserbahnen der capsula interna, sowie das auch als Marklager bezeichnete Gebiet der weißen Substanz (mit dem supraventrikulär gelegenen ,Kernbereich' des centrum semiovale), andererseits die Aussparung der unmittelbar subkortikal gelegenen U-Fasern, von capsula externa und capsula extrema sowie des corpus callosum – erklärt sich aus der speziellen Anatomie der Blutversorgung dieser Bereiche. Sie erfolgt durch sogenannte ,penetrierende' oder ,Perforansarterien', die durch ein auffälliges Verhältnis von Durchmesser (zwischen 40 und 800 µm) zu Länge (ca. 2 bis 5 cm) gekennzeichnet sind und oftmals annähernd rechtwinkelig vom Parentalgefäß abgehen und in das Hirngewebe eindringen. Die Versorgung von Hirnstamm / Pons erfolgt hauptsächlich aus der A. basilaris über die Rami ad Pontem (bzw. aus cerebellären Arterien), wobei drei Hauptversorgungsgebiete unterschieden werden (die anteriore Arteriengruppe mit der Unterteilung in anteromedial und -lateral, eine laterale und eine posteriore Arteriengruppe), die je nach der Höhe / Ebene des Hirnstammes in unterschiedlichem Maße zur Versorgung beitragen (Tatu et al. 1996). Das zentrale Versorgungsgebiet des Telencephalon (so werden Thalamus, Basalganglien und weiße Substanz bis ungefähr zur Höhe des Daches der Seitenventrikel zusammengefasst) teilen sich alle großen basalen Hirnarterien (Kretschmann u. Weinrich 2003, Schünke et al. 2004), die entsprechenden Arterien heißen auch ,tiefe' oder ,lenticulostriatäre' Perforansarterien, während der verbleibende Teil des Marklagers einschießlich centrum semiovale von sog. ,medullären' Ästen versorgt wird, die vom oberflächlichen pialen Gefäßbaum der A. cerebri media abgehen (Bogousslavsky u. Regli 1992). Diese medullären Perforatoren messen ca. 100 – 200 µm im Durchmessser und ziehen fast ohne Lumenverringerung bis in die Region der Seitenventrikel (Pantoni u. Garcia 1997).

Neben den morphologischen Merkmalen der Perforatoren liegt ihre wichtigste Besonderheit in der Art der Blutversorgung des von ihnen abhängigen Gewebes: sie sind nämlich Endarterien, d.h. die alleinigen Versorger eines bestimmten Gebietes, die zudem in ihrem Endstromgebiet kaum Verbindungen, Anastomosen oder Kollateralia, mit benachbarten bzw. angrenzenden Gebieten bilden (Moody et al. 1990). In ähnlicher Weise können die zentralen Anteile des Pons als eine solche Grenzzone aufgefasst werden (Kwa et al. 1997). Auch die medullären Perforatoren verzweigen sich nicht, sondern geben kurze Verteilungsäste ab, die ein zylindrisch geformtes Gewebsgebiet versorgen (Pantoni u. Garcia 1997). Medulläre und tiefe Peforatoren bilden in der tiefsten Zone des Zentrum semiovale bzw. in den periventrikulären Regionen eine Perfusionsgrenzzone (Moody et al. 1990). Diese gilt als besonders gefährdet durch Druck- bzw. Perfusionsschwankungen (O'Sullivan et al. 2002) (die lange postulierte besondere ventrikulofugale Perfusion konnte als methodisches Artefakt ausgeschlossen werden, Mayer u. Kier 1991). Der Ausfall einer Perforansarterie bedeutet den Untergang des von ihr abhängigen Hirngebietes, da keine Ersatzperfusion ,einspringen' kann. Hingegen werden die unmittelbar subkortikal gelegenen Bereiche der weißen Substanz (die sog. U-Fasern, Assoziationsfasern die unmittelbar benachbarte Rindenbezierke miteinander verbinden) durch das piale Gefäßnetzwerk an der Hirnoberfläche versorgt, ein Versorgungstyp der auch bei capsula externa und capsula extrema sowie beim corpus callosum eine Rolle spielt. Die Gefäße des Balkens sind darüber hinaus kürzer (<8mm) und mit geringerem Innenlumen (<100µm und damit formal Arteriolen), was einerseits mit einer geringeren Vulnerabilität für Atherosklerose Dissektion verbunden sein soll, und wodurch andererseits, in und pathophysiologischer Hinsicht, die perfusionsmindernden Auswirkungen eines Blutdruckabfalls bzw. von Druckschwankungen nicht so ausgeprägt zum Tragen kommen wie auf einer langen Gefäßstrecke (Moody et al. 1988).

Demgegenüber führt der Ausfall eines typischen Perforansgefäßes oder seiner distalen Zweige, der präkapillären Arteriolen, infolge des Mangels bzw. der insuffizienten Ausbildung von Anastomosen zur ischämischen Nekrose in einem ebenso typischen Gewebsareal, zum lakunären Infarkt, dessen Größe demnach zwar je nach der Lage der Läsion schwankt, dessen so beschriebener prinzipieller Entstehungsmechanismus aber auch durch moderne Studien gestützt wird (Hervé et al. 2005, Feekes et al. 2005, Feekes u. Cassell 2006). Eine embolische Genese als nicht – lokale und nicht – gefäßspezifische die Ursache bleibt nach einmal ausgenommen, Frage den Gefäßveränderungen, die zu diesem Perfusionsausfall führen.

> Die Läsionen der kleinen Gefäße

Der Begriff Arteriosklerose beschreibt primär nicht entzündliche Arterienerkrankungen, "... bei denen als gemeinsames Reaktionsmuster ein fibröser Umbau zu einer Verdickung, Verhärtung und einem Elastizitätsverlust der Gefäßwand führt." (vgl. hier und im folgenden Riede et al. 2004, S.422 ff.). Ohne an dieser Stelle auf die Systematik näher einzugehen seien als zwei Hauptgruppen der arteriosklerotischen Arterienveränderungen die Atherosklerose und die einem pathogenetischer hypertone (d.h. in Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck stehende) Arteriopathie mit Arteriolosklerose und Arteriolonekrose genannt.

Die Atherosklerose betrifft v.a. die größeren und mittelgroßen Arterien. Sie ist gekennzeichnet durch eine progressive fokale Lipidanhäufung in der Gefäßwand (Namensteil ,Atherom'), die in Zusammenhang steht mit einer chronischen Entzündungsreaktion und verbunden ist mit einer diffusen Vermehrung von Kollagenfasern (Namensteil ,Sklerose'). Die charakteristische Läsion ist die (verschiedene Entwicklungsstadien durchlaufende) atheromatöse Plaque und die klinische Manifestation (z.B. als Angina Pectoris und Herzinfarkt bei Lokalisation in den Herzkranzgefäßen oder als TIA und ischämischer Schlaganfall bei Lokalisation in den hirnversorgenden Gefäßen) ist einerseits durch die progressive Lumeneinengung hervorgerufen, und wird andererseits bestimmt durch die Dynamik sekundärer thrombotischer Prozesse an der Oberfläche der Läsion, v.a. bei der sog ,instabilen Plaque'.

Die hypertone Arteriopathie als eine Form der nicht – atheromatösen Arteriosklerose manifestiert sich in den kleineren Arterien als Intima - Media-Fibrosklerose und in den Arteriolen (Arterien mit nur einer Mediamyozytenschicht) als Gefäßwandhyalinose und fibrinoide Gefäßwandnekrose. Als Auslöser gilt primär ein chronisch erhöhter Blutdruck. Um dem erhöhten Druck standzuhalten reagiert die Arteriengefäßwand intravasalen mit Anpassungsprozessen im Sinne einer Strukturverstärkung, die zu einer führen den Arteriolen Fibrosierung (Sklerose). In kommen diese Adaptionsmechanismen nicht zum Tragen, es überwiegen degenerative Prozesse. Hyalinose als zunächst deskriptiver histologischer Begriff, der

Gewebsveränderungen bezeichnet, die sich in charakteristischer Weise eosinophil anfärben lassen (Böcker et al. 1997), entsteht durch die Lockerung des Gefäßwandgefüges sowie durch Ausdünnung der Gefäßwand durch Apoptosen v.a. der Mediamyozyten und Einlagerung hyalinen Materials (Lipide, Mucopolysaccharide, Komplementfaktoren u.a.). Bei zunehmendem Zelluntergang imponiert dies zusammen mit der Durchtränkung der Gefäßwand mit Fibrin als sog. ,fibrinoide Nekrose'. Diese Form der Arteriolenerkrankung ist aber nicht identisch mit der durch Fisher beschriebenen Läsionsform der ,Lipohyalinose' und ,fibrinoiden Nekrose', die er an den Perforansarterien im Gehirn in Assoziation mit lakunären Infarkten gefunden hatte (Fisher 1969).

Nach dem heutigen Stand werden 3 Arten von Läsionen an den kleinen Hirngefäße unterschieden 1. Lipohyalinose, 2. Atherosklerose und 3. Arteriolosklerose (Lammie 2002).

Mit Lipohyalinose wird eine Gefäßläsion bezeichnet, die gekennzeichnet ist durch einen fokalen Verlust der normalen Gefäßwandarchitektur, Fisher sprach von segmental arterial disorganisation' (Fisher 1969), auch bezeichnet als complex small vessel disease' in Abgrenzung zur Arteriolosklerose. Sie ist gekennzeichnet durch kollagene Sklerose und Schaumzellakkumulation in der Gefäßwand, begleitet von aneurysmaler Erweiterung und erythrozytärem Extravasat. Diese Läsion betrifft die kleineren perforierenden Arterien (Durchmesser ca. 40 - 300 µm) und gilt als das ,verheilte' Stadium der Schädigung. Die (selten gefundene) akute Form dieser Läsion ist gekennzeichnet durch eine fokale nicht-entzündliche fibrinoide Gefäßwandnekrose und die Ruptur des Gefäßes an dieser Stelle gilt als Ursache für die hypertensive primäre intrazerebrale Blutung (PICH). Die oft zusammen genannten Begriffe "Lipohyalinose' und "fibrinoide Nekrose' bezeichnen also unterschiedliche Stadien desselben Prozesses.

Atheromatöse plaques werden überwiegend an bzw. assoziiert mit den größeren der perforierenden Arterien (Durchmesser 200 – 800 μ m) gefunden. Unterschieden werden sie je nach Lage (s.o., Caplan 1989). Interessant im Rahmen der dZMA sind in erster Linie die Microatherome *in* den Arterien. Die Läsionen gleichen histopathologisch den analogen Läsionen an den großen

Gefäßen, aber ihre spezielle pathophysiologische Dynamik ist noch wenig untersucht. Eine selten gefundene Sonderform stellen Läsionen dar, die durch eine subintimale Schaumzellakkumulation (im Unterschied zur intramuralen bei Lipohyalinose) gekennzeichnet sind; in den großen Gefäßen als ,fatty streaks' bekannt und für sich gesehen noch eher harmlos, führen sie in den kleinlumigen Hirngefäßen zum Verschluß (Lammie 2002).

Arteriolosklerose ist gekennzeichnet durch eine konzentrische hyaline Wandverdickung. In Abgrenzung zu Fishers Lipohyalinose wird sie auch als simple small vessel disease' bezeichnet. Mit Fortschreiten der Veränderungen wandelt sich das Gefäß langstreckig (und nicht nur fokal / segmental) in einen hyalinen, zunehmend elongiert und gewunden verlaufenden Schlauch, der allerdings nur mäßig stenosiert erscheint (Lammie 2002); das ultrastrukturelle Korrelat der Wandverdickung wurde als überwiegend kollagene Fibrose in und um die Basalmembran und im Bereich der glatten Muskelzellen, z.T. begleitet von einer astrozytären Reaktion, identifiziert (Farkas et al. 2006). Diese Läsion betrifft primär die *medullären* (im Gegensatz zu den tiefen lenticulostriatären) Perforansarterien und scheint (in unterschiedlichem Ausmaß) ein typische Merkmal des alternden Gehirns zu sein (Furuta et al. 1991); sie steht in Assoziation mit diffusen Veränderungen der weißen Substanz bzw. Leukoaraiose (Pantoni u. Garcia 1997, Pantoni 2002), aber auch mit lakunären Infarkten in diesem Bereich (Dozono et al. 1991), z.T. auch mit sog ,stillen' (also asymptomatischen) lakunären Infarkten (Rouhl et al. 2008). Es gibt auch pathologische Studien, die in allen Hirnbereichen überwiegend die konzentrische hyaline Sklerose als Läsionsform gefunden haben und nur gelegentlich Lipohyalinose und fibrinoide Nekrose, und die deshalb die Arteriolosklerose als Hauptform der dZMA betrachten (Dozono et al. 1991, Lammie et al. 1997).

Anmerkung: Furuta et al. 1991 und Farkas et al. 2006 haben nur medulläre Gefäße des Marklagers untersucht; auch Dozono et al. 1991 beziehen ihre Studie zwar auf das Vorkommen von Lakunen im Bereich der Basalganglien / der tiefen grauen Substanz, beschreiben aber Gefäßuntersuchunge und –

befunde nur für die Marklagerarterien. Lammie et al. 1997 untersuchten Arterien in allen Regionen des Gehirns und fanden das oben zitierte Ergebnis. Auch wenn es generell ein ,Verschwinden' der Lipohyalinose geben sollte (was durch die erwähnte Begrenzung einiger Studien auf medulläre Arterien nicht als bestätigt gelten kann) stellt sich trotzdem die Frage, wie es zu zwei unterschiedlichen Läsionsformen an so ähnlichen Gefäßtypen kommen kann.

Die Bedeutung der verschiedenen Formen der Läsionen an den kleinen penetrierenden Hirnarterien lässt sich z.Z. wie folgt zusammenfassen:

1. Für die Entstehung lakunärer Infarkte vor allem im Bereich der tiefen grauen Substanz scheinen im wesentlichen Lipohyalinose und atheromatösen Läsionen verantwortlich zu sein, wobei die relative Bedeutung beider noch nicht abschließend geklärt ist.

2. Die fibrinoide Nekrose als akute Form der Lipohyalinose gilt als Hauptursache der hypertensiven PICH.

3. Arteriolosklerose scheint in erster Linie mit der diffusen Leukoaraiose verbunden zu sein, aber auch mit lakunären Infarkten im Bereich des Marklagers. Möglicherweise ist sie aber auch die vorherrschende Läsionsform der "modernen" dZMA.

> Leukoaraiose und ischämische Leukencephalopathie

Der Begriff ,Leukoaraiose' (aus dem griechischen ,leuko' für ,weiß' und ,araios' für ,rarefiziert' also ,verringert', ,vermindert') ist rein deskriptiv und wurde 1987 vorgeschlagen zur ,neutralen' Beschreibung (also ohne Implikation einer bestimmten Genese und ohne Verknüpfung mit einer bestimmten Krankheitsentität) von Veränderungen der weißen Hirnsubstanz in der zunehmend verfügbaren Bildgebung, zunächst Computertomographie (CT), dann Kernspitomographie / Magnetresonanztomographie (MRT), um die Flut der M. Binswanger Diagnosen, auch bei asymptomatischen Patienten, einzudämmen (Hachinski et al. 1987, Pantoni u. Garcia 1995).

Leukoaraiose imponiert in der CT als fokale, fleckige oder konfluierend – diffuse hypodense Bereiche des peri – und supraventrikulären Marklagers, einem

Dichteverlust des Gewebes entsprechend, und in der MRT als hyperintense Bereiche in T2-gewichteten und FLAIR Darstellungen, beides spiegelt einen relativ erhöhten Wassergehalt des Gewebes wieder (Ovbiagele u. Saver 2006). Die mit den beiden Bildgebungstechniken dargestellten Leukoaraiosebereiche sind nicht absolut kongruent, was im wesentlichen auf die höhere Sensitivität der MRT, insbesondere für kleine Läsionen, zurückzuführen ist (Pantoni u. Garcia 1997).

Die größte Leukoaraiose-Gruppe bilden die *alters*abhängigen Veränderungen der weißen Substanz (age – related white matter changes, ARWMC), das Alter ist der am stärksten mit Leukoaraiose assoziierte Faktor (Jeerakathil et al. 2004, Pantoni et al. 2005, Farkas et al. 2006). Dies betrifft auch asymptomatische Patienten, sodaß die in der Bildgebung festgestellte Leukoaraiose per se unspezifisch ist und noch keine Krankheitsdiagnose darstellt (Munoz et al. 1993); insbesondere erweiterte Virchow-Robin-Räume und die unmittelbar periventrikulär gelegenen sog. ,rims' and ,caps' gehen mit dem normalen Alterungsprozess einher (Barkhof u. Scheltens 2002).

Wenn sie klinisch manifest wird, ist Leukoaraiose verbunden mit kognitivem Abbau bis zur Demenz, mit Gang – und Haltungsstörungen, Inkontinenz und psychischen Störungen (Pantoni u. Garcia 1995, Pantoni 2002). Außerdem nimmt die Häufigkeit der Leukoaraiose zu bei Patienten mit Risikofaktoren für eine vaskuläre Erkrankung (Jeerakathil et al. 2004), ebenso in Patientengruppen mit *manifester* vaskulär bedingter Erkrankung, z.B. vaskuläre Demenz (Pantoni u. Garcia 1995). Leukoaraiose ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen, in erster Linie für lakunäre Infarkte (was zusätzlich die These einer zumindest sehr ähnlichen Pathogenese beider stützt), aber auch für kortikale und hämorrhagische Schlaganfälle (Hénon et al. 2003, Inzitari 2003, Streifler et al. 2003; Fu et al. 2005).

Als häufigste und am besten studiengestützte pathogenetische Grundlage der degenerativen bzw. altersassoziierten Leukoaraiose gilt daher eine vaskuläre Genese bzw. die Ischämie (daher ,ischämische Leukenzephalopathie'). Daneben gelten als mögliche weitere Ursachen das chronische zerebrale Ödem in engem Zusammenhang mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, die

Störung der Liquorzirkulation (zumindest für den ventrikelnahen Teil der leukoaraiotischen Läsionen), apoptotische Prozesse und genetische Einflüsse (Pantoni u. Garcia 1997, Pantoni 2002). Leukoaraiose als Ausdruck einer Wallerschen Degeneration nach dem Untergang grauer Substanz schien möglich (Leys et al. 1991), ist aber nach neueren Studien zumindest für die ischämische Leukoencephalopathie eher unwahrscheinlich, da die Veränderungen der weißen Substanz auftreten, ohne dass bzw. bevor sich eine Schädigung der Zellkörper nachweisen lässt (Pantoni u. Garcia 1997). Wichtige Differentialdiagnosen zur ischämischen Leukoencephalopathie sind entzündliche und metabolische Leukencephalopathien (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004).

Die vaskuläre Genese wird durch weitere Befunde gestützt. So zeigen Leukoaraioseregionen in histopathologischen Untersuchungen eine verminderte Dichte an afferenten Blutgefäßen, die auch in normal erscheinender Hirnsubstanz vor dem Auftreten anderer Schädigungszeichen nachweisbar und somit eher Ursache denn Folge einer mit vermindertem Metabolismus einhergehenden Schädigung des Gewebes ist (Moody et al. 2004, Brown et al. 2007). Der zerebrale Blutfluß zeigt sich in Patienten mit Leukoaraiose bzw. Zeichen der ZMA gegenüber gesunden Kontrollen (Markus et al. 2000) und in leukoaraiotischen Bezirken gegenüber normal erscheinender Hirnsubstanz (Marstrand et al. 2002) vermindert, die Gefäßreaktivität (Marstrand et al. 2002) und die zerebrale Autoregulation der Durchblutung gestört (Terborg et al. 2000). Außerdem konnte eine Verminderung des zerebralen Blutflusses auch in normal erscheinender weißer Substanz nachgewiesen werden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (O'Sullivan et al. 2002). Die Abnahme des zerebralen Blutflusses über die Zeit zeigte sich assoziiert mit einer Zunahme der Leukoaraiose in den periventrikulären Regionen (ten Dam et al. 2007). Desweiteren gelang in der betroffenen weißen Substanz der Nachweis einer verstärkten Expression typischer hypoxieinduzierter Proteine (Hypoxie-Marker) (Fernando et al. 2006).

Histologisch umfassen diese Leukoaraiosegebiete eine breite Spannweite von diffusen Gewebsveränderungen, die von lokalem Ödem bis zu

Demyelinisierung, Axon- und Oligodendrogliaverlust und reaktiver Astrogliosis unterschiedlichen Grades reichen (Janota et al. 1989, Munoz et al. 1993, Streifler et al. 2003). Verbliebene Axone sind oft strukturell verändert, dünner und fragmentiert. Eine eher milde makrozytäre Reaktion ist gut vereinbar mit einem langsamen degenerativen Prozess und stützt die These der chronischen / rezidivierenden Minderperfusion als Ursache (Englund 2002), ebenso wie der Befund eines vermehrten Vorkommens von apoptotischen Zellen in den Leukoaraioseherden und in deren Randgebieten (Brown et al. 2002). Neben den diffusen Gewebsveränderungen, die in der Bildgebung als punktförmige / fokale, früh – konfluierende und konfluierende Läsionen (Fazekas et al. 1988) imponieren können – eine Einteilung, die pathophysiologische Bedeutung hat insofern diese Läsionsformen als Exponenten verschiedener Schädigungsgrade mit unterschiedlicher Dynamik gelten (Ovbiagele u. Saver 2006) - finden sich die schon beschriebenen fokalen Nekrosen / lakunären Infarkte (Dozono et al. 1991). Fokale Leukoaraioseherde und fokale Nekrosen sind also zu unterscheiden.

Als klinisch bedeutsam gilt das Verhältnis von fokaler Nekrose und der Größe der umgebenden perifokalen Übergangszone bzw. der diffusen Veränderungen: diese könnten (in Anlehnung an das Penumbra – Konzept beim kortikalen Schlaganfall) prinzipell rettbares Gewebe darstellen und somit einen entscheidenden therapeutischen Ansatzpunkt bilden (Englund 2002); andererseits sind diese Regionen am ehesten gefährdet und von weiterer Verschlechterung betroffen, was dazu passt, dass gerade die (in der Bildgebung) (früh-) konfluierenden Läsionen als potentiell progredient und "maligne' gelten (Schmidt et al. 2002, Ovbiagele u. Saver 2006).

Somit stellt sich die Frage, was diese Entwicklung antreibt, die Frage nach den genaueren pathophysiologischen Zusammenhängen.

> Pathophysiologie degenerativer zerebraler Mikroangiopathien

Zwei Fragen stehen dabei nach wie vor im Mittelpunkt der Untersuchungen:1. Wie kommt es zu den pathologischen Veränderungen an den kleinenGefäßen ? Die Feststellung einer Korrelation zwischen Gefäßpathologie und

z.B. Hypertension beantwortet noch nicht die Frage, wie denn eine pathologische Größe wie der erhöhte Blutdruck konkret zur Schädigung des Gefäßes führt.

2. Wie ist die pathophysiologische Verbindung zwischen den Gefäßveränderungen und den Veränderungen im Hirngewebe? Gibt es hier überhaupt ein *konsekutives* Verhältnis, oder sind beide die Folgen derselben Ursache, z.B. Folgen einer chronischen Minderperfusion (Farkas et al. 2006) oder einer Störung der Gefäßwandpermeabilität (Wardlaw et al. 2003) ?

Die Gefäßläsionen

Auffällig ist, dass die Lipohaylinose eher bei kleineren Gefäßen mit einem Lumendurchmesser unter 200µm gefunden wird, während die größeren Gefäße eher von Atheromatose betroffen sind (Fisher 1969). Weiterhin sind die *medullären* Arterien ebenfalls vom kleinen Typ (Pantoni u. Garcia 1997) und zeigen als typische Läsionsform Arteriolosklerose (Furuta et al. 1991, Englund 2002, Farkas et al. 2006), aber pathophysiologische Bedingungen können sich bei unterschiedlichen Gefäßtypen bzw. – größen verschieden auswirken (Baumbach u. Heistad1989).

Arteriolosklerose als typische Läsion der Leukoaraiose wird in enger Assoziation mit Bluthochdruck gesehen. Der Effekt chronischer Hypertension auf die Zusammensetzung der Gefäßwand, das sog. "Remodelling", also die Gewebes strukturelle Veränderung des als Antwort auf einen (patho)physiologischen Stimulus, geht in Tiermodellen in den cerebralen Arteriolen mit einem Umbau der Gefäßwand einher, die sowohl die Dicke erhöht als auch den äußeren Durchmesser vermindert und sowohl Gefäßlumen als auch Gefäßerweiterung einschränkt (Baumbach u. Heistad 1989, Baumbach et al. 2003). Als Initiator dieses Prozesses kommen verschiedene Strukturen in Frage. Eine Möglichkeit stellt die myozytäre Reaktion dar. Die Muskelzellen in der arteriolären Gefäßwand sind im besonderen Maße mit dem Blutdruck verknüpft, da sie die direkten Träger der Hauptaufgabe der Arteriolen sind, Perfusion und Perfusionsdruck in den nachgeschalteten Kapillargebieten zu regulieren und zwar unabhängig von nervaler und endothelialer Kontrolle. Eine

Überbeanspruchung des myozytären Tonus durch chronische Hypertension, die sog. ,forcierte Dilatation', könnte vermittels komplexer Signalkaskaden zur kompensatorischen Wandhypertrophie führen; dieselbe "Endstrecke' wäre möglicherweise auch durch andere (biochemisch – metabolische und / oder genetische) Störungen der myozytären Funktionen induzierbar (Sonoyama et al. 2007). Weitere mögliche Faktoren, die einen Umbau initiieren und / oder forcieren könnten, sind die Integrine (Moleküle die die extrazelluläre Matrix und intrazelluläre Strukturen verbinden, als vaskuläre Druckrezeptoren gelten und über umfangreiche Verbindungen zur Signaltransduktion in den Zellen verfügen) sowie biochemische Parameter wie das sympathisch - adrenerge System, Angiotensin II, NO (Baumbach et al. 2004) und reaktive Sauerstoffderivate (Feihl et al. 2008). Angiotensin II kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da einige seiner Effekte (Gefäßwandremodelling, Beeinträchtigung der NO – abhänigigen Gefäßdilatation und Störung der Blut – Hirnschranke) unabhängig von Blutdruckerhöhungen auftreten (ladecola u. Gorelick 2004). Die Basalmembran ist ebenfalls eine Struktur, deren Veränderung im Rahmen der Hypertension oder deren Dysfunktion weitreichende strukturelle und funktionelle Konsequenzen für die vaskuläre und parenchymatöse Integrität nach sich ziehen könnte (Greenberg 2006).

Viele der Studien zum Remodelling beziehen sich aber erstens nicht direkt auf *cerebrale* Gefäße, und sofern sie zweitens an cerebralen Gefäßen (von Mäusen oder Ratten) durchgeführt werden, handelt es sich um piale Arteriolen und nicht um Perforatoren. Wenn auch eine Übertragung der andernorts beobachteten Prozesse zumindest als Ausgangspunkt durchaus plausibel erscheint, steht der Analogie*nachweis* letztlich noch aus, ebenso wie der genauere Weg, der letztlich von der Remodellierung zur typischen Arteriolo*sklerose* führt.

Erwähnt sei noch die Hypothese, dass auch die Entstehung der Arteriolosklerose eine Auswirkung einer chronischen Minderperfusion sein könnte, da die beobachteten feingeweblichen Veränderungen in experimentellen Modellen damit hervorzurufen In waren. diesem Zusammenhang wird auf eine Korrelation sowohl von Leukoaraiose als auch Arteriolosklerose mit atheromatösen Veränderungen an den großen

hirnversorgenden Arterien verwiesen, sodass es als eine Möglichkeit erscheint, dass makroangiopathische Veränderungen auch unabhängig von embolischen ZMA führen könnten Mechanismen zur durch Veränderung der Perfusionsverhältnisse (Farkas et al. 2006), aber auch durch Abgabe endothelschädigender Faktoren (van Dijk et al. 2005). Letzteres stellt eine Verbindung her zu pathophysiologischen Konzepten, die der Entzündung eine grundlegende Bedeutung für vaskuläre Erkrankungen zumessen und die insbesondere für atheromatöse Läsionen eine Rolle spielen.

Es gibt starke Hinweise, dass das traditionelle Modell der Genese von zwar Atheromatose und ihrer Komplikationen nicht falsch ist. die Pathophysiologie aber entscheidend über Lipidablagerungsvorgänge hinausgeht und als komplexer entzündlicher Prozess vielfältige exogene und endogene (unter anderem auch das Renin – Angiotensin – System (RAS), Brasier et al. 2002, Heenemann et al. 2007) sowie genetisch - hereditäre Einflussfaktoren bindet (Di Napoli u. Papa 2005, Libby u. Ridker 2006). Während für cardiovaskuläre Erkrankungen dieses modifizierte Modell in seiner Bedeutung gut etabliert ist, ist die – möglicherweise – spezielle Dynamik der Atheromatose bei den kleinen Hirngefäßen eher wenig untersucht (Lammie 2002). Während das CRP die anfänglichen Erwartungen an seine Bedeutung im Rahmen der Pathophysiologie der ZMA nicht erfüllt hat, sind andere Parameter (z.B. Interleukin-6 als ein Regulator von Entzündungsreaktionen, welches auch in Verbindung mit dem RAS steht, Brasier et al. 2002) in den Vordergrund getreten, deren Relevanz zu überprüfen bleibt (Fornage et al. 2008).

Die Pathogenese der dritten Gefäßläsion, der Lipohyalinose bzw. fibrinoiden Nekrose ist ebenfalls nicht abschließend geklärt. Soweit es die Assoziation mit Hypertension betrifft, stehen zwei Hypothesen im Vordergrund: erstens die Bluthirnschrankenhypothese und zweitens die Vasospasmushypothese (Lammie 2002). Der Zusammenbruch der Bluthirnschranke in der Folge eines hypertensiv bedingten Versagens der Gefäßautoregulation mit konsekutiver

,forcierter Dilatation' (ähnlich den Vorgängen im Remodellingkonzept, vgl. oben) führt zu Gefäßwandödem und Eindringen von Plasmaproteinen, die eine direkt schädigende Wirkung entfalten.

Bei der Vasospasmushypothese spielen vasokonstriktive Substanzen, und hier insbesondere wieder das Renin – Angiotensin – System, die entscheidende Rolle, insofern als einerseits eine exzessive Vasokonstriktion direkt zu fokalen Nekrosen führen kann, und andererseits die bereits im Zusammenhang mit Arteriolosklerose beschriebenen blutdruckunabhängigen Effekte auch für die Genese der Lipohaylinose angenommen werden (Lammie 2002).

Das Renin Angiotensin System (RAS) steht also in Zusammenhang mit allen drei Arten der Gefäßläsionen, und seine vielfältigen Interaktionen bringen es in allen mit für die dZMA Verbindung relevanten (hypothetischen) Perfusionspathophysiologischen Mechanismen: Blutdruck-, und Gefäßregulation, Gefäßremodelling und -hypertrophie mit Zellwachstum und migration sowie Beeinflussung der extrazellulären Matrix, Beteiligung an inflammatorischen und hämostatischen Prozessen und Beeinflussung der Endothelfunktion einschließlich der Blut-Hirn-Schranke und vielfältiger Signaltransduktionswege; außerdem sind viele dieser Funktionen unabhängig von der Blutdruckregulation bzw. von Bluthochdruck wirksam (Dzau 2001, Brasier et al. 2002, Heenemann et al. 2007).

Die Parenchymläsionen

Der grundsätzliche Mechanismus der Entstehung einer Typ 1a Lakune – Verschluß und / oder kritische Verengung eines vorgeschalteten Gefäßes – wurde bereits dargestellt. Für lakunäre Infarkte, die mit Lipohyalinose und Atheromatose verbunden sind, können sowohl die primäre Gefäßveränderung direkt (Lumeneinengung durch Gefäßwandverdickung) als auch sekundär – thrombotische Prozesse am Ort der Läsion zum Verschluß führen (Fisher 1969) – wenn es denn tatsächlich zum Verschluß kommt, was zumindest als *genereller* Mechanismus durchaus in Zweifel gezogen wird, da auch andere – toxische – Wirkungen zu umschriebenen Nekrosen führen können (vgl. unten) (Wardlaw et al. 2003).

Demgegenüber kommt es im Rahmen der Arteriolosklerose nicht zur kompletten Occlusion, sondern zur (eher mäßigen) Stenosierung, und insofern ist diese Läsion selbst nicht direkt und alleine ursächlich, sondern prädisponiert zum Infarkt, der erst eintritt wenn zusätzliche Faktoren wirksam werden (Dozono et al. 1991, Lammie 2002, Englund 2002). Als ein wichtiger pathogenetischer Faktor in diesem Zusammenhang gilt die gestörte Autoregulation der Hirnperfusion mit verminderter Perfusionsreseve, die einen vorgelagerten Blutdruck - und / oder Perfusionsabfall nicht mehr mit einer adäquaten Anpassung der Gefäßweite beantworten kann (Dozono et al. 1991, Matsushita et al. 1994, Lammie 2002). Ein reduzierter zerebraler Blutfluß und eine erhöhte Blut – Transitzeit konnten nachgewiesen werden (Markus et al. 2000, Marstrand et al. 2002), ebenso eine gestörte Autoregulation (Bakker et al. 1999, Terborg et al. 2000), die darüber hinaus bei Patienten mit subkortikalen Infarkten im Vergleich zu Patienten mit kortikalem / territorialem Schlaganfall signifikant beeinträchtigt scheint (Cupini et al. 2001). Die verminderte Perfusion des Marklagers durch arteriolosklerotisch veränderte Gefäße, deren Kapazität als auch Regulationsfähigkeit eingeschränkt sind, führt zu typisch hypoxischen - kompletten oder inkompletten wie oben beschrieben - Gewebsschädigungen (Farkas et al. 2006).

Hier fügt sich auch der Blutdruck wieder in die pathophysiologische Kette. Ein wesentliches Merkmal der chronischen Hypertension ist die veränderte allem circadiane Rhythmik und eine stark erweiterte vor Blutdruckschwankungsbreite als Ausdruck einer insgesamt gestörten Regulation (Di Napoli u. Papa 2005). Insofern könnte sich die Wirkung chronischer Hypertension nicht nur in morphologischen Veränderungen der Gefäße zeigen (wie auch immer sie zustande kommen mag), sondern auch in einer doppelten Beeinträchtigung der cerebralen Perfusions – Autoregulation: zunächst kommt es zu einer Anhebung des Regulationsniveaus an die Blutdruckverhältnisse. veränderten dann kann in Phasen relativen Blutdruckabfalls dieser unter die (hochregulierte) Untergrenze fallen, bei der

eine Anpassung der Durchblutung noch funktioniert (de Leeuw et al. 2002, van Dijk et al. 2004). So könnten "statisch'-morphologische und "dynamisch'regulatorische Mechanismen zusammenwirken.

Dabei muß es möglicherweise nicht zu einer permanenten chronischen Minderperfusion kommen, auch episodische ,milde' Ischämie könnte ausreichen (Bowler 2003). So kann eine Hypoperfusion zu einem energetischen Defizit in den Zellen führen, bei dem deren unmittelbares Überleben zwar noch gesichert aber entscheidende weitergehende Funktionen (vor ist. allem der Mitochondrien, des Zellkerns und des Zytoskelets) beeinträchtigt sind, was längerfristig zu einer "Akkumulation" des energetischen und funktionellen Defizits führt und schließlich in manifesten strukturellen Mängeln (z.B. unzureichende Myelinbildung, was sich als *ischämische* Demyelinisierung zeigt) und / oder in einen apoptotischen Vorgang mündet; unterschiedliche genetische Voraussetzungen würden unterschiedliche Empfindlichkeit und Kompensationsfähigkeiten bedeuten und damit die unterschiedlichen (Zeit-) Verläufe, die phänotypische Heterogenität bedingen (Szolnoki 2007).

Zwei differenzierende Anmerkungen zu den obigen Auführungen seien hinzugefügt.

Ein verminderter Blutfluß, wie er in Leukoaraiose gefunden wurde, könnte nicht nur als Ursache der Gewebsschädigung verstanden werden, auch die umgekehrte Annahme einer Anpassung an den verminderten Bedarf geschädigten bzw. reduzierten Gewebes ist möglich (O'Sullivan et al. 2002, Wardlaw et al. 2003).

Auch beim Zusammenhang von Leukoaraiose und Blutdruck ist die Umkehrung der 'traditionellen' Sicht möglich. Die Beteiligung des Gehirns an der Steuerung vegetativer Funktionen könnte durch Leukoaraiose beeinträchtigt sein, entweder durch direkte Schädigung relevanter Zentren oder durch Beeinträchtigung der Verbindungen zwischen beteiligten Regionen. So wird z.B. für den insularen Kortex eine besondere Rolle bei der Regulation autonomer Funktionen angenommen und eine Assoziation zwischen subinsularer Leukoaraiose und Hochdruck beschrieben (Goldstein et al. 2005). Eine Interpretation von Hypertension nicht (nur) als Ursache sondern (auch) als Folge einer Erkrankung des Gehirns ist möglich.

Ein pathophysiologischer Komplex, der bei dZMA in vielfältiger Hinsicht sowohl für Gefäß- als auch Parenchymläsionen eine Rolle spielt, betrifft die Veränderung der Gefäßwandpermeabillität, die als altersbegleitendes Phänomen gilt (Lammie et al. 1997), bzw. die Störung der Blut – Hirn Schranke (Wardlaw et al. 2003 und Wardlaw 2005). In Untersuchungen der der biochemischen Zusammensetzung Liquorproteine und immunhistochemischen Analysen von Proteinvorkommen im Hirngewebe bei Patienten mit Leukoaraiose wurden Konstellationen gefunden, die mit einer Störung der Blut – Hirn – Schranke vereinbar sind (Pantoni et al. 1993, Tomimoto et al. 1996, Akiguchi et al. 1998).

Auch bei den Untersuchungen zum zerebralen Blutfluß wurde nach Hinweisen auf Blut – Hirn – Schrankenstörungen gesucht, da eine solche sich in den mit der Kernspintomographie detektierbaren Werten bemerkbar machen könnte (Unterschiede in Signalanstieg und –abfall sowie in der Signalintensität vor und nach Durchgang des Kontrastmittelbolus durch das Gewebe durch Übertritt bzw. Zurückbleiben von paravasalem Kontastmittel). Während einige Studien keinen Nachweis einer Schrankenstörung erbringen konnten (Wahlund u. Bronge 2000, Markus et al. 2000), fanden andere deutlich Hinweise auf eine Störung der Blut – Hirn – Schranke in leukoaraiotischen Gebieten (Starr 2003) und bei lakunären Infarkten, die bei kortikalen Infarkten nicht zu beobachten waren (Wardlaw et al. 2008).

Sowohl die Hirnläsionen (insbesondere auch die inkompletten Infarzierungen der Typ 1b Lakunen und in leukoaraiotischen Bezirken) als auch die Gefäßläsionen selbst (Tomimoto et al. 1996) könnten durch direkte und / oder indirekte (durch mikrogliale Aktivierung, Tomimoto et al. 1996) toxische Effekte von intramuralem und extravasalem Plasma bzw. von Ödemflüssigkeit verursacht werden; einige Autoren postulieren gar die Möglichkeit der Infarzierung ohne definitiven Gefäßverschluß (Wardlaw 2003). In diesem Falle wären die klassichen Gefäßläsionen Lipohyalinose und fibrinoide Nekrose nicht

direkt ursächlich für Lakunen und Leukoaraiose, sondern ebenso die Folgen wiederholter und / oder chronischer Leckagen in der Blut-Hirn-Schranke durch Endothelschädigung und –dysfunktion (allerdings gilt auch für die Blut – Hirn – Schrankenhypothese, dass diese Störung sowohl als primär verursachendes, als auch als sekundäres Ereignis, als Folge z.B. einer ischämischen Störung, interpretiert werden kann, Akiguchi et al. 1998). Hier eröffnet sich ein weites Feld für das Angreifen unterschiedlicher pathophysiologischer einschließlich genetischer (Risiko-)Faktoren, die zu dieser endothelialen Fehlfunktion beitragen könnten; Lakunen und Leukoaraiose wären die mehr oder weniger fokalen Manifestationen einer eher diffusen Angiopathie und nicht primär ischämische Erkrankungen (Chowdhury et al. 2004, Moody et al. 2004, Wardlaw 2005, Wardlaw et al. 2008).

Weitere Befunde passen zu dieser Annahme. So war bei Perfusionsstudien die mittlere Transitzeit des Blutes nicht nur in leukoaraiotischen Bezirken sondern in allen Hirnbereichen erhöht, ein Befund, der als Hinweis auf eine diffuse Vaskulopathie interpretiert wurde (Markus et al. 2000). Neueste Studien fanden darüber hinaus eine globale Verminderung der Gefäßdichte mit kapillärem Verlust nicht nur in leukoaraiotischen Bereichen sondern auch in histologisch ,normal' erscheinendem Gewebe einschließlich des Kortex; die Zeichen einer diffusen Angiopathie gingen also den Zeichen der Gewebsschädigung voraus. Weiterhin waren diese Veränderungen zwar generell altersbegleitend, aber in Patienten mit Leukoaraiose deutlich schneller progredient, sodass die These einer generellen Gefäßerkrankung mit unterschiedlicher Empfindlichkeit und Empfänglichkeit für pathologische Einflüsse weiter gestützt wird (Farkas et al. 2006, Brown et al. 2007). Eine solche Angiopathie könnte prinzipiell durchaus alle Organe betreffen, sich aber besonders im Gehirn manifestieren wegen der dortigen speziellen Voraussetzungen (Anatomie der Blutversorgung, besondere Funktion der Blut – Hirn Schranke, Markus 2008).

Hauptkandidat als ,Trägerstruktur' ist dabei wie bereits angesprochen zur Zeit das Gefäßendothel. Alle (patho-)physiologischen Prozesse, denen bei dZMA eine Rolle zugeschrieben wird, sind mit Struktur und Funktion des Endothel verbunden: die Regulation der Gefäßpermeabilität und die Integrität der Blut -Hirn – Schranke ebenso wie die Autoregulation des zerebralen Blutflusses sowie Regulation von Blutgerinnung und Plättchenaggregation. Weiterhin kann das Endothel eine komplexe Entzündungsreaktion (endothelial cell activation, ECA) mit Veränderung aller genannten Parameter hervorbringen bzw. regulieren. Verschiedene Marker, die Zustand und Funktion des Endothels charakterisieren, konnten in Assoziation mit dZMA allgemein (Marker für Integrität bzw. Schädigung sowie für Ausprägung einer inflammatorischen Reaktion) bzw. mit Leukoaraiose im besonderen (erhöhte prokoagulatorische Aktivierung) gebracht werden. (Hassan et al. 2003, Markus et al. 2005). Auch isolierte lakunäre Läsionen konnten mit möglichen endothelialen Funktionsdefiziten z.B. im Bereich des NO-Systems (Mangel an NO prädisponiert zu atheromatösen Läsionen) in Zusammenhang gebracht werden, ebenso die Veränderungen der Gefäßstruktur (Remodeling und Hypertrophie, Baumbach et al. 2004), sodass selbst die schon mehrfach erwähnte postulierte Zweiteilung der dZMA über verschiedene Konstellationen endothelialer Dysfunktion erklärbar sein könnte (Hassan et al. 2004b). Andere Risikofaktoren könnten hier eine pathophysiologische Verbindung finden. Die (gefäß-) schädigenden Wirkungen von Homozystein werden wohl über die Beeinflussung der Endothelfunktion vermittelt (Hassan et al. 2004a). Im schon erwähnten Spektrum der vielfältigen Funktionen und Interaktionen des RAS ist auch das Endothel komplex verknüpft (Dzau 2001).

Desweiteren sind genetische Einflüsse insbeondere in Bezug auf endotheliale Funktionen – Polymorphismen im NO – (Hassan et al. 2004b, Henskens et al. 2005), Renin-Angiotensin – (Hassan et al. 2002, Henskens et al. 2005; Gormley et al. 2007), Endothelin – (Gormley et al. 2005), Apolipoprotein E (Szolnoki 2007), Homozysteinsystem (Hassan et al. 2004a) u.a. – Gegenstand diverser Studien, die Ergebnisse sind allerdings durchaus heterogen (Markus 2008), obwohl der grundsätzliche Einfluß genetischer Faktoren auf die Ausbildung dZMA sehr wahrscheinlich ist (Markus 2004, Alberts u. Tournier-Lasserve 2005). 1998 fand eine relativ große Zwillingsstudie (74 eineiige und 71 zweieiige männliche Zwillingspaare) eine starke erbliche Komponente für die Ausbildung von Leukoaraiose (Carmelli et al. 1998). Diese konnte in weiteren Studien , z.T. mit Verwandten ersten Grades, bestätigt werden, die außerdem nahe legen, dass die Einflüsse ,traditioneller' Risikofaktoren (Alter, Hypertension, Diabetes, Blutfette etc.) alleine die unterschiedliche individuelle Empfindlichkeit für dZMA nicht ausreichend erklären und zusätzliche pathophysiologische Wege für die Manifestation genetischer Prädispositionen zu erwarten sind (Jerrard – Dunne et al. 2003, Turner et al. 2004, Dichgans u. Hegele 2007).

Zusammenfassung: die dZMA ist eine heterogene Erkrankung mit möglicherweise zwei Hauptformen. Eine diffuse Angiopathie betrifft die distalen Anteile der Perforansarterien im Bereich der Basalganglien und die medullären Perforatoren und manifestiert sich mit segmentaler fibrinoider Nekrose bzw. Lipohyalinose bzw. mit Arteriolosklerose sowie als Folge im Hirnparenchym mit Leukoaraiose begleitet von multiplen, eher kleineren lakunären Infarkten. Unklar ist dabei weiterhin, wie und warum es zu unterschiedlichen Läsionen (fokale fibrinoide Nekrose bzw. Lipohyalinose vs. langstreckige Arteriolosklerose) an im Prinzip gleichartigen Gefäßen kommt. Chronische Hypertension mag eine wichtige ätiologische Rolle spielen, kann aber nicht als alleinige Ursache gelten, sondern ist möglicherweise nur Exponent eines komplexen pathophysiologischen Geschehens. Dieses könnte in erster Linie im Gefäßendothel, seiner Struktur und Funktion angesiedelt sein, wobei einerseits die Bluthirnschranke und andererseits verschiedene biochemische Prozesse und Regulationssysteme (RAS, NO-System u.a.) in vielfältiger Interaktion die Hauptrollen spielen. Im Ergebnis kommen sowohl ischämische als auch toxische Ursachen für die beobachteten Gewebsschäden in Frage. Je nach genetischer Prädisposition und Risikoprofil wirken sich unterschiedliche endotheliale Dispositionen und Empfindlichkeiten verschieden aus, es gibt möglicherweise ein "Empfindlichkeitskontinuum" der kleinen Gefäße mit unterschiedlicher Resistenz gegenüber schädigenden und Risikofaktoren.

Daneben könnte es eine Form der atheromatöse Erkrankung geben, die sich vor allem im Bereich der basalen Gefäße und der proximalen Anteile der dort

abgehenden Perforatoren abspielt. Sie hätte isolierte lakunäre Infarkte zur Folge. Die Genese der Atheromatose könnte der in anderen Regionen und Organen gleichen, insbesondere die Rolle inflammatorischer Prozesse ist dabei von besonderem Interesse.

> intrazerebrale Blutungen

Degenerative zerebrale Mikroangiopathien stehen in zweierlei Hinsicht in Verbindung mit intrazerebralen Blutungen (ICB oder ICH = intracerebal hemorrhage): erstens gibt es eine eindrückliche Übereinstimmung in der Lokalisation von sog. ,typischen' Blutungen (ICH in - loco - typico) mit dem ,Kerngebiet' von dZMA, dem von den tiefen bzw. lentikulostriatären Arteriolen versorgten Gebiet der Basalganglien und des Thalamus (Lammie 2002); kleine. fokale zweitens sind sog. ,Mikroblutungen' eine häufige Begleiterscheinung sowohl bei degenerativen (Wardlaw et al. 2006) als auch bei erblichen (z.B. bei CADASIL, Lesnik Oberstein et al. 2001, Dichgans et al. 2002) Formen der ZMA.

Primäre ICBs (pICB oder PICH, in Abgrenzung zu *sekundären* Blutungen als Folge oder Begleiterscheinung einer anderen Pathologie, z.B. Tumor, Gefäßanomalien und / oder Gerinnungsstörungen) sind zu mehr als 80% zurückzuführen entweder auf eine hypertensive Mikroangiopathie oder auf eine zerebrale Amyloid – Angiopathie (CAA) (Badjatia et al. 2005, Sutherland u. Aus 2006).

Die CAA, die ca. 10% der pICB ausmachen, ist eine Erkrankung des älteren Menschen und manifestiert sich histologisch als Ablagerung von Amyloid – Proteinen (das sog. Aß – Peptid) in Media und Adventitia der kleineren *kortikalen* und *leptomeningealen* Arterien, Arteriolen, Venen und Kapillaren (und kann also auch in die Gruppe der Mikroangiopathien eingeordnet werden, vgl. oben); entsprechend sind die resultierenden Blutungen typischerweise ,lobär' lokalisiert, d.h. überwiegend in der subkortikalen weißen Substanz der Hirnlappen, mit einer Tendenz, sich parallel zum darüberliegenden Kortex auszubreiten (Thanvi u. Robinson 2006).

Damit ist ein starkes Unterscheidungsmerkmal gegenüber der hypertensiv bedingten PICH gegeben, die am häufigsten in den circulus – Willisii – nahen Regionen der Basalganglien, des Thalamus, des Kleinhirns und des Pons lokalisiert ist. Die räumliche Nähe zu den Hochdruckverhältnissen in den basalen großen Hirnarterien und die vergleichsweise geringere Länge der lentikulostriatären und pontinen Arteriolen, die über eine kurze Distanz den arteriellen Druck auf Kapillarverhältnisse "herunterregeln" müssen, stützen das gängige (und erheblich weniger als in der Frage der Pathogenese der lakunär leukoaraiotisch ischämischen und _ Verlaufsform umstrittene) pathophysiologische Modell der hypertensiv bedingten Mikroangiopathie als Grundlage der hypertensiven PICH: die zunächst als "physiologisch' zu wertende Anpassung der Gefäßwände an die gestiegene Belastung durch den erhöhten intravasalen Druck mit dem Ziel, die normotensive Versorgung des distal liegenden Gewebsgebietes zu gewährleisten, bestehend in einer reaktiven Hyperplasie der Tunica media durch Proliferation der glatten Muskelzellen, wird im weiteren Verlauf abgelöst durch einen zunehmenden Ersatz abgestorbener Muskelzellen durch kollagen – fibröses Gewebe, welches weder morphologisch noch funktionell auf Dauer den Anforderungen genügen kann. Es resultiert in jedem Falle eine Schwächung der strukturellen Integrität der Gefäßwand, sei sie nun mit einer Verdickung / Stenosierung oder mit einer Ausdünnung mit nachfolgender Ektasie verbunden. Je nachdem welche dieser Richtungen der Prozess in einer gegebenen Lokalisation nimmt, kommt es entweder zu ischämischen Folgen oder zur Ruptur mit Blutung unterschiedlichen Ausmaßes, wobei letzteres unter anderem davon abhängig ist, welche kontraktilen "Reservekapazitäten" dem Gefäß noch zur Verfügung stehen: kann die Blutung eingedämmt werden, resultiert eine mehr oder weniger begrenzte Läsion, ist sie nicht mehr ,beherrschbar', so ist die Massenblutung die Folge (Sutherland u. Aue 2006). Als histopathologische Grundlage gilt nach wie vor die segmentale Gefäßläsion der Lipohyalinose bzw. der fibrinoiden Nekrose, letztere als unmittelbare Ursache, wenn es zum akuten hämorrhagischen Ereignis kommt, wie oben beschrieben (Lammie 2002). Die Studienlage ist auch in diesem Falle nicht ganz eindeutig, während eine Studie

von Lipofibrohyalinose der kleinen Gefäße spricht (Fazekas et al. 1999), spricht eine andere von rupturierten arteriosklerotischen Mikrogefäßen (Tanaka et al. 1999).

Auch die resultierende begrenzte, fokal – hämorrhagische Läsion wird in der Literatur unterschiedlich bezeichnet als Mikroblutung, Mikrohämorrhagie, lakunäre Hämorrhagie / Blutung, brain microbleed (BMB) oder hämorrhagische Lakune oder kurz als Typ 2 – Lakune (vgl. oben und Alemany et al. 2006, Cordonnier 2007). Ihr wurde und wird weitreichende Bedeutung beigemessen: als Indikator des Ausmaßes der Gefäßschädigung bzw. des Zustandes der Gefäßwände, als Risikoindikator für Blutungskomplikationen nach stattgehabter Blutung, nach ischämischem Infarkt und bei therapeutischen Maßnahmen (Thrombolyse und Antikoagulation), als Risikoindikator für zukünftige Hämorrhagien bei bisher asymptomatischen Patienten (Alemany et al. 2006, Cordonnier et al. 2007). Von besonderer prognostischer Bedeutung sind die nur mit der Kernspintomographie detektierbaren Mikroblutungen. Das Auftreten dieser stillen Blutungsläsionen lässt zwar eine gewisse Palette an Differential diagnosen zu (Viswanathan u. Chabriat 2006, Blitstein u. Tung 2007), ist aber in auffallender Weise mit zwei Hauptformen vaskulär bedingter Pathologien assoziiert: sie sind signifikant häufiger zu finden bei Patienten, die, aufgrund der oben skizzierten pathophysiologischen Dynamik nicht überraschend, eine ausgedehntere Blutung entwickeln (wobei auch die Lokalisation ätiologische Hinweise gibt z.B. für eine CAA wie oben beschrieben), aber auch bei Personen, die Zeichen der dZMA präsentieren, wobei die Korrelation mit vorbestehenden lakunären Läsionen als gesichert gilt (ein weiteres Indiz für die gemeinsame pathophysiologische Grundlage), während der Zusammenhang mit Leukoaraiose weniger deutlich ist bzw. in verschiedenen Studien durchaus unterschiedlich beurteilt wurde (Greenberg et al. 1996, Arboix et al. 2000, Kinoshita et al. 2000, Kato et al. 2002, Koennecke 2006, Wardlaw et al. 2006, Fiehler 2006, Blitstein u. Tung 2007, Cordonnier et al. 2007).

Unumstritten ist dagegen die hohe (wenn auch nicht absolute) Sensitivität der T2*-gewichteten (Echo – planaren Gradienten – Echo = GRE – EPI) Kernspintomographie bei der Detektion von fokalen Mikroblutungen (Kinoshita

et al. 2000, Kato et al. 2002), die in histopathologischen Kontrollen bzw. Vergleichen bestätigt und gesichert wurde (Fazekas et al. 1999).

erbliche Formen zerebraler Mikroangiopathien

> CADASIL: Paradigma der hereditären zerebralen Mikroangiopathie

1991 beschrieben Tournier-Lasserve et al. ein neues Syndrom das u.a. durch rezidivierende Schlaganfälle ("strokelike episodes") und den radiologischen Aspekten einer Leukoenzephalopathie gekennzeichnet war, sowie die Merkmale einer autosomal – dominanten Vererbung aufwies (Tournier-Lasserve et al. 1991).

Als Genort dieser mit dem Akronym CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) bezeichneten Erkrankung wurde Chromosom 19q12 identifiziert (Tournier-Lasserve et al. 1993), als betroffenes Gen das humane Notch3 – Gen (Joutel et al. 1996). Seitdem sind mehr als 70 Mutationen des Gens beschrieben und CADASIL ist zum Modell einer monogenetischen erblichen Schlaganfallserkrankung geworden (Mattle 2007).

Die klinischen Manifestationen der Erkrankung sind 1. am häufigsten (in über 80% der Fälle) ischämische Ereignisse, 2. progrediente kognitive Defizite (bei über 60% der Patienten), 3. Migräne mit Aura (bei immerhin noch 30% der Patienten und ein typisches Frühzeichen), sowie 4. psychiatrische Störungen (v.a. Depression) (Dichgans 2002). Gelegentlich überwiegen auch die neuropsychiatrischen Störung die fokalen ischämischen Symptome (Adair et al. 1998; Mellies et al. 1998).

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel, das mittlere Alter bei Manifestation ischämischer Ereignisse liegt zwischen 40 und 50 Jahren, das typische Frühzeichen der Migräne mit Aura zeigt sich oft schon in der dritten Dekade (Chabriat et al. 1995, Dichgans et al. 1998, Desmond et al. 1999). Vaskuläre Risikofaktoren einschließlich arterielle Hypertonie sind in der Regel nicht vorhanden bzw. nicht mit der Manifestation der Erkrankung assoziiert (Desmond et al. 1999).
Die ischämischen Ereignisse, TIAs (transiente ischämische Attacken) und / oder manifeste Schlaganfälle, imponieren häufig als lakunäre Syndrome oder aber kleinen tiefen Infarkten entsprechend (Chabriat et al. 1995), territoriale bzw. kortikale Infarkte sind Einzelfälle und mögen koinzident sein (Rubio et al. 1997, Dichgans 2002).

Auch intrazerebrale Blutungen (ICH) wurden nur vereinzelt beschrieben; allerdings zählen zum Erscheinungsbild der CADASIL Mikroblutungen, die in der Kernspintomographie (T2* - gewichtete Sequenzen) gut detektierbar sind, bei ca. 30% der Patienten gefunden werden und mit dem Alter, d.h. mit der Progression der Erkrankung assoziiert sind (Lesnik Oberstein et al. 2001, Dichgans et al. 2002).

Als wichtigste histopathologischen Befunde (aus 15 Untersuchungen an obduzierten Gehirnen, Stand 1997) erwiesen sich lakunäre Infarkte im Thalamus und in den Basalganglien (ähnliche Läsionen im Hirnstamm, Mesencephalon und Pons, werden nur in zwei Fällen berichtet), sowie eine bilateral - symmetrische Leukoenzephalopathie, die ausgedehnte in ausnahmslos allen Fällen beobachtet wurde, mit Demyelinisierung und Degeneration / Destruktion der Nervenfasern sowie ebenfalls multiplen lakunären Infarkten in der gesamten weißen Substanz; die Läsionen betrafen z.T. auch die subkortikalen U-Fasern und das corpus callosum (als wichtiger Unterschied zu den üblichen Befunden bei dZMA) (Ruchoux u. Maurage 1997). Die zugrundeliegende Pathologie besteht in einer generalisierten Vaskulopathie, die sich histologisch unterscheidet von arteriosklerotischen und Amyloid – Angiopathien und im Gehirn primär die leptomeningealen und perforierenden Arterien von 100 bis 400 µm Durchmesser betrifft. Sie imponiert in einer konzentrischen Verdickung der Gefäßwand begleitet von hyaliner Degeneration der Tunica media (Baudrimont et al. 1993). Pathognomonisches Merkmal von CADASIL sind granuläre osmiophile und elektronen – dichte Ablagerungen (GOM = granular osmiophilic material), die extrazellulär in unmittelbarer Nähe zu den vaskulären glatten Muskelzellen lokalisert sind

(Ruchoux u. Maurage 1997). GOM wird auch in den peripheren Gefäßen

gefunden und erlaubt die Diagnose mittels einer einfachen Haut – oder Muskelbiopsie, obwohl es auch die Möglichkeit des Fehlens bzw. des nur fokalen Auftretens dieser peripheren Ablagerungen gibt und damit die Möglichkeit falsch negativer Diagnosen (Rubio et al. 1997, Lewandowska et al. 2006).

Die Verteilung der histopathologischen Befunde entsprechen dem typischen Läsionsmuster von zerebralen Mikroangiopathien, was sich auch in den bildmorphologischen Befunden eindrücklich niederschlägt (Chabriat et al. 1995), allerdings mit gewissen Besonderheiten.

Wenn MR – Signalabnormitäten gegeben sind, beinhalten sie immer T2 – Hyperintensitäten (meistens symmetrisch) in der weißen Substanz. Am stärksten betroffen sind die periventrikulären (besonders frontal und occipital) und tiefen Regionen, seltener die mehr oberflächlichen. Ein großer Teil der Patienten (ca. 50 bis 60 %) hat auch Läsionen in der Capsula externa (stärker betroffen als die innere Kapsel), in den Basalganglien und im Hirnstamm, letztere häufig pontin lokalisiert; sehr selten sind das Kleinhirn und kortikale Bereiche betroffen. Insgesamt weniger häufig dafür etwas ausgeglichener in der regionalen Verteilung sind Hypointensitäten in der T1 – Wichtung, die als Korrelate lakunärer Infarkte gelten (Chabriat et al. 1995, Chabriat et al. 1998, Chawda et al. 2000, Singhal et al. 2005).

Beide Läsionsarten korrelieren in ihrer Häufigkeit und Ausgedehnheit mit dem zunehmenden Alter (Chabriat et al. 1998), wobei das Läsions*spektrum* bereits früh (im Alter zwischen 30 und 40 Jahren) ausgeprägt ist (Chabriat et al. 1995).

Neben der schon erwähnten Manifestation in der externen Kapsel gibt es noch weitere Besonderheiten. So werden Läsionen im corpus callosum berichtet (Chawda et al. 2000, O'Sullivan et al. 2001a). Als Prädelektionsstellen gelten neben den periventrikulären occipitalen Regionen vor allem die anterioren Anteile der Temporallappen (Skehan et al. 1995, O'Sullivan et al. 2001a) sowie die superioren Anteile der Frontallappen (Auer et al. 2001). Vor allem die frühe Manifestation von Signalabnormitäten in den Temporallappen bzw. den Temporal*polen* gilt als wichtigstes differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung der CADASIL von degenerativen ZMA (Auer et al. 2001, van den

Boom et al. 2003). Die Läsionen in den temporalen und frontalen Bereichen können sich bis in die oberflächlichen subkortikalen Bereiche einschließlich der U-Fasern ausdehnen (möglicherweise wegen des Mitbefalls leptomeningealer Gefäße), im Gegensatz zur typischen Aussparung dieser Bereiche bei der degenerativen Form der ZMA und auch in Abweichung von den pathologischen Befunden (Auer et al. 2001). Die gleiche Studie fand auffallende Signal – Hypointensitäten (in der FLAIR – Sequenz) in den Basalganglien, unabhängig vom Auftreten bzw. dem Ausmaß lakunärer Läsionen; eine mögliche Erklärung hierfür sind erhöhte Eisenablagerungen bei gestörtem axonalen Transport (Auer et al. 2001).

Ein sehr charakteristischer Befund wurde erst kürzlich beschrieben; bei ca. 20% der untersuchten CADASIL – Patienten fanden sich linear angeordnete Gruppen von von runden, umschriebenen, subkortikalen Läsionen in der Grenzzone von grauer und weißer Substanz (Van den Boom et al. 2002).

Während eine deutliche Assoziation zwischen Läsionslast und Alter gegeben ist (vgl. oben), ist der Zusammenhang mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik weniger eindeutig (und in den Studienergebnissen nicht widerspruchsfrei). Einerseits gibt es eine ausgeprägte Korrelation zwischen kognitivem Abbau und dem Ausmaß der T1 – Läsionen bzw. der lakunären Läsionslast (Dichgans et al. 1999, Yousry et al. 1999, Liem et al. 2007, Viswanathan et al. 2007), andererseits ist das Ausmaß der T2 -Signalalterationen nur bei jüngeren Patienten (unter 40 Jahren) mit der klinischen Symptomatik assoziiert (Chabriat et al. 1998), eine generelle Korrelation von T2 – Läsionlast und Symptomatik ist nicht gegeben, erstere kann ergeblich ausgeprägter sein als die zweite vermuten lässt (Chabriat et al. 1999). Außerdem sind in der Kernspintomographie Läsionen detektierbar, bevor sich klinische Manifestationen zeigen (van den Boom et al. 2003). Allerdings lassen sich neben den sichtbaren Läsionen an verschiedenen guantifizierbaren MR – Parametern Veränderungen nachweisen, die besser mit dem klinischen Status korrelieren, auch in qualitativ (noch) normal erscheinendem Hirngewebe (Chabriat et al. 1999, lannucci et al. 2001, Molko et al. 2001, Molko et al. 2002, Dichgans et al. 2003, Chabriat 2005, Holtmannspötter et al. 2005).

Die genaue Pathogenese von CADASIL ist nach wie vor nicht geklärt. Die Endstrecke ist jedenfalls gekennzeichnet durch die weitgehende Degeneration und den Untergang der arteriellen glatten Muskelzellen, die Ablagerung des bereits erwähnten GOM sowie die Akkumulation von extrazellulären Anteilen des Notch3 - Rezeptors in der Plasmamembran der glatten Muskelzellen (Kalaria et al. 2004). Notch3 ist ein Transmembranrezeptor, der in der Signaltransduktion zwischen Zellen sowohl in der Entwicklung und Differenzierung als auch in der späteren Homöostase des vaskulären Systems eine ebenfalls noch nicht genau entschlüsselte Rolle spielt (Hofmann u. Iruela -Arispe 2007). Entsprechend ist zwar die Verbindung von genetischem Defekt und ischämischen Ereignissen mittlerweile zweifelsfrei nachgewiesen, aber weder der genaue Weg von Genmutation zu gestörter Rezeptorfunktion noch von defektem Rezeptor zum ischämischen Ereignis sind bisher aufgeklärt (Monet et al. 2007, Arboleda-Velasquez et al. 2008).

> die Hamburger Form: NON – CADASIL

Bereits 1978 berichtete Colmant von einer Familie im Umkreis von Hamburg, die von einer erblichen zerebralen Gefäßerkrankung betroffen war, die sich, bei intakten oder nur gering arteriosklerotisch veränderten Hirnbasisarterien, besonders in den größeren meningealen Arterien mit subintimalen Plaques und in den kleineren Arterien mit Fibrohyalinose manifestierte. Damit einher gingen, bei intaktem Cortex, schwere Schädigungen im Marklager einschließlich des Balkens sowie in den Basalganglien und im Hirnstamm. Vermutet wurde wegen gehäuften Auftretens grenzwertig erhöhter Cholesterinblutspiegel ein biochemischer Defekt im Lipidstoffwechsel (Colmant 1980).

Bei weiteren Untersuchungen konnte ein autosomal – dominanter Erbgang bestätigt werden, ebenso das auffällige Fehlen einer arteriellen Hypertonie, auch und gerade bei denjenigen Personen, bei denen in der Obduktion die Zeichen einer ausgeprägten zerebralen Mikroangiopathie mit den entsprechenden Gefäßläsionen (konzentrische Intimaproliferation, Hyalinose und Fibrose mit Degeneration der tunica media und zusätzliche arteriosklerotische Veränderungen) und den typischen Gewebsläsionen

(Demyelinisierung und lakunäre Infarkte) gefunden wurden. In genetischen sowie licht – und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden das Fehlen der einschlägigen Notch3 – Mutationen und der typischen PAS – positiven bzw. granulär – osmiophilen Ablagerungen und damit die Verschiedenheit von CADASIL nachgewiesen (Colmant et al. 2000, Hagel et al. 2004).

Im Rahmen der weiteren Erforschung der Erkrankung wurden 30 weitere Mitglieder der Familie u.a. auch umfassend kernspintomographisch untersucht; die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammen.

Darstellung zerebraler Mikroangiopathien in der Kernspintomographie > bildmorphologische Charakteristika zerebraler Mikroangiopathien

Die diffusen und fokalen morphologischen und histologisch – strukturellen Veränderungen des Gehirns, die mit den histopathologischen Termini ischämische Leukencephalopathie, fokale Nekrose bzw. lakunärer Infarkt und Mikroblutung bzw. hämorrhagische Lakune verbunden sind, bedingen lokale bzw. regionale Veränderungen der physikalisch – chemischen Zustände und Eigenschaften des Gewebes, die sich als mehr oder weniger ausgeprägte Alterationen seiner typischen Darstellung in den verschiedenen technischen Methoden der Bildgebung manifestieren.

Wie schon oben beschrieben, umfasst die ischämische Leukencephalopathie ein Kontinuum der Reduktion des originären Gewebes, deren Hauptaspekt in einer Verminderung des Myelingehaltes (Uhlenbrock u. Forsting 1989) und einer Reduktion der Axondichte (Englund 2002) besteht und damit in einer relativen Zunahme des Wassergehaltes (Ovbiagele u. Saver 2006). Während für die CT eine Reduktion der Gewebs*dichte* eine erhöhte Durchdringung durch das rotierende Röntgenstrahlenbündel bedeutet, was sich (in Analogie zur vermehrten Schwärzung eines Röntgenfilmes) als dunklere, hypo*dense* Darstellung äußert, ist für die Kernspintomographie in erster Linie die relative Zunahme des Wassergehaltes für die Detektion von Belang, wobei sich dieses wenig bis gar nicht sichtbar in der T1 – gewichteten Sequenz auswirkt, dafür aber umso deutlicher in den T2 – gewichteten, insbesondere FLAIR – Darstellungen als helle, hyper*intense* Areale zur Darstellung kommt (Uhlenbrock u. Sehlen 1989, Hashemi et al. 1995, Barkhof u. Scheltens 2002, Fazekas et al. 2002).

Der Unterschied der Abbildung in den verschiedenen Wichtungen dient auch zur Unterscheidung zwischen fokalen Leukoencephalopathieherden und definitiven lakunären Infarkten: während erstere in der Regel kein hypointenses Korrelat in der T1 – Wichtung zeigen, stellen sich Lakunen hier als dunkle Areale dar (Fazekas et al. 2002), wobei eine gewisse Unschärfe darin besteht, dass nicht – zystisch transformierte lakunäre Infarkte, Lakunen die nicht homogen flüssigkeitsgefüllt sind, sich wie Leukoaraioseherde verhalten können, d.h. sich in T1 – Darstellungen nicht demarkieren (Kobayashi et al. 1997).

Für die CT ist dieser Unterschied letztlich ohne Belang, da die hypodense Lakune anhand ihrer Darstellung im Bild alleine differentialdiagnostisch nicht weiter einzugrenzen ist; der die Diagnostik bestimmende und begrenzende Faktor ist das räumliche Auflösungsvermögen, also die Frage, ob eine hypodense Läsion, welcher Art sie auch sei, überhaupt zur Darstellung kommt oder nicht.

In ca. 10% der Fälle soll sich allerdings ein lakunärer Infarkt *einschließlich der ursächlichen okkludierten Perforansarterie* nicht nur in der MRT sondern auch in der CT abbilden (Wardlaw et al. 2001, Wardlaw 2005).

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Differenzierung von Lakunen und erweiterten Virchow _ Robin – Räumen. denn es zeigt sich überraschenderweise, dass durchaus keine ungetrübte Einigkeit darüber besteht, wie sich lakunäre Infarkte und Virchow – Räume in der MRT darstellen und sicher identifizieren lassen. Während z.T. die Darstellung in der FLAIR als Unterscheidungsmerkmal gilt - so sollen die liquorgefüllten und in der T2 -Wichtung hyperintensen d.h. hellen Virchow – Räume auch in der FLAIR dem typischen Liquorsignalverhalten folgen und sich dunkel darstellen, während lakunäre Nekrosen hell bleiben (Uhlenbrock u. Forsting 2007) - gehen die meisten Autoren davon aus, dass Lakunen, zumindest sofern sie zystisch transformiert sind, auch in FLAIR - gewichteten Sequenzen isointens zum Liquor, also dunkel erscheinen und insofern eine *einfache* bildmorphologische Differenzierung oft nicht ohne weiteres möglich ist, sondern weitere Kriterien wie Größe und Form, Lage (loco typico) und Verteilung sowie klinisch – anamnestische Informationen miteinbezogen werden müssen (Braffmann et al. 1988, Jungreis et al. 1988, Bokura et al. 1998, Barkhof u. Scheltens 2002, Fazekas et al. 2002). Manche Autoren ziehen als zusätzliches Kriterium einen hyperintensen (hellen) Rand um den dunklen Lakunenkern in der FLAIR – Wichtung mit heran (Kato et al. 2002, Rouhl et al. 2008), der sich aus der reaktiven Gliosis um einen stattgehabten Infarkt ergeben soll (Marshall et al. 1988, Takao et al. 1999).

Diese Überlegungen beziehen sich auf ältere Lakunen, für frische Infarkte stellt die MRT mit der diffusionsgewichteten Sequenz ein hochsensitives und spezifisches Werkzeug zur Verfügung (s.u.).

In ähnlicher Weise hat die MRT die Detektion von Mikroblutungen / Typ2 – Lakunen in entscheidendem Maße verbessert. Die T2* - gewichtete Gradienten – Echo – Sequenz (T2* - GRE) zeigt eine hohe Anfälligkeit für Inhomogenitäten des Magnetfeldes, die sich, in der Regel unerwünscht, als Signalauslöschungs – oder Suszeptibilitätsartefakte bemerkbar machen, im Falle von Blut und Blutabbauprodukten mit ihren paramagnetischen Eigenschaften (Hämosiderin verbleibt in Macrophagen am Blutungsort, Blitstein u. Tung 2007) aber mit hoher Sensitivität genutzt werden zur Darstellung kleiner Blutungsresiduen (Kinoshita et al. 2000, Kato et al. 2002). Erscheinen diese schon in konventionellen T2 – Darstellungen als dunkle Areale der Signalauslöschung, so zeigt der Vergleich dieser Befunde mit ihrer Darstellung in der T2* - GRE dort eine Vergrößerung des Auslöschungsareals, ein Effekt der als sog. ,blooming' zur Absicherung des Befundes genutzt werden kann (Viswanathan u. Chabriat 2006).

Außer der hohen Differenziertheit in der bildlichen, *qualitativen* Wiedergabe verschiedener Gewebe einschließlich ihrer feinstrukturellen Besonderheiten bzw. physikalisch – (bio)chemischen Zustände und Veränderungen, bietet die Kernspintomographie zusätzlich die Möglichkeit, verschiedene *quantitative*

Parameter in den Geweben zu messen und zu visualisieren und damit Aussagen über deren Aufbau, Eigenschaften und Zustände zu machen, die über die ,normale' makro – und mikroskopische Darstellung hinausgehen. Gebräuchliche Parameter bzw. Techniken sind quantitative (absolute) T1 – und T2 – Relaxationszeiten (qT1, qT2), diffusionsgewichtete Sequenzen als DWI weighted imaging) und DTI (diffusion tensor (diffusion imaging). Magnetresonanz – Spektroskopie (MRS) bzw. chemical shift imaging (CSI), Magnetisierungs – Transfer – Bildgebung (MTI) und andere. Für die vorliegende Studie standen qT2 – sowie DWI – und DTI – Techniken zur Verfügung.

> diffusionsgewichtete MR-Bildgebung (DWI and DTI)

Seit ihrer Einführung die Kernspintomographie in wurde von diffusionsgewichteten Sequenzen eine bessere Gewebscharakterisierung erwartet (Le Bihan et al. 1986) und eine tiefere Einsicht in mikrostrukturelle und physiologische Merkmale von Geweben (Basser u. Pierpaoli 1996). Während die diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging, DWI) mit ihren skalaren Parametern apparent diffusion coefficient' = ADC (Le Bihan et al. 1986) bzw. ,mittlere Diffusionsweite' (,mean diffusivity') = MD, abhängig von der technischen Basis, von der ausgehend die Parameter berechnet werden (Basser u. Pierpaoli 1996), den chemischen und/oder physikalischen Zustand des Gewebes innerhalb eines Voxels näher bestimmt, liefert die Diffusionstensor – Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) mit ihrem skalaren Parameter ,fraktionierte Anisotropie' (,fractional anisotropy') = FA (Basser u. Pierpaoli 1996) strukturelle Informationen über das Gewebe, das in einem Voxel repräsentiert ist (Basser et al. 1994). Differenziertere Algorithmen und mathematisch – technische Prozeduren der Signal – und Datenverarbeitung, die verschiedene Parameter – und Index – Varianten liefern, ändern nichts an der prinzipiellen Basis der Technik, deren (erhoffte) Aussagekraft sich gerade am Beispiel zerebraler Mikroangiopahtien demonstrieren lässt. So sollen sich aus der Kombination der verschiedenen gemessenen und errechneten Werte und Indizes primäre ischämische Läsionen und sekundäre, wallersche Degeneration unterscheiden lassen sowie (reine) sekundäre Degeneration von andersgearteten pathologischen, insbesondere inflammatorischen Prozessen wie z.B. MS (Pierpaoli et al. 2001), oder eine reine Demyelinisierung von einer axonalen Schädigung (Song et al. 2002, Song et al. 2003).

DWI

DWI misst die Netto – Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe. ,Netto' bedeutet in diesem Zusammenhang, dass keine Differenzierung erfolgt nach der tatsächlich zurückgelegten Strecke infolge der Nicht – Geradlinigkeit des wirklichen Diffusionsweges, keine Berücksichtigung der Beiträge von Interaktionen mit Gewebsstrukturen und diffusionsbeschränkenden ,Barrieren' (Pierpaoli et al. 1996, Schaefer et al. 2000) oder des Beitrages der Pseudo – Diffusion durch die kapilläre Mikrozirkulation (Le Bihan et al. 1986); deswegen wird der resultierende (Gewebs-) Diffusionskoeffizient auch ,apparent', also ,scheinbar' genannt.

Obwohl die scheinbare Diffusion im Hirngewebe nicht isotrop (d.h. gleich in allen Richtungen) ist, sondern anisotrop (d.h. verschieden (groß) in verschiedenen Richtungen, insbesondere in der weißen Substanz, vgl. unten), sind die ADC – Werte, welche die über alle gemessenen Richtungen gemittelten Diffusionsweite angeben, in der grauen und weißen Substanz ähnlich (Pierpaoli et al. 1996), typischerweise gibt es also keinen Kontrast zwischen der grauen und der weißen Substanz auf ADC – Karten (Schaefer et al. 2000).

Grundsätzlich reflektiert die DWI sowohl den Wassergehalt bzw. die Wasser – Gewebsrelation als auch die mikrostrukturellen Eigenschaften von Geweben, die das Diffusionsmuster bestimmen (Le Bihan et al. 2001). Insbesondere ermöglichen DWI bzw. ADC – Karten die Differenzierung zwischen einem vasogenen (Hirn-) Ödem, welches mit einer erleichterten Diffusion einhergeht, und einem zytotoxischen Ödem, welches mit einer Diffusionseinschränkung verbunden ist (Schaefer et al. 2000). So liegt die klinische Hauptanwendung der DWI in der Detektion und Evaluation von ischämischen Hirnläsionen (ischämische Schlaganfälle und hypoxische Zustände) bzw. im Ausschluß dieser Schädigungsform in nicht – ischämisch bedingten neurologischen Syndromen. Weitere wichtige Anwendungsbereiche sind Neoplasien, intrakranielle Infektionen (z.B. stellen sich Abszesse oft diffusionsgemindert dar), traumatische Hirnschädigungen und entzündliche und demyelinisierende Prozesse (Schaefer et al. 2000, Horsfield u. Jones 2002).

DTI

DTI misst den Grad der *An*isotropie in der Bewegung der Wassermoleküle, d.h. in welchem Maße die Diffusionsweite je nach ihrer räumlichen Ausrichtung variiert, was in einem direkten Zusammenhang steht mit der Ausrichtung und der Gerichtetheit der Gewebsstrukturen (Le Bihan et al. 2001).

Anisotrope Diffusion in der weißen Substanz des menschlichen Gehirns wurde bereits früh gezeigt (Chenevert et al. 1990). Die primären mikrostrukturellen der zugrundeliegenden Nervenfaserarchitektur Komponenten sind die Myelinscheiden um die Axone, die axonale Membran und die im inneren Neurofibrillen liegenden (Mikrotubuli und Neurofilamente). Die Studienergebnisse legen nahe, dass die axonalen Membranen die primäre Rolle bei der Ausbildung der Anisotropie spielen, und dass die Myelinisierung, obwohl nicht notwendig für eine deutliche Anisotropie, ihr Ausmaß doch modulieren kann (Beaulieu 2002).

So spiegelt die DTI die Gewebestruktur wider sowohl auf mikroskopischer Ebene, wobei sie Einblick gibt in die Faserarchitektur und deren strukturelle und funktionelle Integrität, als auch auf einer "makroskopischen" Ebene, indem sie die anatomischen Verbindungen und funtionellen Zusammenhänge zwischen verschiedenen Hirnteilen (die sog. "Konnektivität") darstellt mittels "fiber tracking" bzw. Traktographie (Le Bihan et al. 2001, Nucifora et al. 2007).

Bezüglich der klinischen Anwendungen wird DTI nicht in dem Maße in der Routine angewendet wie DWI, aber es gibt viele Felder in der Forschung und auch bei klinischen Fragestellungen, bei denen DTI von wachsender Bedeutung ist, z.B. zerebrale Ischämie (Sotak 2002, Jeong et al. 2005) und im Besonderen die klinische Evaluation und Prognose von Leukoaraiose und lakunären Infarkten (Jones et al. 1999, Lai et al. 2007), Hirntumoren (Goebell et al. 2006a, Goebell et al. 2006b) und andere Themen wie Hirnentwicklung, Dysmyelinisierungen und demyelinisierende Erkrankungen, Hirnverletzungen, Epilepsie, metabolische Störungen (Sundgren et al. 2004, Mori u. Zang 2006) und Alzheimer Demenz (Head et al. 2004, Huang et al. 2007).

> Quantitative T2 – Relaxationszeit

Grundsätzlich spiegelt die T2 – Relaxationszeit den Wassergehalt des Hirngewebes in seiner verschiedenen Verteilung in verschiedenen anatomischen Struturen sowie seine Veränderungen unter pathologischen Bedingungen und das mit großer Sensitivität und geringer Spezifität. Weil sich Wassermoleküle bzw. Protonen unterschiedlich verhalten unter verschiedenen physikalisch – chemischen Bedingungen und entsprechend unterschiedliche Beiträge zum resultierenden MR – Signal liefern, ist es möglich, die Signalzusammensetzung zu analysieren, Rückschlüsse zu ziehen auf die verschiedenen Quellen seiner Bestandteile und auf diese Art ebenfalls nicht invasiv Einsicht zu gewinnen in die Feinstruktur des Gehirns (MacKay et al. 2006).

Es gibt verschiedene Ebenen der Verbindung zwischen T2 – Zeit und Gehirnstruktur. Auf einem makroskopischen Niveau kann sog. 'freies' Wasser, wie z.B. der Liquor, leicht unterschieden werden von gewebsgebundenem Wasser, und weiße und graue Substanz zeigen leicht unterscheidbare T2 – Signalkurven (MacKay et al. 2006).

In prinzipiell gleicher Weise, aber erheblich schwieriger zu detektieren und zu analysieren, hat sich auf einem mikroskopischen Level das T2 – Signal im Gegensatz zur grauen Substanz, wo der Signalabfall monoexponentiell ist (Gareau et al. 1999), in der weißen Substanz als komplexer zusammengesetzt erwiesen aufgrund des Vorhandenseins von mehr als einem Gewebswasserreservoir, ein jedes mit seiner eigenen T2 – Zeit (Cheng 1994). Dies hat zu einem Kompartiment – Modell der Hirn – T2 – Zeiten – Verteilung, einer 3 – peak – Kurve, geführt, welches unterscheidet zwischen der Liquorkomponente (mit T2 > 2 Sekunden), der Gewebskomponente, welche das intra und extrazelluläre Wasser umfaßt (mit T2 – Zeiten von ca. 70 – 90 ms) und einer Myelinkomponente, die das zwischen den Myelin – Doppelschichten

,gefangene' Wasser repräsentiert (mit der kürzesten T2 – Zeit zwischen 10 – 50 ms). Zusätzlich erlauben diese Werte die Berechnung des totalen Hirn – Wassergehaltes sowie der sog. ,myelin water fraction' MWF, welche als Maß des Myelingehaltes gilt (MacKay et al. 2006). Dieses Modell ist – mit leichten Modifikationen (Andrews et al. 2005) – gut etabliert, insbesondere die Korrelation zwischen der kurzen T2 – Komponente und dem Myelingehalt (Gareau et al. 1999, Andrews et al. 2005), wobei sich herausgestellt hat, daß dabei nicht zwischen intaktem Myelin und Myelinbruchstücken unterschieden werden kann (Webb et al. 2003), was z.B. Bedeutung hat für die Beurteilung von bildmorphologisch normal erscheinender weißer Substanz mit diesem ,unsichtbaren' quantitativen Parameter.

Eine beträchtliche Debatte betraf die technischen Voraussetzungen für die MR - Datenaquisition sowie Reichweite und Aussagekraft der resultierenden Werte. Wenn exakte T2 - Charakteristika (wie oben beschrieben) und detailierte Studien der Gewebsstruktur beabsichtigt sind, dann sind Multi - Echo -Sequenzen mit 16 oder 32 Echos und einem 10 ms - Abstand der Echos (die Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) sog. sequence) der Goldstandard, zusammen mit multi – exponentiellen T2 – Analyse – Algorithmen (wie dem ,non-negative least-squares (NNLS) algorithm') (Whittall et al. 1999). Diese technisch – mathematische Kombination wird häufig in Studien zur MS eingesetzt, wo die exakte Charakterisierung pathologischen Gewebes von kritischer Bedeutung ist (Gareau et al. 2000). Auch die Detektion und Messung von ,unsichtbaren' Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz (normal appearing white matter, NAWM) und ihre Korrelierung mit verschiedenen pathologischen Prozessen (Entzündung, Demyelinisierung, axonale Degeneration) ebenso wie die Verbesserung des Verlaufsmonitoring, auch bei Therapiestudien, sind wichtige Themen (Whittall et al. 2002, Laule et al. 2004, Neema et al. 2007).

Andererseits kann die T2 – Relaxationsmessung als Indikator für Gewebsveränderungen genutzt werden, ohne dass eine detailierte Analyse der beteiligten Komponenten notwendig erscheint. Eine Einschätzung normaler und pathologischer quantitativer T2 – Werte als ergänzende objektivierende

Diagnosetechnik zusätzlich zur gualitativen visuellen Beurteilung der MR -Bilder ist auch mit weniger komplexen und differenzierten MR – Sequenzen durchführbar und wird z.B. in der Epilepsiediagnostik bei der Beurteilung der Hippokampussklerose eingesetzt (Okujava et al. 2002, Townsend et al. 2004). In ähnlicher Weise ist bekannt, dass die T2 – Zeit die Entwicklung des kindlichen Gehirns widerspiegelt, genauer gesagt die Reifung bzw. Myelinisierung der weißen Substanz. In dem Maße wie sich die Darstellung der weißen Substanz in ihrem Verhältnis zum Aspekt der grauen Substanz auf T2 gewichteten Bildern von hyperintens zu hypointens verschiebt, verkürzt sich auch die gemessene T2 – Zeit und zeigt eine gute Korrelation mit dem Verlauf der biochemischen Reifung der Myelinscheide (Barkovich 2000); in jüngster Zeit wurde bereits versucht diesen Zusammenhang in der klinischen Routine zu etablieren (Ding et al. 2004, Ding et al. 2008). Auch bei der Differenzierung verschiedener Erkrankungen der weißen Substanz kann die T2 - Zeit (neben anderen Parametern) einen Beitrag leisten (Van den Voorn et al. 2006). Auch die graue Substanz zeigt eine T2 - Entwicklung, wobei dieses nicht eine Myelinisierung reflektiert, sondern die fortschreitende Entwicklung der Nervenzellen in Verbindung mit der schnellen Proliferation und Formierung von Oligodendrozyten, Synapsen und Dendriten (Pouwels et al. 1999). Auch diese Vorgänge reduzieren den Gehalt an freiem Wasser in der grauen Substanz, aber weniger deutlich ausgeprägt als in der weißen Substanz (Ding et al. 2004). Zusammengefaßt reflektiert die T2 – Relaxometrie auch in ihrer einfachen Form (3 Echos, begrenzte TE – Dauer, monoexponentielle Algorithmen) den Wassergehalt des Hirngewebes (wobei die in der Regel zu mittleren TE -Zeiten gemessenen T2 Werte der Komponente des axonalen und extrazellulären Wassers entsprechen) und zeigt eine gute Korrelation mit der Myelinisierung der weißen Substanz (wenn auch, ohne den kurzen T2 – Peak, nicht mit dem Myelingehalt direkt) (Baratti et al. 1999); sie kann Gewebsveränderungen anzeigen und zu Vergleich und Einschätzung normaler und pathologischer Gewebszustände genutzt werden.

>Veränderungen des normal erscheinenden Hirngewebes

Die besondere Erwartung, die mit den quantitativen Parameter verbunden wird, liegt darin, ob mit ihnen Veränderungen im Gewebe detektierbar sind, noch bevor sich diese in der bildlichen Darstellung sichtbar manifestieren. Ohne ihre Bedeutung hinsichtlich quanitifizierender Bewertung und Beurteilung z.B. in der Verlaufskontrolle bekannter Prozesse (seien sie pathologisch oder auch physiologisch, wie z.B. bei der Hirnreifung) schmälern zu wollen, ist z.B. die Messung einer verlängerten T2 –Zeit in einem T2 – hyperintensen Areal trivial. Interessant ist die Frage, ob die quantitativen Parameter so sensitiv sind und so trennscharfe Messwerte liefern, dass ihre Diskriminierung signifikante Unterschiede in der Gewebscharakteristik beschreibt *unterhalb* einer Schwelle, die sich als deutlich kontrastverändernd in der bildmorphologischen Darstellung auswirkt.

Anwendung findet die MRT in dieser Hinsicht besonders in der Erforschung der Multiplen Sklerose (Werring et al. 1999, Werring et al. 2000, siehe dort auch viele Hinweise auf Studien mit verschiedenen MR – Parametern, Cassol et al. 2004), bei der Untersuchung des normalen Alterungsprozesses und seiner Abgrenzung insbesondere zu dementiellen Entwicklungen (Nusbaum et al. 2001, Inglese et al. 2004, Charlton et al. 2006, Ramani et al. 2006, Huang et al. 2007) und gerade auch im Bereich vaskulär bedingter degenerativer Prozesse wie ischämische Leukoaraiose und dZMA (O`Sullivan et al. 2001b, Helenius et al. 2002b, O'Sullivan et al. 2004, Nitkunan et al. 2006, Taylor et al. 2007).

Die DWI – Werte, die in leukoaraiotischem Hirngewebe gemessen wurden, korrelieren mit dem Schweregrad der Leukoaraiose; gleichzeitig wurde gefunden, dass auch die jeweiligen NAWM – Werte mit dem Schweregrad korrelierten, wenn auch in dieser Studie der Vergleich der Leukoaraiose – Gesamtgruppe mit den NAWM – Werten einer gesunden Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied erbrachte (Helenius et al. 2002b). Deutlicher waren die Ergebnisse einer anderen Studie, die die gleiche Fragestellung mittels DTI untersuchte: hier konnten subtile aber statistisch signifikante Veränderungen in der NAWM von Leukoariosepatienten auch im Vergleich zu Kontrollprobanden nachgewiesen werden (O'Sullivan et al. 2001b). In ähnlicher Weise erwies sich die DTI als sensitiv für Veränderungen in der NAWM in Korrelation zu klinischen Parametern wie kognitiven Einschränkungen und den konventionellen Parametern wie T2 – Läsionslast (deren prognostischer Wert schon in vorhergehenden Studien in Zweifel gezogen wurde, z.B. Sabri et al. 1999) überlegen (O'Sullivan et al. 2004, Nitkunan et al. 2006). Auch jüngste Untersuchungen stärken die Hinweise auf DTI – und DWI – Veränderungen im Hirngewebe auch außerhalb der auf konventionellen MR – Bildern sichtbaren Läsionen (Taylor et al. 2007) und stützen die beobachteten Korrelationen zwischen NAWM und klinischen Parametern, z.T. unter Anwendung neuerer Methoden (Navea et al. 2007).

Für die weiteren Forschungen stehen vor allem zwei Fragen im Vordergrund, die sowohl den Gegenstand der Untersuchung als auch die Untersuchungsmethoden selbst betreffen:

1. sind diese Veränderungen auf primäre pathologische Prozesse am Ort ihrer Detektion also direkt in der NAWM zurückzuführen oder entstehen sie sekundär infolge der Degeneration von Nervenbahnen und nervalen Funktionskreisen (der sog ,circuits') im Sinne oder ähnlich einer Wallerschen Degeneration (O'Sullivan et al. 2001b, Taylor et al. 2007)? Dies trifft sich mit der oben bereits dargestellten Frage, ob es sich bei der dZMA um ein eher lokales Geschehen handelt mit umschriebenen Läsionen unterschiedlicher Genese oder um einen mehr diffusen Prozess, der die Struktur der hirnversorgenden Gefäße als Ganzes betrifft, sei es als Mikroangiopathie im engeren Sinne, sei es als genereller cerebrovasculärer Prozess (Moody et al. 2004) oder sei es als Teil der gesamten Gefäßarchitektur des Organismus (Farkas et al. 2006).

2. Welchen Einfluß haben die angewandten Untersuchungsmethoden auf die erzielten Ergebnisse, sei es in Bezug auf die Güte der Detektionstechnik (z.B. der Einfluß des Signal – Rausch – Verhältnisses, die erreichte Auflösung, die gerade bei der DTI in der Frage der sich in einem Voxel kreuzenden Bahnen von Bedeutung ist), oder sei es in Bezug auf die Technik der Auswertung, wobei sich die ROI – Methode mit dem Vorteil der gezielten Analyse definierter Strukturen und dem Nachteil der Unsicherheit in der *Festlegung* und *Plazierung* genau dieser Definitionen und jüngere Methoden wie whole – brain

Histogramme (WBH) und voxel – basierte – Morphometrie (VBM) gegenüberstehen (Mascalchi et al. 2002a, Mascalchi et al. 2002b, Nucifora et al. 2007, Taylor et al. 2007).

Zusammenfassend erscheint die Untersuchung mit quantitativen MR – Parametern, insbesondere auch von Arealen und Regionen ohne sichtbare Veränderungen, unter diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Gesichtspunkten lohnend, auch wenn noch lange nicht alle Fragen und Probleme gelöst sind.

Fragestellung

Bei der Erforschung degenerativer zerebraler Mikroangiopathien (dZMA) sind, wie oben dargestellt, (mono-) genetisch bedingte Formen (gZMA) von besonderem Interesse. Die von Hagel et al. 2004 beschriebene neue Form einer gZMA wurde im Rahmen der weiteren wissenschaftlichen Evaluation, deren übergeordnetes Ziel die Identifikation des defekten Genes ist, auch umfassend mit kernspintomographischen Methoden untersucht.

Neben der qualitativ – morphologische Beschreibung von (typischen) Hirngewebsveränderungen in der Bildgebung stand die Frage im Fokus, ob sich auch quantitative, kernspintomographisch messbare Veränderungen, _ erscheinenden insbesondere im qualitativ morphologisch normal Hirnparenchym finden lassen, die sowohl pathophysiologische und ätiologische Hinweise liefern als auch Früherkennung sowie Verlaufsmonitoring der Erkrankung ermöglichen könnten. Dies wäre besonders wichtig im Hinblick auf Patienten bzw. Träger des Gendefektes, die noch keine sichtbaren Zeichen der Erkrankung, weder klinisch – neurologisch noch radiologisch – kernspintomo – graphisch zeigen. Von anderen Formen der gZMA wie z.B. CADASIL ist mittlerweile bekannt, dass solche guantitativen Veränderungen in normal erscheinendem Hirngewebe zu finden sind (Chabriat et al. 1999).

Bei den einzelnen Mitgliedern der betroffenen Familie, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, ist bisher nicht bekannt, ob sie Träger des Gendefektes sind.

Somit ergibt sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellung:

 Gibt es qualitative bildmorphologische und quantitative Charakteristika in der Kernspintomographie, die die neue gZMA in besonderer Art kennzeichnen ?
 Ermöglichen diese Merkmale eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegen CADASIIL, aber auch anderen, insbesondere degenerativen Formen der ZMA ?

3. Lassen sich Hinweise finden oder aus diesen Merkmalen ableiten, die Aufschluß geben könnten über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse ?

4. Gibt es mit der Kernspintomographie detektierbare subklinische, d.h. auch bei klinisch symptomlosen Personen feststellbare Veränderungen im Hirngewebe, die als (früh-)diagnostische und gegebenenfalls prognostische Marker der Erkrankung dienen könnten?

<u>Methoden</u>

> untersuchte Personen

Insgesamt wurden im Rahmen der vorliegenden Studie 30 Personen, Mitglieder einer deutschen Familie, im Alter von 32 bis 76 Jahre, 15 männlich , 15 weiblich, untersucht (im folgenden NC oder NC – Gruppe genannt für NC = NON – CADASIL). Jeder einzelne Teilnehmer wurde schriftlich und mündlich über Ziele, Inhalte, Methoden und mögliche Ergebnisse der Studie und der Untersuchungsteile informiert; jeder Teilnehmer gab sein schriftliches Einverständnis zur Auswertung der Ergebnisse. Die Untersuchungen erfolgten in 5 Sitzungen und einer Einzeluntersuchung zwischen Januar und Oktober 2007 bzw. im Januar 2008. Eine Liste der untersuchten Personen mit Angaben zu Alter und Geschlecht zeigt Tabelle 1, im Anhang S. 96.

> klinisch – neurologische Untersuchung

Bei den 30 erfassten Personen der NC – Gruppe erfolgte zunächst eine gründliche klinisch – neurologische Untersuchung durch einen erfahrenen Neurologen (G.K.). Außer der allgemeinen und speziell – neurologischen Anamese und den gängigen neurologischen Tests zu den verschiedenen Funktionsbereichen (Hirnnerven, Motorik und Kraft, Reflexe, Koordination, Sensibilität) erfolgte ein Mini-Mental-Status-Test (MMST) und eine Puls – und Blutdruckmessung.

> Stammbaumanalyse und Risikostratifizierung

Die 30 untersuchten Personen wurden im Stammbaum der Familie aufgesucht. Eine auf die relevanten Zweige der Familie gekürzte Version des Stammbaumes zeigt Abb.1, S.56. Da naturgemäß bei jedem einzelnen nicht bekannt ist, ob er/sie Träger des gesuchten Gendefektes ist, wurde versucht, anhand der Position im Stammbaum eine Einschätzung zu treffen, ob eine Person ein eher höheres oder eher geringeres Risiko hat, von dem Gendefekt betroffen zu sein.

Dabei konnte zunächst eine Gruppe von 6 Personen (NC1, NC5, NC6, NC7, NC11, NC15) ausgeschlossen werden, die sich in Zweigen der Familie befinden



Abb.1: Stammbaum der Familie

Legende: Quadrat = männlich; Kreis = weiblich; durchgestrichen = verstorben; schwarz = anamnestisch, klinisch und / oder bildmorphologisch mit manifester NC – ZMA;

in denen mir größter Wahrscheinlichkeit keine weiteren Erkrankten vorkommen: in der Familienanamnese gab es in den letzten drei Generationen keine Mitglieder mit typischen Symptomen und /oder frühem Tod aus ungeklärter Ursache (Mitteilung G.K.); zusammen mit dem Fehlen von klinischen und kernspintomographischen Befunden bei den aktuellen Patienten wurde dies als starker Hinweis gewertet, dass in diesen Zweigen der Familie keine NC – gZMA vorkommt.

Weiter wurde für die verbleibenden klinisch nicht betroffenen Personen in Hinblick auf bekanntermaßen betroffenen bzw. nicht betroffene Personen in der/den jeweiligen vorhergehenden Generation(en) eine Risikostratifizierung vorgenommen. Obwohl es sich bei NC um einen dominanten Erbgang handelt, kann von einer Symptomfreiheit aus zwei Gründen nicht sicher auf ein Nichtvorhandensein des zugrunde liegenden Gens geschlossen werden. Erstens gibt es bisher keine Erkenntnisse bezüglich der Penetranz (Penetranz = Wahrscheinlichkeit mit der sich bei einem Anlageträger, also Träger des genetischen Defektes, die Krankheit manifestiert) des gesuchten Gendefektes. Zweitens ist noch nichts über das Manifestationsalter der Erkrankung bekannt; asymptomatische und befundfreie jüngere Personen können durchaus Genträger sein. Auf der Basis dieser Überlegungen wurde eine Einteilung vorgenommen in solche Personen mit mindestens einer symptomfreien Vorgängergeneration (Gruppe NC – R– = NC2, NC4, NC16, NC26, NC27, NC28) und in solche, die einen klinisch betroffenen Elternteil aufweisen (NC8, NC14, NC18, NC19, NC20, NC21, NC22, NC23, NC24, NC25, NC29, NC30). Für letztere Gruppe (im folgenden NC – R+) wurde ein höheres Risiko angenommen, Träger des gesuchten Gens zu sein.

> Auswahl einer Kontrollgruppe

Zur erweiterten Auswertung der quantitativen Daten wurde eine altersangepaßte Gruppe von 30 Patienten (im folgenden Kontrollgruppe genannt) gebildet. Diese wurden retrospektiv ausgewählt aus einem Pool von 220 Patienten, die zwischen August 2006 und Januar 2007 eine routinemäßige kernspintomographische Untersuchung erhalten hatten in der Abteilung für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention der Universitätsklinik Hamburg - Eppendorf im Rahmen einer klinisch - neurologischen / bzw. klinisch psychiatrischen Untersuchung. Von jedem einzelnen Patienten war nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung die schriftliche Einwilligung zur weiteren Auswertung und Verwendung der in der Untersuchung gewonnen Bilder und Daten im Rahmen klinischer Studien gegeben worden. Die Befundung und bildmorphologische Auswertung erfolgte durch mindestens zwei Neuroradiologen. Nur Patienten die nach übereinstimmender und voneinander unabhängiger Beurteilung durch die Befunder keine intraparenchymalen pathologischen Prozesse aufwiesen, waren in das Patientenkollektiv aufgenommen worden. Lediglich eine unspezifische Leukoaraiose wurde als Zeichen eines normaler Alterungsprozessen aufgefasst und nach den Fazekas - Kriterien bewertet (Fazekas et al. 1987, Fazekas et al. 2002). Bei der Bildung der Kontrollgruppe wurden nur Patienten übernommen, die nach Fazekas -Kriterien sowohl in der periventrikulären weißen Substanz (PVH) als auch in der tiefen weißen Substanz (TWSH) keine Hyperintensitäten mit einer höheren Einstufung als 1 (entsprechend ,caps' oder feine Umrandung der Ventrikel (PVH) bzw. punktförmige scharf begrenzte Hyperintensitäten (TWSH)) aufwiesen.

Zweites Auswahlkriterium für die Kontrollpatienten war eine möglichst enge Übereinstimmung der Alterstruktur von NC- und Kontrollgruppe (erreichter Spearman's Korrelationskoeffizient 0,998).

Eine Liste mit den Patienten der Kontrollgruppe sowie die Alterskorrelation zur NC – Gruppe zeigen die Tabellen 2 und 3, im Anhang S. 96 und S. 97.

> MR – Bildgebung / MR – Sequenzen

Die Kernspinuntersuchungen sowohl für die NC – Gruppe als auch für die Kontrollgruppe wurden durchgeführt an einem 1,5 Tesla MR – Scanner des Typs Siemens Magnetom Sonata (Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard – Kopfspule (standard quadrature transmit – receive head coil).

Die nachfolgenden Sequenzen wurden für beide Gruppen (NC und Kontrolle) identisch angewandt.

1. Eine Spin – Echo / echo – planar – imaging (EPI) Sequenz mit Diffusions – gradienten in drei orthogonal aufeinanderstehenden Richtungen, jeweils mit den b – Faktoren b = 0, 500 und 1000 sec/mm², für die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI).

2. Eine time – of – flight Angiographie (TOF) zur Darstellung der basalen Hirngefäße.

3. Eine T2 – gewichtete Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz mit Fettsättigung in sagittaler Ebenenausrichtung.

4. Eine T2 – FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) Sequenz zur selektiven Unterdrückung des Signals von freiem Wasser, v.a. in den Ventrikeln, in transversaler / axialer Ebenenausrichtung.

Ebenfalls für beide Gruppen kamen Triple – Echo – (Protonen/PD – T2 gewichtete) TSE – Sequenzen zur Anwendung, die aber nicht in allen Sequenzparametern übereinstimmten, sowie T1 – gewichtete Sequenzen unterschiedlichen Typs.

5a. In der NC – Gruppe wurde die PD/T2 – Sequenz mit einer TR von 3000ms und den drei TE – Zeiten 14, 70 und 126 ms gemessen, bei einer Bildmatrix von 256 x 166 Pixeln und einer Auflösung von 1,1 x 0,9 mm².

5b. In der Kontrollgruppe wurde die PD/T2 – Sequenz mit einer TR von 4550ms und den drei TE – Zeiten 12, 84 und 156 ms gemessen, bei einer Bildmatrix von 128 x 74 und einer Auflösung von 3,2 x 1,9 mm².

6a. In der NC – Gruppe kam eine T1 – gewichtete MPRage – Sequenz (3D –
Block mit doppelter Phasenkodierung) zur Anwendung, welche eine nachträgliche Rekonstruktion von beliebigen Bildebenen erlaubt.

6b. In der Kontrollgruppe wurde eine einfache T1 – gewichtete Sequenz in transversaler Ausrichtung angewandt.

In der NC – Gruppe wurden folgende weiteren Sequenzen durchgeführt.

7. Eine Spin – Echo / echo – planar – imaging (EPI) Sequenz mit Diffusionsgradienten in 6 nicht – kollinearen (linear – unabhängigen) Richtungen, jeweils mit den Diffusionswichtungs – Faktoren b = 0 und 1500 sec/mm², für die Diffusionstensor – Bildgebung (DTI).

8. Eine dezidiert T2* gewichtete Gradienten – Echo – Sequenz in transversaler Ausrichtung.

Die weiteren detailierten Sequenzparameter sind der Tabelle 4, S. 61 zu ent – nehmen.

Zur genauen und reproduzierbaren Einstellung der Schnittebenen wurden außer der routinemäßig verwendeten Lokalisationssequenz (localizer) ein zusätzlicher sagittaler Localizer und bei Bedarf die aus der 3D – T1 – MPR – Sequenz rekonstruierten 3 Standard – Bildebenen (transversal, coronar und sagittal) verwendet.

Die Darstellungsebenen / Schichtebenen wurden wie folgt definiert.

1. Die transversale / axiale Ebene liegt parallel zu einer gedachten Linie, die die Unterkanten von im Sagittalschnitt dargestellten genu und splenium des corpus callosum miteinander verbindet (sog. subcallosale Linie) und senkrecht zur Sagittalebene durch die Mitte des Gehirns.

2. Die sagittale Ebene liegt parallel zum Interhemisphärenspalt (fissura longitudinalis cerebri) und zu einer gedachten Linie, die den Interhemisphärenspalt mit der Mittellinie des Hirnstammes bzw. der medulla oblongata in der Frontalansicht (fissure mediana ventralis) miteinander verbindet.

3. Die coronare Ebene steht senkrecht auf der transversalen und sagittalen Ebene.

Sequenz	Schichtebene	Matrix	Auflösung (mm²)	FoV (mm)	Schicht- dicke (mm)	TR ms	TE ms	TI ms	Flip- winkel °	Turbo Factor oder EPI Factor			
NC - Gruppe und Kontrollgruppe													
DWI EPI	transversal	128 x 84	2,4 x 1,8	230 x 201,3	5	2600	77	/	/	84			
Time of Flight Angiography TOF	transversal	512 x 192	0,8 x 0,4	200 x 150	0,8	36	6	/	25	/			
T2 fs sag TSE	sagittal	256 x 256	0,9 x 0,9	240 x 240	4	4220	110	/	160	15			
T2 Flair	transversal	256 x 152	1,1 x 0,9	230 x 172,5	5	7900	108	2500	150	21			
nur NC - Gruppe													
PD-T2 TSE	transversal	256 x 166	1,1 x 0,9	230 x 186,9	5	3000	14 / 70 / 126	/	150	3			
T1 MPR	sagittal	256 x 210	1,1 x 0,9	230 x 230	1,1	1720	3,93	1100	15	/			
T2*	transversal	256 x 144	1,2 x 0,9	230 x 172,5	5	650	23	/	20	/			
DTI EPI	transversal	128 x 84	2,4 x 1,8	230 x 201,3	3	4900	90	/	/	84			
nur Kontrollgruppe													
PD-T2 TSE	transversal	128 x 74	3,2 x 1,9	240 x 240	5	4550	12 / 84 / 156	/	150	5			
T1	transversal	256 x 173	1,0 x 0,9	230 x 172,5	5	460	10	/	70	/			

 Tabelle 4: Verwendete MR – Sequenzen und ihre Parameter

> Evaluation der Bildmorphologie

Die Erhebung und Bewertung der bildmorphologischen Befunde der Untersuchungen erfolgte durch jeweils zwei erfahrene Neuroradiologen (X.-Q. D., M.B. und H.Z.) zunächst unabhängig voneinander. Im Anschluß wurden die erhobenen Befunde und ihre differentialdiagnostische Einordnung und Bewertung verglichen und bei voneinander abweichenden Ergebnissen in einer Konsenssitzung eine abschließende einvernehmliche Bewertung gefunden.

> Erstellung von Parameterkarten und quantitative Auswertung

Aus den Daten der beiden diffusionsgewichteten und der Triple – Echo – (PD/T2) – Sequenz wurden sog. Parameterkarten (maps) für die ADC – , FA – und qT2 – Werte erstellt.

Der ADC – Wert (apparent diffusion coefficient) gibt die mittlere Diffusionsreichweite von Wassermolekülen im biologischen Gewebe an mit der Größeneinheit mm² sec⁻¹.

Der FA – Wert (fraktionierte Anisotropie) ist eine dimensionslose Zahl und bezieht sich auf den Charakter der Diffusion in einem biologischen Gewebe. In einem Gewebe, in dem die Diffusion ungehindert gleichgroß in jeder beliebigen Richtung abläuft (isotrope Diffusion) ist die FA = 0; in einem (idealen) zylinder – symmetrischen Gewebe, in dem die Diffusion nur in einer einzigen Richtung abläuft, ist die FA = 1. FA beschreibt also den Charakter der Diffusion bzw. des Mediums / Gewebes in dem die Diffusion stattfindet zwischen diesen beiden Polen.

Die quantitative T2 – Relaxationszeit qT2 gibt den absoluten Wert des Zeitintervalls (die Zeitkonstante) in ms an, in dem die Signalintensität der Quermagnetisierung des Gewebes nach der Anregung durch den Hochfrequenzimpuls auf 37% des Ausgangswertes abgefallen ist.

In den Parameterkarten entspricht die Intensität eines Pixels dem durchschnittlichen Wert des ADC bzw. der FA bzw. der qT2 des Gewebes, das im jeweiligen zugehörigen Voxel erfasst ist. Dieser Wert kann mit Hilfe eines Cursors für ein einzelnes Pixels oder mit Hilfe einer ROI als Durschnittswert aller in der ROI erfassten Pixel ausgelesen werden.

Die Parameterkarten für ADC –, FA – und qT2 – Werte wurden berechnet mit der geräteintegrierten Siemens – Software (Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) für die NC – Gruppe bzw. mit der Software MRVISION (Winchester, MA, USA) für die Kontrollgruppe. Die Messung der numerischen Werte in den drei Parameterkarten wurde durchgeführt an einer e-Film – workstation (MERGE Healthcare, Milwaukee, WI USA) für die NC – Gruppe und mit dem Analyse – programm ImageJ (Autor Wayne Rasband, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA) für die Kontrollgruppe.

> ROI – Auswahl

Für die Erhebung der quantitativen Parameter wurden definierte Bereiche in verschiedenen Hirnregionen, sog. ROIs (ROI = region of interest), festgelegt. Diese ROIs wurden manuell in die korrespondierenden T2 -, ADC - und FA -Parameterkarten eingezeichnet; unter Zuhilfenahme weiterer Sequenzen, v.a. der PD -, FLAIR - und der T1 - gewichteten Bilder, wurde eine möglichst exakte reproduzierbare Platzierung mit Vermeidung und von Partialvolumeneffekten erreicht. Die ROIs wurden als Kreis oder als Oval eingetragen, je nach der zugrunde liegenden Pixel – Matrix, in einer Größe von 20 ± 1 mm². Diese Größe erlaubt eine möglichst große, repräsentative Erfassung der jeweiligen Hirnstruktur bei gleichzeitiger Vermeidung von Überschneidungen mit benachbarten Regionen.

Unter der Annahme, dass es bei den ADC – , FA – und qT2 – Werten keine signifikanten Unterschiede gibt zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht oder zwischen der rechten und der linken Gehirnhälfte wurden alle ROIs in der rechten Gehirnhälfte positioniert (Abe et al. 2002, Autti et al. 1994a und 1994b, Helenius et al. 2002a).

8 ROIs wurden positioniert auf einer transversalen Schicht in einer horizontalen Ebene, die sowohl die Basalganglien einschließlich des Thalamus schneidet, als auch genu und splenium des corpus callosum erfasst (Basalganglienebene). 4 ROIs wurden in die subkortikale und kortikale graue Substanz platziert.

- 1. Eine ROI im caput des nucleus caudatus (caud).
- 2. Eine ROI im putamen (puta).
- 3. Eine ROI im thalamus (thal).

4. Eine ROI im cortex des Occipitallappens (cort).

Weitere 4 ROIs wurden positioniert in der weißen Substanz gemäß den folgenden Kriterien.

5. Eine ROI zwischen den frontalen gyri in einer Ebene rostral des genu des corpus callosum (frwm = frontal white matter); in dieser Region verlaufen hauptsächlich Anteile von Assoziationsfasern, die verschiedene Rindenbereiche miteinander verbinden.

6. Eine ROI im genu des corpus callosum (genu).

7. Eine ROI im Gebiet der occipito – parietalen weißen Substanz, lateral zum Hinterhorn des Seitenventrikel (ocwm = occipital white matter); diese Region enthält Anteile der Sehstrahlung, die vom Thalamus zu occipitalen Rindengebieten des visuellen Kortex zieht.

8. Eine ROI im splenium des corpus callosum (sple). Sowohl genu als auch splenium des corpus callosum (wie auch das corlus callosum im Ganzen) enthalten sog. Kommissurenfasern, die die beiden Hirnhälften miteinander verbinden.

Zusätzliche ROIs wurden platziert in Regionen der weißen Substanz des centrum semiovale und des gyrus präzentralis (Präzentralregion).

9. Eine ROI in der Mitte des centrum semiovale, auf einer Ebene auf Höhe des gyrus cinguli aber deutlich oberhalb bzw. außerhalb des Daches der Seitenventrikel (cese).

10. Eine ROI im Bereich der subkortikalen Anteile des gyrus präzentralis (präz), medial einer gedachten Linie die den gyrus präzentralis in zwei Hälften schneidet auf einer Ebene in Höhe des sulcus frontalis superior und mindestens zwei Schichten über der Schicht der centrum semiovale – ROI.

Zwei ROIs wurden im pons positioniert auf einer Ebene in Höhe des Austritts des nervus trigeminus bzw. in der Mitte oder rostral an die Mittellinie anschließend bezogen auf die caudo – rostrale Ausdehnung des pons im Sagittalschnitt (Ponsebene).

11. Eine ROI im tegmentalen (dorsalen) Anteil des pons (podo), im Bereich bzw. ventral der formatio reticularis; in diesem Gebiet liegen neben Nervenfaserbahnen auch hauptsächlich Kerngebiete des pons.

12. Eine ROI in den ventralen Anteilen des pons (pove), wo überwiegend absteigende (corticonucleäre und corticospinale) Faserbahnen verlaufen.

Bezüglich der ROIs für die FA – Karten bzw. FA – Messungen wurden folgende Modifikationen und Ergänzungen der oben beschriebenen Auswahl – und Positionierungskriterien angewandt.

1. Keine ROIs wurden in der grauen Substanz platziert. Gemäß der bekannten mikroanatomischen Struktur des Hirngewebes ist in Bereichen der grauen Substanz keine signifikante Anisotropie zu erwarten (Pierpaoli 1996, Beaulieu 2002).

 Eine zusätzliche ROI wurde platziert im hinteren Schenkel der inneren Kapsel (capsula interna = caps), ein Bereich in dem aufsteigende somatosensorische Bahnen und absteigende motorische Fasern (die sog. Pyramidenbahn) verlaufen.

3. Zusätzlich zu den obigen Festlegungen galten die folgenden Anhaltspunkte für Lage und Platzierung der FA – ROIs, die sich aus dem Verlauf der gemessenen Bahnen bzw. den entsprechenden Farbkodierungen in der FA – Karte ergeben. Die FA – Karte zeigt nur den *anatomisch – morphologischen* Verlauf von Bahnen, nicht aber die *funktionelle* Richtung. Bezogen auf eine transversale Ebene zeigen blaue Bahnen einen cranio – caudalen (bzw. caudo – cranialen) Verlauf an, rote Bahnen beschreiben einen Verlauf in rechts – links / links – rechts Richtung, und grüne Bahnen verlaufen von vorne nach hinten bzw. umgekehrt.

Demgemäß erfolgte die Positionierung der ROIs in der weißen Substanz des vorderen und hinteren Marklagers (frwm und ocwm) im Bereich grünmarkierter

Bahnen, der ROIs in genu und splenium des corpus callosum (genu und splen) im Bereich rotmarkierter Bahnen und der ROIs in der Präzentralregion (präz) und in der inneren Kapsel (caps) im Bereich blau markierter Bahnen.

Im pons wurde die vordere ROI in den Bereich blau markierter Bahnen (absteigende motorische Fasern der Pyramidenbahn) platziert, die hintere ROI im Bereich rotmarkierter Bahnen unter der Vorstellung, dass diese im wesentlichen internukleären Verbindungen repräsentieren.

4. Wegen der Heterogenität und der weitgehend individuellen Konfiguration des centrum semiovale bezüglich Anordnung und Verlauf der Faserbündel war keine zufriedenstellende Definition von Lokalisation und Platzierung einer kleinen ROI möglich. Es wurde deshalb eine große ovale ROI (Größe 1200 ± 10 mm²) verwendet, die den größten Teil der inneren Region der Faserbahnen des centrum semiovale abdeckt und einen Durchschnittswert des Gesamtgebietes ergibt.

Beispiele für die Wahl der Ebenen und die Auswahl der ROIs zeigt Abb.2, S. 67 und 68.

> Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS – 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Angewendet wurden neben Histogrammen und Verteilungs – darstellungen non – parametrische Tests für unverbundene Stichproben, da eine gaussche Normalverteilung nicht sicher vorauszusetzen war (bzw. für die FA – Parameter bekanntermaße nicht gegeben ist, Pierpaoli et al. 2001): der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test zum Vergleich der Gruppen und zum Nachweis signifikanter Unterschiede und Spearman's Korrelations – Koeffizient zur Überprüfung von Korrelationen. Als Signifikanzniveau wurde p < 0,05 festgelegt.





Ergebnisse

> Klinisch – neurologische Untersuchung

3 der untersuchten Personen (NC17, NC12 und NC3) zeigten klinische Auffälligkeiten, die als pathologisch bedeutsam im Rahmen der vorliegenden Studie gewertet und als "schwerwiegend" (NC17, NC12) bzw. "moderat" (NC3) eingestuft wurden (die genauen Befunde sind in Tabelle 5, S. 71 im Zusammenhang mit den bildmorphologischen Befunden dargestellt).

4 der Patienten gaben in der Anamnese eine bekannte arterielle Hypertonie an (NC1, 64 Jahre; NC25, 47 Jahre; NC 27, 46 Jahre; NC28, 44 Jahre; alle Zwei Patienten machten medikamentös behandelt). zur Frage des Bluthochdruckes keine oder verneinende Aussagen, gaben aber in der Medikamentenananmese typische antihypertensive Medikamente an (Enalapril bzw. Metoprolol), sodass eine bestehende arterielle Hypertonie vermutetet werden kann (NC12, 49 Jahre; NC13, 77 Jahre). Die gemessenen Blutdruckwerte sind als isolierte Einmalmessungen ohnehin von begrenztem Wert (die aktuellen Leitlinien zur Blutdruckdiagnostik der deutschen Hochdruckliga e.V. DHL – Deutsche Hypertonie Gesellschaft gehen von wiederholten Messungen bei unterschiedlichen Gelegenheiten aus); für die vorliegende Studie kann man also von ca. 6 Patienten mit arterieller Hypertonie ausgehen. Alle weiteren erhobenen klinisch - neurologischen Befunde waren unauffällig.

> Evaluation der Bildmorphologie

Die kernspintomographischen Bilder zeigten pathologische Signalveränderungen unterschiedlichen Grades und Verteilung, die als vaskulär bedingt eingestuft wurden, bei 6 der 30 untersuchten Patienten. Die Läsionen waren bei den betroffenen Personen wie folgt verteilt. Die häufigste Lokalisation war der pons, der bei allen 6 Personen betroffen war (NC 3, 9, 10, 12, 13, 17). Die periventrikuläre und die tiefe subkortikale weiße Substanz waren bei 5 von 6 betroffen, ebenso die Basalganglien (NC 3, 10, 12, 13, 17). Bei 3 der 6 Personen zeigten sich Läsionen im corpus callosum (NC 3, 12, 17), bei einer Person waren die pedunculi cerebelli betroffen (NC17). Eine Atrophie des Hirnstammes wurde bei 3 von 6 Personen gefunden (NC 3, 12, 17). Eine Person zeigte zerebrale Mikroblutungen auf den T2* - gewichteten Gradienten – Echo – Sequenzen und zusätzlich eine Läsionen im Temporallappen (NC 12). Bei einer Person wurden je eine kleine Läsion im Bereich der Temporalpole gefunden (NC17).

Bei einer Person (NC 24) wurde eine läsionsähnliche Signalalteration (hypointens bzw. liquoranalog in der T1 – und der Flair – Wichtung, hyperintens in der T2-Wichtung) im pons gesehen, die aber in der Zusammenschau mit deutlich erweiterten Virchow – Robin – Räumen und bei Fehlen klinisch – anamnestischer Korrelate als nicht – pathologische Normvariante gewertet wurde.

Mehr oder weniger prominente Virchow – Robin – Räume ohne typisches wiederkehrendes Verteilungsmuster fanden sich bei 9 der untersuchten Personen.

Bei keiner der untersuchten Personen fanden sich kortikal lokalisierte Läsionen. Auch die diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI) zeigten keine Signalabnormitäten.

Die MR – Angiographien (TOF) zeigten bei keiner Person Hinweise auf insbesondere stenotische Veränderungen des Gefäßlumens, auf atherosklerotische Plaque – Bildung oder sonstige abnorme Veränderungen mit Ausnahme eines kleinen inzidentellen Aneurysmas der rechten arteria cerebri media. Bei jedem der 6 Personen mit Läsionen wurde ein inkompletter circulus willisii gefunden mit entweder einer oder beiden *fehlenden* posterioren Communicansarterien (in jeweils 3 der 6 Personen); 3 Personen zeigten außerdem einseitig eine arteria cerebri posterior vom embryonalen Typ.

Eine Zusammenfassung der bildmorphologischen Befunde geben Tabelle 5, S. 71 und Abb.3, S. 72 / 73.

Code	NC17	NC13	NC9	NC12	NC3	NC10	
Alter	60	77	35	49	62	69	
Läsionen							
subkortikale / tiefe weiße Substanz	konfluierend	>15	0	konfluierend	>16	0	
corpus callosum	3	0	0	6	1	0	
PV temporal	+	0	0	0	0	0	
PV frontal	+	+	0	+	+	+	
PV parieto-occipital	+	0	0	+	+	0	
Basalganglien	3	2	0	status lacunaris	status lacunaris	4	
pons	6	2 klein	2 groß	status lacunaris	status lacunaris	3	
pedunculi cerebellum	1	0	0	0	0	0	
Temporalpole	Je 1 (klein)	0	0	0	0	0	
restlicher Temporallappen	0	0	0	1	0	0	
T2* - Läsionen / Mikroblutungen	0	0	0	4	0	0	
Atrophy	+	0	0	+	+	0	
MMSE	29	30	30	26	30	30	
Befunde neurologische Untersuchung	 > spastische Hemiparese links > gestörte Koordination links 	>ausgefallene Bauchhaut- reflexe	normal	 Muskeleigenreflexe sehr lebhaft Gleichgewichtsstörung mit ungerichteter Fallneigung leichte Dysarthrie leicht verlangsamt und sehr einfach strukturiert Verdacht auf beginnende Demenz 	 > leichte Gleichgewichts- störungen > geringfügige Dysdiadochokinese > leichte Pallhyp- ästhesie beide Knöchel 	 > schwacher Patellarsehnen- reflex > Achillessehnen- reflex bds. nicht erhältlich 	
klinische Beurteilung	schwer	fast unauffällig	unauffällig	schwer	moderat	fast unauffällig	

Tabelle 5: Zusammenfassung der klinisch – neurologischen Symptome und MR – tomographischen Befunde

PV = periventriculär; *MMSE* = mini mental status score mit einem möglichen Maximalwert von 30




Abgebildet sind zu jedem der 6 betroffenen Patienten jeweils drei repräsentative transversale Schichten in T2 – Flair – Wichtung (von oben: periventrikuläres Marklager, Basalganglien / Thalamusebene, mittlere Ponsebene), sowie zwei sagittale Schnitte in T1 – und T2 – Wichtung mit dem Fokus auf dem pons bzw. den pontinen Läsionen

> quantitative Daten und statistische Auswertung

Von den 30 untersuchten Mitgliedern der Familie zeigten 3 (NC3, NC12, NC17) in der Bildgebung so ausgeprägte und ausgedehnte Veränderungen des Hirngewebes, dass eine Platzierung der ROIs in normal erscheinendem Gewebe nicht sicher möglich war; sie wurden folglich von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Die gemessenen Werte der verbleibenden 27 Personen in den 12 bzw. 9 ROIs verteilten sich wie folgt:

> die qT2 – Werte zeigten eine Spannweite von 82,4 ms im Putamen bis 141,1 ms in der kortikalen ROI;

> die ADC – Werte reichten von 62,4 x 10^{-5} mm² sec⁻¹ im splenium des corpus callosum bis 126,5 x 10^{-5} mm² sec⁻¹ in der kortikalen ROI;

> und die FA – Werte reichten von 0,32 im centrum semiovale bis 0,84 im splenium des corpus callosum .

Auffällig war, dass die Standard – Abweichungen der gT2 – und der ADC – Werte in den ROIs im Mittel bei 5,41 ms bzw. 5,36 x 10⁻⁵ mm² sec⁻¹ lagen, während die Abweichungen in den kortikalen ROIs mit 10,71 ms bzw. 10,21 x 10⁻⁵ mm² sec⁻¹ erheblich über dem Durchschnitt lagen. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass eine sichere Platzierung von ROIs streng in kortikalem Gewebe nicht möglich gewesen und der Einfluß von sulcal gelegenen (und damit im Liquor gemessenen) Fehlanteilen der ROIs sowie von Partialvolumeneffekten für die höhere Schwankungsbreite verantwortlich war; wegen dieser erheblichen Artefaktbildung wurde auf eine weitere Auswertung der kortikal gemessenen Werte verzichtet. Eine detailierte Angabe der gemessenen Werte geben die Tabellen 6 bis 10, im Anhang S. 98 bis 102 und Tabelle 11, S. 75.

qT2	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev.
T2caud	87,6	114,7	102,1	5,4
T2puta	82,4	102,0	91,7	4,4
T2thal	91,2	105,1	98,4	3,9
T2cort	100,1	141,1	114,1	10,7
T2frwm	88,7	115,2	98,0	6,1
T2genu	85,3	105,1	93,2	4,0
T2ocwm	101,0	118,3	109,0	4,5
T2sple	98,3	118,0	107,1	5,1
T2präz	112,1	134,1	122,3	5,7
T2cese	105,7	131,3	115,7	5,9
T2pove	105,2	124,2	112,4	4,5
T2podo	96,1	114,7	103,1	4,7
alle Angaben	in ms			
	P		1	
ADC	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev.
ADCcaud	67,1	88,6	81,5	4,6
ADCstria	67,9	89,9	74,5	4,5
ADCthal	65,1	83,2	76,6	4,0
ADCcort	75,4	126,5	90,1	10,2
ADCfrwm	70,1	93,0	79,9	5,1
ADCgenu	75,8	104,8	84,8	6,3
ADCocwm	76,7	94,0	84,8	4,3
ADCsplen	62,4	98,3	75,0	7,5
ADCpräz	64,7	76,8	71,1	3,3
ADCcese	67,8	85,7	74,8	4,4
ADCpove	64,5	91,3	77,8	5,7
ADCpodo	71,4	89,4	78,0	4,4
alle Angaben	x 10 ⁻⁵ mm ² se	c ⁻¹		
			1	
FA	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev.
FAfrwm	337,3	675,3	514,2	80,4
FAgenu	657,4	808,1	727,1	42,3
FAocwm	435,6	706,2	595,4	55,9
FAsple	666,0	842,1	764,6	41,8
FApräz	412,0	670,3	536,5	67,4
FAcent	321,0	672,1	480,0	72,4
FApove	428,6	589,8	507,3	42,3
FApodo	362,7	589,3	501,4	54,5
FAcaps	517,7	756,5	675,9	45,6
alle Angaben	x 10 ⁻³			

Tabelle 11 : Deskriptive Statistik NC – Gruppe

Damit ergab sich folgende Verteilung der Messwerte für die NC – Gruppe: Die mittleren qT2 – Werte betrugen:

> für alle ROIs zusammen 104,8 +/- 10,3 ms, Spannweite 82,4 – 134,1 ms;

> für die graue Substanz (caud, puta, thal) 97,4 +/- 6,3 ms, Spannweite 82,4 – 105,2;

> für die weiße Substanz (frwm, genu, ocwm, sple, präz, cese) 107,5 +/- 11,2 ms, Spannweite 85,3 – 134,1 ms;

> für den pons (pove, podo) 107,7 +/- 6,6 ms, Spannweite 96,1 – 124,2 ms.

Damit lagen die Werte in ähnlichen Bereichen wie in anderen Studien beschrieben (z.B. bei Ding et al.2004: Mittelwert für die graue Substanz (nucleus caudatus, putamen und thalamus) 87,8 +/- 11,21 ms (Daten nicht veröffentlicht), Mittelwert für die weiße Substanz (frwm, ocwm, präz) 105,28 +/- 9,75 ms).

Die mittleren ADC – Werte betrugen:

> für alle ROIs zusammen 78,1 +/- 6,5 x 10,21 x 10^{-5} mm² sec⁻¹, Spannweite 62,4 – 104,8 x 10^{-5} mm² sec⁻¹;

> für die graue Substanz (caud, puta, thal) 77,5 +/- 5,2 x 10^{-5} mm² sec⁻¹, Spannweite 65,1 – 89,9 x 10^{-5} mm² sec⁻¹;

> für die weiße Substanz (frwm, genu, ocwm, sple, präz, cese) 78,4 +/- 7,4 x 10^{-5} mm² sec⁻¹, Spannweite 62,3 – 104,8 x 10^{-5} mm² sec⁻¹;

> für den pons (pove, podo) 77,9 +/- 5,1 x 10^{-5} mm² sec⁻¹, Spannweite 64,5 – 91,3 x 10^{-5} mm² sec⁻¹.

Damit bewegen sich auch diese Werte in typischen Bereichen, wie ein Vergleich mit anderen Studien zeigt (z.B. $0.70 \pm 0.03 \times 10$ -3mm2/s, range, 0.62–0.79 x 10-3 mm2/s in der weiße Substanz, 0.75 ± 0.03) x 10-3 mm2/s, range, 0.64–0.83 x 10-3 mm2/s in den Basalganglien (nucleus caudatus und putamen), 0.73 ± 0.03 x 10-3 mm2/s, range, 0.67–0.82 x 10-3 mm2/s im thalamus, so bei Helenius et al. 2002a).

Die mittleren FA – Werte betrugen:

> für alle ROIs zusammen 0,59 +/- 0,12, Spannweite 0,32 – 0,84;

> für Regionen mit bekanntermaßen höherer Kohärenz der Verlaufsrichtung der Nervenfasern, wie sie vor allem im Balken und in der inneren Kapsel gegeben ist (Pierpaoli et al. 2001), (genu, sple, caps) 0,72 +/- 0,06, Spannweite 0,52 – 0,84;

> für Regionen mit bekanntermaßen geringerer Kohärenz der Verlaufsrichtung der Nervenfasern durch viele sich kreuzende Bahnen innerhalb eines Voxels, wie es für den pons aber auch für das centrum semiovale typisch ist (Pierpaoli et al. 2001), (cese, pove, podo) 0,50 +/- 0,06, Spannweite 0,32 – 0,67;

> für die verbleibenden Regionen (frwm, ocwm) 0,55 +/- 0,08, Spannweite 0,34 - 0,71, wobei die FA – Werte für ROlocwm durchgehend eher höher lagen als die für ROlfrwm, was sich durch die Dominanz der stark nach occipital ausgerichteten Sehstrahlung im Gebiet der ROlocwm gegenüber der weniger von einem Ziel bestimmten Anordnung der Assoziationsfasern im Gebiet der vorderen ROlfrwm gut erklären läßt.

Auch die FA – Werte lagen in vorbeschriebenen Bereichen, so für die innere Kapsel mit 0,68 +/- 0,07 bzw. 0,76 +/- 0,09 und für den pons mit 0,53 +/- 0,05 bzw. 0.55 +/- 0.13 bei Pierpaoli et al. 2001.

Im nächsten Schritt wurden die Werte aller verbliebenen ROIs innerhalb der NC – Gruppe zwischen den beiden aus der Risikostratifizierung hervorgegangenen Untergruppe NC – R + und NC – R – verglichen. Dabei wurde die ursprüngliche NC – R + Gruppe um die drei nach der bildmorphologischen Bewertung betroffenen (und nicht von der weiteren Analyse ausgeschlossenen) Personen NC9, NC10 und NC13 erweitert, sodass NC – R + aus 15 personen und NC – R – aus 12 Personen bestand.

Das Ergebnis des Mann-Whitney-Wilcoxon-Test war eindeutig: in keiner einzigen der untersuchten ROIs gleich welchen Parameters ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse im Detail gibt Tabelle 12, im Anhang S. 103.

Im nächsten Schritt wurde die NC – Gruppe als ganze mit der altersangepaßten Kontrollgruppe verglichen für die Parameter ADC und quantitative T2 – Zeit.

Der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test zeigte signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen beiden Gruppen für die ADC – Werte im nucleus caudatus (ADCcaud), im putamen (ADCputa) und in der frontalen weißen Substanz (ADCfrWM), sowie für die qT2-Werte im putamen (T2puta), im genu und im splenium des corpus callosum (T2genu, T2splen). Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 13, im Anhang S. 104.

Die qT2-Werte lagen jedoch in der Kontrollgruppe (T2puta von 84,3 bis 102,2 ms, Median 95,0 ms; T2genu von 78,5 bis 118,8 ms, Median 98,3 ms; T2sple von 97,8 bis 130,2 ms, Median 112,1 ms) höher als in der NC – Gruppe (T2puta von 82,4 bis 102,0 ms, Median 91,4 ms; T2genu von 85,3 bis 105,1 ms, Median 93,1 ms; T2sple von 98,3 bis 118,0 ms, Median 105,7 ms; eine Darstellung der Verteilung in boxplots zeigt Abb. 4, im Anhang S. 105). Da ein höherer qT2 -Wert bzw. eine verlängerte Relaxationszeit des Gewebes mit einem relativ höheren Wassergehalt und damit verbunden mit einem geringeren Gehalt an einhergeht und diese Tendenz in weniger Myelin Richtung eines physiologischen bzw. eines pathologischen Zustandes liegt, der aber bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu den untersuchten Personen nicht zu erwarten ist, wurden diese Unterschiede deshalb als Artefakt gewertet. Die mögliche Erklärung für diese Abweichungen liegt in den unterschiedlichen Matrixgrößen bzw. Auflösungen der angewandten MR – Sequenzen (NC – Gruppe: Matrix 256 x 166, Auflösung 1,1 x 0,9 mm²; Kontrollgruppe: Matrix 128 x 74, Auflösung 3,2 x 1,9 mm²). Die erheblich gröbere Auflösung bei der Kontrollgruppe verstärkt die Partialvolumeneffekte vor allem bei kleinen Strukturen und verschlechtert die Abgrenzbarkeit der ROIs; in die Messung dürften vergleichweise mehr Liquoranteile aus angrenzenden Gewebsbereichen eingegangen sein, daher die längeren T2 – Relaxationszeiten.

Die Messwerte und die Unterschiede bzw. Signifikanzen bei den ADC – Werten waren wie folgt:

> für ADCcaud in der NC – Gruppe von 67,1 bis 88,6 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, Median 81,3 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, gegenüber der Kontrollgruppe mit 65,9 bis 84,8 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, Median 73,7 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, p = 0,00;

> für ADCputa in der NC – Gruppe von 67,9 bis 89,9 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, Median 74,8 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, gegenüber der Kontrollgruppe mit 64,1 bis 80,7 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, Median 72,4 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, p = 0,038;

> für ADCfrwm in der NC – Gruppe von 70,1 bis 93,0 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, Median 79,5 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, gegenüber der Kontrollgruppe mit 62,1 bis 92,1 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, Median 75,8 x 10^{-3} mm² sec⁻¹, p = 0,008.

Eine Darstellung der Verteilung in boxplots zeigt Abb. 5.



Abb. 5: Boxplot – Darstellung der signifikanten ADC – Werte



Auffällig war die extrem hochsignifikante Abweichung in der ROIcaud. Um die Werte in den drei signifikanten NC – ROIs weiter zu charakterisieren, wurden jeweils die beiden niedrigsten Quartile (jeweils 14 Patienten) mit der Kontrollgruppe verglichen. Während sich für ROIputa und ROIfrwm keine signifikante Abweichung mehr ergab, blieben für die ROIcaud auch diese niedrigsten Werte noch hochsignifikant (p = 0,006) von den Werten der Kontrollgruppe unterschieden.

Diskussion

Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

 > die Charakterisierung von NC mittels qualitativer und quantitativer Merkmale bzw. Parameter;

> die differentialdiagnostische Abgrenzung von NC zu CADASIL und anderen Formen der ZMA;

> die Evaluation der gewonnenen Bilder und Daten bezüglich Hinweisen auf die pathophysiologische Basis von NC;

> die Evaluation der gewonnenen Daten bezüglich subklinischer und prognostisch verwertbarer Marker f
ür NC.

Die Läsionsformen. ZMA beiden grundsätzlichen die bei in der Kernspintomographie gefunden werden – gut demarkierte, sowohl in T1 – wie in T2 – gewichteten Bildern zum Liquor isointense ,Lakunen' und mehr diffus sich darstellende T2 – hyperintense Areale – sind primär unspezifisch und können bei pathologischen Prozessen ganz unterschiedlicher Genese gefunden werden. Neben den entzündlich - demyelinisierenden und den vaskulär -Erkrankungen können sich ischämischen vaskulitische Prozesse, Leukodystrophien, zerebrale Speicherkrankheiten und Mitochondriopathien sowie infektiöse Erkrankungen so präsentieren (Singhal 2005, Ringelstein 2004), insbesondere mit Hyperintensitäten auf T2 – gewichteten Bildern, die einer relativen Zunahme von Wasser im Gewebe aus den unterschiedlichsten Gründen entsprechen.

Auch bei den derzeit als unterschiedliche nosologische Entitäten bekannten Formen zerebraler Mikroangiopathien gibt es beträchtliche Überschneidungen bei den kernspintomographischen Läsionsmustern. Nur einige wenige Merkmale haben sich als hilfreich und brauchbar für die differentialdiagnostische Einordnung erwiesen.

Ein relativ typisches räumliches und zeitliches Läsionsmuster wird bei Patienten mit der erblichen zerebralen Mikroangiopathie CADASIL gefunden. Neben der typischen Manifestation in den Temporallappen bzw. den Temporalpolen und in

den hochfrontalen Regionen sowie der Einbeziehung der capsula extrema und des Balkens werden Besonderheiten wie Ausdehnung in die unmittelbar subkortikalen Bereiche der U-Fasern, auffällige Signalalterationen im Bereich der Basalganglien und eine charakteristische "Spezies" lakunärer Läsionen an der Mark – Rinden – Grenze gesehen (vgl oben).

Im Vergleich zu CADASIL als dem "Prototyp" erblicher zerebraler Mikroangiopathien zeigt die in der vorliegenden Arbeit untersuchte hereditäre Form ein in Teilen ähnliches, aber auch deutlich unterschiedliches, charakteristisches räumliches und zeitliches Läsionsmuster. Insbesondere der pons scheint typischerweise betroffen zu sein, dies war bei allen der 6 manifest betroffenen Personen der Fall.

Eine ergänzende Überprüfung der Sektionsprotokolle der 5 Personen, die im Rahmen der von Hagel et al durchgeführten Studie obduziert worden waren (Hagel et al. 2004), zeigte, dass auch in allen diesen Fällen der pons lakunäre Läsionen aufwies; desweiteren wurde in allen Fällen eine Verschmächtigung bzw. Atrophie des pons gesehen, die zurückzuführen war auf eine Degeneration der Pyramidenbahn sowie die erwähnten Infarkte (unveröffentlichte Mitteilung).

Zwar wird auch in der CADASIL – Literatur berichtet, dass bei infratentorieller Manifestation am häufigsten der Hirnstamm und hier wiederum am ehesten der pons betroffen ist, insgesamt jedoch ist diese Lokalisation nur bei einem kleinen Teil der CADASIL – Patienten zu finden (in 2 von 20 obduzierten Gehirnen in der Übersicht von Ruchoux u. Maurage 1997; bei 25 von 140 MR – tomographisch untersuchten Patienten bei Chabriat et al. 1995; 23% von 75 Patienten mit T1 – Hypointensitäten, Angaben für T2 – Läsionen nur summarisch für den ganzen Hirnstamm (45%) angegeben bei Chabriat et al. 1998; bei 112 Patienten wird der durchschnittliche Scheltens – Score für pontine Läsionen mit 3 angegeben, pontiner Befall bei jungen Patienten scheint eher untypisch mit weniger als 20% bei den unter 40 – Jährigen und noch um 30% in der Altergruppe unter 50 Jahren bei Singhal et al. 2005; 3 von 15 Patienten mit pontinen Infarkten bei Skehan et al. 1995). Pontin lokalisierte Läsionen zählen somit nicht zu den differentialdiagnostisch wegweisenden Befunden bei CADASIL. Zwar ist das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv und die Zahl der symptomatischen Patienten mit n = 6 klein, sodass man mit einer generellen Aussage noch zurückhaltend sein muß. Andererseits zeigt sich der Ponsbefall aber erstens bei allen der manifest betroffenen Personen, was ein enormer Zufall wäre, wenn er, wie bei CADASIL, im statistischen Mittel nur in einem erheblich kleineren Prozentsatz aufträte, und zweitens tritt er auch bei den radiologisch ansonsten nur wenig (NC 10) oder gar nicht (NC 9) betroffenen Patienten auf, was für den pons als einer Prädilektionsstelle spricht.

In diesem Zusammenhang bleibt es auch besonders interessant, welches Ergebnis die Genanalyse bei Person NC 24 erbringen wird: die Signalalteration im pons, die einerseits die formalen Kriterien einer lakunären Läsion erfüllt, andererseits aber vor allem wegen des Vorhandenseins ausgeprägter Virchow – Robin – Räume als nicht – pathologische Variante gewertet wurde, müsste gegebenenfalls bei positivem Genbefund neu bewertet werden

Weiterhin zeigen die klinisch – neurologisch nur moderat betroffenen (NC3) und (weitgehend) asymptomatischen (NC 9, 10, 13) (und auch radiologisch nur mäßig betroffenen Personen) die Ponsläsionen, sodass man sagen kann, dass letztere bereits in einem relativ frühen Stadium der Manifestation der Erkrankung, sei es nun klinisch und / oder bildmorphologisch, auftreten, was ebenfalls für den pons als Prädilektionsstelle spricht.

Und zusätzlich scheint der Ponsbefall nicht eine Frage des Alters der Patienten und damit zusätzlicher degenerativer Faktoren zu sein, da er schon in der vierten Dekade (im Alter von 35 Jahren bei NC 9) bzw. in der fünften Dekade (mit immerhin noch 49 Jahren bei NC 12, wobei nicht bekannt ist, seit wann der Befall schon besteht) beobachtet werden kann. Auch hier bleibt der Genbefund von NC 24 besonders interessant, da die Person zum Zeitpunkt der Untersuchung mit fast 37 Jahren ebenfalls zu den eher jungen Personen gehörte.

Die Gefäße, die den pons und das Mittelhirn arteriell versorgen, gehören zu penetrierenden Gefäßen ohne jenen typischen ausgeprägte distale Kollateralisierung, die, wie oben dargestellt, das typische Erscheinungsbild zerebraler Mikroangiopathien bedingen. Warum diese Hirnsstammversorger bei der hier untersuchten zerebralen Mikroangiopathie vornehmlich betroffen sind, darüber kann z.Z. keine sichere Aussage getroffen werden. Auffällig ist allenfalls, daß die pontinen Penetratoren sicher zu den kürzesten Gefäßen dieser Gruppe gehören. Ähnlich wie es bei den pathophysiologischen Theorien zu den Prädilektionsorten primärer intrazerebraler Blutungen vermutet wird (Sutherland u. Aue 2006), mag die unmittelbare Nähe zu dem großen basalen Hochdruckleiter Arteria basilaris, von dem die pontinen Äste abgehen, im Zusammenspiel mit ihrer Kürze eine für die Auswirkungen des Gendefektes besonders empfindliche Konstellation darstellen.

Weiterhin waren bei den hier untersuchten Personen die folgenden Regionen (in absteigender Reihenfolge) von Läsionen betroffen: die subkortikale weiße Substanz, die frontale periventrikuläre weiße Substanz, die Basalganglien, die parieto – occipitale weiße Substanz und das corpus callosum. Diese Verteilung ist unspezifisch und unterscheidet sich nicht wesentlich von der, wie sie in CADASIL oder bei der degenerativen Form der ZMA gefunden wird. Differentialdiagnostisch von Bedeutung ist hier allerdings das weitgehende Fehlen von temporal lokalisierten Läsionen, die bei CADASIL schon früh im Verlauf und bei jungen Patienten stark ausgeprägt sind und sich z.T. auch in die ,spezifischen' Regionen der unmittelbar subkortikalen U – Faser – Bereiche ausdehnen.

Ähnliches gilt für das Auftreten von Mikroblutungen, die sich bei 30% der CADASIL – Patienten finden lassen (Lesnik Oberstein 2001, Dichgans 2002b), bei der hier untersuchten gZMA aber keine besondere Rolle zu spielen scheinen.

Ein weiteres Merkmal, welches die hier untersuchte Form *möglicherweise* von CADASIL unterscheidet, ist das Maß der Assoziation der Läsionslast mit dem Alter. Während für CADASIL eine regelmäßiger Anstieg der Läsionslast (Anzahl

und Größe / Ausdehnung) mit zunehmendem Alter beobachtet wird (vgl oben), ist dies bei den 6 betroffenen NC – Patienten nicht so eindeutig (vgl Abb. 6, im Anhang S. 106). Allerdings ist hier die kleine Fallzahl besonders zu berücksichtigen, die allenfalls einen Trend anzeigt, der sich erst bei einer größeren Fallzahl überprüfen lässt.

Würde sich dieser Trend bestätigen, legte das einmal mehr eine andere genetische Basis – und damit wahrscheinlich andere pathophysiologische Mechanismen – als bei CADASIL nahe, ebenso wie andere und / oder zusätzliche epigenetische Faktoren, die das phänotypische Bild von NC beeinflussen. Auch für CADASIL ist ein starker Einfluß sowohl epigenetischer als auch anderer genetischer Faktoren, die über den grundlegenden genetischen Defekt hinausgehen und unabhängig davon wirksam werden, beschrieben (Opherk et al. 2006).

Während sich NC von CADASIL im MR – tomographischen Bild differentialdiagnostisch gut abgrenzen lässt, fällt der Vergleich mit der degenerativen ZMA weniger eindeutig aus, obwohl auch hier die gefundenen Hauptcharakteristika (pontine Läsionen und fehlende Mikroblutungen) eine gewisse Abgrenzbarkeit bedeuten.

Pontine Läsionen in der Protonen – und T2 – gewichteten Kernspintomographie wurden zwar gelegentlich als besondere Phänomene beschrieben, aber schon die frühen Berichte ordneten sie wegen ihrer starken Assoziation mit lakunären Infarkten und periventrikulärer Leukoaraiose als Variante der ischämischen Leukoaraiose mit gleicher oder ähnlicher pathophysiologischer Grundlage ein, wobei eine besondere Korrelation mit dem Auftreten einer symptomatischen systemischen Atherosklerose (ischämische Hirninfarkte, Myocardinfarkte und Befall peripherer Arterien) hervorgehoben wurde (Pullicino et al. 1995, Kwa et al. 1997).

Insofern ist das Auftreten pontiner Läsionen bei *allen* manifesten NC – Personen auch hier ein auffälliges Merkmal, das, wenn auch nicht als strenges differentialdiagnostisches Kriterium alleine brauchbar, doch eine gewisse Besonderheit von NC gegenüber dZMA bedeutet. Dies umso mehr, als die

beobachtete Korrelation der degenerativ bedingten Ponsläsionen bei dZMA mit allgemeinen atherosklerotischen Veränderungen für die untersuchte NC -Gruppe im Rahmen der kernspintomographischen Bildgebung so nicht beobachtet werden konnte. In keinem Fall zeigten sich in der MR – Angiographie (TOF) Hinweise auf solche Gefäßläsionen. Allerdings berichten die Obduktionsbefunde von Hagel et al. 2004 (basierend auf 5 obduzierten Gehirnen) von atherosklerotischen Veränderungen im Schweregrad von leicht bis sehr ausgeprägt an den Hirnbasisarterien und leptomeningealen Gefäßen. Dies muß aber kein Widerspruch sein. Solche Veränderungen müssen, sofern sie sich nicht deutlich stenosierend auswirken, nicht in der die Flussphänomene TOF – in den Gefäßen ausnutzenden Sequenz sichtbar werden. Atherosklerotischen Veränderungen, so sie denn für NC typisch wären, stellten eine größere Ähnlichkeit zu den degenerativen Formen der Vaskulopathien her und ließen daher diese erbliche Form zusätzlich als vielversprechend bezüglich weiterer Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen erscheinen.

Andererseits wurden in den obduzierten Gehirnen keine Läsionen gefunden, die auf eine krititsche Obstruktion größerer Gefäße schließen ließ, weder kortikale Nekrosen noch Infarkte mit territorialem Muster. Dies deckt sich mit den MR – Befunden der NC – Gruppe: alle Gewebsläsionen in beiden Gruppen waren letztlich vom mikroangiopathischen Typ.

Die Frage, ob atherosklerotische Veränderungen an den großen Gefäßen *typischerweise* mit NC einhergehen und welche Bedeutung sie unter pathophysiologischen Aspekten im Zusammenhang mit der *mikro*angiopathischen Pathologie haben, muß also vorläufig noch offen bleiben.

Ähnlich verhält es sich mit der Frage nach dem Einfluß der arteriellen Hypertonie. Von den hier untersuchten 30 Personen sind möglicherweise nur 6 von Bluthochdruck betroffen, darunter zwei Personen der klinisch – radiologisch als NC – Gen – Träger eingeordneten Personen (NC12, NC13), bei denen aber nur indirekt (aus der Medikamentenanamnese) auf eine mögliche Hypertonie geschlossen werden konnte. Sicherlich lässt die Fallzahl von n = 6 keine Aussagen zu über Vorkommen und Bedeutung von Bluthochdruck bei NC.

Sollte sich aber der hier gefundene relativ geringe Anteil von Hypertonikern an NC – Patienten (was sich im übrigen mit den Berichten von Colmant und Hagel zu den früher erfassten und untersuchten Mitgliedern der Familie deckt, vgl. oben) als repräsentativ erweisen, wäre auch in dieser Hinsicht vor dem Hintergrund der Diskussion um die Bedeutung der Hypertonie für die dZMA die Aufklärung der pathophysiologischen Basis besonders interessant, da sie möglicherweise die hochdruckunabhängigen Mechanismen weiter erhellen könnte.

Wie oben dargestellt, sind bestimmte Angiopathien mit charakteristischen Mustern von Mikroblutungen verbunden. So finden sich häufig Mikroblutungen in bevorzugt kortikal – subkortikaler Lokalisation bei der zerebralen Amyloid – Angiopathie und bei Patienten mit einer degenerativen zerebralen Mikroangiopathie, die eine intrazerebrale Blutung entwickeln.

Unter pathophysiologischen Erwägungen ist das weitgehende Fehlen von Mikroblutungen bei der hier untersuchten gZMA bemerkenswert, denn dies läßt bezüglich des zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus einen eher *obliterierenden* Prozess der kleinen arteriellen Gefäße vermuten, im Gegensatz zu einem gefäß*rupturierenden* Geschehen, welches eher zu Hämorrhagien führen würde. Diese Hypothese wird z.T. auch gestützt durch die histopathologischen Befunde, wie sie an den obduzierten Gehirnen von anderen NC – Betroffenen erhoben wurden (Hagel et al. 2004). Insbesondere bei den tiefen lenticulostriatären Gefäßen der weißen Substanz werden fibrotische Veränderungen als besonders ausgeprägt beschrieben. Eine massive Fibro – Hyalinose betraf alle Schichten der Gefäßwand, wobei die konzentrische Verdickung der inneren intimalen Bereiche einhergeht mit einer Atrophie der muskulären Anteile (tunica media) der Gefäßwand. Daneben wurden auch fibrinoide Nekrosen gefunden sowie thrombotische und auch atheromatöse Läsionen (ohne genauere Angaben zur Lokalisation).

Während sich diese Veränderungen mit einem möglichen obstruktiven Geschehen zwanglos in Verbindung bringen lassen und durch die Befunde der vorliegenden Arbeit weiter gestützt werden, schließen Hagel 2004 einen Verlust

der Barrierefunktion der Gefäßwände mit Leckage und chronisch – toxischer Schädigung im Sinne der ,blood – brain – barrier – breakdown' – Hypothese als führenden pathophysiologischen Fakor eher aus, da auch andere Organe (Lunge, Nieren) von den Gefäßveränderungen betroffen waren und somit eine ,exklusive' Rolle der Blut – Hirn – Schranke nicht nahe liegt.

Ein weiteres Merkmal, welches möglicherweise NC gegenüber der dZMA auszeichnet, ist die Ausdehnung der Läsionen auf das corpus callosum, welches bei den degenerativen Formen typischerweise nicht betroffen ist (weswegen Balkenläsionen, die z.B für multiple Sklerose oder das seltene Susac's Syndrom (Ringelstein u. Knecht 2006) typisch sind. als differentialdiagnostisches Kriterium gelten bei der Unterscheidung von ischämischen und entzündlich – demyelinisierenden Läsionen, Singhal et al. 2005), was mit den Besonderheiten der Blutversorgung erklärt wird (vgl oben). Auch für CADASIL gilt eine Balkenbeteiligung als Unterschied zu den üblichen Befunden bei der dZMA (Ruchoux u. Maurage 1997, Uchino et al. 2006). Bei NC wurde sowohl in den obduzierten Gehirnen als auch bei den vorliegenden kernspintomographischen Befunden eine Beteiligung des Balkens beobachtet.

Colmant und Hagel beschreiben allerdings eine Degeneration (Comant 2000) bzw. Verschmälerung (Hagel et al. 2004) des Balkens, die in Zusammenschau mit der ebenfalls berichteten Degeneration der Pyramidenbahn im Bereich des Hirnstammes auch als sekundäres Phänomen, als Faserdegeneration infolge neuronalen Unterganges im Sinne einer wallerschen Degeneration gewertet werden kann (vgl auch Fazekas et al. 2005).

Eine Atrophie des corpus callosum scheint typischerweise mit dem Altern bzw. mit Leukoaraiose und altersbedingten Veränderungen der weißen Substanz (ARWMC, vgl oben) verbunden (Jokinen et al. 2006, Ryberg et al. 2006; Ryberg et al. 2008) und insbesondere auch mit der ischämischen Leukoaraiose (Meguro et al. 2000), obwohl es auch (kleinere) Studien gibt, die eher keine sekundäre (wallersche) Atrophie des corpus callosum in Zusammenhang mit ischämischer Leukoaraiose (bzw. Morbus Binswanger) fanden und Balkenläsionen als eine Ausdehnung der tiefen Marklagerläsionen in die Areale des corpus callosum hinein werteten (Tomimoto et al. 2004).

hier vorgelegten MRT – Befunden Bei den legen die Läsionen bildmorphologisch eher eine primäre Schädigung des Balkens nahe, es handelt sich nicht nur um eine generelle Atrophie, sondern um z.T. massive fokale und konfluierende Läsionen (vgl. Abb. 3, S. 81 /82). Allerdings erscheinen sie nur bei den drei am schwersten betroffenen Patienten, und so ist die Bedeutung dieser Balkenläsionen insofern einzuschränken, als es auch bei schweren Verläufen degenerativer ZMA zur Mitbeteiligung des Balkens kommen kann (Barkhof u. Scheltens 2002), somit ein sicheres differentialdiagnostisches Kriterium für NC aus den gegebenen Fällen bisher nicht abzuleiten ist; auch hier könnte gegebenenfalls eine Reevaluation bei einer zukünftigen größeren Fallzahl weitere Einsichten bringen.

Zusammengefaßt zeigt die NC – ZMA bildmorphologische Merkmale – an erster Stelle Läsionen im Prädelektionsort des pons auch bei jungen Patienten, das Fehlen von hämorrhagischen Läsionen, Läsionen im corpus callosum (zumindest im fortgeschrittenen Stadium) bei Fehlen einer eindeutigen bzw. ausgeprägten makroangiographischen Komponente – die zusammen ein relativ charakteristisches Spektrum bilden, welches zwar keine eindeutige und exklusive Enddiagnose gewährleistet, aber doch eine differentialdiagnostische Eingrenzung ermöglichen könnte.

Die Bewertung der Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen erweist sich dagegen als problematisch.

Einerseits zeigen sich die Werte gemessenen prinzipiell in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur gefundenen Werten (siehe Ergebnisse, > quantitative Daten und statistische Auswertung). Auch das Ergebnis der Risikostratifizierung kann in diesem Sinne positiv gesehen werden: da der verfügbaren Parameter der Risikogruppeneinteilung (Stammbaumanalyse der beiden vorhergehenden Generationen) mit einer hohen Unsicherheit behaftet ist und nur die drei Personen mit den

entsprechenden bildmorphologischen Befunden als wahrscheinliche NC – Gen – Träger gelten können, liegt bei einer Vererbungswahrscheinlichkeit von 50% (ausgehend vom heterozygoten Zustand) auch die Trefferquote für die Risikogruppeneinteilung in diesem Bereich, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß sich die beiden Gruppen ausmitteln, ist letztlich größer, als diejenige für eine Trennung in Betroffene und Nicht – Betroffene. Insofern spricht die durchgehende statistische Übereinstimmung der Werte der beiden Untergruppen eher für die Güte der Messung.

Allerdings reduziert dieses Ergebnis die weitere Verwertbarkeit der vorhandenen Messwerte. Für den FA – Parameter stand keine adäquate Kontrollgruppe zur Verfügung, und eine weitere Aufteilung und Untergruppenanalyse *innerhalb* der NC – Gruppe erschiene willkürlich, zumal sich bei einer Gesamtfallzahl von n = 27 diese Untergruppen auf eine statistisch schwerlich reliable Größe reduzierten.

Gleiches gilt für den qT2 – Parameter, nachdem die Kontrollgruppenwerte wegen Nichtplausibilität aus den genannten Gründen von der Analyse auszuschließen waren.

N.B.: ,Nebenbefundlich' zeigt dieses letztere, daß die Vergleichbarkeit absoluter quantitativer Werte bei abweichenden Aquisitionsparametern sofort bedroht ist. Die Bewertung des Ausmaßes des Unterschiedes in den Matrixgrößen der beiden Triple – Echo – Sequenzen mag dahingestellt bleiben, unzweifelhaft aber ist, daß im Ergebnis die Vergleichbarkeit, zumindest in diesem Falle, nicht mehr gegeben ist: Wo die Unterschiedsgrenze liegt, jenseits der die Validität von Messwerten nicht mehr gegeben ist, und ob es überhaupt eine solche Genze gibt oder nicht vielmehr zu fordern ist, dass die Datenaquisition in allen Parametern übereinstimmen muß, um valide und damit vergleichbare Daten zu ergeben, ist ein grundsätzliches wissenschaftliches Problem.

Demgegenüber sind die verbleibenden Unterschiede in den drei ROIs bei den ADC – Werten (ADCcaud, ADCputa und ADCfrwm) zunächst nicht erkennbar methodisch belastet.

Daß es regionale Unterschiede in der Empfindlichkeit des Gehirns nicht nur für ,normale' degenerative (= Alterungs –) Prozesse (Nusbaum et al. 2001, Head et al. 2004) sondern auch für pathologische Einflußfaktoren und Prozesse und somit Prädilaktionsstellen der Manifestation sowohl in der räumlichen Verteilung als auch im zeitlichen Verlauf gibt, ist für viele Erkrankungen bekannt und gilt grundsätzlich auch für die zerebralen Mikroangiopathien, auch über das bekannte makroskopische Läsionsmuster und seine anatomische Basis hinausgehend, wie verschiedene Studien gezeigt haben. Der cerebrale Blutfluß bei Patienten mit Leukoaraiose zeigte sich in der normal erscheinenden weißen Substanz zuerst in der perventrikulären Region reduziert, während andere Regionen noch intakt und unauffällig waren (O'Sullivan et al. 2002). In ähnlicher Weise zeigte sich die Dichte an afferenten Gefäßen in besonderer Weise im Gebiet der sog. tiefen weißen Substanz (caudal des centrum semiovale auf Höhe der Ventrikel, aber nicht unmittelbar zu diesen benachbart sondern weiter entfernt im Marklager gelegen) reduziert (Moody et al. 2004). Auch genetische Aspekte bzw. Prädispositionen konnten in Verbindung gebracht werden mit der bevorzugten Manifestation in bestimmten Hirngebieten (de Leeuw et al. 2004, Henskens et al. 2005). Der Frontallappen, der auch im normalen Alterungsprozess in besonderer Weise von Veränderungen betroffen ist (Head et al. 2004), wurde als besonders empfindlich für Schädigungen der weißen Substanz bzw. der kleinen sie versorgenden Gefäße gefunden, und eine besondere Anfälligkeit dieses Gebietes für Folgen einer insuffizienten Blutversorgung wurde postuliert (Farkas et al. 2006); im Konzept des ,mikrovaskulären frontal – subkortikalen Syndroms des Alterns' hat eine ,subkortikale ischämische Mikroangiopathie' (SCIM), die sich besonders im Frontallappen und in den Bereichen der tiefen grauen Substanz manifestiert, besondere pathogenetische Bedeutung (Pugh u. Lipsitz 2002).

Insofern sind die in der NC – Gruppe gefundenen auffälligen Abweichungen in drei ROIs primär nicht unplausibel, zumal sich ihre regionale Verteilung, frontale weiße Substanz und tiefe graue Substanz, durchaus, wie oben beschrieben, in anderen Zusammenhängen wiederfindet, und eine subklinische präferentielle Manifestation von NC in diesen Gebieten denkbar wäre.

Trotzdem zeigt sich bei der genaueren Analyse der Daten eine Auffälligkeit, die die Validität der Messwerte in Frage stellt. Wenn man die Werte der Größe nach ordnet und die beiden niedrigeren Quartile (n = 14) getrennt mit der Kontrollgruppe vergleicht, so zeigt sich, dass im Falle der ROlcaud auch diese niedrigen ADC - Werte noch signifikant nach oben von denen der Kontrollgruppe abweichen (p = 0.006). Vorausgesetzt die NC – Gruppe ist nicht homogen aus Genträgern zusammengesetzt, dann sollten bei den tiefsten ADC - Werten eher die nicht betroffenen Personen (und damit auch keine Abweichung von der Kontrollgruppe) zu finden sein (wie es bei den beiden anderen ROIs auch der Fall ist). Grundsätzlich sind zwei Erklärungen möglich. Erstens könnten die Messwerte so stimmen, ein zufälliges Zusammentreffen erhöhter ADC – Werte im Caudatuskopf in der untersuchten Gruppe ist nicht auszuschließen. Zweitens könnte es sich aber ebenso um ein Messartefakt handeln; das caput caudati befindet sich in der unmittelbaren Nachbarschaft des liquorgefüllten Vorderhorns des Seitenventrikels, und eine nicht genügend trennscharfe Plazierung der ROI ebenso wie Partialvolumenanteile könnten eine entsprechend starke Auswirkung haben.

Dass die zweite Möglichkeit die gemessenen Werte unbrauchbar macht, versteht sich ohne weiteres. Außerdem wirft sie ein kritisches Licht auf die Reliabilität der ROI – Methode, bei der in besonderer Weise Faktoren der *manuellen* Einflussnahme (ROI – Platzierung unter einfacher optischer Kontrolle) mit den technischen Voraussetzungen und Besonderheiten der Datenakquisitiion, Datenverarbeitung und – darstellung interagieren. In der vorliegenden Studie waren z.B. die Möglichkeiten der exakten deckungsgleichen Positionierung der ROIs in den Darstellungen der verschiedenen Wichtungen aufgrund nichtübereinstimmender Acquisitionsprotokolle (was wegen der Unterschiedlichkeit der technischen Grundlagen nahezu unvermeidlich ist) begrenzt. Konnte eine Kongruenz der ROIs zwischen T2 – und ADC – Darstellungen noch hergestellt werden (wenn auch mit Einschränkungen, da die unterschiedlichen Matrixgrößen keine exakten Übereinstimmungen zulassen, mit entsprechenden Konsequenzen für die T2 – Werte wie oben beschrieben), so waren die FA - Karten in keiner Weise mehr

mit den Darstellungen der anderen Karten in Deckung zu bringen (jedenfalls nicht mit den zur Verfügung stehenden Mitteln). Dieses Problem wird auch von anderen Autoren beschrieben (Head et al. 2004, O'Sullivan et al. 2004).

Auch die erste Erklärungsmöglichkeit für die hohen ADC – Werte im caput nucleus caudatus der NC – Gruppe, dass es sich um die zufällige Akkumulation besonders hoher Werte handelt, reduziert die Bedeutungsreichweite dieser Messwerte. Da sich auch die nicht – NC – Betroffenen (die es geben *muß*) signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden, stellen die Werte kein Diskriminationswerkzeug mehr dar, mit dem sich NC – Genträger erkennen und / oder beurteilen ließen.

Dadurch werden auch die verbleibenden ROIs (ADCputa und ADCfrwm) ,in Mitleidenschaft' gezogen: wenn hohe Werte in einer benachbarten Region sozusagen ein ,Normalbefund' des untersuchten Kollektivs darstellen, schränkt das die Aussagekraft der weiteren signifikanten Abweichungen ein, denn warum sollten diese letzteren nicht auch ,normal'sein?

Letztlich erlauben die gewonnenen Daten keine sichere apriori Aussage über subklinische und ,unsichbare' Veränderungen im Hirngewebe von NC - Gen -Trägern; solche Veränderungen sind zwar nicht mit **Bestimmtheit** auszuschließen, und eine aposteriori – Analyse der Daten bei Vorliegen der noch ausstehenden genetischen Ergebnisse der Untersuchungen (Wertevergleich zwischen gesicherten Genträgern und nicht Betroffenen) könnte gegebenenfalls noch aufschlußreich sein. Mit Bestimmheit läßt sich allerdings sagen, daß auf der Basis der hier angewendeten Methode und der vorliegenden Daten keine "Identifizierung" von Betroffenen möglich ist und somit auch nicht Früherkennung und Verlaufsmonitoring. Inwiefern andere und komplexere methodische Vorgehensweisen diese Ziele erreichen können bleibt offen.

Allerdings ist die methodische Kritik insofern zu relativieren, als die Vorgaben für die Diskriminationsfähigkeit besonders ,ehrgeizig' angesetzt waren. Während ein ,normales' typisches Studiendesign die Homogenität des

untersuchten Kollektivs in Bezug auf die Zielvariable (im vorliegenden Fall den posiviten NC – Gen – Status) voraussetzen darf, war die Zusammensetzung der hier untersuchten Gruppe unbekannt. In die gemessenen Werte und Daten der NC – Gruppe als ganze gehen also die Daten einer unbekannten Anzahl ,normaler' nicht – NC – Genträger ein. Es ist vorstellbar, dass die Daten der NC - Genträger sehr wohl signifikant von denjenigen eines Normalkollektivs abweichen, aber in der NC - Gesamtgruppe ,untergehen'. Auch in anderen Studien mit geringerem diskriminatorischem Ziel ergaben sich Hinweise, dass die ,Trennschärfe' der ROI – Methode durchaus ihre Grenzen hat. So fanden Helenius et al., dass sich die ADC - Werte der normal erscheinenden weißen Substanz in einer Gruppe von Patienten mit Leukoaraiose nicht signifikant von denen einer gesunden Kontrollgruppe unterschieden, aber andererseits positiv mit dem Ausmaß der Leukoaraiose korreliert waren (Helenius et al. 2002b). D.h. es gibt zwar ,unsichtbare' aber kernspintomographisch detektierbare Veränderungen, die sich in einen sinnvollen klinischen Bezug setzen lassen, die aber nicht so ausgeprägt sind, dass sie guasi ,detektivisch' zur statistisch gestützten Identifikation und Diskriminierung von im wörtlichen Sinne signifikanten Abweichungen innerhalb eines Gesamtkollektivs genutzt werden könnten.

Zusammenfassung

1. Bei den klinisch und radiologisch von den Symptomen bzw. Befunden einer Mikroangiopathie betroffenen Personen, bei zerebralen denen ein zugrundeliegender genetischer Defekt (NC) vermutet wird, wurde ein charakteristisches räumliches / bildmorphologisches (Verteilungs-) Muster der Läsionen und Läsionstypen mit präferentieller Manifestation im pons gefunden, Entität von NC spricht welches für eine eigene nosologische und gegebenenfalls differentialdiagnostischen Anhalt bieten kann bei der Abgrenzung von anderen degenerativen und genetisch – bedingten Formen (v.a. CADASIL) der ZMA.

2. Pathophysiologisch ist ein eher gefäßobliteratives Geschehen anzunehmen. Ähnlichkeiten mit degenerativen ZMA sind möglich.

3. Subklinische (bei klinisch asymptomatischen Personen) und bildmorphologisch nicht sichtbare Veränderungen im sog. ,normal erscheinenden Hirngewebe' waren nicht mit Sicherheit nachzuweisen, insofern konnten keine spezifische Charakterisierung mit quantitativen Parametern und auch keine prognostischen und Verlaufsmarker etabliert werden.

Tabelle 1: Zusammensetzung der NC – Gruppe

NR	CODE	ALTER	SEX
1	NC29	32	W
2	NC18	32	m
3	NC23	34	W
4	NC9	34	m
5	NC24	36	m
6	NC30	37	m
7	NC4	38	W
8	NC16	40	m
9	NC28	41	m
10	NC21	42	m
11	NC8	43	W
12	NC26	43	m
13	NC27	45	W
14	NC14	46	m
15	NC25	46	m
16	NC22	47	m
17	NC15	48	W
18	NC12	49	m
19	NC11	57	W
20	NC20	58	W
21	NC17	59	m
22	NC3	61	W
23	NC1	62	W
24	NC6	63	m
25	NC2	63	W
26	NC7	64	W
27	NC19	67	m
28	NC5	67	W
29	NC10	68	W
30	NC13	76	W

Tabelle 2: Zusammensetzung der Kontrollgruppe

NR	CODE	ALTER	SEX	PVH	TWSH
1	KG1	30	W	0	0
2	KG2	35	W	0	0
3	KG3	36	W	0	0
4	KG4	36	m	0	0
5	KG5	38	m	0	0
6	KG6	38	m	0	0
7	KG7	39	m	0	0
8	KG8	39	m	0	0
9	KG9	43	W	0	1
10	KG10	51	W	0	0
11	KG11	51	m	0	0
12	KG12	52	m	0	1
13	KG13	53	W	1	0
14	KG14	54	W	0	0
15	KG15	55	W	0	0
16	KG16	55	m	0	0
17	KG17	56	m	0	1
18	KG18	58	m	0	1
19	KG19	59	W	0	0
20	KG20	59	m	1	1
21	KG21	61	m	1	1
22	KG22	63	W	0	0
23	KG23	64	m	1	0
24	KG24	64	m	0	1
25	KG25	65	m	0	0
26	KG26	68	W	0	1
27	KG27	69	m	1	1
28	KG28	70	W	1	1
29	KG29	74	m	0	1
30	KG30	78	m	0	1

PVH = periventrikuläre Hyperintensitäten; TWSH = Hyperintensitäten der tiefen weißen Substanz

Tabelle 3:

Korrelation der Altersstruktur NC – Gruppe vs. Kontrollgruppe

Spearman's	s rho										
Alter NC Alter KG											
Alter NC	Alter NC Correlation Coefficient 1 0,998**										
Sig. (2-tailed) 0											
	30	30									
Alter KG	Correlation Coefficient	0,998**	1								
	Sig. (2-tailed)	0									
	N 30 30										
** = Correla	ation is significant at the 0.0	1 level (2-tai	led).								

Tabelle 6 : qT2 - Werte* NC - Gruppe

	Code	Alter	T2caud	T2puta	T2thal	T2cort	T2frwm	T2genu	T2ocwm	T2sple	T2präz	T2cese	T2pove	T2podo
1	NC29	32	114,7	102,0	102,3	106,9	103,6	92,4	111,6	111,5	130,8	119,4	124,2	110,2
2	NC18	32	109,2	92,7	95,7	114,7	99,8	93,9	113,1	105,4	131,6	117,2	113,4	106,7
3	NC23	34	107,0	92,5	99,7	111,6	95,3	91,7	106,0	106,8	117,5	106,9	114,4	106,7
4	NC9	34	101,3	92,2	93,9	111,4	101,9	93,7	115,2	100,8	118,3	118,5	111,7	104,6
5	NC24	36	104,4	96,1	96,0	130,0	101,0	93,0	109,6	104,0	124,7	111,7	119,9	107,2
6	NC30	37	98,8	91,8	94,9	113,7	101,0	96,3	118,3	105,7	119,9	131,3	118,1	107,3
7	NC4	38	101,2	90,4	92,9	102,5	91,1	87,7	106,4	104,3	119,0	106,2	105,2	100,0
8	NC16	40	99,6	88,0	91,2	113,7	93,1	90,4	111,8	112,9	119,1	111,4	114,8	97,3
9	NC28	41	105,0	98,6	98,7	111,1	96,1	93,1	109,7	104,9	119,1	115,4	108,0	104,5
10	NC21	42	98,9	90,7	95,1	106,7	92,4	93,6	102,4	102,3	115,2	108,9	110,7	99,3
11	NC8	43	98,8	89,5	95,4	122,7	91,0	91,6	102,1	113,9	112,1	105,7	111,4	98,1
12	NC26	43	105,9	94,9	98,8	110,9	97,6	92,4	101,0	118,0	130,7	123,5	109,1	114,7
13	NC27	45	110,7	95,7	102,6	104,0	108,9	105,1	112,3	110,7	134,1	119,6	115,8	106,6
14	NC14	46	97,9	86,0	91,3	104,2	94,3	91,6	104,4	103,8	113,9	115,4	114,4	102,4
15	NC25	46	103,2	91,0	97,4	100,1	99,1	96,0	107,4	105,0	124,8	113,4	112,0	99,5
16	NC22	47	101,5	90,6	99,4	113,9	88,7	85,3	101,7	107,0	119,7	109,8	116,6	103,5
17	NC15	48	100,6	88,4	97,7	102,7	98,7	93,9	109,3	104,7	126,6	117,6	109,4	100,1
18	NC12	49	100,5	108,4	106,6	101,5	120,5	185,1	155,7	108,6	127,3	151,0	103,4	142,8
19	NC11	57	95,0	82,4	97,7	104,5	94,2	86,1	106,6	107,5	128,0	115,9	113,7	96,8
20	NC20	58	108,3	98,4	102,5	107,6	98,9	94,3	113,3	115,0	123,9	117,0	109,6	100,1
21	NC17	59	105,7	106,5	115,2	100,9	103,6	99,4	119,8	111,0	122,4	139,4	106,6	156,3
22	NC3	61	120,9	118,3	113,1	110,1	106,6	107,3	112,3	129,9	122,5	129,8	120,7	124,0
23	NC1	62	98,9	89,2	100,1	114,6	103,6	95,2	110,7	106,7	123,7	117,5	106,0	108,8
24	NC6	63	100,7	86,0	97,1	122,5	94,4	92,3	108,8	101,3	119,7	117,4	109,5	99,2
25	NC2	63	101,7	93,9	102,7	115,4	95,9	94,4	111,5	113,9	120,7	112,8	105,9	96,1
26	NC7	64	98,0	84,7	100,4	141,1	95,3	88,5	107,0	101,5	116,5	114,9	108,6	100,1
27	NC19	67	105,6	94,3	105,1	109,6	115,2	100,3	114,8	98,3	123,8	124,2	110.4	105,1
28	NC5	67	103,7	90,3	104,2	115,0	94,5	95,2	107,4	106,0	128,3	111,9	113,2	97,8
29	NC10	68	99,3	94,5	101,0	132,9	91,6	92,6	105,2	115,4	118,7	115,2	109,6	107,0
30	NC13	76	87,6	91,4	103,3	137,4	108,0	95,6	114,5	104,1	122,0	124,0	118,8	104,1

* alle Angaben in ms

Tabelle 7: ADC – Werte* NC – Gruppe

	Code	Alter	ADCcaud	ADCputa	ADCthal	ADCcort	ADCfrwm	ADCgenu	ADCocwm	ADCsple	ADCpräz	ADCcese	ADCpove	ADCpodo
1	NC29	32	77,0	75,2	77,9	92,1	77,3	92,7	80,0	74,1	75,2	76,8	77,1	77,2
2	NC18	32	86,1	73,7	70,2	81,5	86,4	84,8	84,8	78,7	70,5	73,5	84,6	74,1
3	NC23	34	80,6	76,3	74,9	83,9	79,5	80,0	76,7	77,3	76,4	73,2	75,3	71,4
4	NC9	34	83,1	78,4	80,3	91,7	85,0	92,3	80,7	69,3	74,6	79,1	83,3	79,8
5	NC24	36	83,2	77,3	77,3	90,9	82,7	81,2	79,2	75,4	76,8	85,7	75,4	74,8
6	NC30	37	67,1	69,7	65,1	79,4	75,1	79,8	87,4	64,9	67,5	69,6	70,4	74,2
7	NC4	38	79,1	68,4	73,1	102,8	72,7	77,7	83,7	69,0	72,6	70,3	71,0	76,5
8	NC16	40	81,8	72,1	76,7	95,3	70,1	81,2	89,4	73,2	71,8	71,9	82,0	81,1
9	NC28	41	81,3	71,2	78,9	75,4	75,5	88,4	83,1	69,3	68,0	79,0	76,7	73,4
10	NC21	42	80,9	77,0	74,9	81,2	77,8	84,1	77,5	69,8	64,7	67,8	69,1	78,8
11	NC8	43	85,2	71,5	78,2	93,6	77,4	86,4	85,9	82,9	73,4	73,1	75,3	72,1
12	NC26	43	81,1	69,9	75,8	86,1	73,4	79,6	87,7	64,2	70,3	69,2	83,7	80,8
13	NC27	45	86,7	75,7	80,3	93,5	84,0	90,3	92,2	77,4	66,5	73,9	80,0	80,0
14	NC14	46	85,3	80,4	78,8	92,6	82,9	84,1	88,4	87,2	68,3	75,2	82,9	86,9
15	NC25	46	78,5	76,9	68,7	86,5	79,6	80,6	83,4	72,7	70,6	80,1	75,7	78,3
16	NC22	47	80,4	74,7	74,7	93,4	79,1	81,6	84,1	74,9	69,6	72,3	80,0	77,3
17	NC15	48	81,4	70,5	73,9	75,4	81,7	87,7	86,9	98,3	72,3	78,2	76,5	76,3
18	NC12	49	92,8	106,7	97,2	87,2	84,0	122,3	115,8	86,1	83,6	84,1	119,1	112,9
19	NC11	57	76,6	70,1	76,5	92,4	76,9	76,6	87,8	72,3	66,9	72,6	76,9	77,7
20	NC20	58	75,7	73,3	78,9	82,6	82,0	75,8	85,4	78,9	72,4	71,6	77,3	72,6
21	NC17	59	92,0	99,6	96,5	77,8	82,3	96,7	82,4	82,1	81,2	90,3	83,4	93,1
22	NC3	61	93,0	96,4	86,2	92,0	87,1	84,9	80,9	87,1	76,5	85,3	89,0	95,1
23	NC1	62	85,6	75,8	75,6	84,7	73,0	84,7	78,9	67,4	71,5	79,1	64,5	73,8
24	NC6	63	84,8	72,9	78,4	87,3	78,7	81,1	85,4	74,7	72,7	72,4	77,9	78,2
25	NC2	63	85,7	74,8	79,4	86,0	82,7	87,1	85,6	78,7	73,9	71,4	80,9	77,6
26	NC7	64	75,4	67,9	75,0	101,3	81,9	80,8	79,7	62,4	68,1	76,5	71,7	79,8
27	NC19	67	88,6	77,7	83,2	93,7	87,9	104,8	84,9	76,3	75,4	83,3	76,1	80,1
28	NC5	67	80,7	75,9	81,0	83,0	82,1	84,0	88,5	73,9	69,3	70,2	77,4	76,8
29	NC10	68	81,1	75,3	80,2	98,9	79,3	87,7	87,7	81,5	66,5	77,0	91,3	86,1
30	NC13	76	86,8	89,9	80,9	126,5	93,0	94,0	94,0	81,6	72,7	75,6	86,4	89,4

* alle Angaben x 10⁵ mm² sec¹

Tabelle	8: FA –	Werte*	NC –	Gruppe
---------	---------	--------	------	--------

	Code	Alter	FAfrwm	FAgenu	FAocwm	FAsple	FApräz	FAcese	FApove	FApodo	FAcaps
1	NC29	32	674,8	750,7	640,9	701,0	515,6	408,7	490,6	436,3	717,9
2	NC18	32	573,5	669,9	671,5	693,5	545,4	431,2	526,1	362,7	746,0
3	NC23	34	501,3	788,0	706,2	760,5	527,7	375,5	447,7	434,7	690,4
4	NC9	34	476,7	659,0	529,6	756,1	505,7	350,1	494,7	539,4	665,4
5	NC24	36	633,9	705,6	602,2	773,8	455,1	364,5	557,7	533,5	648,5
6	NC30	37	516,8	670,9	627,2	774,7	496,0	349,9	589,8	468,4	658,3
7	NC4	38	424,9	740,0	618,5	754,3	595,6	426,5	523,6	475,7	679,3
8	NC16	40	520,9	738,3	534,5	800,5	534,1	377,3	584,4	546,5	669,9
9	NC28	41	467,7	697,6	603,0	761,3	599,0	407,0	516,1	502,6	695,2
10	NC21	42	675,3	760,2	569,9	806,2	483,6	421,8	557,5	513,5	711,0
11	NC8	43	455,6	754,1	435,6	786,7	538,7	372,3	519,7	516,8	639,2
12	NC26	43	575,0	781,2	640,9	796,3	533,5	412,5	529,3	503,7	702,1
13	NC27	45	502,6	750,3	577,1	769,4	501,6	388,7	428,6	563,0	669,9
14	NC14	46	540,5	657,4	554,6	810,7	670,3	389,3	513,7	542,9	517,7
15	NC25	46	662,7	702,7	609,6	842,1	412,0	401,4	501,0	541,1	684,2
16	NC22	47	483,1	742,6	631,1	768,8	552,0	398,4	557,0	486,6	695,0
17	NC15	48	489,6	736,0	531,7	784,8	625,2	402,6	528,0	416,9	707,5
18	NC12	49	445,7	298,6	611,8	692,5	405,8	287,3	273,4	267,6	674,0
19	NC11	57	532,6	787,1	596,6	770,3	631,3	434,4	513,3	589,3	698,0
20	NC20	58	490,8	808,1	595,3	755,3	570,4	418,9	513,4	451,2	756,5
21	NC17	59	500,3	609,6	583,1	532,6	576,7	310,9	442,2	467,2	707,6
22	NC3	61	490,0	659,5	582,6	705,2	630,1	361,6	295,2	294,0	710,3
23	NC1	62	426,5	743,2	607,5	719,7	502,0	398,3	451,4	515,2	607,6
24	NC6	63	547,3	700,9	623,0	721,6	531,3	368,8	502,8	534,0	680,6
25	NC2	63	337,3	735,8	567,4	666,0	421,0	386,7	444,3	513,2	644,3
26	NC7	64	533,4	742,6	565,9	747,6	660,2	417,5	514,8	558,2	666,0
27	NC19	67	482,1	658,1	556,1	709,5	436,6	377,7	476,4	559,5	691,9
28	NC5	67	449,6	738,6	564,1	779,3	604,1	363,3	488,5	486,7	679,3
29	NC10	68	425,9	733,2	695,9	820,4	524,8	358,6	433,9	536,5	628,2
30	NC13	76	483,9	680,0	618,7	814,4	512,0	372,9	491,8	409,8	699,3

* alle Angaben x 10⁻³

Tabelle	9:	qT2 –	Werte*	Kontroll –	Gruppe
---------	----	-------	--------	------------	--------

	Code	Alter	T2caud	T2puta	T2thal	T2frwm	T2genu	T2ocwm	T2sple	T2präz	T2cese	T2pove	T2podo
1	KG1	30	106,0	95,0	99,7	97,0	94,2	113,5	109,3	113,3	107,0	110,3	99,3
2	KG2	35	105,3	93,7	96,3	98,8	99,8	112,2	116,2	123,3	112,7	107,5	108,5
3	KG3	36	103,2	95,5	90,8	94,3	96,3	104,0	111,2	126,7	116,2	109,8	92,5
4	KG4	36	100,8	95,5	93,5	86,3	81,3	102,3	100,5	119,3	109,0	117,3	101,0
5	KG5	38	102,8	97,3	103,2	96,8	93,8	107,7	109,7	131,8	122,2	107,0	93,5
6	KG6	38	104,2	91,8	98,2	95,5	95,3	111,3	113,0	117,8	117,3	110,5	107,3
7	KG7	39	100,2	89,5	84,8	83,2	78,7	102,2	101,8	115,5	106,3	119,3	104,7
8	KG8	39	103,0	93,2	90,0	91,7	78,5	105,8	119,2	113,0	118,2	129,2	99,0
9	KG9	43	102,3	93,0	98,2	86,0	90,5	109,0	118,5	119,0	117,3	105,5	92,3
10	KG10	51	98,0	95,0	95,2	106,5	90,5	109,0	98,3	123,2	117,0	108,5	98,3
11	KG11	51	103,7	98,7	93,2	89,3	92,5	101,5	105,2	116,2	108,5	116,5	97,2
12	KG12	52	100,0	95,8	101,8	96,3	98,5	101,5	104,3	123,5	114,7	104,7	102,5
13	KG13	53	97,8	101,5	99,7	105,7	106,7	113,7	103,0	121,0	115,0	107,3	97,2
14	KG14	54	101,0	95,3	96,0	93,2	101,3	107,8	119,0	111,8	114,3	108,8	99,3
15	KG15	55	103,3	95,2	97,7	103,0	98,0	113,3	110,3	119,8	125,2	110,2	96,7
16	KG16	55	96,5	94,0	104,5	89,0	100,7	105,3	97,8	109,7	111,2	114,7	111,5
17	KG17	56	102,3	97,3	101,3	98,0	93,7	111,7	113,2	125,7	126,2	131,0	114,2
18	KG18	58	119,0	97,7	103,2	99,8	99,7	112,3	116,7	120,8	118,3	106,0	99,0
19	KG19	59	98,0	97,7	95,3	91,7	106,2	106,3	118,5	113,8	115,7	113,7	103,2
20	KG20	59	99,2	93,2	104,3	103,5	108,5	114,3	107,7	123,3	125,7	107,7	103,7
21	KG21	61	94,2	89,8	93,3	96,2	96,2	117,0	114,2	115,5	117,7	111,7	97,5
22	KG22	63	102,3	90,8	101,2	98,0	94,7	114,5	130,2	118,0	126,5	116,5	91,7
23	KG23	64	99,3	95,0	99,2	107,7	99,2	116,8	127,8	120,0	117,0	105,8	100,0
24	KG24	64	94,7	86,2	97,7	96,0	100,3	116,7	110,8	117,5	115,0	112,2	104,8
25	KG25	65	96,8	94,7	100,7	95,3	104,8	113,7	124,5	119,3	114,2	108,0	94,7
26	KG26	68	90,5	85,7	102,7	103,7	99,3	123,5	118,5	134,5	117,3	117,5	107,5
27	KG27	69	87,5	84,3	92,8	95,0	89,0	102,5	99,8	114,8	115,2	119,0	115,8
28	KG28	70	99,7	89,0	111,2	100,3	110,3	108,0	121,8	137,2	129,3	117,8	106,5
29	KG29	74	102,8	99,8	100,3	100,5	103,5	118,2	119,2	123,2	121,7	113,8	105,5
30	KG30	78	99,0	102,2	116,3	101,2	118,8	112,3	110,5	130,8	125,0	119,0	111,5

* alle Angaben in ms

	Code	Alter	ADCcaud	ADCputa	ADCthal	ADCfrwm	ADCgenu	ADCocwm	ADCsple	ADCpräz	ADCcese	ADCpove	ADCpodo
1	KG1	30	78,4	74,1	77,5	77,5	83,2	83,0	78,9	88,5	79,3	71,1	71,7
2	KG2	35	74,8	73,0	81,3	81,3	84,3	84,4	81,1	87,2	73,9	70,9	68,6
3	KG3	36	69,3	68,0	69,5	75,0	86,4	81,6	73,3	76,2	68,7	72,8	79,1
4	KG4	36	76,1	71,1	77,0	75,7	85,6	71,5	78,3	73,0	72,3	61,4	67,2
5	KG5	38	74,5	75,2	75,3	71,0	77,2	79,6	76,3	75,1	73,1	70,2	74,6
6	KG6	38	67,7	69,6	79,4	79,2	82,6	89,0	79,6	77,7	78,6	72,3	75,2
7	KG7	39	73,5	68,7	73,2	70,9	87,7	72,7	73,7	70,8	74,6	71,4	85,3
8	KG8	39	70,0	70,0	75,6	76,8	72,5	85,5	75,1	74,4	73,0	80,4	79,2
9	KG9	43	72,2	67,2	79,9	62,1	75,4	88,9	80,0	69,1	68,8	78,2	86,2
10	KG10	51	71,9	70,3	74,2	79,3	85,2	89,3	78,2	66,5	74,3	78,5	80,4
11	KG11	51	70,8	75,0	74,9	81,6	75,3	78,7	64,6	79,8	79,0	70,0	77,1
12	KG12	52	72,4	70,4	75,2	74,7	76,3	77,1	85,3	67,9	73,9	74,7	83,1
13	KG13	53	83,2	74,2	78,1	80,3	86,3	83,5	77,8	74,8	74,1	75,2	80,1
14	KG14	54	70,4	69,2	73,5	78,7	82,0	79,5	67,0	75,5	76,5	66,9	64,1
15	KG15	55	67,6	65,9	71,0	82,9	86,2	94,7	69,2	70,5	78,0	75,2	82,2
16	KG16	55	73,9	66,0	74,0	70,1	73,5	73,3	70,3	84,7	74,0	78,3	69,5
17	KG17	56	73,7	73,1	71,2	73,3	87,4	83,4	75,1	78,4	77,1	58,7	68,4
18	KG18	58	73,3	73,8	82,0	87,1	78,2	92,5	78,0	65,2	76,6	80,6	88,1
19	KG19	59	80,0	71,8	74,4	70,9	81,2	76,5	64,0	66,6	71,3	68,7	83,1
20	KG20	59	84,8	77,4	84,1	74,0	89,3	85,9	79,5	73,7	73,0	83,6	79,1
21	KG21	61	71,3	73,4	71,2	74,0	87,0	81,7	79,6	63,0	62,7	82,7	80,5
22	KG22	63	71,8	71,8	79,2	69,6	72,1	80,1	73,7	69,2	72,5	77,8	84,8
23	KG23	64	67,3	64,1	73,5	78,4	82,4	99,9	84,1	64,8	67,0	87,5	78,8
24	KG24	64	82,0	76,7	74,3	72,5	80,9	82,3	79,3	63,0	74,2	93,7	81,0
25	KG25	65	71,4	74,4	72,3	75,8	79,4	81,2	75,4	70,8	67,3	72,6	71,7
26	KG26	68	81,1	76,2	79,8	92,1	88,0	95,3	72,6	77,6	77,7	nicht m	essbar
27	KG27	69	79,1	80,4	80,5	76,8	87,5	96,7	80,4	68,3	73,9	86,3	86,4
28	KG28	70	67,7	73,2	73,2	75,6	83,9	73,0	74,3	76,3	74,8	73,5	78,4
29	KG29	74	65,9	68,4	70,9	73,0	85,1	90,6	77,9	65,6	68,6	80,4	77,8
30	KG30	78	79,1	80,7	79,7	78,7	81,9	78,0	74,3	67,5	72,5	75,2	82,9

Tabelle 10: ADC – Werte* Kontroll – Gruppe

* alle Angaben x 10⁻⁵ mm² sec⁻¹

Tabelle 12: Vergleich NC – R+ vs. NC – R–	
---	--

qT2	T2caud	T2puta	T2thal	T2frwm	T2genu	T2ocwm	T2sple	T2präz	T2cese	T2pove	T2podo
Mann-Whitney U	83,5	55,5	80	76	77	80,5	78,5	68,5	89,5	35	56
Wilcoxon W	161,5	133,5	200	154	155	158,5	198,5	188,5	209,5	113	134
Z	-0,317	-1,684	-0,488	-0,683	-0,635	-0,18	-0,561	-1,049	-0,024	-2,685	-1,66
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,751	0,092	0,626	0,494	0,526	0,857	0,575	0,294	0,981	0,007	0,097
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,755(a)	,093(a)	,648(a)	,516(a)	,548(a)	,860(a)	,581(a)	,300(a)	,981(a)	,006(a)	,103(a)

a Not corrected for ties.

ADC	ADCcaud	ADCstria	ADCthal	ADCfrwm	ADCgenu	ADCocwm	ADCsplen	ADCpräz	ADCcese	ADCpove	ADCpodo
Mann-Whitney U	88,5	34	87	51,5	72	66	53	66	67,5	84,5	86,5
Wilcoxon W	208,5	112	207	129,5	150	186	131	144	145,5	162,5	206,5
Z	-0,073	-2,733	-0,146	-1,879	-0,879	-1,171	-1,806	-1,171	-1,098	-0,268	-0,171
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,942	0,006	0,884	0,06	0,38	0,241	0,071	0,241	0,272	0,788	0,864
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,943(a)	,005(a)	,905(a)	,059(a)	,399(a)	,256(a)	,075(a)	,256(a)	,277(a)	,792(a)	,867(a)

a Not corrected for ties.

FA	FAfrwm	FAgenu	FAocwm	FAsple	FApräz	FAcent	FApove	FApodo	FAcaps
Mann-Whitney U	66	67,5	69,5	70	55	68	84	68	82
Wilcoxon W	144	187,5	147,5	148	175	146	162	188	160
Z	-1,171	-1,098	-1	-0,976	-1,708	-1,073	-0,293	-1,073	-0,39
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,242	0,272	0,317	0,329	0,088	0,283	0,77	0,283	0,696
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,256(a)	,277(a)	,323(a)	,347(a)	,093(a)	,300(a)	,792(a)	,300(a)	,719(a)

a Not corrected for ties.

qT2	T2caud	T2puta	T2thal	T2frwm	T2genu	T2ocwm	T2sple	T2präz	T2cese	T2pove	T2podo
Mann-Whitney U	328,5	265	397	389	230,5	347	253	329,5	348,5	396	343
Wilcoxon W	793,5	643	775	854	608,5	725	631	794,5	726,5	861	808
Z	-1,223	-2,238	-0,128	-0,256	-2,789	-0,927	-2,43	-1,207	-0,903	-0,144	-0,991
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,221	0,025	0,898	0,798	0,005	0,354	0,015	0,227	0,366	0,886	0,322

Tabelle13: Vergleich NC – Gruppe vs. Kontrollgruppe

ADC	ADCcaud	ADCputa	ADCthal	ADCfrwm	ADCgenu	ADCocwm	ADCsplen	ADCpräz	ADCcese	ADCpove	ADCpodo
Mann-Whitney U	112	275,5	336	238	335,5	345	340,5	358,5	365,5	303	343
Wilcoxon W	577	740,5	801	703	800,5	810	718,5	736,5	830,5	738	721
Z	-4,684	-2,07	-1,103	-2,67	-1,111	-0,959	-1,031	-0,743	-0,631	-1,451	-0,795
Asymp. Sig. (2-tailed)	0	0,038	0,27	0,008	0,267	0,338	0,303	0,457	0,528	0,147	0,426



Abb.4: Boxplot – Darstellung der signifikanten qT2 – Werte



Abb. 6: NC – Gruppe, Alter vs. Anzahl der betroffenen Regionen

Literaturverzeichnis

Abe 2002: Abe O, Aoki S, Hayashi N, Yamada H, Kunimatsu A, Mori H, et al. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. Neurobiol Aging 2002;23(3):433-441.

Adair et al. 1998: Adair JC, Hart BL, Kornfeld M, Graham GD, Swanda RM, Ptacek LJ, et al. Autosomal dominant cerebral arteriopathy: neuropsychiatric syndrome in a family. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1998;11(1):31-39.

Adams et al. 1993: Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24(1):35-41.

Akiguchi et al. 1998: Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H. Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease; an immunohistochemical study. Acta Neuropathol 1998;95(1):78-84.

Alberts u.Tournier-Lasserve 2005: Alberts MJ, Tournier-Lasserve E. Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2004. Stroke 2005;36(2):179-181.

Alemany et al. 2006: Alemany M, Stenborg A, Terent A, Sonninen P, Raininko R. Coexistence of microhemorrhages and acute spontaneous brain hemorrhage: correlation with signs of microangiopathy and clinical data. Radiology 2006;238(1):240-247.

Andrews et al. 2005: Andrews T, Lancaster JL, Dodd SJ, Contreras-Sesvold C, Fox PT. Testing the three-pool white matter model adapted for use with T2 relaxometry. Magn Reson Med 2005;54(2):449-454. **Arboix et al. 2000**: Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Hemorrhagic lacunar stroke. Cerebrovasc Dis 2000;10(3):229-234.

Arboix et al. 2003: Arboix A, Altes E, Garcia-Eroles L, Massons J. Clinical study of lacunar infarcts in non-hypertensive patients. J Stroke Cerebrovasc Dis 2003;12(5):232-236.

Arboix u. Vilalta 2004: Arboix A, Marti-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. Cerebrovasc Dis 2004;17 Suppl 1:58-62.

Arboix et al. 2007: Arboix A, Font A, Garro C, Garcia-Eroles L, Comes E, Massons J. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(12):1392-1394.

Arboleda-Velasquez et al. 2008: Arboleda-Velasquez JF, Zhou Z, Shin HK, Louvi A, Kim HH, Savitz SI, et al. Linking Notch signaling to ischemic stroke. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105(12):4856-4861.

Auer et al. 2001: Auer DP, Putz B, Gossl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. Radiology 2001;218(2):443-451.

Autti 1994a: Autti T, Raininko R, Vanhanen SL, Kallio M, Santavuori P. MRI of the normal brain from early childhood to middle age. I. Appearances on T2- and proton density-weighted images and occurrence of incidental high-signal foci. Neuroradiology 1994;36(8):644-648.
Autti 1994b: Autti T, Raininko R, Vanhanen SL, Kallio M, Santavuori P. MRI of the normal brain from early childhood to middle age. II. Age dependence of signal intensity changes on T2-weighted images. Neuroradiology 1994;36(8):649-651.

Badjatia et al. 2005: Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. Neurologist 2005;11(6):311-324.

Bakker et al. 1999: Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. Neurology 1999;52(3):578-583.

Baratti et al. 1999: Baratti C, Barnett AS, Pierpaoli C. Comparative MR imaging study of brain maturation in kittens with T1, T2, and the trace of the diffusion tensor. Radiology 1999;210(1):133-142.

Barkhof u. Scheltens 2002: Barkhof F, Scheltens P. Imaging of white matter lesions. Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 2:21-30.

Barkovich 2000: Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21(6):1099-1109.

Basile et al. 2006Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. Cerebrovasc Dis 2006;21(5-6):315-322.

Basser et al. 1994: Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophys J 1994;66(1):259-267.

Basser u. Pierpaoli 1996: Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J Magn Reson B 1996;111(3):209-219.

Baudrimont et al. 1993: Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserve E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. Stroke 1993;24(1):122-125.

Baumbach u. Heistad 1989: Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. Hypertension 1989;13(6 Pt 2):968-972.

Baumbach et al. 2003: Baumbach GL, Sigmund CD, Faraci FM. Cerebral arteriolar structure in mice overexpressing human renin and angiotensinogen. Hypertension 2003;41(1):50-55.

Baumbach et al. 2004: Baumbach GL, Sigmund CD, Faraci FM. Structure of cerebral arterioles in mice deficient in expression of the gene for endothelial nitric oxide synthase. Circ Res 2004;95(8):822-829.

Beaulieu 2002: Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. NMR Biomed 2002;15(7-8):435-455.

Blitstein u. Tung 2007: Blitstein MK, Tung GA. MRI of cerebral microhemorrhages. AJR Am J Roentgenol 2007;189(3):720-725.

Böcker et al. 1997: Böcker, Denk, Heitz; Pathologie; München, Wien, Baltimore, 1997

Bogousslavsky 1992: Bogousslavsky J. The plurality of subcortical infarction. Stroke 1992;23(5):629-631.

Bogousslavsky u. Regli 1992: Bogousslavsky J, Regli F. Centrum ovale infarcts: subcortical infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery. Neurology 1992;42(10):1992-1998.

Boiten u. Lodder 1991: Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. Stroke 1991;22(11):1374-1378.

Boiten et al. 1993: Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. Stroke 1993;24(5):652-656.

Bokura et al. 1998: Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. J Neurol 1998;245(2):116-122.

Bowler 2003: Bowler JV. Editorial comment--The progression of leukoaraiosis. Stroke 2003;34(8):1916-1917.

Braffman et al. 1988: Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces. AJR Am J Roentgenol 1988;151(3):551-558.

Brasier et al. 2002: Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(8):1257-1266.

Brown et al. 2002: Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA. Apoptosis in leukoaraiosis lesions. J Neurol Sci 2002;203-204:169-171.

Brown et al. 2007: Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Anstrom JA. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not

only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. J Neurol Sci 2007;257(1-2):62-66.

Caplan 1989: Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology 1989;39(9):1246-1250.

Carmelli et al. 1998: Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Jack LM, Reed T, Wolf PA, et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. Stroke 1998;29(6):1177-1181.

Cassol et al. 2004: Cassol E, Ranjeva JP, Ibarrola D, Mekies C, Manelfe C, Clanet M, et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. Mult Scler 2004;10(2):188-196.

Chabriat et al. 1995: Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Lancet 1995;346(8980):934-939.

Chabriat et al. 1998: Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. Neurology 1998;51(2):452-457.

Chabriat et al. 1999: Chabriat H, Pappata S, Poupon C, Clark CA, Vahedi K, Poupon F, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. Stroke 1999;30(12):2637-2643.

Chabriat 2005: Chabriat H. Diffusion histograms in CADASIL. Stroke 2005;36(12):2526.

Charlton et al. 2006: Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, et al. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. Neurology 2006;66(2):217-222.

Chawda et al. 2000: Chawda SJ, De Lange RP, Hourihan MD, Halpin SF, St Clair D. Diagnosing CADASIL using MRI: evidence from families with known mutations of Notch 3 gene. Neuroradiology 2000;42(4):249-255.

Chenevert et al. 1990: Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. Radiology 1990;177(2):401-405.

Cheng 1994: Cheng KH. In vivo tissue characterization of human brain by chisquares parameter maps: multiparameter proton T2-relaxation analysis. Magn Reson Imaging 1994;12(7):1099-1109.

Chowdhury et al. 2004: Chowdhury D, Wardlaw JM, Dennis MS. Are multiple acute small subcortical infarctions caused by embolic mechanisms? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(10):1416-1420.

Colmant 1980: Colmant HJ; Familiare zerebrale Gefasserkrankung. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fur Neuropathologie, 23.-25.Oktober 1978; Zentralbl Allg Pathol 1980,124:163- 164

Colmant et al. 2000: Colmant HJ, Hagel C, Makrigeorgi-Butera M, Stavrou D. Neuropathology of hereditary subcortical angiopathic encephalopathy. Clin Neuropathol 2000;19(5):254-255.

Cordonnier et al. 2007: Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain 2007;130(Pt 8):1988-2003.

Cupini et al. 2001: Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. Arch Neurol 2001;58(4):577-581.

de Jong et al. 2002: de Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. Stroke 2002;33(8):2072-2076.

de Leeuw et al. 2002: de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain 2002;125(Pt 4):765-772.

de Leeuw et al. 2004: de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, van Duijn CM, Hofman A, Van Gijn J, et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. Stroke 2004;35(5):1057-1060.

Della Navea et al. 2007: Della Nave R, Foresti S, Pratesi A, Ginestroni A, Inzitari M, Salvadori E, et al. Whole-brain histogram and voxel-based analyses of diffusion tensor imaging in patients with leukoaraiosis: correlation with motor and cognitive impairment. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28(7):1313-1319.

Desmond et al. 1999: Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. Stroke 1999;30(6):1230-1233.

Di Napoli u. Papa 2005: Di Napoli M, Papa F. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: an opportunity to reassess small-vessel disease physiopathology? Circulation 2005;112(6):781-785.

Dichgans et al. 1998Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger G, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. Ann Neurol 1998;44(5):731-739.

Dichgans et al. 1999: Dichgans M, Filippi M, Bruning R, Iannucci G, Berchtenbreiter C, Minicucci L, et al. Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. Neurology 1999;52(7):1361-1367.

Dichgans 2002: Dichgans M. CADASIL: a monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia. Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 2:37-41.

Dichgans et al. 2002: Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. Stroke 2002;33(1):67-71.

Dichgans et al. 2003: Dichgans M, Putz B, Boos D, Auer DP. Role of subvoxel free fluid on diffusion parameters in brain tissue with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and its correlation with physical disability: histogram analysis of standard and fluid-attenuated MR diffusion. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24(6):1083-1089.

Dichgans u. Hegele 2007: Dichgans M, Hegele RA. Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2006. Stroke 2007;38(2):216-218.

Ding et al. 2004: Ding XQ, Kucinski T, Wittkugel O, Goebell E, Grzyska U, Gorg M, et al. Normal brain maturation characterized with age-related T2 relaxation times: an attempt to develop a quantitative imaging measure for clinical use. Invest Radiol 2004;39(12):740-746.

Ding et al. 2008: Ding XQ, Wittkugel O, Goebell E, Forster AF, Grzyska U, Zeumer H, et al. Clinical applications of quantitative T2 determination: a

complementary MRI tool for routine diagnosis of suspected myelination disorders. Eur J Paediatr Neurol 2008;12(4):298-308.

Dozono et al. 1991: Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. Stroke 1991;22(8):993-996.

Dzau 2001: Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. Hypertension 2001;37(4):1047-1052.

Englund 2002: Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 2:11-15.

Farkas et al. 2006: Farkas E, de Vos RA, Donka G, Jansen Steur EN, Mihaly A, Luiten PG. Age-related microvascular degeneration in the human cerebral periventricular white matter. Acta Neuropathol 2006;111(2):150-157.

Fazekas et al. 1987: Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol 1987;149(2):351-356.

Fazekas et al. 1988: Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, et al. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. Stroke 1988;19(10):1285-1288.

Fazekas et al. 1999: Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral

hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20(4):637-642.

Fazekas et al. 2002: Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P, et al. CT and MRI rating of white matter lesions. Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 2:31-36.

Fazekas et al. 2005: Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, Gorani F, Seewann A, Petrovic K, et al. MTI of white matter hyperintensities. Brain 2005;128(Pt 12):2926-2932.

Feekes et al. 2005: Feekes JA, Hsu SW, Chaloupka JC, Cassell MD. Tertiary microvascular territories define lacunar infarcts in the basal ganglia. Ann Neurol 2005;58(1):18-30.

Feekes u. Cassell 2006: Feekes JA, Cassell MD. The vascular supply of the functional compartments of the human striatum. Brain 2006;129(Pt 8):2189-2201.

Feihl et al. 2008: Feihl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and microvascular remodelling. Cardiovasc Res 2008;78(2):274-285.

Fernando et al. 2006: Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. Stroke 2006;37(6):1391-1398.

Fiehler 2006: Fiehler J. Cerebral microbleeds: old leaks and new haemorrhages. Int J Stroke 2006;1(3):122-130.

Fisher 1965: Fisher CM. Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. Neurology 1965;15:774-784.

Fisher 1969: Fisher C.M.; The arterial lesions underlying lacunes; Acta Neuropathol. 1969;12(1):1-15

Fisher 1982: Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. Neurology 1982;32(8):871-876.

Fornage et al. 2008: Fornage M, Chiang YA, O'Meara ES, Psaty BM, Reiner AP, Siscovick DS, et al. Biomarkers of Inflammation and MRI-Defined Small Vessel Disease of the Brain: The Cardiovascular Health Study. Stroke 2008;39(7):1952-1959.

Fu et al. 2005: Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(6):793-796.

Furuta et al. 1991: Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. Stroke 1991;22(4):442-446.

Garcia et al. 1996: Garcia JH, Lassen NA, Weiller C, Sperling B, Nakagawara J. Ischemic stroke and incomplete infarction. Stroke 1996;27(4):761-765.

Gareau et al. 1999. Gareau PJ, Rutt BK, Bowen CV, Karlik SJ, Mitchell JR. In vivo measurements of multi-component T2 relaxation behaviour in guinea pig brain. Magn Reson Imaging 1999;17(9):1319-1325.

Gareau et al. 2000: Gareau PJ, Rutt BK, Karlik SJ, Mitchell JR. Magnetization transfer and multicomponent T2 relaxation measurements with histopathologic correlation in an experimental model of MS. J Magn Reson Imaging 2000;11(6):586-595.

Gerraty et al. 2002: Gerraty RP, Parsons MW, Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Tress BM, et al. Examining the lacunar hypothesis with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. Stroke 2002;33(8):2019-2024.

Goebell et al. 2006a: Goebell E, Paustenbach S, Vaeterlein O, Ding XQ, Heese O, Fiehler J, et al. Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. Radiology 2006;239(1):217-222.

Goebell et al. 2006b: Goebell E, Fiehler J, Ding XQ, Paustenbach S, Nietz S, Heese O, et al. Disarrangement of fiber tracts and decline of neuronal density correlate in glioma patients--a combined diffusion tensor imaging and 1H-MR spectroscopy study. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27(7):1426-1431.

Goldstein et al. 2005: Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain: a 5-year follow-up. Neurology 2005;64(11):1846-1852.

Gormley et al. 2005: Gormley K, Bevan S, Hassan A, Markus HS. Polymorphisms in genes of the endothelin system and cerebral small-vessel disease. Stroke 2005;36(8):1656-1660.

Gormley et al. 2007: Gormley K, Bevan S, Markus HS. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin system and cerebral small vessel disease. Cerebrovasc Dis 2007;23(2-3):148-155.

Grau et al. 2001: Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 2001;32(11):2559-2566.

Greenberg et al. 1996: Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. Neurology 1996;46(6):1751-1754.

Greenberg 2006: Greenberg SM. Small vessels, big problems. N Engl J Med 2006;354(14):1451-1453.

Hachinski et al. 1987: Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. Arch Neurol 1987;44(1):21-23.

Hagel et al. 2004: Hagel C, Groden C, Niemeyer R, Stavrou D, Colmant HJ. Subcortical angiopathic encephalopathy in a German kindred suggests an autosomal dominant disorder distinct from CADASIL. Acta Neuropathol 2004;108(3):231-240.

Hashemi et al. 1995: Hashemi RH, Bradley WG, Jr., Chen DY, Jordan JE, Queralt JA, Cheng AE, et al. Suspected multiple sclerosis: MR imaging with a thin-section fast FLAIR pulse sequence. Radiology 1995;196(2):505-510.

Hassan et al. 2002: Hassan A, Lansbury A, Catto AJ, Guthrie A, Spencer J, Craven C, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype is associated with leukoaraiosis in lacunar syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(3):343-346.

Hassan et al. 2003: Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain 2003;126(Pt 2):424-432.

Hassan et al. 2004a: Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. Brain 2004;127(Pt 1):212-219.

Hassan et al. 2004b: Hassan A, Gormley K, O'Sullivan M, Knight J, Sham P, Vallance P, et al. Endothelial nitric oxide gene haplotypes and risk of cerebral small-vessel disease. Stroke 2004;35(3):654-659.

Head et al. 2004: Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. Cereb Cortex 2004;14(4):410-423.

Heenemann et al. 2007. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensinconverting enzyme and vascular remodeling. Circ Res 2007;101(5):441-454.

Helenius et al. 2002a: Helenius J, Soinne L, Perkio J, Salonen O, Kangasmaki A, Kaste M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23(2):194-199.

Helenius et al. 2002b: Helenius J, Soinne L, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Leukoaraiosis, ischemic stroke, and normal white matter on diffusion-weighted MRI. Stroke 2002;33(1):45-50.

Hénon et al. 2003: Henon H, Vroylandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. Stroke 2003;34(12):2935-2940.

Henskens et al. 2005: Henskens LH, Kroon AA, van Boxtel MP, Hofman PA, de Leeuw PW. Associations of the angiotensin II type 1 receptor A1166C and the endothelial NO synthase G894T gene polymorphisms with silent subcortical white matter lesions in essential hypertension. Stroke 2005;36(9):1869-1873.

Hervé et al. 2005: Herve D, Mangin JF, Molko N, Bousser MG, Chabriat H. Shape and volume of lacunar infarcts: a 3D MRI study in cerebral autosomal

dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Stroke 2005;36(11):2384-2388.

Hirabayashi et al. 2008: Hirabayashi S, Wada T, Kondo Y, Arima K. Autosomal dominant leukoencephalopathy with mild clinical symptoms due to cerebrovascular dysfunctions: a new disease entity? Brain Dev 2008;30(2):146-150.

Hofmann u. Iruela – Arispe 2007: Hofmann JJ, Iruela-Arispe ML. Notch signaling in blood vessels: who is talking to whom about what? Circ Res 2007;100(11):1556-1568.

Holtmannspötter et al. 2005: Holtmannspotter M, Peters N, Opherk C, Martin D, Herzog J, Bruckmann H, et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: a two-year follow-up study. Stroke 2005;36(12):2559-2565.

Horsfield u. Jones 2002: Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusionweighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. NMR Biomed 2002;15(7-8):570-577.

Huang et al. 2007: Huang J, Friedland RP, Auchus AP. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28(10):1943-1948.

ladecola u. Gorelick 2004: ladecola C, Gorelick PB. Hypertension, angiotensin, and stroke: beyond blood pressure. Stroke 2004;35(2):348-350.

lannucci et al. 2001: lannucci G, Dichgans M, Rovaris M, Bruning R, Gasser T, Giacomotti L, et al. Correlations between clinical findings and magnetization

transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Stroke 2001;32(3):643-648.

Inglese et al. 2004: Inglese M, Ge Y. Quantitative MRI: hidden age-related changes in brain tissue. Top Magn Reson Imaging 2004;15(6):355-363.

Inzitari 2003: Inzitari D. Leukoaraiosis: an independent risk factor for stroke? Stroke 2003;34(8):2067-2071.

Jackson u. Sudlow 2005a: Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. Stroke 2005;36(4):891-901.

Jackson u. Sudlow 2005b: Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. Brain 2005;128(Pt 11):2507-2517.

Janota et al. 1989: Janota I, Mirsen TR, Hachinski VC, Lee DH, Merskey H. Neuropathologic correlates of leuko-araiosis. Arch Neurol 1989;46(10):1124-1128.

Jeerakathil et al. 2004: Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. Stroke 2004;35(8):1857-1861.

Jellinger 2005: Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. J Neurol Sci 2005;229-230:57-63.

Jellinger 2007: Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. Acta Neuropathol 2007;113(4):349-388.

Jeong et al. 2005: Jeong HK, Lee SK, Kim DI, Heo JH. The usefulness of fractional anisotropy maps in localization of lacunar infarctions in striatum, internal capsule and thalamus. Neuroradiology 2005;47(4):267-270.

Jerrard-Dunne et al. 2003: Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. Stroke 2003;34(6):1364-1369.

Jokinen et al. 2006: Jokinen H, Ryberg C, Kalska H, Ylikoski R, Rostrup E, Stegmann MB, et al. Corpus callosum atrophy is associated with mental slowing and executive deficits in subjects with age-related white matter hyperintensities: the LADIS Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(5):491-496.

Jones et al. 1999: Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, Simmons A, Williams SC, Markus HS. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. Stroke 1999;30(2):393-397.

Joutel et al. 1996: Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature 1996;383(6602):707-710.

Jungreis et al. 1988: Jungreis CA, Kanal E, Hirsch WL, Martinez AJ, Moossy J. Normal perivascular spaces mimicking lacunar infarction: MR imaging. Radiology 1988;169(1):101-104.

Kalaria et al. 2004: Kalaria RN, Viitanen M, Kalimo H, Dichgans M, Tabira T. The pathogenesis of CADASIL: an update. J Neurol Sci 2004;226(1-2):35-39.

Kato et al. **2002**: Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. Stroke 2002;33(6):1536-1540.

Khan et al. 2007: Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(7):702-706.

Kinoshita et al. 2000: Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. Stroke 2000;31(7):1646-1650.

Kobayashi et al. 1997: Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 1997;28(10):1932-1939.

Koennecke 2006: Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. Neurology 2006;66(2):165-171.

Kretschmann u. Weinrich 2003: Kretschmann HJ, Weinrich W; Klinische Neuroanatomie und kranielle Bilddiagnostik; 3. Auflage, Stutgart 2003

Kwa et al. 1997: Kwa VI, Stam J, Blok LM, Verbeeten B, Jr. T2-weighted hyperintense MRI lesions in the pons in patients with atherosclerosis. Amsterdam Vascular Medicine Group. Stroke 1997;28(7):1357-1360.

Labovitz et al. 2007: Labovitz DL, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Lacunar infarct or deep intracerebral hemorrhage: who gets which? The Northern Manhattan Study. Neurology 2007;68(8):606-608.

Lai et al. 2007: Lai C, Zhang SZ, Liu HM, Zhou YB, Zhang YY, Zhang QW, et al. White matter tractography by diffusion tensor imaging plays an important role in prognosis estimation of acute lacunar infarctions. Br J Radiol 2007;80(958):782-789.

Lammie et al. 1997: Lammie GA, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. Stroke 1997;28(11):2222-2229.

Lammie et al. 1998: Lammie GA, Brannan F, Wardlaw JM. Incomplete lacunar infarction (Type lb lacunes). Acta Neuropathol 1998;96(2):163-171.

Lammie u. Wardlaw 1999: Lammie GA, Wardlaw JM. Small centrum ovale infarcts--a pathological study. Cerebrovasc Dis 1999;9(2):82-90.

Lammie 2002: Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. Brain Pathol 2002;12(3):358-370.

Landi et al. 1992: Landi G, Cella E, Boccardi E, Musicco M. Lacunar versus non-lacunar infarcts: pathogenetic and prognostic differences. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(6):441-445.

Lassen 1982: Lassen NA. Incomplete cerebral infarction--focal incomplete ischemic tissue necrosis not leading to emollision. Stroke 1982;13(4):522-523.

Laule et al. 2004: Laule C, Vavasour IM, Moore GR, Oger J, Li DK, Paty DW, et al. Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis. A T2 relaxation study. J Neurol 2004;251(3):284-293.

Le Bihan et al. 1986: Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986;161(2):401-407.

Le Bihan et al. 2001: Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging 2001;13(4):534-546.

Lesnik Oberstein et al. 2001: Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. Neurology 2001;57(6):1066-1070.

Lewandowska et al. 2006: Lewandowska E, Leszczynska A, Wierzba-Bobrowicz T, Skowronska M, Mierzewska H, Pasennik E, et al. Ultrastructural picture of blood vessels in muscle and skin biopsy in CADASIL. Folia Neuropathol 2006;44(4):265-273.

Leys et al. 1991: Leys D, Pruvo JP, Parent M, Vermersch P, Soetaert G, Steinling M, et al. Could Wallerian degeneration contribute to "leuko-araiosis" in subjects free of any vascular disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(1):46-50.

Libby u. Ridker 2006: Peter Libby, MD, Paul M. Ridker, MD, MPH; Inflammation and Atherothrombosis; J Am Coll Cardiol 2006; 48:33-46

Liem et al. 2007: Liem MK, van der Grond J, Haan J, van den Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. Stroke 2007;38(3):923-928.

Low et al. 2007: Low WC, Junna M, Borjesson-Hanson A, Morris CM, Moss TH, Stevens DL, et al. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. Brain 2007;130(Pt 2):357-367.

MacKay et al. 2006: MacKay A, Laule C, Vavasour I, Bjarnason T, Kolind S, Madler B. Insights into brain microstructure from the T2 distribution. Magn Reson Imaging 2006;24(4):515-525.

Markus et al. 2000: Markus HS, Lythgoe DJ, Ostegaard L, O'Sullivan M, Williams SC. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic

leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69(1):48-53.

Markus 2004: Markus H. Genes for stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(9):1229-1231.

Markus et al. 2005: Markus HS, Hunt B, Palmer K, Enzinger C, Schmidt H, Schmidt R. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. Stroke 2005;36(7):1410-1414.

Markus 2008: Markus HS. Genes, endothelial function and cerebral small vessel disease in man. Exp Physiol 2008;93(1):121-127.

Marnet et al. 2007: Marnet D, Noudel R, Peruzzi P, Bazin A, Bernard MH, Scherpereel B, et al. [Dilatation of Virchow-Robin perivascular spaces (types III cerebral lacunae): radio-clinical correlations]. Rev Neurol (Paris) 2007;163(5):561-571.

Marshall et al. 1988: Marshall VG, Bradley WG, Jr., Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH. Deep white matter infarction: correlation of MR imaging and histopathologic findings. Radiology 1988;167(2):517-522.

Marstrand et al. **2002**: Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. Stroke 2002;33(4):972-976.

Mascalchi et al. 2002a: Mascalchi M, Tessa C, Moretti M, Della Nave R, Boddi V, Martini S, et al. Whole brain apparent diffusion coefficient histogram: a new tool for evaluation of leukoaraiosis. J Magn Reson Imaging 2002;15(2):144-148.

Mascalchi et al. 2002b: Mascalchi M, Moretti M, Della Nave R, Lolli F, Tessa C, Carlucci G, et al. Longitudinal evaluation of leukoaraiosis with whole brain ADC histograms. Neurology 2002;59(6):938-940.

Matsushita et al. 1994: Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. Hypertension 1994;23(5):565-568.

Mattle 2007: Mattle HP. Cadasil. Swiss Med Wkly 2007;137(21-22):303.

Mayer u. Kier 1991: Mayer PL, Kier EL. The controversy of the periventricular white matter circulation: a review of the anatomic literature. AJNR Am J Neuroradiol 1991;12(2):223-228.

Mead et al. 2002: Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Severe ipsilateral carotid stenosis and middle cerebral artery disease in lacunar ischaemic stroke: innocent bystanders? J Neurol 2002;249(3):266-271.

Meguro et al. 2000: Meguro K, Constans JM, Courtheoux P, Theron J, Viader F, Yamadori A. Atrophy of the corpus callosum correlates with white matter lesions in patients with cerebral ischaemia. Neuroradiology 2000;42(6):413-419.

Mellies et al. 1998: Mellies JK, Baumer T, Muller JA, Tournier-Lasserve E, Chabriat H, Knobloch O, et al. SPECT study of a German CADASIL family: a phenotype with migraine and progressive dementia only. Neurology 1998;50(6):1715-1721.

Molko et al. 2001: Molko N, Pappata S, Mangin JF, Poupon C, Vahedi K, Jobert A, et al. Diffusion tensor imaging study of subcortical gray matter in cadasil. Stroke 2001;32(9):2049-2054.

Molko et al. 2002: Molko N, Pappata S, Mangin JF, Poupon F, LeBihan D, Bousser MG, et al. Monitoring disease progression in CADASIL with diffusion magnetic resonance imaging: a study with whole brain histogram analysis. Stroke 2002;33(12):2902-2908.

Monet et al. 2007: Monet M, Domenga V, Lemaire B, Souilhol C, Langa F, Babinet C, et al. The archetypal R90C CADASIL-NOTCH3 mutation retains NOTCH3 function in vivo. Hum Mol Genet 2007;16(8):982-992.

Moody et al. 1988: Moody DM, Bell MA, Challa VR. The corpus callosum, a unique white-matter tract: anatomic features that may explain sparing in Binswanger disease and resistance to flow of fluid masses. AJNR Am J Neuroradiol 1988;9(6):1051-1059.

Moody et al. 1990: Moody DM, Bell MA, Challa VR. Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. AJNR Am J Neuroradiol 1990;11(3):431-439.

Moody et al. 2004: Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR. Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. Radiology 2004;233(3):883-890.

Mori u. Zang 2006: Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. Neuron 2006;51(5):527-539.

Muñoz et al. 1993: Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1993;50(5):492-497.

Munoz 2006: Munoz DG. Leukoaraiosis and ischemia: beyond the myth. Stroke 2006;37(6):1348-1349.

Neema et al. 2007: Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Dandamudi VS, Batt CE, Guss ZD, et al. T1- and T2-based MRI measures of diffuse gray matter and white matter damage in patients with multiple sclerosis. J Neuroimaging 2007;17 Suppl 1:16S-21S.

Nitkunan et al. 2006: Nitkunan A, McIntyre DJ, Barrick TR, O'Sullivan M, Shen Y, Clark CA, et al. Correlations between MRS and DTI in cerebral small vessel disease. NMR Biomed 2006;19(5):610-616.

Nucifora et al. 2007: Nucifora PG, Verma R, Lee SK, Melhem ER. Diffusiontensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. Radiology 2007;245(2):367-384.

Nusbaum et al. 2001: Nusbaum AO, Tang CY, Buchsbaum MS, Wei TC, Atlas SW. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22(1):136-142.

Okujava et al. 2002: Okujava M, Schulz R, Ebner A, Woermann FG. Measurement of temporal lobe T2 relaxation times using a routine diagnostic MR imaging protocol in epilepsy. Epilepsy Res 2002;48(1-2):131-142.

Opherk et al. 2006: Opherk C, Peters N, Holtmannspotter M, Gschwendtner A, Muller-Myhsok B, Dichgans M. Heritability of MRI lesion volume in CADASIL: evidence for genetic modifiers. Stroke 2006;37(11):2684-2689.

O'Sullivan et al. 2001a: O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. Neurology 2001;56(5):628-634.

O'Sullivan et al. 2001b: O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. Neurology 2001;57(12):2307-2310.

O'Sullivan et al. 2002: O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SC, et al. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. Neurology 2002;59(3):321-326.

O'Sullivan et al. 2003: O'Sullivan M, Rich PM, Barrick TR, Clark CA, Markus HS. Frequency of subclinical lacunar infarcts in ischemic leukoaraiosis and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24(7):1348-1354.

O'Sullivan et al. 2004: O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(3):441-447.

Ovbiagele u. Saver 2006: Ovbiagele B, Saver JL. Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis 2006;22(2-3):83-90.

Pantoni et al. 1993: Pantoni L, Inzitari D, Pracucci G, Lolli F, Giordano G, Bracco L, et al. Cerebrospinal fluid proteins in patients with leucoaraiosis: possible abnormalities in blood-brain barrier function. J Neurol Sci 1993;115(2):125-131.

Pantoni u. Garcia 1995: Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. Stroke 1995;26(7):1293-1301.

Pantoni u. Garcia 1997: Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. Stroke 1997;28(3):652-659.

Pantoni 2002: Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 2:7-10.

Pantoni et al. 2005: Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. Neuroepidemiology 2005;24(1-2):51-62.

Patankar et al. 2005: Patankar TF, Mitra D, Varma A, Snowden J, Neary D, Jackson A. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26(6):1512-1520.

Pierpaoli et al. **1996**: Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology 1996;201(3):637-648.

Pierpaoli et al. 2001: Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. Neuroimage 2001;13(6 Pt 1):1174-1185.

Poirier u. Derouesne 1984: Poirier J, Derouesne C. Cerebral lacunae. A proposed new classification. Clin Neuropathol 1984;3(6):266.

Poirier u. Derouesne 1985: Poirier J, Derouesne C. [The concept of cerebral lacunae from 1838 to the present]. Rev Neurol (Paris) 1985;141(1):3-17.

Pouwels et al. 1999: Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B, Wilken B, Wick M, Hanefeld F, et al. Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. Pediatr Res 1999;46(4):474-485. **Pugh u. Lipsitz 2002**: Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontalsubcortical syndrome of aging. Neurobiol Aging 2002;23(3):421-431.

Pullicino 1993: Pullicino PM. Pathogenesis of lacunar infarcts and small deep infarcts. Adv Neurol 1993;62:125-140.

Pullicino et al. 1995: Pullicino P, Ostrow P, Miller L, Snyder W, Munschauer F. Pontine ischemic rarefaction. Ann Neurol 1995;37(4):460-466.

Ramani et al. 2006: Ramani A, Jensen JH, Helpern JA. Quantitative MR imaging in Alzheimer disease. Radiology 2006;241(1):26-44.

Razvi u. Bone 2006: Razvi SS, Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. J Neurol 2006;253(6):685-700.

Riede et al. 2004: Riede, Werner, Schäfer; Allgemeine und spezielle Pathologie; 5.Auflage, Stuttgart 2004

Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004: Ringelstein EB, Kuhlenbäumer G, Zerebrale Mikroangiopathien; Klinische Neuroradiologie 2004; 14(1): 64-76

Ringelstein u. Nabavi 2005: Ringelstein EB, Nabavi DG. Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. Curr Opin Neurol 2005;18(2):179-188.

Ringelstein u. Knecht 2006: Ringelstein EB, Knecht S. Cerebral small vessel diseases: manifestations in young women. Curr Opin Neurol 2006;19(1):55-62.

Román 2002: Roman GC. On the history of lacunes, etat crible, and the white matter lesions of vascular dementia. Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 2:1-6.

Rouhl et al. 2008: Rouhl RP, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, Staals JE, Lodder J. Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. J Neurol 2008;255(5):692-696.

Rubio et al. 1997: Rubio A, Rifkin D, Powers JM, Patel U, Stewart J, Faust P, et al. Phenotypic variability of CADASIL and novel morphologic findings. Acta Neuropathol 1997;94(3):247-254.

Ruchoux u. Maurage 1997: Ruchoux MM, Maurage CA. CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. J Neuropathol Exp Neurol 1997;56(9):947-964.

Ryberg et al. 2006: Ryberg C, Rostrup E, Stegmann MB, Barkhof F, Scheltens P, van Straaten EC, et al. Clinical significance of corpus callosum atrophy in a mixed elderly population. Neurobiol Aging 2007;28(6):955-963.

Ryberg et al. 2008: Ryberg C, Rostrup E, Sjostrand K, Paulson OB, Barkhof F, Scheltens P, et al. White matter changes contribute to corpus callosum atrophy in the elderly: the LADIS study. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29(8):1498-1504.

Sabri et al. 1999: Sabri O, Ringelstein EB, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, et al. Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. Stroke 1999;30(3):556-566.

Schaefer et al. 2000: Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusionweighted MR imaging of the brain. Radiology 2000;217(2):331-345.

Schmidt et al. 2002: Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, Lechner A, Fazekas F. Evolution of white matter lesions. Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 2:16-20.

Schünke et al. 2004: Schünke, Schulte, Schumacher; Prometheus Lernatlas der Anatomie; Stuttgart 2004

Seifert et al. 2005: Seifert T, Enzinger C, Storch MK, Pichler G, Niederkorn K, Fazekas F. Acute small subcortical infarctions on diffusion weighted MRI: clinical presentation and aetiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(11):1520-1524.

Singhal et al. 2005: Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26(10):2481-2487.

Skehan et al. 1995: Skehan SJ, Hutchinson M, MacErlaine DP. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR findings. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16(10):2115-2119.

Song et al. 2002: Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. Neuroimage 2002;17(3):1429-1436.

Song et al. 2003: Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. Neuroimage 2003;20(3):1714-1722.

Sonoyama et al. 2007: Sonoyama K, Greenstein A, Price A, Khavandi K, Heagerty T; Review: Vascular remodeling: implications for small artery function and target organ damage; Therapeutic Adv in Cardiovasc Dis 2007;1: 129 – 137

Sotak 2002: Sotak CH. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury - a review. NMR Biomed 2002;15(7-8):561-569.

Staessen et al. 2007: Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. Hypertension 2007;49(3):389-400.

Starr et al. 2003: Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLullich A, Deary IJ, Marshall I. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(1):70-76.

Steinke u. Ley 2002: Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. Stroke 2002;33(6):1510-1516.

Streifler et al. 2003: Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski V, et al. Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease. Stroke 2003;34(8):1913-1916.

Sundgren et al. 2004: Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. Neuroradiology 2004;46(5):339-350.

Sutherland u. Aue 2006: Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. J Clin Neurosci 2006;13(5):511-517.

Szolnoki 2007: Szolnoki Z. Pathomechanism of leukoaraiosis: a molecular bridge between the genetic, biochemical, and clinical processes (a mitochondrial hypothesis). Neuromolecular Med 2007;9(1):21-33.

Takao et al. 1999: Takao M, Koto A, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Takagi M, Morinaga S. Pathologic findings of silent, small hyperintense foci in the basal ganglia and thalamus on MRI. Neurology 1999;52(3):666-668.

Tanaka et al. 1999: Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. Stroke 1999;30(8):1637-1642.

Tanizaki et al. 2000: Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. Stroke 2000;31(11):2616-2622.

Tatu et al. 1996: Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. Neurology 1996;47(5):1125-1135.

Taylor et al. 2007: Taylor WD, Bae JN, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Steffens DC, et al. Widespread effects of hyperintense lesions on cerebral white matter structure. AJR Am J Roentgenol 2007;188(6):1695-1704.

ten Dam et al. 2007: ten Dam VH, van den Heuvel DM, de Craen AJ, Bollen EL, Murray HM, Westendorp RG, et al. Decline in total cerebral blood flow is linked with increase in periventricular but not deep white matter hyperintensities. Radiology 2007;243(1):198-203.

Terborg et al. 2000: Terborg C, Gora F, Weiller C, Rother J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. Stroke 2000;31(4):924-929.

Thanvi u. Robinson 2006: Thanvi B, Robinson T. Sporadic cerebral amyloid angiopathy--an important cause of cerebral haemorrhage in older people. Age Ageing 2006;35(6):565-571.

Tomimoto et al. 1996: Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, Nishimura M, Wakita H, Nakamura S, et al. Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white-matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. Stroke 1996;27(11):2069-2074.

Tomimoto et al. 2004: Tomimoto H, Lin JX, Matsuo A, Ihara M, Ohtani R, Shibata M, et al. Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease and vascular dementia. J Neurol 2004;251(4):398-406.

Tournier-Lasserve et al. 1991: Tournier-Lasserve E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. Stroke 1991;22(10):1297-1302.

Tournier-Lasserve et al. 1993: Tournier-Lasserve E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nat Genet 1993;3(3):256-259.

Townsend et al. 2004: Townsend TN, Bernasconi N, Pike GB, Bernasconi A. Quantitative analysis of temporal lobe white matter T2 relaxation time in temporal lobe epilepsy. Neuroimage 2004;23(1):318-324.

Turner et al. 2004: Turner ST, Jack CR, Fornage M, Mosley TH, Boerwinkle E, de Andrade M. Heritability of leukoaraiosis in hypertensive sibships. Hypertension 2004;43(2):483-487.

Uchino et al. 2006: Uchino A, Takase Y, Nomiyama K, Egashira R, Kudo S. Acquired lesions of the corpus callosum: MR imaging. Eur Radiol 2006;16(4):905-914.

Uhlenbrock u. Sehlen 1989: Uhlenbrock D, Sehlen S. The value of T1weighted images in the differentiation between MS, white matter lesions, and subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE). Neuroradiology 1989;31(3):203-212.

Uhlenbrock u. Forsting 2007: Uhlenbrock, Forsting ,MRT und MRA des Kopfes, Stuttgart 2007, 2. Auflage

van den Boom et al. 2002: van Den Boom R, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, Bornebroek M, Ferrari MD, Haan J, et al. Subcortical lacunar lesions: an MR imaging finding in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Radiology 2002;224(3):791-796.

van den Boom et al. 2003: van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, Haan J, van Buchem MA. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages--3rd-6th decades. Radiology 2003;229(3):683-690.

van der Voorn et al. 2006 : van der Voorn JP, Pouwels PJ, Hart AA, Serrarens J, Willemsen MA, Kremer HP, et al. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. Radiology 2006;241(2):510-517.

van Dijk et al. 2004: van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. Hypertension 2004;44(5):625-630.

van Dijk et al. 2005: van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. Circulation 2005;112(6):900-905.

Verreault et al. 2006: Verreault S, Joutel A, Riant F, Neves G, Rui Silva M, Maciazek J, et al. A novel hereditary small vessel disease of the brain. Ann Neurol 2006;59(2):353-357.

Viswanathan u. Chabriat 2006: Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. Stroke 2006;37(2):550-555.

Viswanathan et al. 2007: Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, Buffon F, Cumurciuc R, O'Sullivan M, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. Neurology 2007;69(2):172-179.

Wahlund u. Bronge 2000: Wahlund LO, Bronge L. Contrast-enhanced MRI of white matter lesions in patients with blood-brain barrier dysfunction. Ann N Y Acad Sci 2000;903:477-481.

Wardlaw et al. 2001: Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP, Sandercock PA. Imaging appearance of the symptomatic perforating artery in patients with lacunar infarction: occlusion or other vascular pathology? Ann Neurol 2001;50(2):208-215.

Wardlaw et al. 2003: Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? Stroke 2003;34(3):806-812.

Wardlaw 2005: Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(5):617-619.

Wardlaw et al. 2006: Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS, Shenkin S. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. Stroke 2006;37(10):2633-2636.

Wardlaw et al. 2008: Wardlaw JM, Farrall A, Armitage PA, Carpenter T, Chappell F, Doubal F, et al. Changes in background blood-brain barrier integrity between lacunar and cortical ischemic stroke subtypes. Stroke 2008;39(4):1327-1332.

Webb et al. 2003: Webb S, Munro CA, Midha R, Stanisz GJ. Is multicomponent T2 a good measure of myelin content in peripheral nerve? Magn Reson Med 2003;49(4):638-645.

Werring et al. 1999: Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Neurology 1999;52(8):1626-1632.

Werring et al. 2000: Werring DJ, Brassat D, Droogan AG, Clark CA, Symms MR, Barker GJ, et al. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study. Brain 2000;123 (Pt 8):1667-1676.

Wessels et al. 2005: Wessels T, Rottger C, Jauss M, Kaps M, Traupe H, Stolz E. Identification of embolic stroke patterns by diffusion-weighted MRI in clinically defined lacunar stroke syndromes. Stroke 2005;36(4):757-761.

Whittall et al. 1999: Whittall KP, MacKay AL, Li DK. Are mono-exponential fits to a few echoes sufficient to determine T2 relaxation for in vivo human brain? Magn Reson Med 1999;41(6):1255-1257.

Whittall et al. 2002: Whittall KP, MacKay AL, Li DK, Vavasour IM, Jones CK, Paty DW. Normal-appearing white matter in multiple sclerosis has heterogeneous, diffusely prolonged T(2). Magn Reson Med 2002;47(2):403-408.

Yousry et al. 1999: Yousry TA, Seelos K, Mayer M, Bruning R, Uttner I, Dichgans M, et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). AJNR Am J Neuroradiol 1999;20(1):91-100.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:
<u>Danksagung</u>

Ich danke Frau Dr. X.-Q. Ding für die Idee des Themas und Herrn PD Dr. J. Fiehler für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.