

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Das Ausmaß der cerebralen Mikroangiopathie als Einflussgröße für akutes und endgültiges Schlaganfallvolumen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marion Illig
aus Gera

Hamburg 2016

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.01.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jan-Hendrik Buhk

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tim Magnus

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines zum Schlaganfall.....	1
1.2 Was ist Leukoaraiose? Einordnung in die cerebrale Mikroangiopathie	2
1.3 Risikofaktoren und Pathophysiologie der Leukoaraiose	3
1.4 Klinische Symptome der Leukoaraiose	4
1.5 Leukoaraiose und Schlaganfall.....	5
1.6 Darstellung der Pathophysiologie des Schlaganfalls mit multiparametrischer MRT-Bildgebung....	7
1.7 Fragestellung und Arbeitshypothesen	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Stichprobe.....	9
2.2 Segmentierungsverfahren mit AnToNla	10
2.2.1 Die Software AnToNla	10
2.2.2 Segmentierung der WML – akute FLAIR	11
2.2.3 Segmentierung des akuten Infarkts und des Risikogewebes – DWI und PWI.....	11
2.2.4 Segmentierung des endgültigen Infarkts – Follow-Up FLAIR	12
2.2.5 Registrierung und Volumenberechnung	12
2.3 Bearbeitungsschritte mit FSL.....	13
2.3.1 Die Software FSL	13
2.3.2 Normalisierung und Binarisierung	14
2.3.3 Berechnung weiterer Läsionsmasken und Erstellung der Summenbilder.....	14
2.4 Beurteilung der WML	15
2.5 Statistische Analyse	16

3	Ergebnisse	17
3.1	Beschreibung der Stichprobe	17
3.1.1	Klinische Daten	17
3.1.2	MRT-Auswertung – Läsionsvolumen und Fazekas-Score	18
3.1.3	MRT-Auswertung – Läsionssegmentierung	19
3.2	Einfluss der WML auf die Schlaganfallkompartimente.....	24
3.3	Gruppenvergleiche	26
3.3.1	Gruppenvergleich leichte versus schwere Mikroangiopathie	26
3.3.2	Gruppenvergleich untere versus obere Hälfte des WML-Volumens	27
3.3.3	Gruppenvergleich Quartil I-III versus Quartil IV des WML-Volumens	28
4	Diskussion	30
4.1	Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und Schlaganfallvolumen	30
4.2	Zusammenhang zwischen Leukoaraiose, Risikogewebe und gerettetem Gewebe	32
4.3	Verteilung der WML bei Schlaganfallpatienten	34
4.4	Qualitative und quantitative Erhebung des Leukoaraiose-Grades	34
4.5	Besonderheiten dieser Arbeit – was ist neu?.....	35
4.6	Klinische Implikationen	35
4.7	Mögliche Störfaktoren der Auswertung und Grenzen der Arbeit.....	36
4.8	Ausblick	37
5	Zusammenfassung.....	38
6	Summary	39
7	Abkürzungsverzeichnis	VII
8	Literaturverzeichnis	IX
9	Danksagung	XVIII
10	Lebenslauf.....	XIX
11	Eidesstattliche Erklärung.....	XX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmentierungsprozess.....	13
Abbildung 2: Summenmaske der WML.....	20
Abbildung 3: Summenmaske der akuten Schlaganfallläsion	21
Abbildung 4: Summenmaske des Infarktwachstums.....	21
Abbildung 5: Summenmaske der endgültigen Schlaganfallläsion.....	22
Abbildung 6: Summenmaske des Risikogewebes	22
Abbildung 7: Summenmaske der gesamten Perfusionsläsion	23
Abbildung 8: Summenmaske des geretteten Gewebes	23
Abbildung 9: Korrelation zwischen WML und Risikogewebe.....	25
Abbildung 10: Korrelation zwischen WML und gerettetem Gewebe	25
Abbildung 11: Gewebekompartimente im Vergleich bei leichter vs. schwerer Mikroangiopathie.....	27
Abbildung 12: Schlaganfallkompartimente im Vergleich, obere vs. untere Hälfte des WML-Volumens	28
Abbildung 13: Schlaganfallkompartimente im Vergleich Quartil I-III vs. Quartil IV des WML-Volumens	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gleichungen für die Volumenberechnung	14
Tabelle 2: Klinische Daten der Stichprobe.....	18
Tabelle 3: Volumen der Gewebekompartimente.....	19
Tabelle 4: Verteilung des Fazekas-Scores	19
Tabelle 5: Korrelation der WML gegen alle Schlaganfallkompartimente	24
Tabelle 6: Vergleich der Schlaganfallkompartimente bei leichter vs. schwerer Mikroangiopathie	26
Tabelle 7: Vergleich der Schlaganfallkompartimente der oberen vs. unteren Hälfte des WML-Volumens	28
Tabelle 8: Vergleich der Schlaganfallkompartimente des I-III vs. des IV Quartils des WML-Volumens	29

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zum Schlaganfall

Als Schlaganfall (engl. stroke) wird ein akut einsetzendes, fokal-neurologisches Defizit bezeichnet. Es handelt sich um das häufigste akut-neurologische Krankheitsbild. In Deutschland erleiden von 100.000 Einwohnern etwa 250 jährlich einen Schlaganfall (Ringleb et al. 2016). Die Inzidenzangaben schwanken und unterliegen europaweit großen regionalen Unterschieden (Wolfe 2009). Die Prävalenz von Schlaganfällen ist stark altersabhängig. In der Gruppe der 40- bis 79-Jährigen, beträgt die Lebenszeitprävalenz in Deutschland 2,9% (Busch et al. 2013). Laut Statistischem Bundesamt verstarben im Jahr 2014 16.753 Personen aufgrund eines Schlaganfalls. Damit nahmen Schlaganfälle den 10. Platz der bundesweit häufigsten Todesursachen des Jahres 2014 ein (Statistisches Bundesamt 2015). Weltweit gesehen folgen sie nach ischämischen Herzerkrankungen auf Platz 2 in der Todesursachenstatistik der über 60-Jährigen (WHO 2003).

Gesundheitsökonomisch betrachtet sind Schlaganfälle von großer Relevanz. Während 10-15% der Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen nach dem Ereignis versterben, können sich zwei Drittel der Überlebenden nach einem Schlaganfall zwar weiter selbstständig versorgen, die Hälfte von ihnen muss jedoch Einschränkungen im Alltag hinnehmen. Etwa ein Drittel der Patienten ist nach dem Ereignis auf Dauer teilweise oder vollständig auf Pflege angewiesen. Somit stellen Schlaganfälle die führende Ursache lebenslanger Invalidität dar (Ringleb et al. 2016). Trotz beinahe unveränderter Schlaganfallinzidenzen in den vergangenen Jahren ist ein Anstieg der absoluten Schlaganfallzahlen aufgrund des demografischen Wandels in Deutschland und der immer höheren Lebenserwartung anzunehmen. Dies stellt hinsichtlich der hohen Alltagsbeeinträchtigung und Pflegebedürftigkeit der Patienten nach einem Schlaganfall große finanzielle und organisatorische Herausforderungen an das Gesundheitssystem.

Die Ursache eines Schlaganfalls ist in 15-20% der Fälle eine intracerebrale Blutung, eine Subarachnoidalblutung oder eine Sinusvenenthrombose. Der Großteil der Schlaganfälle, etwa 80%, ist ischämisch bedingt und auf eine umschriebene Durchblutungsstörung zurückzuführen (Ringleb et al. 2016). Die Ursache hierfür ist in ca. 30% makroangiopathischer Genese, 25% werden durch eine kardiale Embolie

hervorgerufen. Weitere 20% werden der Mikroangiopathie zugeschrieben und bei einem Viertel der Fälle ist eine andere Erkrankung ursächlich für den Schlaganfall (z.B. Dissektion) oder dessen Ätiologie ist nicht exakt bestimmbar (Grau et al. 2010).

1.2 Was ist Leukoaraiose? Einordnung in die cerebrale Mikroangiopathie

Leukoaraiose ist eine mögliche Ausdrucksform der cerebralen Mikroangiopathie (engl. cerebral small vessel disease). Cerebrale Mikroangiopathie ist ein Oberbegriff für verschiedene, die kleinen Gefäße im Gehirn betreffende Pathologien. Diese zeigen sich neuroradiologisch als subkortikale Infarkte, Lakunen, Leukoaraiose, Mikroblutungen, größere intracerebrale Blutungen, erweiterte perivaskuläre Räume als auch durch Hirnatrophie. Das heißt, dass sich die Folgen cerebraler Mikroangiopathie sowohl ischämisch als auch hämorrhagisch äußern können. Fälschlicherweise wird der Begriff cerebrale Mikroangiopathie häufig nur mit den ischämischen Parenchymläsionen gleichgesetzt (Pantoni 2010; Wardlaw et al. 2013).

Der aus dem Griechischen abgeleitete Begriff Leukoaraiose (leuko „weiß“, araios „rarefizieren, schwinden“) wurde von Hachinski geprägt und beschreibt in der Computertomographie (CT) hypodense Areale in der weißen Hirnsubstanz (Hachinski et al. 1987). In der Magnetresonanztomographie (MRT) stellen sich diese Rarefizierungen in T2-gewichteten und fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenzen hyperintens dar, sodass Bezeichnungen wie „white matter hyperintensities“, „white matter lesions“ (WML) oder „white matter disease“ weit verbreitet Anwendung finden (Wardlaw et al. 2013). In dieser Arbeit werden die Begriffe Leukoaraiose und white matter lesions synonym gebraucht.

Leukoaraiose gilt als häufiger neuroradiologischer Befund der älteren Bevölkerung. Angaben zur Prävalenz sind in verschiedenen Studien hochvariabel, allen gemein ist hingegen der altersabhängige Prävalenzanstieg (Galluzzi et al. 2008). In der Rotterdam Scan Study wurden mehr als 1.000 Probanden im Alter von über 60 Jahren hinsichtlich des Leukoaraiose-Ausmaßes untersucht und lediglich 5% waren komplett frei von Läsionen (de Leeuw et al. 2001). Gleiches zeigte die Cardiovascular Health Study mit über 3.000 eingeschlossenen Patienten, von denen nur 4,4% ohne Läsion waren (Longstreth et al. 1996).

WML befinden sich typischerweise supratentoriell. Es handelt sich um fleckige

Läsionen, welche sich meist symmetrisch in beiden Hemisphären um die Ventrikel, besonders um die Polkappen, bilden oder diffus in der weißen Substanz vorliegen. Sie haben unscharfe Ränder, sind unterschiedlicher Größe und können konfluieren (Hachinski et al. 1987; Pantoni 2010; Wardlaw et al. 2013).

1.3 Risikofaktoren und Pathophysiologie der Leukoaraiose

Die Entstehung von Leukoaraiose ist weiterhin Gegenstand der Forschung, denn bis heute fehlen Nachweise zur exakten Pathophysiologie. Es herrscht soweit Konsens, dass diese Veränderungen der weißen Substanz durch vaskuläre Prozesse hervorgerufen werden. Betroffen sind dabei zum einen oberflächliche, aus der subarachnoidalen Zirkulation stammende, kleine Endarterien, welche die subkortikale weiße Substanz versorgen und zum anderen sogenannte Perforansarterien. Es handelt sich hierbei um kleine Arterien oder Arteriolen, welche senkrecht aus den großen Arterien der Schädelbasis austreten, bis tief in die weiße Substanz reichen und die Blutversorgung subkortikaler Kerngebiete und des Marklagers sicherstellen. Diese langen, dünnen Gefäßen sind funktionelle Endstromarterien, welche aufgrund ihrer geringen Größe in vivo nicht darstellbar sind (Pantoni 2010; Ringleb et al. 2016).

Pantoni beschreibt in seinen Arbeiten von 2002 und 2010, dass es aufgrund vaskulärer Risikofaktoren zu Schädigungen der genannten Gefäße und schließlich zu Arteriosklerose kommt. Ablagerungen fibro-hyalinen Materials in der Gefäßwand führen zu deren Verdickung. Das Gefäßlumen wird zunehmend eingeengt, woraus ein Status chronischer Hypoperfusion und chronischer, subklinischer Ischämie der betroffenen Hirnareale resultiert. Als Konsequenz degenerieren Oligodendrozyten und myelinisierte Axone.

Des Weiteren kommt es zum Verlust der Gefäß-Autoregulation, welche eine gleichmäßige Versorgung aller Hirnareale unabhängig systemischer Blutdruckschwankungen sicherstellt. Dieser ist begründet durch den Untergang glatter Muskelzellen in der Tunica media. In Phasen systemischer Hypotonie sind die versorgten Endstromgebiete dann besonders von einer Unterversorgung gefährdet (Pantoni 2002; Pantoni 2010).

Neben arteriosklerotischen Veränderungen, werden andere Pathomechanismen der Leukoaraiose diskutiert, z.B. Blut-Hirn-Schrankenstörungen mit Übertritt von

Flüssigkeit und Plasmakomponenten ins Hirnparenchym (Pantoni 2002). Oder die Transformation lakunärer Infarkte in hyperintense MRT-Läsionen und nicht ausschließlich in Lakunen, wie Potter et al. 2010 zeigten. Auch mögliche genetische Einflüsse zur Entstehung von Leukoaraiose werden untersucht (Atwood et al. 2004; Sachdev et al. 2016).

Hinsichtlich möglicher Risikofaktoren, welche das Entstehen von Leukoaraiose begünstigen, ist die Datenlage, neben dem vielfach belegten Zusammenhang zwischen Alter und Leukoaraiose (Dufouil et al. 2001; de Leeuw et al. 2001; Longstreth et al. 1996) vor allem für den Risikofaktor Bluthochdruck eindeutig. Diverse Studien zeigten übereinstimmend einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Leukoaraiose-Schwere bzw. Leukoaraiose-Progress (Dufouil et al. 2001; Longstreth et al. 1996; van Dijk et al. 2004; Verhaaren et al. 2013). Bezüglich weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus oder Rauchen, gab es bisher divergierende Ergebnisse (Grueter & Schulz 2012; Jeerakathil et al. 2004; Knopman et al. 2011; Longstreth et al. 1996).

Insgesamt ist der Entstehungsprozess der Leukoaraiose vermutlich multifaktoriell bedingt, beeinflusst durch verschiedene modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren.

1.4 Klinische Symptome der Leukoaraiose

Die Annahme, dass es sich bei Leukoaraiose um klinisch stumme Läsionen ohne Krankheitswert handelt wurde in den letzten Jahren mehrfach widerlegt. Mittlerweile sind Zusammenhänge zwischen Leukoaraiose und Kognition, Motorik, Stimmung als auch Blasenfunktion untersucht (Debette & Markus 2010; The LADIS Study Group et al. 2011). Die Symptome sind unspezifisch, was eine Abgrenzung zu anderen Pathologien erschwert, und setzen schleichend ein, sodass ein exakter Krankheitsbeginn kaum festzulegen ist. Bis zu welchem Schweregrad Leukoaraiose einen Teil des normalen Alterungsprozesses darstellt oder ab welchem Punkt sie einen eindeutigen Krankheitswert hat, ist unklar.

Die der Leukoaraiose zu Grunde liegende cerebrale Mikroangiopathie ist die häufigste Ursache vaskulärer Demenz. Vaskuläre Demenzen wiederum machen ein Fünftel aller Demenzerkrankungen aus (Schulz et al. 2016). Im Rahmen der Leukoaraiosis And

DISability (LADIS) Study wurden umfangreiche neuropsychologische Tests zu globaler Kognition, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprach, Praxie und Exekutivfunktion durchgeführt. Patienten mit schwerer Leukoaraiose erzielten in allen Tests schlechtere Ergebnisse als solche mit nur milder Leukoaraiose (Verdelho et al. 2007). Ein höherer WML-Grad ging auch in der Cardiovascular Health Study mit schlechterer, kognitiver Funktion einher (Longstreth et al. 1996). Diese, ebenso wie die Austrian Stroke Prevention Study zeigten in longitudinalen Untersuchungen außerdem einen Zusammenhang zwischen WML-Progress und zunehmender kognitiver Einschränkung (Longstreth et al. 2005; Schmidt et al. 2005). WML beschleunigen den Verlust kognitiver und exekutiver Funktionen und erhöhen laut einer umfassenden Metaanalyse das Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Debette & Markus 2010).

Des Weiteren hat Leukoaraiose einen Einfluss auf Motorik und Koordination. Ausgeprägte WML rufen Gangunsicherheit und Gleichgewichtsstörungen hervor (Longstreth et al. 1996; Baezner et al. 2008). Schwer betroffene Patienten haben laut Blahak et al. 2009 ein erhöhtes Sturzrisiko.

Die Schwere der Leukoaraiose und die Zunahme der Läsionen sind zudem Einflussfaktoren depressiver Symptome und werden als ein möglicher Entstehungsgrund der Altersdepression diskutiert (Teodorczuk et al. 2010).

Schließlich konnte in der LADIS Study gezeigt werden, dass Patienten im Alter zwischen 65 und 84 Jahren mit schwerer Leukoaraiose ein höheres Risiko hatten als solche mit nur milder Erkrankung, von einem funktionell unabhängigen in einen abhängigen, eingeschränkten Status überzugehen oder innerhalb des 3-Jahres-Beobachtungszeitraums zu versterben (Inzitari et al. 2009).

1.5 Leukoaraiose und Schlaganfall

Das Risiko, einen akuten Schlaganfall zu erleiden, steigt mit zunehmendem Leukoaraiose-Ausmaß an (Debette & Markus 2010; Kuller et al. 2004; Vermeer et al. 2003). Debette und Markus 2010 zeigten, dass WML mit einem 3-fach erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen. Zudem stellen WML einen Risikofaktor für frühe Re-Infarkte innerhalb von 90 Tagen nach primärem Ereignis dar (Kim et al. 2014). Die gut korrelierende Beziehung zwischen National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Punktwert und Schlaganfallgröße wird durch Leukoaraiose moduliert, also mit

steigendem Leukoaraiose-Grad abgeschwächt. Gleich große Infarkte rufen demnach mit zunehmender Leukoaraiose-Schwere höhere NIHSS-Werte hervor (Helenius & Henninger 2015). Doch nicht nur die akute Klinik, sondern auch das Outcome nach Schlaganfall, wird durch die Erkrankung beeinflusst. Patienten mit größerer Leukoaraiose-Last zum Schlaganfallzeitpunkt behielten größere funktionelle Defizite nach einem Infarkt zurück (Arsava et al. 2009; Henninger et al. 2012; Kissela et al. 2009). Weiterhin besteht bei schwer betroffenen Leukoaraiose-Patienten ein erhöhtes Risiko für intracerebrale Blutungen nach intravenöser (i.v.)-Thrombolyse-Behandlung (Neumann-Haefelin et al. 2006; Palumbo et al. 2007).

Ob Leukoaraiose das akute und finale Schlaganfallvolumen beeinflusst und darüber auch Einfluss auf die akute Symptomatik und das Outcome ausübt, ist nicht eindeutig belegt. Während zwei Studien einen Zusammenhang zwischen Leukoaraiose-Schwere und Infarktgröße nachweisen konnten (Henninger et al. 2013; Henninger et al. 2014), zeigte sich kein Zusammenhang in einer weiteren Untersuchung (Ay et al. 2008). Allerdings zeigte sich Leukoaraiose als ein Einflussfaktor für Infarktwachstum. Bei Patienten mit ausgeprägter Leukoaraiose ist ein größerer Zuwachs des infarzierten Gewebes zwischen Akut- und Verlaufsbildgebung zu verzeichnen (Ay et al. 2008; Henninger et al. 2013).

Darüber hinaus ist fraglich, wie Leukoaraiose auf die Ausprägung des Risikogewebes wirkt. Dieses kritisch minderperfundierte, als Penumbra bezeichnete Gewebe kann durch eine rasche, rekanalisierende Therapie gegebenenfalls vor der endgültigen Infarzierung bewahrt werden. Aber ist die Penumbra bei schwerer Leukoaraiose kleiner oder größer als bei Patienten ohne Leukoaraiose und wie groß ist der Anteil des geretteten Gewebes? Laut Ay et al. 2008 und Henninger et al. 2013 ist die Ausdehnung des Risikogewebes unabhängig vom Leukoaraiose-Grad, doch mit steigendem Leukoaraiose-Grad kann, so Henninger et al. 2013, weniger Risikogewebe gerettet werden. Diskutiert wird in diesem Kontext die Rolle von Kollateralen. Die Hypothese, dass es aufgrund der chronischen subklinischen Ischämie im Rahmen schwerer Leukoaraiose zur Ausbildung eines Kollateralennetzes kommt, welches im Schlaganfall einen Teil der Blutversorgung sicherstellt und so Einfluss nimmt auf das Risiko- und das gerettete Gewebe, wurde bisher nicht belegt. Mehrfach zeigte sich, dass schwere Leukoaraiose mit weniger gut ausgebildeten Umgehungskreisläufen einhergeht (Giurgiutiu et al. 2015; Henninger et al. 2012; Henninger et al. 2013; Sanossian et al. 2011).

1.6 Darstellung der Pathophysiologie des Schlaganfalls mit multiparametrischer MRT-Bildgebung

Moderne Bildgebungstechniken haben in den letzten Jahrzehnten zum besseren Verständnis pathophysiologischer Abläufe bei cerebralen Ischämien beigetragen und sind in der akuten Schlaganfalldiagnostik unerlässlich. Die multiparametrische MRT ermöglicht mit ihren verschiedenen Sequenzen eine differenzierte Betrachtung mehrerer Schlaganfallkompartimente. Mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (engl. diffusion weighted imaging, DWI) kann bereits wenige Minuten nach Infarktbeginn mit hoher Sensitivität ein Areal geminderter Wasserdiffusion abgebildet werden, welches dem irreversibel geschädigten Infarktkern entspricht. Der Bereich der Perfusionsstörung ist meist größer als der Infarktkern. Die Darstellung dieses gesamten Bereichs erfolgt mit einer Perfusionsuntersuchung (engl. perfusion weighted imaging, PWI), welche diverse Informationen über cerebralen Blutfluss (engl. cerebral blood flow, CBF), cerebrales Blutvolumen (engl. cerebral blood volume, CBV) oder die mittlere Passagezeit des Kontrastmittels durch das Gewebe (engl. mean transit time, MTT) bereitstellt. Durch Übereinanderlegen der DWI- und PWI-Läsion kann das PWI/DWI-Mismatch-Areal abgegrenzt werden. Dieses ist das radiologische Korrelat der Penumbra und ist vor allem hinsichtlich einer rekanalisierenden Therapie von Bedeutung, handelt es sich schließlich um Gewebe, welches vom Untergang bedroht, aber potenziell noch rettbar ist. Die endgültige Infarktnarbe kann im Verlauf anhand der FLAIR-Sequenz beurteilt werden (Thomalla et al. 2009).

Auch die Relevanz der cerebralen Mikroangiopathie wurde erst durch die stetig verbesserte MRT-Untersuchung deutlich. Zwar wurde Leukoaraiose bereits in der CT-Bildgebung beschrieben (Hachinski et al. 1987), doch die Anwendung der hochauflösenden MRT in großen Bevölkerungsstudien (Cardiovascular Health Study, Rotterdam Scan Study, Epidemiology of Vascular Ageing (EVA-MRI) study, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study) und die flächendeckendere Verfügung der MRT in Krankenhäusern veranschaulichten erst die hohe Prävalenz der Leukoaraiose. Die MRT ist der CT aufgrund ihrer höheren Sensitivität und Spezifität in der Darstellung der Leukoaraiose überlegen und wird heute, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, zur Darstellung mikroangiopathischer Veränderungen empfohlen (Wardlaw et al. 2013).

1.7 Fragestellung und Arbeitshypothesen

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss von Leukoaraiose als Ausdruck cerebraler Mikroangiopathie auf die Größe des akuten Schlaganfalls, das Infarktwachstum und die endgültige Infarktgröße sowie auf die Ausdehnung des Risiko- und des geretteten Gewebes untersucht werden. Hierzu werden basierend auf multiparametrischen MRT-Daten Leukoaraiose-Grad und Leukoaraiose-Volumen analysiert sowie die Volumen von akutem Schlaganfall, Risikogewebe und endgültigem Schlaganfall bestimmt. Ferner werden das Infarktwachstum und der Anteil des geretteten Gewebes berechnet. Zur Veranschaulichung der Läsionsverteilungen werden für alle Läsionstypen Summenmasken erstellt.

Folgende Hypothesen werden überprüft:

Hypothese 1:

Die Leukoaraiose hat Einfluss auf das akute Schlaganfallvolumen: Bei schwerer Leukoaraiose lassen sich größere akute Schlaganfallläsionen finden.

Hypothese 2:

Die Leukoaraiose hat Einfluss auf Infarktwachstum und endgültiges Schlaganfallvolumen: Bei ausgedehnter Leukoaraiose finden sich ein größeres Infarktwachstum und größere endgültige Schlaganfälle.

Hypothese 3:

Das Vorhandensein von Leukoaraiose beeinflusst die Ausdehnung des von Untergang bedrohten Risikogewebes und die Größe des geretteten Gewebes: Bei ausgedehnter Leukoaraiose findet sich weniger Risikogewebe und der Anteil des geretteten Gewebes ist geringer.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Die verwendeten MRT-Sequenzen und klinischen Patientendaten stammen aus der I-KNOW Studie, einer multizentrischen, europäischen MRT-Studie. Universitäts-Kliniken aus Girona, Lyon, Cambridge, Aarhus und Hamburg beteiligten sich, um Daten von Patienten mit Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet zusammenzutragen. In die prospektive Datenerhebung wurden folgende Patienten eingeschlossen: (1) NIHSS ≥ 4 , ohne obere Grenze; (2a) abgeschlossene MRT-Untersuchung innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn im Falle einer intravenösen Thrombolyse oder (2b) abgeschlossene MRT-Untersuchung innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn im Falle einer konservativen Therapie und (3) DWI- und/oder PWI-Befund entsprechen einem akuten Infarkt im vorderen Stromgebiet (Berner et al. 2016).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit unklarem Zeitpunkt des Symptombeginns (z.B. bei Wake-up-Stroke), einem lakunären Infarkt, einem Schlaganfall im hinteren Stromgebiet oder mit einer in der T2*-gewichteten MRT sichtbaren intracerebralen Blutung.

Bei initialer Vorstellung der Patienten wurde eine MRT durchgeführt, welche DWI, FLAIR, T2-gewichtete Gradientenechosequenz, time-of-flight-MR-Angiographie (TOF-MRA) und PWI umfasste. Die erste Verlaufsuntersuchung (engl. follow-up) folgte der Aufnahmeuntersuchung nach 3 Stunden mit den gleichen Sequenzen. Die weiteren Follow-Up-Untersuchungen nach 2 - 3 Tagen und nach einem Monat enthielten keine Perfusionsbildgebung. Detaillierte Informationen zu den MRT-Protokollen der I-KNOW Studie wurden im Kontext anderer Arbeiten bereits veröffentlicht (Berner et al. 2016; Cheng et al. 2014; Ozenne et al. 2015).

Neben einer Vielzahl klinischer Parameter wurden Patientenalter, Geschlecht, Seite und Ursache der ischämischen Läsion aufgezeichnet. Die Einteilung der Schlaganfallätiologie erfolgte anhand der Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation (Adams et al. 1993). Das akute, neurologische Defizit wurde mittels NIHSS; das klinische Outcome einen Monat nach Schlaganfall anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) erfasst (van Swieten et al. 1988).

Die Studie war von den zuständigen lokalen Ethikkommissionen genehmigt worden.

Für die vorliegende Arbeit wurden diese prospektiv erhobenen Daten nun retrospektiv analysiert.

Es wurden alle Datensätze ausgewertet, bei denen sowohl die Aufnahmeuntersuchung mit DWI, PWI und FLAIR als auch eine Follow-Up FLAIR innerhalb von 2 - 3 Tagen vollständig und in guter Qualität vorlagen. 150 Datensätze standen zur Verfügung. 19 Patienten wurden aufgrund einer fehlerhaften FLAIR, 22 Patienten aufgrund einer fehlerhaften DWI ausgeschlossen. Bei 9 Patienten war die Bearbeitung der PWI nicht möglich. Bei 4 Patienten fehlte die Follow-Up-Untersuchung und bei weiteren 5 lagen keine klinischen Daten vor. Ein Patient wurde aufgrund eines verkannten Mantelkantenmeningeoms ausgeschlossen.

Schließlich gingen 90 Patienten in die endgültige Auswertung, die Erstellung der Summenbilder und in die Statistik ein.

2.2 Segmentierungsverfahren mit AnToNIa

Die Segmentierung der verschiedenen Schlaganfallkompartimente und der WML sowie die Bestimmung von Hirn-, Liquorvolumen und Perfusionsparametern erfolgten mit AnToNIa.

2.2.1 Die Software AnToNIa

Das Akronym AnToNIa steht für Analysis Tool for Neuro Imaging Data. Es handelt sich um ein Softwaresystem, welches am Institut für Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe für Klinische Schlaganfallbildgebung entwickelt wurde.

Die erste Version des Programms, ursprünglich entworfen um Fragestellungen hinsichtlich der Darstellung cerebraler arteriovenöser Malformationen zu beantworten, wurde zur Segmentierung der WML benutzt (Forkert et al. 2009).

Die Version „Perfusion and Stroke“, welche speziell zur Evaluierung von multimodalen Schlaganfalldaten entwickelt wurde, ermöglichte die kombinierte Auswertung von DWI, PWI und Follow-Up-Untersuchung (FLAIR-Sequenzen). Neben der Berechnung des Wasserdiffusionskoeffizienten (engl. apparent diffusion coefficient, ADC), des Risikogewebes (engl. tissue at risk) und weiterer Perfusionsparameter erfolgte mit

AnToNIa die Ausgabe aller Volumendaten (Forkert et al. 2014).

2.2.2 Segmentierung der WML – akute FLAIR

Die WML wurden anhand eines halbautomatischen Verfahrens segmentiert. Hierfür wurde die FLAIR-Untersuchung aus dem Akutdatensatz eines jeden Patienten individuell gefenstert, sodass der Kontrast zwischen gesundem Hirngewebe und Leukoaraiose optimal war. Anschließend wurde der Bereich der WML mit einem gewissen Sicherheitsabstand umfahren und markiert. In diesem markierten Bereich wurde der Schwellenwert unter visueller Kontrolle individuell angepasst, sodass sich eine optimale Abgrenzung der WML gegen das gesunde Hirngewebe ergab, also das Ausmaß der WML weder über- noch unterschätzt wurde. Artefakte und Kortex wurden hierbei ausgeschlossen. Falls notwendig wurden in einem letzten Schritt unplausible Voxel manuell aus der Auswahl entfernt. In der FLAIR-Sequenz bereits sichtbare akute Schlaganfallläsionen wurden im Zweifel durch Abgleich mit der DWI oder ADC-Map (siehe 2.2.3) von den WML abgegrenzt.

2.2.3 Segmentierung des akuten Infarkts und des Risikogewebes – DWI und PWI

Die Segmentierung der DWI- und PWI-Läsion erfolgte kombiniert, nach einem für jeden Patienten gleichen Schema. Zunächst wurde die ADC-Map berechnet, welche die räumliche Verteilung der errechneten ADC-Werte darstellt. Hirngewebe und Liquor wurden anhand dieser automatisch segmentiert. Durch einen Mausklick in das, auf der ADC-Map, hypointense Schlaganfallareal wurden alle angrenzenden Voxel gleicher Intensität als Schlaganfall erkannt und in allen Schichten markiert.

Als erster Bearbeitungsschritt der PWI erfolgte die Korrektur von Bewegungsartefakten (engl. in-slice motion correction). Benachbarte Schichten der dreidimensionalen Datensätze weisen untereinander zeitliche Verzögerungen in Bezug auf den Aufnahmezeitpunkt auf. Mittels Interpolation erfolgte aus diesem Grund eine zeitliche Normalisierung aller Schichten auf eine Referenzschicht (Forkert et al. 2014). Anschließend wurde die arterielle Inputfunktion (engl. arterial input function, AIF) berechnet. Sie beschreibt das Anfluten des Kontrastmittels in die Zielregion und ist zentraler Parameter quantitativer Perfusionsanalysen (Mlynash et al. 2005). Mittels Dekonvolution, der aus der PWI gewonnenen Konzentrations-Zeit-Kurven und

Kalibrierung anhand der individuellen AIF wurden Parameterbilder für CBF, CBV, MTT und die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration (engl. time to maximum, $T_{\max}$), generiert. Die hierfür verwendete Methode der block-circulant singular value decomposition wurde im Detail von Wu et al. 2003 beschrieben.

Um das PWI/DWI-Mismatch zu identifizieren, folgte die Registrierung der $T_{\max}$ auf die ADC-Map. Das Parameterbild der $T_{\max}$ wurde mit einem unteren Schwellenwert von 4 s berechnet, das heißt Voxel, in denen die maximale Kontrastmittelkonzentration nach einer Verzögerung von 4 s erreicht wurde, galten als hypoperfundiert (Olivot et al. 2009). Die ADC-Läsion, welche dem Infarktkern entspricht, wurde schließlich vom $T_{\max}$ -Areal subtrahiert, sodass das Mismatch-Areal sichtbar wurde.

2.2.4 Segmentierung des endgültigen Infarkts – Follow-Up FLAIR

Das endgültige Infarktvolumen wurde auf Follow-Up FLAIR-Sequenzen bestimmt, welche 2 - 3 Tage nach dem initialen Ereignis angefertigt wurden. Zur Segmentierung der Läsion wurde wie bei den WML mit einem halbautomatischen Schwellenwertverfahren gearbeitet. Nach optimaler Fensterung wurde die Läsion großzügig umfahren und dieser Bereich markiert. Um in diesem markierten Areal eine bestmögliche Abgrenzung des Infarkts gegen das restliche Hirngewebe zu erreichen, erfolgte die Anpassung des Schwellenwerts unter visueller Kontrolle. Es bestand auch hier die Möglichkeit zur manuellen Korrektur einzelner Voxel. Zur Abgrenzung des Infarktareals gegenüber den WML diente die FLAIR-Sequenz aus dem Akutdatensatz des jeweiligen Patienten.

2.2.5 Registrierung und Volumenberechnung

Um alle Läsionsmasken eines Patienten in einen einheitlichen geometrischen Rahmen zu bringen, wurden neben der PWI auch die FLAIR aus dem Akutdatensatz sowie die Follow-Up-FLAIR auf die ADC registriert. Die Registrierung beruht dabei auf rigider Transformation, linearer Interpolation und Maximierung gemeinsamer Informationen zwischen den jeweiligen Datensätzen (engl. maximization of the mutual information) (Forkert et al. 2014; Wells 1996). Der Segmentierungsprozess und die Registrierung ist beispielhaft in Abbildung 1 dargestellt.

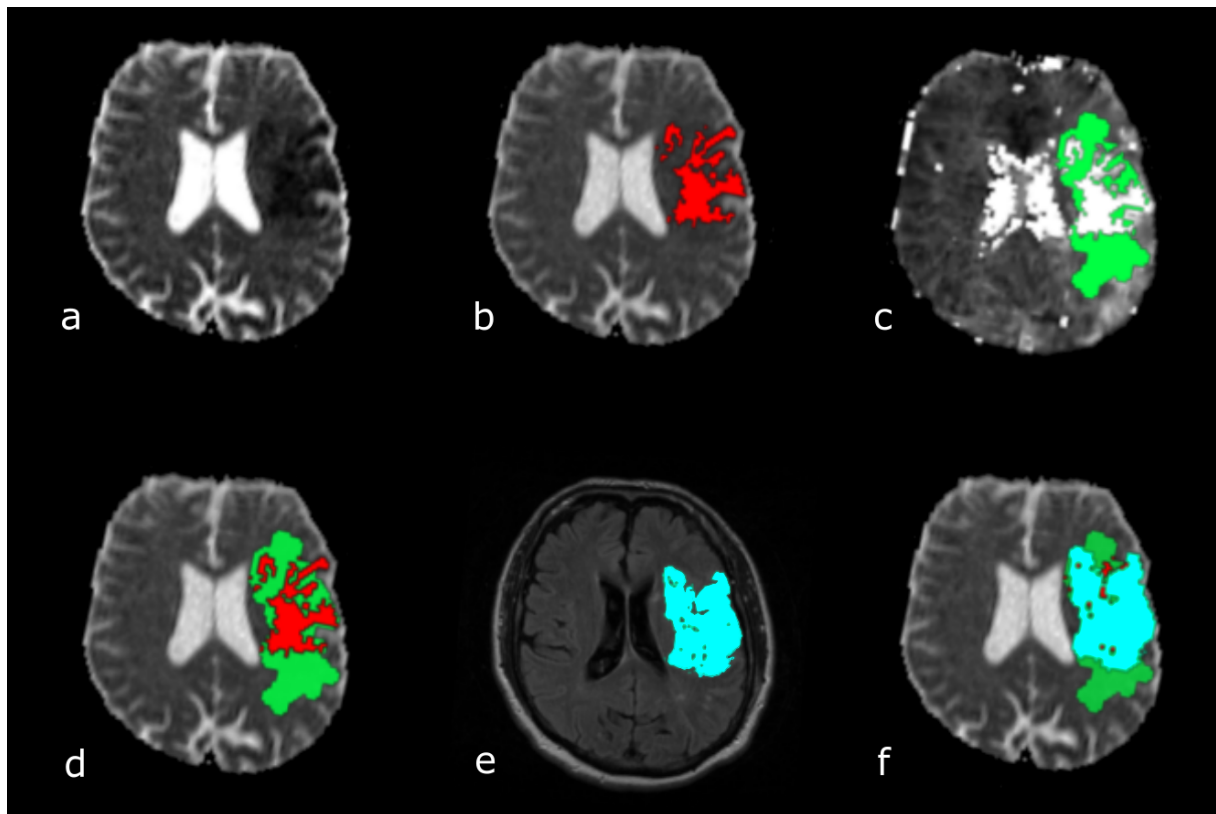


Abbildung 1: Segmentierungsprozess: Die auf der ADC hypointense Schlaganfallläsion (a) wurde rot markiert (b). Das Risikogewebe (grün), berechnet anhand des Parameterbildes Tmax (c), wurde auf die ADC registriert (d). Der endgültige Infarkt (hellblau) wurde auf der Follow-Up-FLAIR (e) segmentiert und ebenfalls auf die ADC registriert. In f) sind akute Schlaganfallläsion, Risikogewebe und endgültiger Infarkt übereinandergelegt

Die Volumen der in den verschiedenen Sequenzen segmentierten Läsionen wurden durch AnToNla angegeben. Als Berechnungsgrundlage hierfür diente die Anzahl markierter Voxel, die jeweilige Auflösung beachtend, multipliziert mit der Schichtdicke unter Berücksichtigung eines eventuellen Gap zwischen den Schichten der jeweiligen MRT-Sequenz.

2.3 Bearbeitungsschritte mit FSL

2.3.1 Die Software FSL

Eine Arbeitsgruppe des Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB) stellt eine frei zugängliche Software zur Darstellung und Bearbeitung funktioneller, struktureller und diffusionsgewichteter MRT-Daten zur Verfügung. Diese Software trägt den Namen FSL, was für FMRIB's Software Library steht. Sie bietet eine Vielzahl an Werkzeugen, die diverse Bearbeitungen der Daten

(wie z.B. Hirnextraktion, gewebspezifische Segmentierung, lineare Regression etc.) ermöglichen (Jenkinson et al. 2012).

Innerhalb dieser Arbeit kamen FLIRT v6.0, FSLmaths und FSLview zur Anwendung.

FLIRT, kurz für FMRIB's linear image registration tool, dient dazu, ein ganzes Gehirn oder eine Läsion auf ein Referenzbild zu registrieren und diese dabei geometrisch möglichst genau aneinander anzugleichen (Jenkinson et al. 2002).

Bei FSLmaths handelt es sich um ein über Befehlszeilen zu steuerndes Rechenprogramm für MRT-Daten und FSLview ist ein Programm zur Ansicht von MRT-Bildern (Jenkinson et al. 2012).

2.3.2 Normalisierung und Binarisierung

Die segmentierten Läsionsmasken wurden mit FLIRT auf ein „Normalhirn“ registriert. Als Referenz-MRT diente ein T1-gewichtetes, standardisiertes Template des Montreal Neurological Institute (MNI)-Atlas mit 1 mm Schichtdicke (Mazziotta et al. 2001). Die Masken wurden so in einen standardisierten Normalraum gebracht, was sie zum einen interindividuell visuell vergleichbar macht, zum anderen eine voxelbasierte statistische Analyse erlaubt.

Die so normalisierten Läsionsmasken wurden anschließend mit FSLmaths zu Binärbildern weiterverarbeitet.

2.3.3 Berechnung weiterer Läsionsmasken und Erstellung der Summenbilder

Aus den Läsionsmasken der DWI-Läsion, des Risikogewebes und der Follow-Up-Läsion wurden mit FSLmaths weitere Masken berechnet: eine für die gesamte Perfusionsläsion, eine zur Darstellung des Infarktwachstums und eine weitere zur Darstellung des geretteten Gewebes. Die Volumen dieser Läsionen wurden rechnerisch bestimmt, die Gleichungen sind in Tabelle 1 abgebildet.

Tabelle 1: Gleichungen für die Volumenberechnung

Perfusionsläsion = DWI-Läsion + Risikogewebe

Infarktwachstum = Follow-Up-Läsion - DWI-Läsion

Gerettetes Gewebe = Perfusionsläsion - Follow-Up-Läsion

Im letzten Schritt wurden die binarisierten Läsionsmasken aller 90 eingeschlossenen Patienten rechnerisch mit FSLmaths übereinander gelegt und Summenbilder aller Modalitäten erstellt. Dazu gehören akute DWI-Läsion, Risikogewebe, gesamte Perfusionsläsion, endgültiger Infarkt, Infarktwachstum, gerettetes Gewebe und WML.

Die Darstellung der Summenbilder erfolgte in MRICron (Rorden et al. 2007).

Zur Überprüfung der Zwischenergebnisse erfolgten nach jedem Arbeitsschritt visuelle Kontrollen aller Läsionsmasken mit AnToNIa, FSLview und MRICron.

2.4 Beurteilung der WML

Die Ausprägung der WML wurde neben der Volumenbestimmung für jeden Patienten nach einem einfachen, etablierten Punktesystem eingestuft. Fazekas et al. 1987 verwendeten dieses System erstmals im Rahmen einer MRT-basierten Studie, die T2-Signalhyperintensitäten bei gesunden älteren Personen und bei Alzheimer-Patienten untersuchte. Seitdem kommt der nach dem Erstbeschreiber benannte Fazekas-Score in der cerebralen Bildgebungsforschung zur Anwendung.

Der Score berücksichtigt sowohl periventrikuläre (periventricular hyperintensities, PVH) als auch tief in der weißen Substanz liegende T2-Signalaufhellungen (deep white-matter hyperintensities, DWMH). Periventrikuläre Auffälligkeiten werden wie folgt bewertet: 1 Punkt für Polkappen oder eine schmale Linie um die Ventrikel, 2 Punkte für einen flächigen Ventrikelsaum und 3 Punkte für ausgeprägte, in die weiße Substanz reichende Läsionen. Einzelne, fokale DWMH erhalten 1 Punkt; beginnend verschmelzende Läsionen bekommen 2 Punkte und große, konfluierende Läsionsareale 3 Punkte. Liegen in den Unterkategorien keine Läsionen vor, werden 0 Punkte vergeben (Fazekas et al. 1987).

Ein Punktwert ≥ 2 in einer der Unterkategorien gilt als schwere, weniger als 2 Punkte als leichte Leukoaraiose (Thomalla et al. 2011).

2.5 Statistische Analyse

Die Werte der deskriptiven Statistik sind in Medianwerten und Interquartilsabständen (engl. interquartile range, IQR) angegeben.

Um zu untersuchen, ob und wie Leukoaraiose die anderen untersuchten Gewebekompartimente beeinflusst, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman Rho mit 2-seitiger Signifikanztestung durchgeführt. Dieses nicht parametrische Testverfahren wurde gewählt, da eine Normalverteilung der Variablen nicht gegeben war und kein linearer Zusammenhang zwischen dem WML-Volumen und den abhängigen Variablen (akutes und endgültiges Schlaganfallvolumen, gesamte Perfusionsläsion, Risikogewebe, Infarktwachstum, gerettetes Gewebe) bestand.

Diese Analyse wurde durch Gruppenvergleiche, durchgeführt mit dem Mann-Whitney-U-Test, ergänzt. Um relevante Unterschiede der verschiedenen Schlaganfallkompartimente in Abhängigkeit von der Leukoaraiose-Ausprägung aufzuzeigen, wurde die Stichprobe in jeweils 2 Gruppen geteilt.

Folgende Gruppen wurden einander gegenüber gestellt:

- Schwere versus leichte Leukoaraiose, definiert anhand des Fazekas-Scores (schwer: PVH/DWMH ≥ 2 , leicht: PVH/DWMH < 2)
- Patienten mit einem WML-Volumen kleiner als der Medianwert versus Patienten mit einem WML-Volumen größer als der Medianwert
- Oberes Quartil des WML-Volumens gegen Quartil I-III, zum Vergleich der Gruppe mit am stärksten ausgeprägter Mikroangiopathie gegen den Rest

In allen statistischen Tests wurde zum Signifikanzniveau von 0,05 getestet, es erfolgte keine Korrektur für multiple Testung.

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Version 22.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

3.1.1 Klinische Daten

In die finale Auswertung wurden Daten von 90 Patienten (siehe Tab. 2), deren Alter im Median 71 (IQR 60 - 78) Jahre betrug, eingeschlossen. Es befanden sich 39 (43,3%) Patienten weiblichen Geschlechts in der untersuchten Gruppe, 55 (61,1%) Patienten erlitten einen linksseitigen Schlaganfall. Der NIHSS-Score betrug bei Aufnahme im Median 10 (IQR 6 - 16) Punkte. Die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur ersten MRT-Untersuchung betrug für die gesamte Stichprobe im Median 169 (IQR 113 - 227) Minuten. 51 (56,9%) Patienten erhielten eine intravenöse Lysetherapie mit rekombinantem Gewebsplasminogen Aktivator (rt-PA). In der Gruppe der lysierten Patienten betrug die Zeit vom Symptombeginn bis zum Beginn der Thrombolyse im Median 174 (IQR 135 - 230) Minuten.

Bei 44 (48,9%) Patienten war eine Kardioembolie ursächlich für den Schlaganfall. 20 (22,3%) Patienten litten an einer Makroangiopathie mit oder ohne relevante Stenose der Arteria carotis interna (ACI). Bei 18 (20,0%) Patienten konnte keine eindeutige Ursache festgestellt werden.

Das funktionelle Defizit einen Monat nach dem Schlaganfall, eingeschätzt anhand der modifizierten Rankin-Skala, lag im Median bei 2 (IQR 1 - 4) Punkten. Die Patienten wurden ebenfalls zu ihrer neurologischen Beeinträchtigung vor dem Schlaganfall befragt, welche im Median 0 (IQR 0 - 0) Punkte betrug.

Tabelle 2: Klinische Daten der Stichprobe (n=90)

Alter (Jahre), Median (IQR)	71 (60-78)
Geschlecht = weiblich, n (%)	39 (43,3)
Seite des Schlaganfalls = links, n (%)	55 (61,1)
NIHSS, Median (IQR)	10 (6-16)
Zeit von Symptombeginn bis zum 1.MRT (min), Median (IQR)	169 (113-227)
Therapie = i.v. Thrombolyse, n (%)	51 (56,9)
Zeit Symptombeginn bis Beginn der Thrombolyse (min), Median (IQR)	174 (135-230)
Ursache des Schlaganfalls, n (%)	
Makroangiopathie mit/ohne ACI-Stenose	20 (22,3)
Kardiale Embolie	44 (48,9)
Mikroangiopathie	3 (3,3)
Andere Ursachen (Dissektion)	3 (3,3)
Unbestimmte Ursachen	18 (20,0)
Fehlende Angabe	2 (2,2)
mRS vor Schlaganfall, median (IQR)	0 (0-0)
mRS nach Monat 1, median (IQR)	2 (1-4)

n = Anzahl, IQR = interquartile range, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, min = Minute, i.v. = intravenös, ACI = Arteria carotis interna, mRS = modifizierte Rankin-Skala

3.1.2 MRT-Auswertung – Läsionsvolumen und Fazekas-Score

Die Volumen der verschiedenen Schlaganfallkompartimente wurden anhand der segmentierten Läsionsmasken errechnet. Eine Übersicht der Medianwerte und interquartile ranges dieser Parameter ist in Tabelle 3 dargestellt.

Das Volumen der segmentierten WML betrug im Median 10,69 (IQR 5,55 - 23,16) ml, wobei der Fazekas-Summenscore im Median bei 2 (IQR 1 - 3) lag. Das initiale Schlaganfallvolumen belief sich im Median auf 4,44 (IQR 1,01 - 9,61) ml, das Infarktwachstum lag im Median bei 14,18 (3,31 - 38,87) ml und das endgültige Infarktvolumen im Median bei 20,61 (6,78 - 62,15) ml. Der Median des Risikogewebes betrug 2,42 (IQR 0,00 - 44,05) ml. Das berechnete Volumen der gesamten Perfusionsläsion ergab im Median 12,97 (IQR 2,26 - 76,53) ml. 1,95 (IQR -21,43 - 19,34) ml Hirngewebe konnten im Median gerettet werden (gerettetes Gewebe).

Aufgrund einer massiven Überschätzung des Risikogewebes über beide Hemisphären in AnToNIa bei 3 Patienten, wurden diese aus den statistischen Analysen und den visuellen Darstellungen (siehe 3.1.3) ausgeschlossen. Die Überprüfung des Risikogewebes der betroffenen Patienten erfolgte in Abgleich zum Parameterbild der T_{max} . Die aus dem Risikogewebe konsekutiv berechneten Läsionsmasken der gesamten Perfusionsläsion und des geretteten Gewebes wurden für diese 3 Patienten ebenfalls ausgegliedert.

Tabelle 4 zeigt die Verteilung des Fazekas-Scores über die Stichprobe, anhand dessen eine Unterteilung in schwere und leichte Mikroangiopathie erfolgte. Ein Punktwert ≥ 2 in einer der beider Unterkategorien wurde als schwere Leukoaraiose gewertet. Dies betraf 40 (44,4%) Patienten.

Tabelle 3: Volumen der Gewebekompartimente

WML	10,69 (5,55 – 23,16)
Akuter Schlaganfall	4,44 (1,01 – 9,61)
Infarktwachstum	14,18 (3,31 – 39,87)
Endgültiger Infarkt	20,61 (6,78 – 62,15)
Risikogewebe	2,42 (0,00 – 44,05)
Gesamte Perfusionsläsion	12,97 (2,26 – 76,53)
Gerettetes Gewebe	-1,95 (-21,43 – 19,34)

Volumen in ml als Median (IQR) angegeben

Tabelle 4: Verteilung des Fazekas-Scores

Punkte	PVH		DWMH	
	n	%	n	%
0	10	11,1	45	50,0
1	40	44,4	35	38,9
2	25	27,8	10	11,1
3	15	16,7	0	0,0

PVH = periventricular hyperintensity, DWMH = deep white-matter hyperintensity

3.1.3 MRT-Auswertung – Läsionssegmentierung

Die segmentierten Läsionen sind als Summenkarten in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Die WML der 90 eingeschlossenen Patienten waren vorrangig periventrikulär lokalisiert, mit Betonung um die Ventrikelpole (siehe Abb. 2).

Abbildung 3 und folgende zeigen die untersuchten Schlaganfallkompartimente und deren unterschiedliche Ausdehnung. 35 Läsionen befinden sich jeweils rechts-hemisphäriell. Linkshemisphäriell sind in den Masken für den akuten Schlaganfall (siehe Abb. 3), das Infarktwachstum (siehe Abb. 4) und den endgültigen Infarkt (siehe Abb. 5) je 55 Läsionen übereinandergelegt. Für die Masken des Risikogewebes (siehe Abb. 6), der gesamten Perfusionsläsion (siehe Abb. 7) und des geretteten Gewebes (siehe Abb. 8) sind in der linken Hemisphäre jeweils 52 Läsionen dargestellt, was auf die oben (siehe 3.1.2) beschriebene Überschätzung des Risikogewebes bei 3 Patienten zurückzuführen ist.

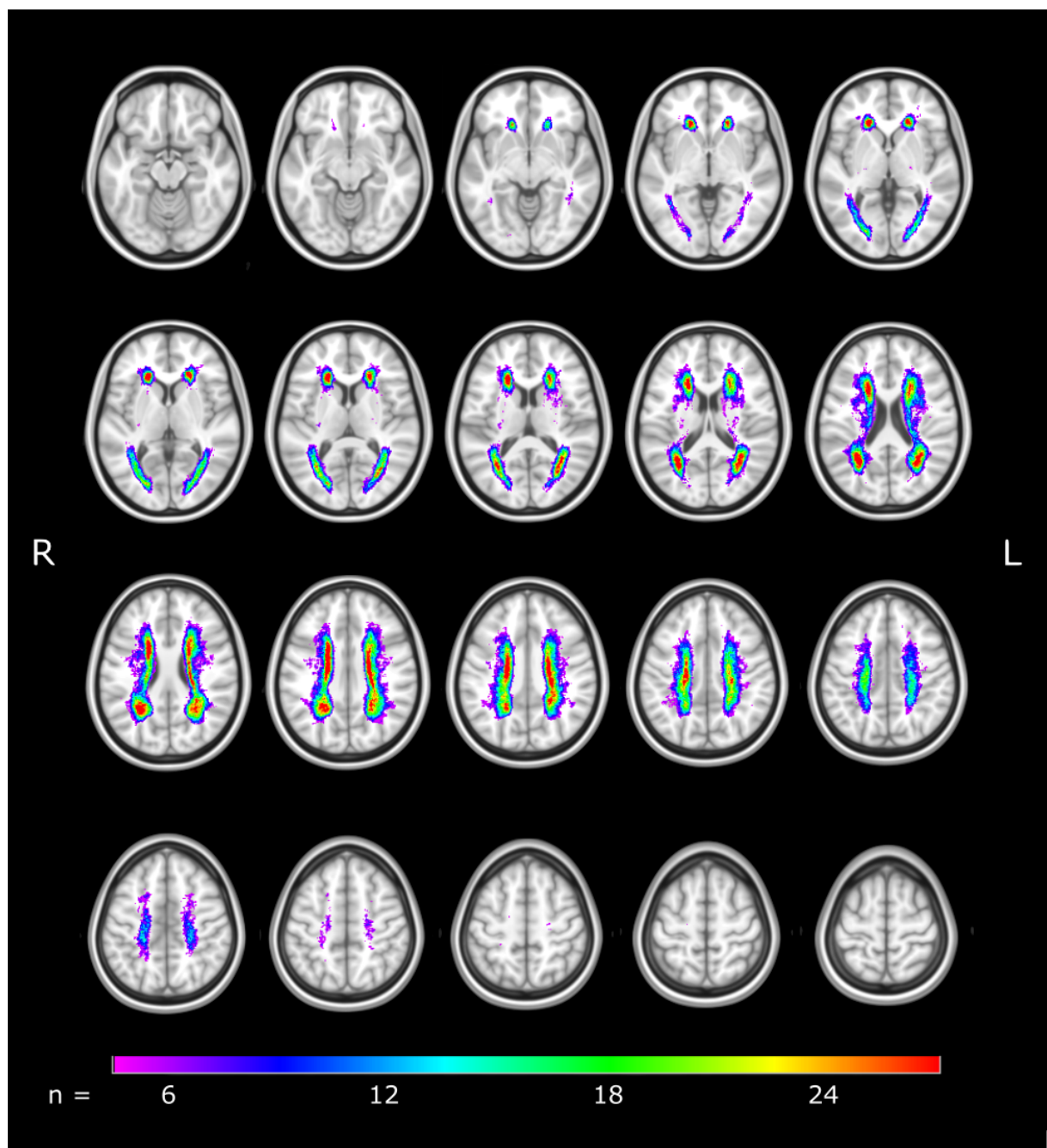
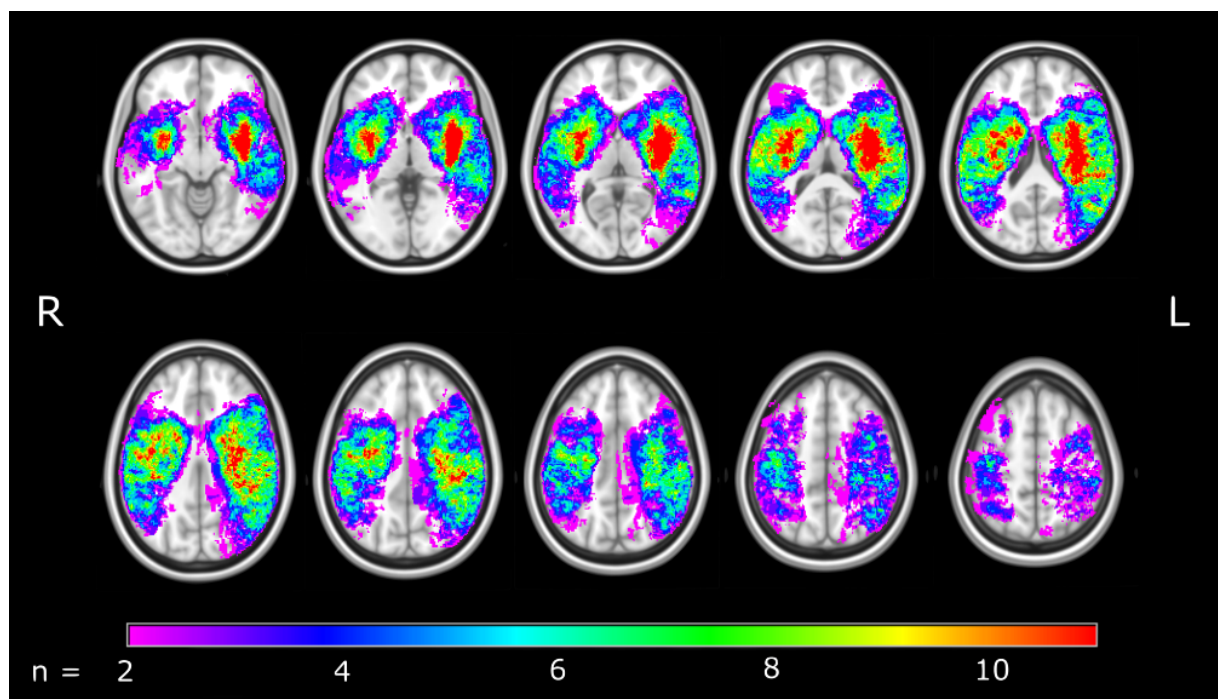
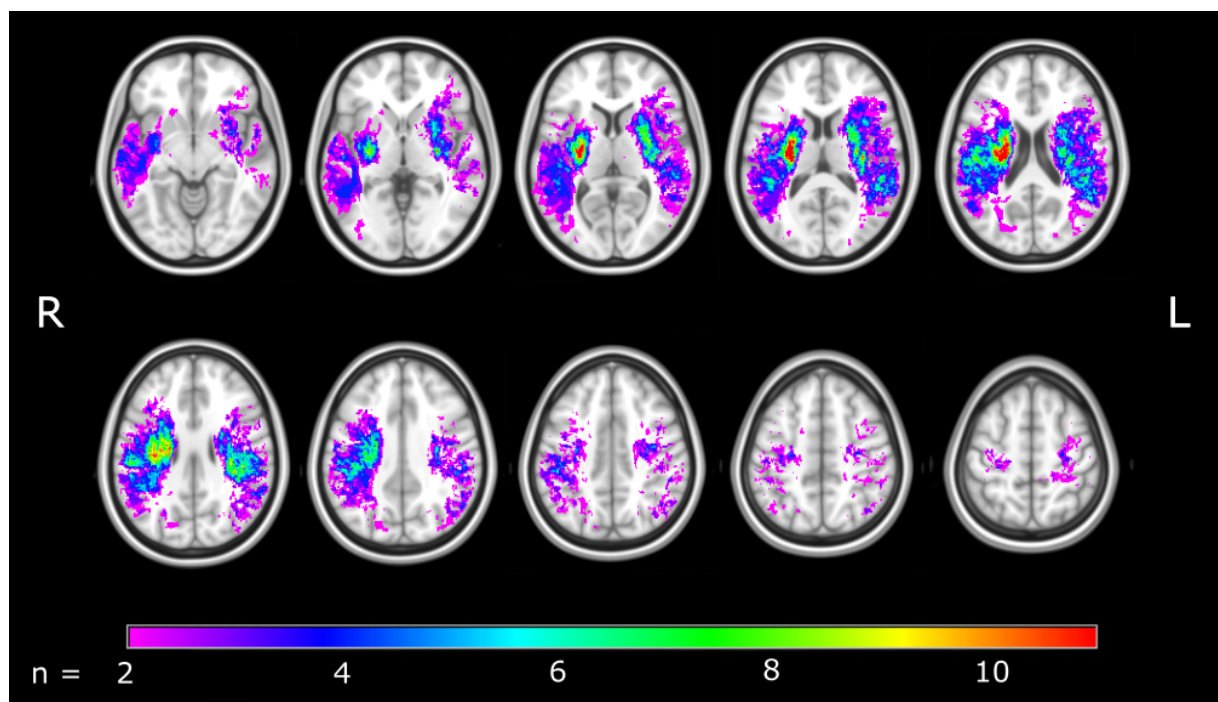


Abbildung 2: Summenmaske der WML



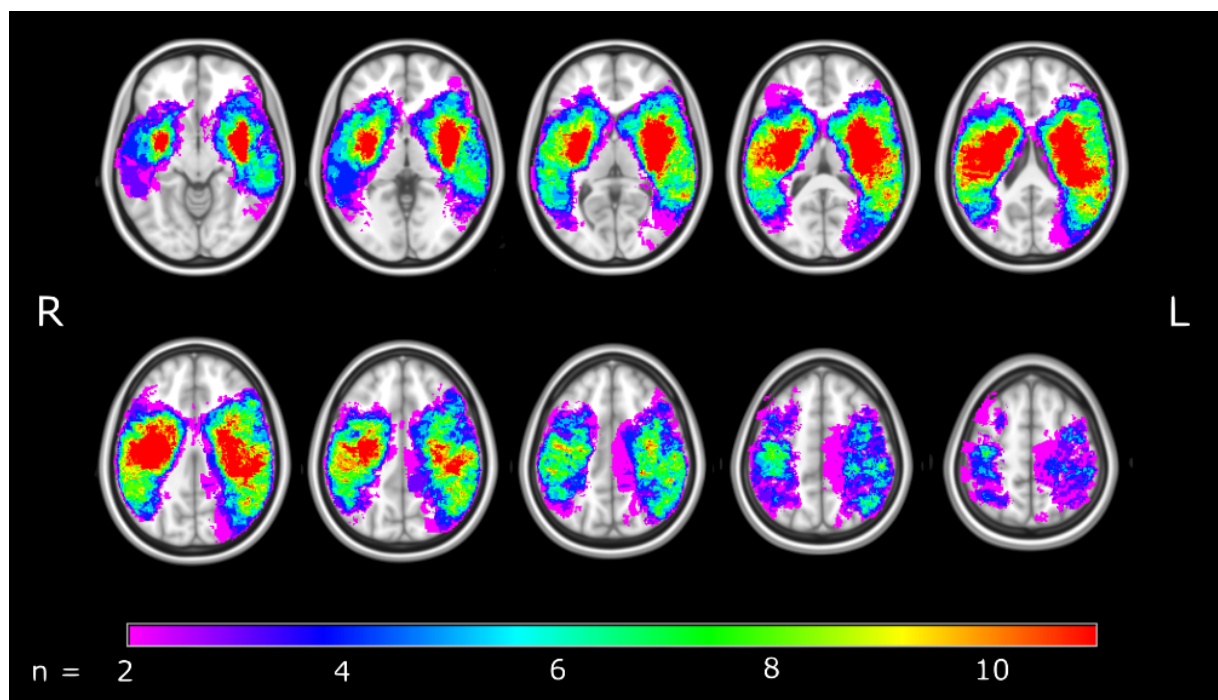


Abbildung 5: Summenmaske der endgültigen Schlaganfallläsion

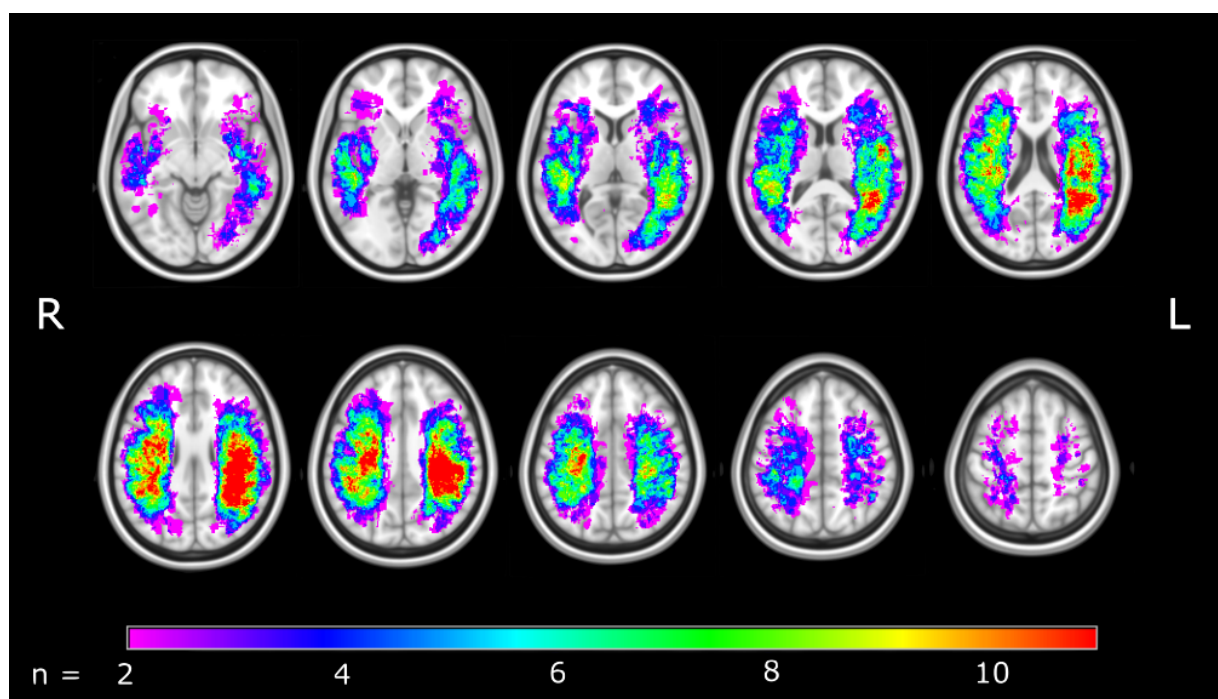


Abbildung 6: Summenmaske des Risikogewebes

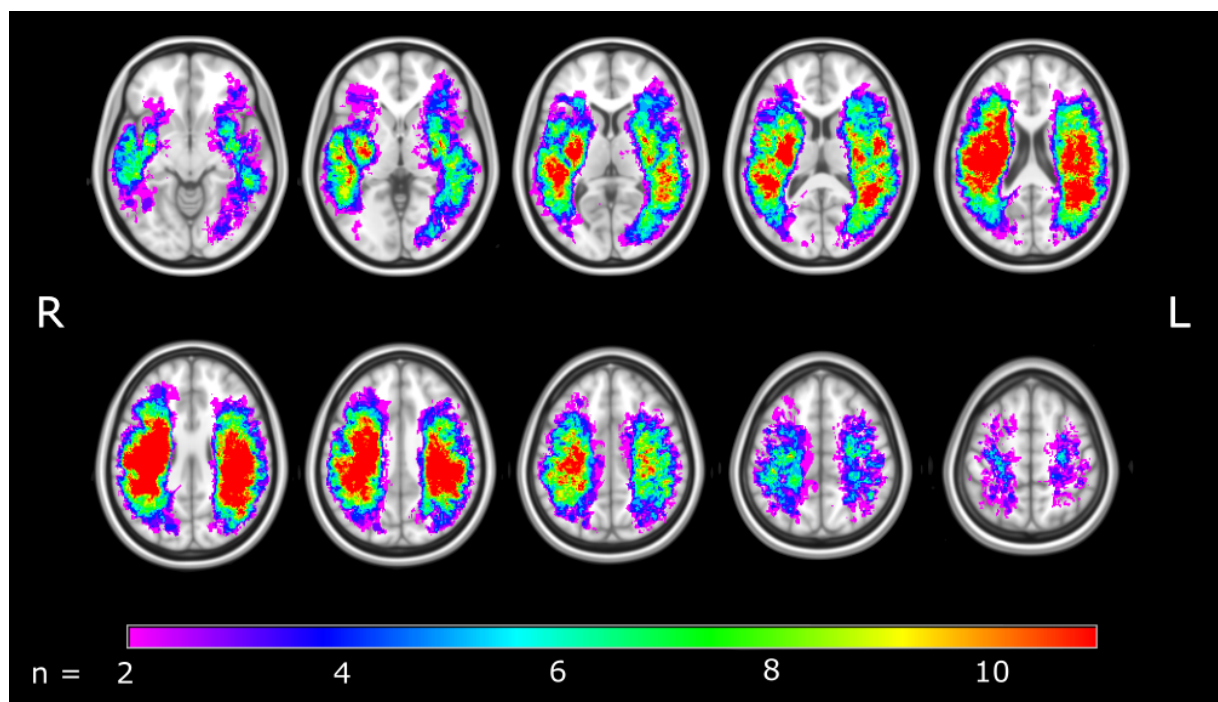


Abbildung 7: Summenmaske der gesamten Perfusionsläsion

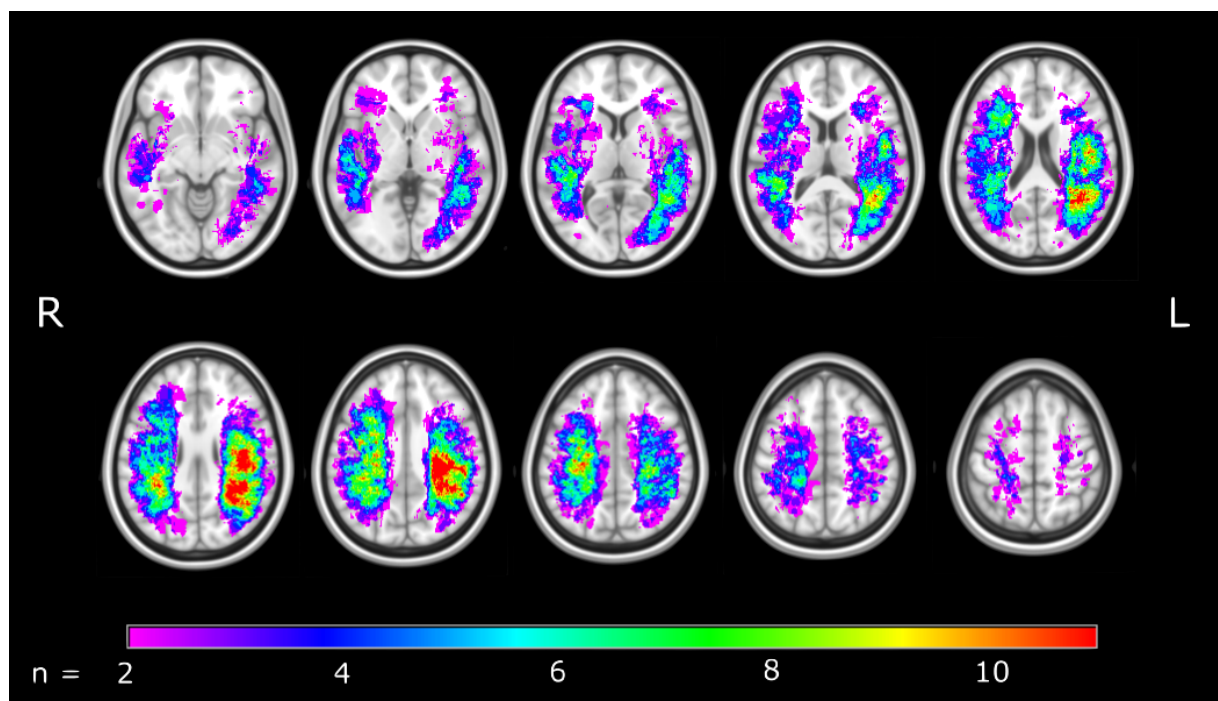


Abbildung 8: Summenmaske des geretteten Gewebes

3.2 Einfluss der WML auf die Schlaganfallkompartimente

Um nachweisen zu können, ob die Ausdehnung der WML die Größe der verschiedenen Schlaganfallkompartimente beeinflusst, erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Spearman Rho, welche in Tabelle 5 abgebildet ist.

Diese zeigte einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,035$, $r = -0,227$) zwischen dem Volumen der WML und dem Volumen des Risikogewebes. In der untersuchten Stichprobe bestand eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Kompartimenten: je ausgedehnter die WML, desto kleiner das Volumen des Risikogewebes. Die Verteilung beider Volumenparameter über die Stichprobe ist in Abbildung 9 dargestellt.

Des Weiteren bestand zwischen den WML und dem geretteten Gewebe ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,005$, $r = -0,295$): je ausgedehnter die WML, desto geringer das Volumen des geretteten Gewebes (siehe Abb. 10).

Zusammenhänge zwischen WML und akutem sowie endgültigem Schlaganfallvolumen wurden im Rahmen der Korrelationsanalyse nicht beobachtet. Ebenso wenig waren das Infarktwachstum und das Areal der gesamten Perfusionsläsion von der Größe der WML abhängig.

Tabelle 5: Korrelation der WML gegen alle Schlaganfallkompartimente

	Akuter Schlaganfall	Infarkt-wachstum	Endgültiger Infarkt	Risikogewebe	Gesamte Perfusionsläsion	gerettetes Gewebe
Korrelationskoeffizient	-0,93	0,037	0,010	-0,227*	-0,202	-0,295*
Signifikanz (2-seitig)	0,385	0,730	0,924	0,035	0,060	0,005
n	90	90	90	87**	87**	87**

* Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant

** 3 Patienten aufgrund massiver Überschätzung des Risikogewebes ausgeschlossen, konsekutiv auch gesamte Perfusionsläsion und gerettetes Gewebe betroffen

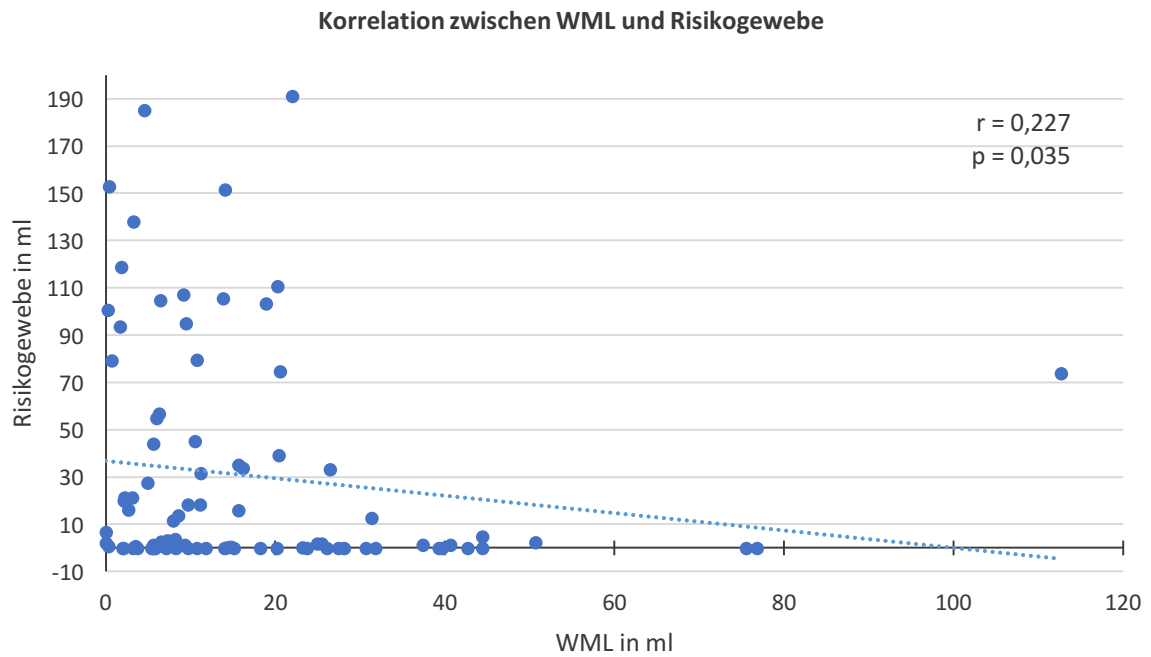


Abbildung 9: Korrelation zwischen WML und Risikogewebe

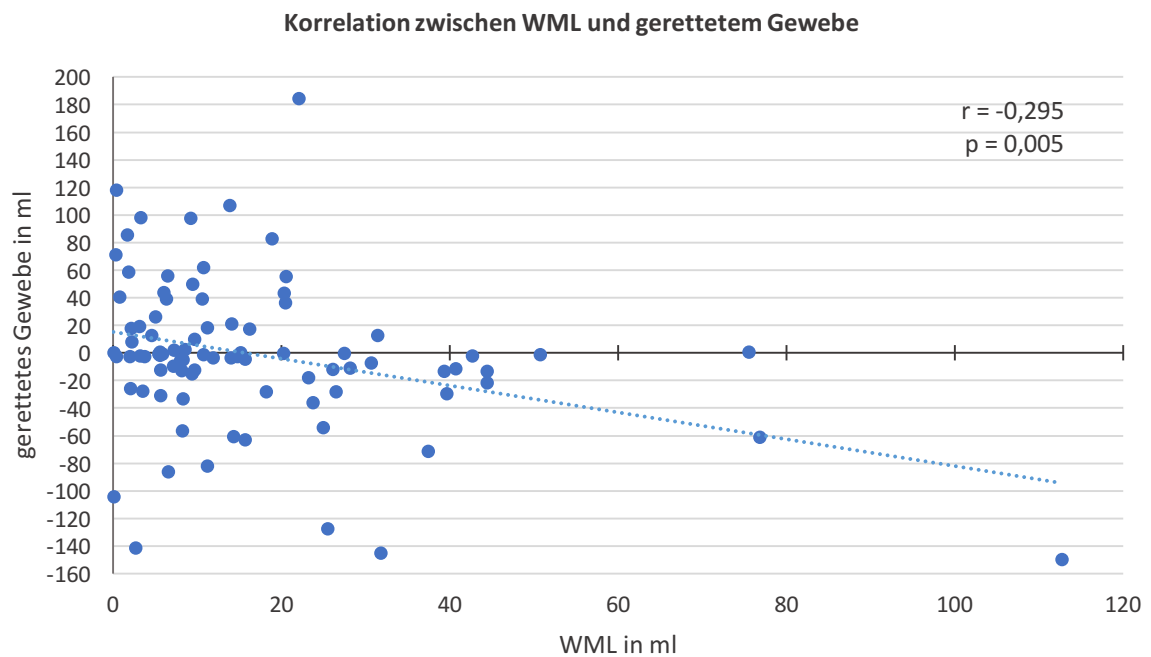


Abbildung 10: Korrelation zwischen WML und gerettetem Gewebe

3.3 Gruppenvergleiche

3.3.1 Gruppenvergleich leichte versus schwere Mikroangiopathie

Die anhand des Fazekas-Scores gebildeten Gruppen leichte und schwere Mikroangiopathie unterschieden sich hinsichtlich des WML-Volumens signifikant ($p < 0,001$) voneinander (siehe Tab. 6). In der leichten Mikroangiopathie-Gruppe betrug deren Volumen im Median 5,90 ml, in der Gruppe der schweren Mikroangiopathie im Median 24,30 ml. Patienten mit einem Fazekas-Wert ≥ 2 in mindestens einer der Unterkategorien haben demnach ein größeres WML-Volumen.

Das Volumen des geretteten Gewebes war in der Gruppe der Patienten mit ausgeprägter Mikroangiopathie signifikant kleiner als bei den restlichen Patienten (Median -11,29 ml vs. 0,05 ml, $p = 0,005$).

Zudem zeigte sich ein Trend im Hinblick auf weniger Risikogewebe in der Gruppe der schweren Mikroangiopathie (Median 1,20 ml vs. 15,02 ml, $p = 0,085$).

Die Volumen der übrigen Kompartimente unterschieden sich nicht signifikant voneinander zwischen Patienten mit und ohne schwere Mikroangiopathie. Einen graphischen Vergleich der Medianwerte aller Kompartimente zeigt Abbildung 11.

Tabelle 6: Vergleich der Schlaganfallkompartimente bei leichter vs. schwerer Mikroangiopathie

	leichte Mikroangiopathie	schwere Mikroangiopathie	p-Wert
WML	5,90 (2,63 – 9,42)	24,30 (15,62 – 38,33)	0,000
Akuter Schlaganfall	3,73 (1,49 – 9,61)	5,02 (0,65 – 10,76)	0,801
Infarktwachstum	12,16 (2,54 – 34,64)	18,64 (5,68 – 60,90)	0,144
Endgültiger Infarkt	15,85 (4,67 – 50,28)	23,52 (8,57 – 72,87)	0,214
Risikogewebe	15,02 (0,00 – 56,75)	1,20 (0,00 – 16,03)	0,085
Gesamte Perfusionsläsion	23,08 (3,20 – 85,38)	8,25 (1,72 – 40,09)	0,107
Gerettetes Gewebe	0,05 (-9,21 – 39,30)	-11,29 (-35,83 – 0,41)	0,005

Volumen in ml als Medianwert (IQR) angegeben

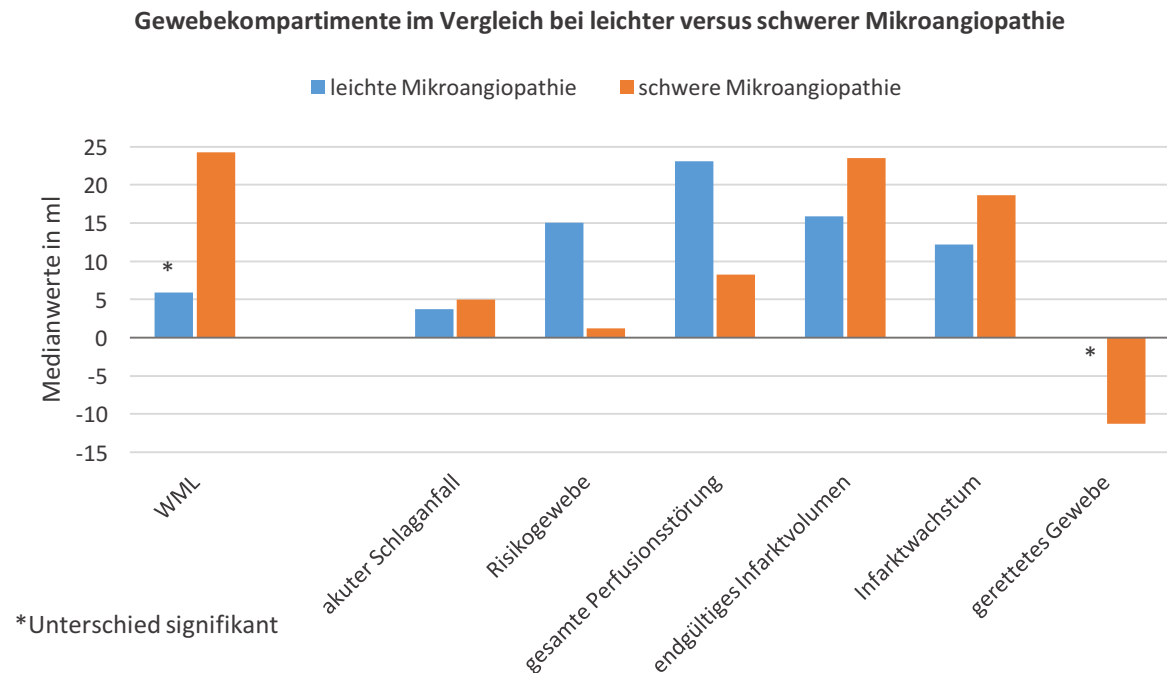


Abbildung 11: Gewebekompartimente im Vergleich bei leichter vs. schwerer Mikroangiopathie

3.3.2 Gruppenvergleich untere versus obere Hälfte des WML-Volumens

Wurde die Stichprobe am Median der Variable WML-Volumen zweigeteilt und die Gruppen gegenübergestellt, bestätigen sich die Ergebnisse aus dem zuvor durchgeführten Vergleich (siehe Tab. 7 und Abb. 12).

Hinsichtlich der WML bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen, welcher aufgrund der Dichotomisierung der Variable zu erwarten war (Median 5,55 ml vs. 23,16 ml, $p < 0,001$).

Das gerettete Gewebe war in der Hälfte mit größeren WML-Volumen geringer als in der Hälfte mit kleineren WML-Volumen (Median -5,51 ml vs. 0,25 ml, $p = 0,031$), wobei die i.v.-Thrombolyseraten beider Gruppen vergleichbar waren.

In der Gruppe mit größeren WML-Volumen bestätigte sich der Trend weniger Risikogewebes (Median 0,88 ml vs. 11,65 ml, $p = 0,091$).

Die weiteren Schlaganfallkompartimente unterschieden sich in diesem Gruppenvergleich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 7: Vergleich der Schlaganfallkompartimente der oberen vs. unteren Hälfte des WML-Volumens

	untere Hälfte	obere Hälfte	p-Wert
WML	5,55 (2,16 – 8,13)	23,16 (15,61 – 31,77)	0,000
Akuter Schlaganfall	4,69 (1,64 – 9,61)	4,07 (0,68 – 8,94)	0,323
Infarktwachstum	13,09 (4,65 – 34,64)	16,59 (3,20 – 60,67)	0,701
Endgültiger Infarkt	20,43 (7,15 – 50,28)	20,74 (5,42 – 66,17)	0,977
Risikogewebe	11,65 (0,12 – 56,75)	0,88 (0,00 – 33,30)	0,091
Gesamte Perfusionsläsion	22,83 (3,31 – 85,38)	8,27 (0,73 – 41,57)	0,103
Gerettetes Gewebe	0,25 (-12,12 – 39,30)	-5,51 (-29,13 – 0,92)	0,031

Volumen in ml als Medianwert (IQR) angegeben

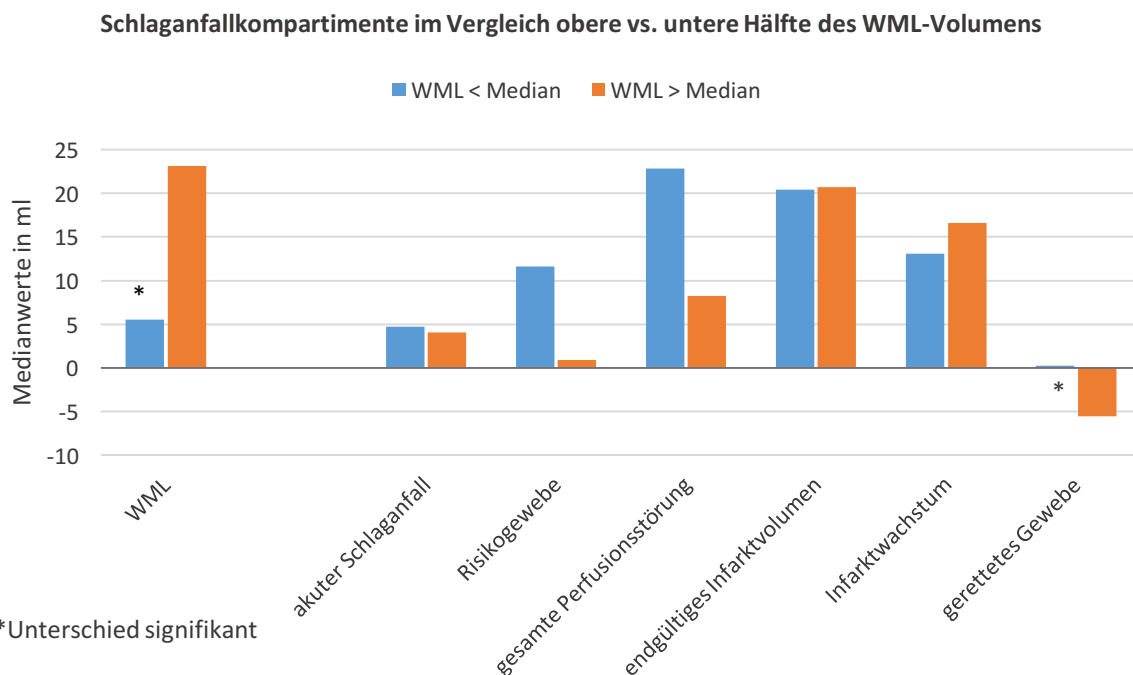


Abbildung 12: Schlaganfallkompartimente im Vergleich, obere vs. untere Hälfte des WML-Volumens

3.3.3 Gruppenvergleich Quartil I-III versus Quartil IV des WML-Volumens

Aufgrund der Aufteilung der Variable WML-Volumen ergab sich hinsichtlich des WML-Volumens ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Das WML-Volumen der Quartile I-III betrug im Median 8,16 ml, das des oberen Quartils im Median 34,59 ml ($p < 0,001$).

Das Risikogewebe, die gesamte Perfusionsläsion und das gerettete Gewebe waren im oberen Quartil des WML-Volumens wesentlich geringer ausgeprägt als in der Vergleichsgruppe (siehe Tab. 8 und Abb. 13). Das Risikogewebe in Quartil I-III betrug im Median 14,87 ml, in Quartil IV 0,03 ml ($p = 0,004$). Auf 24,14 ml dehnte sich die

gesamte Perfusionsläsion im Median in Quartil I-III aus, auf 6,92 ml im oberen Quartil ($p = 0,017$). Das gerettete Gewebe belief sich in Quartil I-III im Median auf 0,05 ml, in Quartil IV hingegen auf -13,00 ml ($p < 0,001$).

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand hingegen für das akute und endgültige Schlaganfallvolumen sowie für das Infarktwachstum.

Tabelle 8: Vergleich der Schlaganfallkompartimente des I-III vs. des IV Quartils des WML-Volumens

	Quartil I-III	Quartil IV	p-Wert
WML	8,16 (3,59 – 13,99)	34,59 (27,42 – 44,37)	0,000
Akuter Schlaganfall	3,92 (1,03 – 10,18)	5,46 (0,43 – 7,87)	0,881
Infarktwachstum	13,26 (3,19 – 36,46)	16,33 (6,95 – 61,13)	0,436
Endgültiger Infarkt	20,29 (5,60 – 53,82)	22,68 (9,29 – 66,17)	0,470
Risikogewebe	14,87 (0,03 – 74,69)	0,03 (0,00 – 1,83)	0,004
Gesamte Perfusionsläsion	24,14 (2,94 – 95,86)	6,92 (2,26 – 10,77)	0,017
Gerettetes Gewebe	0,05 (-12,12 – 39,30)	-13,00 (-54,12 – -6,95)	0,000

Volumen in ml als Medianwert (IQR) angegeben

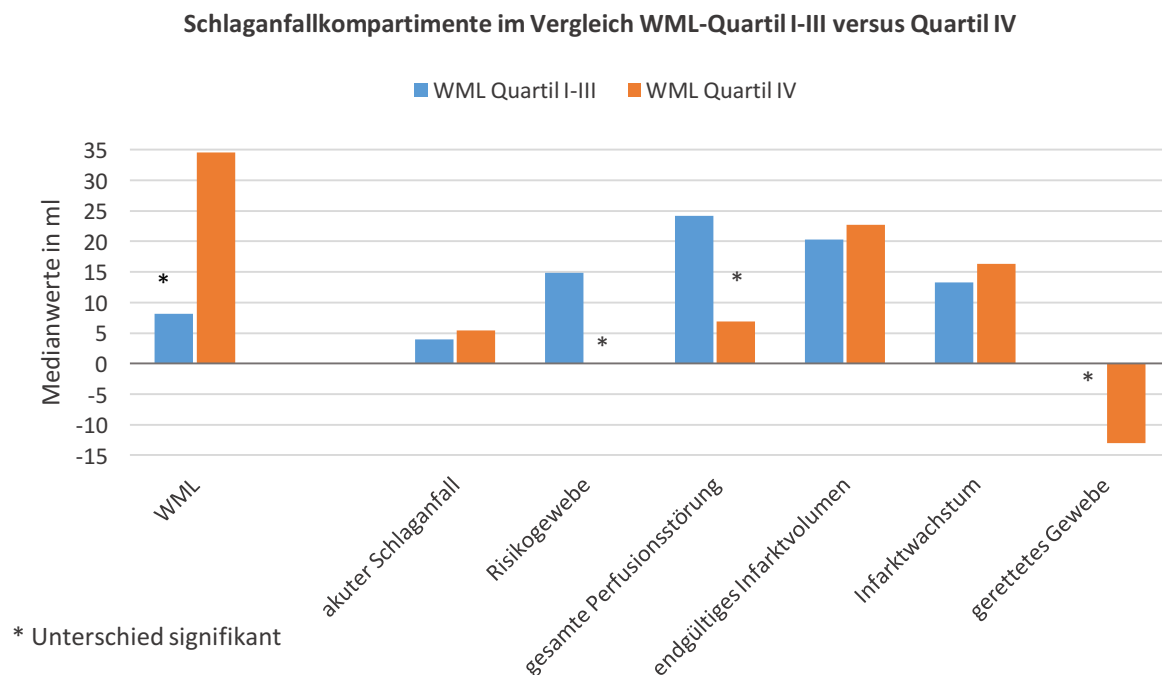


Abbildung 13: Schlaganfallkompartimente im Vergleich Quartil I-III vs. Quartil IV des WML-Volumens

4 Diskussion

Für die vorliegende Arbeit wurden MRT-Daten von 90 Schlaganfallpatienten ausgewertet. Untersucht wurde der Einfluss von Leukoaraiose sowohl auf die akute Schlaganfallgröße, das Infarktwachstum und die endgültige Schlaganfallläsion als auch auf das Ausmaß des initialen Risikogewebes und des geretteten Gewebes. Es zeigten sich die folgenden Hauptergebnisse:

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Leukoaraiose und akuter Schlaganfallgröße, Schlaganfallwachstum oder endgültigem Schlaganfallvolumen. Es zeigte sich allerdings ein inverser Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und Risikogewebe wie auch zwischen Leukoaraiose und gerettetem Gewebe, d.h. je ausgeprägter die Leukoaraiose war, desto weniger initiales Risikogewebe lag vor und desto weniger gerettetes Gewebe ergab sich im Verlauf.

4.1 Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und Schlaganfallvolumen

Ob das Ausmaß der Leukoaraiose das akute Schlaganfallvolumen beeinflusst, wurde bisher wenig untersucht. Im Rahmen anderer Studien wurden teils übereinstimmende, teils von den vorliegenden Ergebnissen abweichende Resultate gefunden.

Leukoaraiose als bildmorphologisches Korrelat struktureller und funktioneller Gefäßveränderungen penetrierender Hirnarterien geht mit schlechterer Mikrozirkulation und chronischer Hypoperfusion der versorgten Bereiche einher (Pantoni 2010). Der cerebrale Blutfluss im Bereich dieser Läsionen ist im Vergleich zur gesunden weißen Substanz reduziert und auch gesundes periventrikuläres Gewebe zeigte bei Leukoaraiose-Patienten erniedrigte Blutflussraten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (O'Sullivan et al. 2002). Diese verschiedenen Faktoren resultieren möglicherweise in einer erhöhten Vulnerabilität des Hirngewebes für eine akute Ischämie (Pantoni 2010) ebenso wie in größeren Infarktvolumen, so die Hypothese.

In der hier durchgeführten Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen Leukoaraiose-Schweregrad und akutem sowie endgültigem Schlaganfallvolumen nachgewiesen werden. Auch unabhängig davon, anhand welchen Parameters die Gruppen für die Vergleiche unter 3.3 gebildet wurden, ergaben sich bezüglich dieser Gewebekompartimente keine Unterschiede.

Henninger et al. 2014 untersuchten ein Kollektiv von 117 Schlaganfallpatienten mit Verschlüssen der Arteria cerebri media distal des M1-Segments und konnten einen positiven Zusammenhang zwischen Leukoaraiose-Grad und Schlaganfallvolumen nachweisen. Dieser bestand unabhängig anderer Einflussgrößen der Infarktausdehnung wie z.B. des Kollateralenstatus oder der Art der Therapie. Je ausgedehnter die Leukoaraiose, desto größer das akute Schlaganfallvolumen. Hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht und Aufnahme-NIHSS war diese Kohorte der hier untersuchten ähnlich; der Großteil der Schlaganfälle (58% vs. 48,9% in den hier ausgewerteten Daten) war ebenfalls auf kardioembolische Ereignisse zurückzuführen. Des Weiteren zeigten Henninger et al. 2013 in einer anderen Arbeit an 87 Patienten, dass schwere Leukoaraiose ein unabhängiger Prädiktor für größere CBV-Läsionen ist. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Probanden erlitten Schlaganfälle im vorderen Stromgebiet aufgrund eines großen, intrakraniellen Gefäßverschlusses. Die hyperakute CBV-Läsion entspricht dabei dem Infarktkern. Zudem hatten Patienten mit schwerer Leukoaraiose, definiert nach visueller Einschätzung auf der CT, größere finale Infarkte und ein größeres Infarktwachstum als Patienten ohne Leukoaraiose. Wobei dieser Gruppenvergleich die übliche Unterscheidung in milde (Fazekas 0 - 1) und schwere (Fazekas 2 - 3) Leukoaraiose außer Acht ließ, was das signifikante Ergebnis möglicherweise positiv beeinflusst. Ein Gruppenvergleich dieser Form wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt.

Methodische Unterschiede zwischen den oben genannten Studien, welche die verschiedenen Ergebnisse erklären könnten, ergeben sich aus der Anwendung der CT-Bildgebung in den Studien von Henninger et al. 2013 und Henninger et al. 2014 im Vergleich zur Anwendung der MRT in der vorliegenden Arbeit. Die Leukoaraiose-Schwere wurde in beiden Arbeiten von Henninger et al. auf der Aufnahme-CT anhand einer für die CT etablierten Skala beurteilt, das genaue Volumen der WML wurde nicht ermittelt. Zur Bestimmung des endgültigen Schlaganfallvolumens kam kein schwellenwertbasiertes, halbautomatisches Segmentierungsverfahren zum Einsatz, sondern die Läsionen wurden freihändig auf den Follow-Up Daten umfahren.

Im Gegensatz dazu konnte in einer anderen MRT-Studie mit 61 Patienten keine Korrelation zwischen Leukoaraiose-Volumen und akuter DWI- und Follow-Up-Läsion nachgewiesen werden (Ay et al. 2008). Ay et al. 2008 bestimmten das percentage mismatch lost (PML), das heißt den Anteil an Risikogewebe, welcher letzten Endes infarziert wurde, und somit einen Parameter, welcher gleichzusetzen ist mit dem

Infarktwachstum. Im Ergebnis gingen große Leukoaraiose-Volumen mit mehr Infarktzuwachs einher, unbeachtet der initialen Infarktgröße, des Patientenalters oder der Schlaganfallätiologie. Eingeschlossen wurden in diese Studie jedoch nur Patienten mit einem DWI/MTT-Mismatch $> 20\%$, sodass Patienten mit kleinen, lakunären Infarkten nicht eingeschlossen wurden.

Letztlich sind damit kontroverse Befunde für einen möglichen Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und Schlaganfallvolumen festzustellen. Während in zwei CT-Studien Zusammenhänge zwischen Leukoaraiose und Schlaganfallvolumen nachgewiesen werden konnten (Henninger et al. 2013; Henninger et al. 2014), war dies in der vorliegenden Arbeit wie auch in einer anderen MRT-basierten Studie (Ay et al. 2008) nicht möglich. Auch für den Zusammenhang mit dem Schlaganfallwachstum von der Akutphase bis zur frühen subakuten Phase sind die Befunde widersprüchlich: kein Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit, aber Assoziation von Leukoaraiose mit vermehrtem Infarktwachstum in früheren Arbeiten (Ay et al. 2008; Henninger et al. 2013).

4.2 Zusammenhang zwischen Leukoaraiose, Risikogewebe und gerettetem Gewebe

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Leukoaraiose und der Menge an Risikogewebe ($p = 0,035$) wie auch zwischen Leukoaraiose und gerettetem Gewebe ($p = 0,005$). Je größer das Volumen der Leukoaraiose, desto kleiner das Risikogewebe und desto kleiner auch die Menge an im Verlauf gerettetem Gewebe. Die durchgeführten Gruppenvergleiche zeigten analoge Ergebnisse: Der Anteil geretteten Gewebes war in allen drei Vergleichen in der Gruppe stark ausgeprägter Leukoaraiose kleiner als in der Gruppe milder Leukoaraiose. Bei dem geretteten Gewebe handelt es sich um eine errechnete Variable, was sie von der Größe des Risikogewebes abhängig macht. Dieses wiederum war in den Gruppen mit starker Leukoaraiose von vornherein deutlich kleiner als in den jeweiligen Vergleichsgruppen. In den Vergleichen unter 3.3.1 und 3.3.2 zeichnete sich diesbezüglich ein Trend ab, signifikant war der Volumenunterschied des Risikogewebes jedoch erst im Vergleich des oberen Quartils gegen die Quartile I-III des WML-Volumens, siehe 3.3.3. Die Therapieformen waren in den Gruppenvergleichen jeweils annähernd gleich verteilt, sodass eine dadurch

verursachte Verzerrung ausgeschlossen werden kann.

Frühere Arbeiten zeigten demgegenüber keinerlei Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und MTT-Läsion als Maß für kritisch minderperfundiertes und damit vom Untergang bedrohtes Hirngewebe (Ay et al. 2008). In einer weiteren Untersuchung erbrachte ein Gruppenvergleich von milder versus schwerer Leukoaraiose ebenfalls keinen Unterschied für das MTT-Volumen, jedoch zeigte sich mit zunehmender Leukoaraiose-Schwere ein Anstieg der CBV/MTT-Ratio, welcher eine Abnahme des Anteils von noch rettbarem Risikogewebe abbildet (Henninger et al. 2013).

Die Bedeutung von leptomeningealen Gefäßkollateralen bei Patienten mit Leukoaraiose im akuten Schlaganfall ist nicht abschließend geklärt. Eine Analyse von angiographisch definierten Kollateralen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leukoaraiose bei 102 akuten Schlaganfallpatienten erbrachte keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Leukoaraiose als Marker für chronische Hypoperfusion und der Ausprägung von Kollateralen (Sanossian et al. 2011). In weiteren Studien zeigte sich sogar, dass schwere Leukoaraiose mit schlechterem Kollateralenstatus einherging (Giurgiutiu et al. 2015; Henninger et al. 2012; Henninger et al. 2013).

Ferner wurden Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und Schlaganfallpatienten hinsichtlich des Leukoaraiose-Grades in einer Untersuchung verglichen. TIA-Patienten hatten zum einen signifikant kleinere WML-Volumen. Zum anderen stieg mit wachsendem WML-Volumen die Wahrscheinlichkeit an, einen Schlaganfall anstatt einer TIA zu erleiden (Rost et al. 2010a). Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass Patienten mit mehr Leukoaraiose; das heißt mit mehr chronisch ischämisch geschädigtem Gewebe, vulnerabler sind für endgültige, irreversibel geschädigte Schlaganfallläsionen.

All diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass Leukoaraiose nicht nur die in der Bildgebung auffälligen Bereiche betrifft, sondern vielmehr als Marker für eine generelle cerebrovaskuläre Dysfunktion anzusehen ist. Das äußert sich sowohl in reduziertem Kollateralfloss, als auch in herabgesetzter Fähigkeit des Hirngewebes einer Ischämie standzuhalten (Rost et al. 2010a; Smith 2010). Die Annahme, dass eine Versorgung des Risikogewebes für eine gewisse Zeit über Kollateralen stattfinden könnte, bietet neben der oben erläuterten, erhöhten Vulnerabilität für eine endgültige Infarzierung, eine mögliche Erklärung dafür, dass Patienten mit schwerer

Leukoaraiose in der vorliegenden Studie kleinere Volumen an Risikogewebe aufweisen. Außerdem steigt mit Ausdehnung der Leukoaraiose die Progressionsrate von Ischämie zu Infarzierung (Rost et al. 2010a), was wiederum den inversen Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und gerettetem Gewebe erklären könnte.

4.3 Verteilung der WML bei Schlaganfallpatienten

Die typische, bereits beschriebene anatomische Verteilung der WML (Wen & Sachdev 2004) zeigte sich auch in der hier untersuchten Stichprobe und wurde anhand der Summenmasken (siehe Abb. 2) dargestellt. Das Spektrum reicht generell von schmalen Arealen um die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel, über ausgeprägte Polkappen und deren unregelmäßige Ausdehnung in die subkortikale weiße Substanz bis zu sehr großen, konfluierenden Läsionen. Letztere wurden in dieser Stichprobe nicht gesehen.

Hinsichtlich des Auftretens von WML bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten sich kaum Unterschiede (Schmidt et al., 1992; Wen & Sachdev, 2004), jedoch waren Schlaganfallpatienten in beiden genannten Studien in stärkerem Ausmaß betroffen. Ferner zeigten Wen und Sachdev 2004, dass die periventrikuläre Region sowohl bei Schlaganfallpatienten als auch in der gesunden Kontrollgruppe stark betroffen war. Die deutlichsten Unterschiede der WML-Verteilung in der tiefen weißen Hirnsubstanz zwischen den untersuchten Gruppen zeigten sich für den Frontal-, Temporal- und Parietallappen mit größeren Läsionsvolumen in der Schlaganfallgruppe.

Interessanterweise ist die Verteilung der WML interindividuell sehr konstant und relativ unabhängig von den zugrunde liegenden vaskulären Ursachen (Smith 2010).

4.4 Qualitative und quantitative Erhebung des Leukoaraiose-Grades

Schon frühere Arbeiten haben gezeigt, dass die Nutzung visueller Skalen zur Beurteilung der Leukoaraiose oder deren exakte Volumenbestimmung im Wesentlichen vergleichbare Verfahren sind (Gouw et al. 2006; Kapeller et al. 2003; Valdés Hernández et al. 2013; van Straaten et al. 2006). Auch wenn nicht im Fokus dieser Untersuchung bestätigen die vorliegenden Daten dies: Die Ergebnisse der

Gruppenvergleiche unter 3.3.1 und 3.3.2 stimmen weitestgehend überein, unabhängig davon, ob die Gruppen anhand des Fazekas-Scores oder des WML-Volumens gebildet wurden. Grundsätzlich bietet die Volumetrie eine höhere Genauigkeit und ermöglicht durch den Gewinn einer kontinuierlichen Variable umfangreichere statistische Analysen. Beide Methoden sind je nach Studienaufbau legitim anzuwenden. Eine volumetrische Messung ist technisch aufwendiger und scheint daher außerhalb klinischer Studien nicht notwendig.

4.5 Besonderheiten dieser Arbeit – was ist neu?

Das Besondere der vorliegenden Arbeit ist die Betrachtung der unterschiedlich zusammenhängenden Gewebekompartimente im Zeitverlauf der Infarktentwicklung und deren Zusammenhang mit der Schwere der Leukoaraiose in einer MRT-basierten Studie. Die Entwicklung der MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen und Perfusionsuntersuchung ermöglicht die Darstellung von Infarktkern und Risikogewebe und hat das pathophysiologische Verständnis der zerebralen Ischämie in den letzten Jahrzehnten wesentlich vorangebracht. Des Weiteren bildet die MRT die verschiedenen Manifestationsformen cerebraler Mikroangiopathie mit hoher Sensitivität ab, was deren exakte Auswertung erlaubt (Wardlaw et al. 2013). Wenige der im Verlauf der Literaturrecherche betrachteten Studien befassen sich inhaltlich ebenso ausführlich mit den einzelnen Kompartimenten und waren dabei reine MRT-Studien (Ay et al. 2008; Henninger et al. 2013; Henninger et al. 2014), was einen Vergleich der Ergebnisse erschwert. In vielen Studien zum Thema Leukoaraiose und Schlaganfall stehen klinische Gesichtspunkte im Vordergrund wie z.B. das Outcome (Arsava et al. 2009; Henninger et al. 2012), das Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden (Kim et al. 2014) oder das Langzeitüberleben nach Schlaganfall (Oksala et al. 2009).

4.6 Klinische Implikationen

Die lang angenommene, fehlende klinische Relevanz der Leukoaraiose wurde mittlerweile widerlegt. Es ist bekannt, dass ausgeprägte Leukoaraiose mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko (Debette & Markus 2010) und schlechterem funktionellen Outcome nach Infarkt (Arsava et al. 2009; Kissela et al. 2009) einhergeht. Darüber

hinaus sind Auswirkungen auf Kognition, Motorik, Stimmung und Blasenfunktion beschrieben (The LADIS Study Group et al. 2011).

Auch bei zufälligem Befund sollte folglich die klinische Bedeutung bedacht werden. Screening-Tests auf Demenzerkrankungen und Screeninguntersuchungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren können in Betracht gezogen werden. Um das Fortschreiten der Leukoaraiose zu verhindern, ist eine konsequente Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren zu empfehlen.

Bei Schlaganfallpatienten kann Leukoaraiose zum Verständnis der Ursachenfrage des Infarkts beitragen und beeinflusst auch unabhängig der Schlaganfallgröße das funktionelle Outcome nach Schlaganfall (Henninger et al. 2014).

Für den klinischen Umgang mit Schlaganfallpatienten in der Akutsituation, ist zu betonen, dass das Leukoaraiose-Ausmaß keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung hat. Zwar können ausgeprägte WML als Hinweis für ein erhöhtes, i.v.-Thrombolyse-assoziiertes Blutungsrisiko verstanden werden (Neumann-Haefelin et al. 2006; Palumbo et al. 2007; Nighoghossian et al. 2016), welche Form der Therapie jedoch letzten Endes eingeleitet wird, entscheiden klinische Faktoren (NIHSS, Antikoagulation etc.), das Zeitfenster sowie die Befunde der Bildgebung.

4.7 Mögliche Störfaktoren der Auswertung und Grenzen der Arbeit

Die ausgewerteten Daten stammen aus einer MRT-basierten Studie, was zu einem Selektionsbias führt. Klinisch stark beeinträchtigte Schlaganfallpatienten, welchen eine MRT-Untersuchung, vor allem im Verlauf, nicht zugemutet werden konnte, waren ausgeschlossen. Untersucht wurde eine Gruppe moderat bis schwer Betroffener: Der NIHSS der Stichprobe betrug im Median 10 (IQR 6 - 16) Punkte. Patienten mit nur sehr gering ausgeprägter Symptomatik, also einem NIHSS < 4, gingen wiederum nicht in die Erhebung ein. Als ein weiteres, primäres Ausschlusskriterium galt das Auftreten lakunärer Infarkte, wobei dennoch mehrere Fälle einer mikroangiopathischen Ursache zugeordnet worden waren, von denen 3 in die Auswertung eingingen. Gerade für diese mikroangiopathisch bedingten Infarkte wurde schon mehrfach ein Zusammenhang mit dem WML-Ausmaß beschrieben (Gouw et al., 2008; Mäntylä et al., 1999; Rost et al., 2010b) und sie gelten zusammen mit den WML als neuroradiologischer Marker cerebraler Mikroangiopathie (Pantoni 2010). Jedoch ist hier eher von einem

ursächlichen Zusammenhang bei gleicher zugrunde liegender Ätiologie (nämlich cerebraler Mikroangiopathie) auszugehen. Für die Analyse von Infarktgröße und Infarktwachstum eignen sich diese in der Regel kleinen und selten von relevantem Risikogewebe umgebenen Infarkte nicht, weshalb sie in dieser Untersuchung unterrepräsentiert waren. Beim Grading der Leukoaraiose nach Fazekas als auch bei der Segmentierung ist eine subjektive Über- oder Unterschätzung nicht auszuschließen. Der zur Berechnung des Risikogewebes festgelegte Schwellenwert der $T_{\max}$ von 4 s könnte bei einigen Patienten zur Unterschätzung des Risikogewebes geführt haben. Die absoluten Volumen der DWI-Läsionen und des Risikogewebes waren in dieser Stichprobe relativ klein.

Eine exakte Trennung der Gewebekompartimente, den operationalisierten Definitionen folgend, im Rahmen einer solchen Studie ist möglich und notwendig, es handelt sich jedoch um dynamische Prozesse. Die untersuchten Kompartimente bedingen sich im Verlauf der Schlaganfallgenese zum einen untereinander, zum anderen wirken äußere Faktoren auf deren Entwicklung. Das erschwert das Treffen zuverlässiger Aussagen über kausale Beziehungen.

Die annähernd gleiche Verteilung von Geschlecht, Schlaganfallseite und Therapie über die Kohorte macht eine Verzerrung durch diese Faktoren unwahrscheinlich.

4.8 Ausblick

Bisher wurde der Einfluss von Leukoaraiose auf die Entwicklung der verschiedenen Gewebekompartimente im Verlauf eines Schlaganfalls relativ selten und stets retrospektiv untersucht. Unterschiedliche Einschlusskriterien, Bildgebungstechniken sowie Mess-/Ratingverfahren erschweren sowohl Ergebnisvergleiche als auch das Ziehen einheitlicher Schlussfolgerungen. Die Durchführung einer prospektiven Studie erscheint sinnvoll, um weiterhin bestehende Fragen pathophysiologischer Zusammenhänge zwischen Schlaganfall und Leukoaraiose zu beantworten. Die longitudinale Untersuchung einer größeren Patientenzahl in einer MRT-basierten Studie wäre wünschenswert, um das Voranschreiten der Leukoaraiose zu beobachten und dieses in einen Zusammenhang mit dem Schlaganfallauftreten zu bringen. Moderne Auswertungsprogramme ermöglichen immer genauere Datenanalysen und sollten herangezogen werden, um eine Beziehung zwischen chronischen und akuten ischämischen Hirnveränderungen herzustellen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Leukoaraiose auf verschiedene Schlaganfallkompartimente untersucht: die akute und endgültige Schlaganfallgröße, das Infarktwachstum, das Ausmaß des initialen Risikogewebes und des geretteten Gewebes. Leukoaraioseherde zeigen sich in der T2-gewichteten MRT und in der FLAIR als hyperintense Parenchymläsionen und gelten als neuroradiologischer Marker cerebraler Mikroangiopathie. Diese Veränderungen der weißen Hirnsubstanz finden sich häufig in der älteren Bevölkerung und sind mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Ob das Ausmaß der Leukoaraiose und die Größenentwicklung der verschiedenen Gewebekompartimente im Verlauf eines Schlaganfalls in pathophysiologischem Zusammenhang stehen, ist nicht abschließend geklärt. Um dies zu untersuchen, wurden folgende Hypothesen aufgestellt: (1) schwere Leukoaraiose geht mit größeren akuten Schlaganfallläsionen einher; (2) bei ausgedehnter Leukoaraiose finden sich ein größeres Infarktwachstum und größere endgültige Schlaganfälle; (3) bei schwerer Leukoaraiose ist der Anteil des Risikogewebes und des geretteten Gewebes geringer. Zur Überprüfung der Hypothesen wurden neben klinischen Daten, multiparametrische MRT-Daten von 90 Patienten mit Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet retrospektiv ausgewertet. Die Segmentierung und Volumenbestimmung der Leukoaraiose und der verschiedenen Schlaganfallkompartimente erfolgte nach einem halbautomatischen Schwellenwertverfahren mit einer hausinternen Software. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und akuter Schlaganfallgröße, Infarktwachstum und endgültigem Infarktvolumen nachgewiesen. Dahingegen zeigte sich eine Abhängigkeit des Risikogewebes und des geretteten Gewebes vom Grad der Leukoaraiose. Je größer die Ausdehnung der Leukoaraiose war, desto kleiner war das Risikogewebe und desto weniger gerettetes Gewebe ergab sich im Verlauf. Gruppenvergleiche zwischen leicht und schwer betroffenen Leukoaraiose-Patienten bestätigten diese Zusammenhänge. Die Annahme, dass schwere Leukoaraiose die Vulnerabilität des Hirngewebes für Infarzierung anstelle von reversibler Ischämie erhöht, wird durch dieses Ergebnis bekräftigt. Fortführende, longitudinale Untersuchungen erscheinen sinnvoll, um das Voranschreiten cerebraler Mikroangiopathie zu beobachten und um dessen Zusammenhang zum Schlaganfallauftreten sowie zur Ausdehnung der Schlaganfallkompartimente noch besser zu verstehen.

6 Summary

This thesis investigated the relationship between leukoaraiosis and several stroke parameters, such as: acute stroke size, infarct growth, final infarct volume, tissue at risk of infarction, and the tissue saved from definitive decline. Leukoaraiosis, defined by diffuse hyperintensities on T2-weighted MRI- and FLAIR-sequences in the white matter of the brain, is a well-known neuroimaging marker of cerebral small vessel disease. Leukoaraiotic lesions are common in the elderly and are associated with a higher risk of stroke. Given its wide spread, the exact influence of leukoaraiosis on various stroke parameters and lesion volumes, as well as their underlying pathophysiological mechanisms are not fully understood. Here, it was hypothesized that severe leukoaraiosis is associated with: (1) greater acute stroke lesion volumes; (2) higher incidence of infarct growth and larger final stroke volumes, and, (3) higher likelihood of smaller tissue at risk of infarction, as well as less tissue saved from definitive decline. To examine these hypotheses clinical and multiparametric MRI-data of 90 patients with imaging-confirmed anterior circulation stroke were analyzed. Segmentation and volumetric measurement of the different stroke lesions and the leukoaraiosis was performed using an in-house developed software tool. Results indicated that leukoaraiosis was not related to acute stroke volume, infarct growth, or final infarct volume. However, the severity of leukoaraiosis significantly affected the extent of tissue at risk of infarction, as well as the extent of tissue saved from definitive decline. That is, the more severe the leukoaraiosis, the smaller the tissue at risk, as well as the smaller the overall saved tissue. These results were further strengthened when comparing patient groups with mild versus severe leukoaraiosis. Results such as these confirm the assumption that severe leukoaraiosis increases the susceptibility of cerebral tissue to infarction. Further longitudinal investigations are needed in order to monitor the progress of cerebral small vessel disease relative to stroke incidence and stroke lesion development.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACI	Arteria carotis interna
ADC	apparent diffusion coefficient
AIF	arterial input function
AnToNIa	Analysis Tool for Neuro Imaging Data
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CT	Computertomographie
DWI	diffusion weighted imaging
DWMH	deep white-matter hyperintensity
etc.	et cetera
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FLIRT	FMRIB's linear image registration tool
FMRIB	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
FSL	FMRIB's Software Library
i.v.	intravenös
IQR	interquartile range
LADIS	Leukoaraiosis And DISability (LADIS) study
min	Minute
ml	Milliliter
MNI	Montreal Neurological Institute
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie

MTT	mean transit time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PVH	periventricular hyperintensity
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
Tab.	Tabelle
TIA	transitorische ischämische Attacke
T _{max}	time to maximum
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF-MRA	time of flight Magnetresonanzangiographie
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WML	white matter lesion

8 Literaturverzeichnis

- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. (1993). 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*, 24(1), 35–41.
- Arsava, E. M., Rahman, R., Rosand, J., Lu, J., Smith, E. E., Rost, N. S., ... Ay, H. (2009). Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*, 72(16), 1403–1410.
- Atwood, L. D., Wolf, P. A., Heard-Costa, N. L., Massaro, J. M., Beiser, A., D'Agostino, R. B., & DeCarli, C. (2004). Genetic Variation in White Matter Hyperintensity Volume in the Framingham Study. *Stroke*, 35(7), 1609–1613.
- Ay, H., Arsava, E. M., Rosand, J., Furie, K. L., Singhal, A. B., Schaefer, P. W., ... Sorensen, a G. (2008). Severity of Leukoaraiosis and Susceptibility to Infarct Growth in Acute Stroke. *Stroke*, 39(5), 1409–1413.
- Baezner, H., Blahak, C., Poggesi, A., Pantoni, L., Inzitari, D., Chabriat, H., ... Hennerici, M. G. (2008). Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: The LADIS Study. *Neurology*, 70(12), 935–942.
- Berner, L.-P., Cho, T.-H., Haesebaert, J., Bouvier, J., Wiart, M., Hjort, N., ... Berthezène, Y. (2016). MRI Assessment of Ischemic Lesion Evolution within White and Gray Matter. *Cerebrovascular Diseases*, 41(5–6), 291–297.
- Blahak, C., Baezner, H., Pantoni, L., Poggesi, A., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., ... Hennerici, M. G. (2009). Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(6), 608–613.
- Busch, M. A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., & Gößwald, A. (2013). Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), 656–660.

- Cheng, B., Forkert, N. D., Zavaglia, M., Hilgetag, C. C., Golsari, A., Siemonsen, S., ... Thomalla, G. (2014). Influence of Stroke Infarct Location on Functional Outcome Measured by the Modified Rankin Scale. *Stroke*, 45(6), 1695–1702.
- de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., ... Breteler, M. M. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(1), 9–14.
- Debette, S., & Markus, H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 341, c3666.
- Dufouil, C., de Kersaint-Gilly, A., Besançon, V., Levy, C., Auffray, E., Brunnereau, L., ... Tzourio, C. (2001). Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*, 56(7), 921–926.
- Fazekas, F., Chawluk, J., Alavi, A., Hurtig, H., & Zimmerman, R. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*, 149(2), 351–356.
- Forkert, N. D., Säring, D., Fiehler, J., Illies, T., Möller, D., & Handels, H. (2009). Hämodynamische Analyse und Klassifikation der Gefäßstrukturen bei Patienten mit zerebralen arteriovenösen Malformationen. *Journal GMS Medizinische Informatik, Biometrie Und Epidemiologie*, 5(3):Doc19, 1–8.
- Forkert, N. D., Cheng, B., Kemmling, A., Thomalla, G., & Fiehler, J. (2014). ANTONIA perfusion and stroke: A software tool for the multi-purpose analysis of MR perfusion-weighted datasets and quantitative ischemic stroke assessment. *Methods of Information in Medicine*, 53(6), 469–481.
- Galluzzi, S., Lanni, C., Pantoni, L., Filippi, M., & Frisoni, G. B. (2008). White matter lesions in the elderly: Pathophysiological hypothesis on the effect on brain plasticity and reserve. *Journal of the Neurological Sciences*, 273(1–2), 3–9.
- Giurgiutiu, D.-V., Yoo, A. J., Fitzpatrick, K., Chaudhry, Z., Leslie-Mazwi, T., Schwamm, L. H., & Rost, N. S. (2015). Severity of leukoaraiosis, leptomeningeal collaterals, and clinical outcomes after intra-arterial therapy in patients with acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 7(5), 326–330.

- Gouw, A. A., van der Flier, W. M., van Straaten, E. C. W., Barkhof, F., Ferro, J. M., Baezner, H., ... Scheltens, P. (2006). Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *Journal of Neurology*, 253(9), 1189–1196.
- Gouw, A. A., van der Flier, W. M., Fazekas, F., van Straaten, E. C. W., Pantoni, L., Poggesi, A., ... Barkhof, F. (2008). Progression of White Matter Hyperintensities and Incidence of New Lacunes Over a 3-Year Period: The Leukoaraiosis and Disability Study. *Stroke*, 39(5), 1414–1420.
- Grau, A. J., Eicke, M., Biegler, M. K., Faldum, A., Bamberg, C., Haass, A., ... Dienlin, S. (2010). Quality Monitoring of Acute Stroke Care in Rhineland-Palatinate, Germany, 2001-2006. *Stroke*, 41(7), 1495–1500.
- Grueter, B. E., & Schulz, U. G. (2012). Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgraduate Medical Journal*, 88(1036), 79–87.
- Hachinski, V. C., Potter, P., & Merskey, H. (1987). Leuko-araiosis. *Archives of Neurology*, 44(1), 21–23.
- Helenius, J., & Henninger, N. (2015). Leukoaraiosis Burden Significantly Modulates the Association Between Infarct Volume and National Institutes of Health Stroke Scale in Ischemic Stroke. *Stroke*, 46(7), 1857–1863.
- Henninger, N., Lin, E., Baker, S. P., Wakhloo, A. K., Takhtani, D., & Moonis, M. (2012). Leukoaraiosis Predicts Poor 90-Day Outcome after Acute Large Cerebral Artery Occlusion. *Cerebrovascular Diseases*, 33(6), 525–531.
- Henninger, N., Lin, E., Haussen, D. C., Lehman, L. L., Takhtani, D., Selim, M., & Moonis, M. (2013). Leukoaraiosis and Sex Predict the Hyperacute Ischemic Core Volume. *Stroke*, 44(1), 61–67.
- Henninger, N., Khan, M. a, Zhang, J., Moonis, M., & Goddeau, R. P. (2014). Leukoaraiosis Predicts Cortical Infarct Volume After Distal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 45(3), 689–695.
- Inzitari, D., Pracucci, G., Poggesi, A., Carlucci, G., Barkhof, F., Chabriot, H., ... Pantoni, L. (2009). Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *British Medical Journal*, 339, b2477.

- Jeerakathil, T., Wolf, P. A., Beiser, A., Massaro, J., Seshadri, S., D'Agostino, R. B., & DeCarli, C. (2004). Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke*, 35(8), 1857–1861.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2), 825–841.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62(2), 782–790.
- Kapeller, P., Barber, R., Vermeulen, R. J., Adèr, H., Scheltens, P., Freidl, W., ... European Task Force of Age Related White Matter Changes. (2003). Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*, 34(2), 441–445.
- Kim, G.-M., Park, K.-Y., Avery, R., Helenius, J., Rost, N., Rosand, J., ... Ay, H. (2014). Extensive leukoaraiosis is associated with high early risk of recurrence after ischemic stroke. *Stroke*, 45(2), 479–485.
- Kissela, B., Lindsell, C. J., Kleindorfer, D., Alwell, K., Moomaw, C. J., Woo, D., ... Tsevat, J. (2009). Clinical prediction of functional outcome after ischemic stroke: the surprising importance of periventricular white matter disease and race. *Stroke*, 40(2), 530–536.
- Knopman, D. S., Penman, A. D., Catellier, D. J., Coker, L. H., Shibata, D. K., Sharrett, A. R., & Mosley, T. H. (2011). Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: the ARIC study. *Neurology*, 76(22), 1879–1885.
- Kuller, L. H., Longstreth, W. T., Arnold, A. M., Bernick, C., Nick Bryan, R., & Beauchamp, N. J. (2004). White Matter Hyperintensity on Cranial Magnetic Resonance Imaging: A Predictor of Stroke. *Stroke*, 35(8), 1821–1825.
- Longstreth, W. T., Manolio, T. A., Arnold, A., Burke, G. L., Bryan, N., Jungreis, C. A., ... Fried, L. (1996). Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 27(8), 1274–1282.

- Longstreth, W. T., Arnold, A. M., Beauchamp, N. J., Manolio, T. A., Lefkowitz, D., Jungreis, C., ... Furberg, C. D. (2005). Incidence, Manifestations, and Predictors of Worsening White Matter on Serial Cranial Magnetic Resonance Imaging in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 36(1), 56–61.
- Mäntylä, R., Aronen, H. J., Salonen, O., Pohjasvaara, T., Korpelainen, M., Peltonen, T., ... Erkinjuntti, T. (1999). Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke*, 30(10), 2053–2058.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., ... Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 356(1412), 1293–1322.
- Mlynash, M., Eyngorn, I., Bammer, R., Moseley, M., & Tong, D. C. (2005). Automated method for generating the arterial input function on perfusion-weighted MR imaging: validation in patients with stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 26(6), 1479–1486.
- Neumann-Haefelin, T., Hoelig, S., Berkefeld, J., Fiehler, J., Gass, A., Humpich, M., ... Yan, B. (2006). Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke. *Stroke*, 37(10), 2463–2466.
- Nighoghossian, N., Abbas, F., Cho, T.-H., Geraldo, A. F., Cottaz, V., Janecek, E., ... Berthezene, Y. (2016). Impact of leukoaraiosis on parenchymal hemorrhage in elderly patients treated with thrombolysis. *Neuroradiology*, 58(10), 961–967.
- Oksala, N. K. J., Oksala, A., Pohjasvaara, T., Vataja, R., Kaste, M., Karhunen, P. J., & Erkinjuntti, T. (2009). Age related white matter changes predict stroke death in long term follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(7), 762–766.
- Olivot, J.-M., Mlynash, M., Thijs, V. N., Kemp, S., Lansberg, M. G., Wechsler, L., ... Albers, G. W. (2009). Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*, 40(2), 469–475.
- O’Sullivan, M., Lythgoe, D. J., Pereira, A. C., Summers, P. E., Jarosz, J. M., Williams, S. C. R., & Markus, H. S. (2002). Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology*, 59(3), 321–326.

- Ozenne, B., Cho, T.-H., Mikkelsen, I. K., Hermier, M., Ribe, L., Thomalla, G., ... Maucourt-Boulch, D. (2015). Evaluation of Early Reperfusion Criteria in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroimaging*, 25(6), 952–958.
- Palumbo, V., Boulanger, J. M., Hill, M. D., Inzitari, D., Buchan, A. M., & CASES Investigators. (2007). Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*, 68(13), 1020–1024.
- Pantoni, L. (2002). Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovascular Diseases*, 13 Suppl 2(Suppl. 2), 7–10.
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 9(7), 689–701.
- Potter, G. M., Doubal, F. N., Jackson, C. A., Chappell, F. M., Sudlow, C. L., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2010). Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke*, 41(2), 267–272.
- Ringleb, P., Veltkamp, R., Schwab, S., Bendszus, M., & Hacke, W. (2016). Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: *Neurologie*. W. Hacke (Hrsg.) 14. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 181–240.
- Rorden, C., Karnath, H.-O., & Bonilha, L. (2007). Improving Lesion-Symptom Mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(7), 1081–1088.
- Rost, N. S., Fitzpatrick, K., Biffi, A., Kanakis, A., Devan, W., Anderson, C. D., ... Rosand, J. (2010a). White Matter Hyperintensity Burden and Susceptibility to Cerebral Ischemia. *Stroke*, 41(12), 2807–2811.
- Rost, N. S., Rahman, R. M., Biffi, A., Smith, E. E., Kanakis, A., Fitzpatrick, K., ... Rosand, J. (2010b). White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes. *Neurology*, 75(19), 1670–1677.
- Sachdev, P. S., Thalamuthu, A., Mather, K. A., Ames, D., Wright, M. J., & Wen, W. (2016). White Matter Hyperintensities Are Under Strong Genetic Influence. *Stroke*, 47(6), 1422–1428.
- Sanossian, N., Ovbiagele, B., Saver, J. L., Alger, J. R., Starkman, S., Kim, D., ... Liebeskind, D. S. (2011). Leukoaraiosis and Collaterals in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroimaging*, 21(3), 232–235.

- Schmidt, R. (1992). Magnetic Resonance Imaging Signal Hyperintensities in the Deep and Subcortical White Matter. *Archives of Neurology*, 49(8), 825-827.
- Schmidt, R., Ropele, S., Enzinger, C., Petrovic, K., Smith, S., Schmidt, H., ... Fazekas, F. (2005). White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: The Austrian stroke prevention study. *Annals of Neurology*, 58(4), 610–616.
- Schulz, J. B., Hess, K., & Ludolph, A. C. (2016). Kognitive Einschränkungen und Demenzen. In: *Neurologie*. W. Hacke (Hrsg.) 14. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 645–663.
- Smith, E. E. (2010). Leukoaraiosis and Stroke. *Stroke*, 41(10, Supplement 1), S139–S143.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2015). Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2014. Fachserie 12, Reihe 4, Statistisches Bundesamt Wiesbaden, S. 4.
- Teodorczuk, A., Firbank, M. J., Pantoni, L., Poggesi, A., Erkinjuntti, T., Wallin, A., ... O'Brien, J. T. (2010). Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychological Medicine*, 40(4), 603-610.
- The LADIS Study Group, Poggesi, A., Pantoni, L., Inzitari, D., Fazekas, F., Ferro, J., ... Wahlund, A. (2011). 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovascular Diseases*, 32(6), 577–588.
- Thomalla, G., Audebert, H., Berger, K., Fiebach, J., Fiehler, J., Kaps, M., ... Röther, J. (2009). Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*, 36(7), 354–367.
- Thomalla, G., Cheng, B., Ebinger, M., Hao, Q., Tournias, T., Wu, O., ... Gerloff, C. (2011). DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *The Lancet Neurology*, 10(11), 978–986.
- Valdés Hernández, M. D. C., Morris, Z., Dickie, D. A., Royle, N. A., Muñoz Maniega, S., Aribisala, B. S., ... Wardlaw, J. M. (2013). Close Correlation between Quantitative and Qualitative Assessments of White Matter Lesions. *Neuroepidemiology*, 40(1), 13–22.

- van Dijk, E. J., Breteler, M. M. B., Schmidt, R., Berger, K., Nilsson, L.-G., Oudkerk, M., ... CASCADE Consortium. (2004). The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*, 44(5), 625–630.
- van Straaten, E. C. W., Fazekas, F., Rostrup, E., Scheltens, P., Schmidt, R., Pantoni, L., ... Barkhof, F. (2006). Impact of White Matter Hyperintensities Scoring Method on Correlations With Clinical Data: The LADIS Study. *Stroke*, 37(3), 836–840.
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604–607.
- Verdelho, A., Madureira, S., Ferro, J. M., Basile, A.-M., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., ... Inzitari, D. (2007). Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(12), 1325–1330.
- Verhaaren, B. F. J., Vernooij, M. W., de Boer, R., Hofman, A., Niessen, W. J., van der Lugt, A., & Ikram, M. A. (2013). High Blood Pressure and Cerebral White Matter Lesion Progression in the General Population. *Hypertension*, 61(6), 1354–1359.
- Vermeer, S. E., Hollander, M., van Dijk, E. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2003). Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions Increase Stroke Risk in the General Population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 34(5), 1126–1129.
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., ... Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12(8), 822–838.
- Wells, W. (1996). Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, 1(1), 35–51.
- Wen, W., & Sachdev, P. S. (2004). Extent and Distribution of White Matter Hyperintensities in Stroke Patients: The Sydney Stroke Study. *Stroke*, 35(12), 2813–2819.

Wolfe, C. D. A. (2009). Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke*, 40(5), 1557–1563.

World Health Organization (Hrsg.) (2003). Global Health: today's challenges. In *The World health report 2003 – shaping the future*. WHO, Genf, Schweiz, S. 1-22.

Wu, O., Østergaard, L., Weisskoff, R. M., Benner, T., Rosen, B. R., & Sorensen, A. G. (2003). Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(1), 164–174.

9 Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Götz Thomalla, Oberarzt in der Klinik und Poliklinik des UKE und Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Schlaganfallbildung sowohl für seine umfassende, konstruktive und zielführende Betreuung als auch für seine ständige Erreichbarkeit.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Dr. med. Amir Golsari, der mich zuverlässig, kompetent und mit kontinuierlicher Hilfsbereitschaft unterstützt hat. Vielen Dank für die wertvollen Anregungen und Diskussionen sowie für die aufgebrachte Geduld.

Auch allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich für die gute Atmosphäre, den fachlichen Input und die hilfsbereite Stimmung danken.

Ich danke meiner ganzen Familie und allen Freunden, die an meiner Seite standen und immer wieder ermutigende Worte gefunden haben. Besonderer Dank gebührt meinem Bruder für die zahlreichen, nützlichen Hinweise und meinen Eltern für die moralische Unterstützung und den anhaltenden, liebevollen Zuspruch.

10 Lebenslauf

11 Eidesstattliche Erklärung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: