

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

Häufigkeit und Verteilung mikroangiopathischer Veränderungen im
Gehirn bei Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt und ihre
Bedeutung für die akute Infarktläsion

Dissertation

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

vorgelegt von:

Barbara Wilhelmine Althaus
aus Leinefelde

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 02.07.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. med. Uta Hanning

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Definition und Bedeutung des Schlaganfalls.....	1
1.2. Ätiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	1
1.3. Hirninfarkttypen.....	3
1.4. Leukoaraiosis – Definition.....	4
1.5. Leukoaraiosis – Verteilungsmuster.....	4
1.6. Leukoaraiosis – Pathophysiologie.....	5
1.7. Leukoaraiosis – Klinische Bedeutung.....	6
1.8. Arbeitshypothesen und Fragestellung.....	9
2. Material und Methoden.....	10
2.1. Stichprobe.....	10
2.2. Erstellung der Leukoaraiosis-Distribution-Map.....	11
2.2.1. Segmentierung der Leukoaraiosis-Läsionen.....	11
2.2.2. Quantifizierung der FLAIR-Läsionen.....	12
2.2.3. Registrierung der FLAIR-Läsionen in den Normalraum.....	13
2.3. Segmentierung und Quantifizierung der akuten DWI-Läsionen.....	13
2.4. Visuelle Beurteilung der Leukoaraiosis.....	13
2.5. Visuelle Beurteilung lakunärer Infarkte.....	14
2.6. Statistische Auswertung.....	14
3. Ergebnisse.....	16
3.1. Beschreibung der Stichprobe.....	16
3.2. Beschreibung der Leukoaraiosis.....	17
3.2.1. Quantitative Auswertung.....	17
3.2.2. Visuelle Auswertung.....	18
3.3. Korrelationsanalysen.....	21
3.3.1. Korrelation zwischen Leukoaraiosis und Fazekas-Skala.....	21

3.3.2. Korrelation zwischen Alter und Leukoaraiosis	22
3.3.3. Korrelation zwischen Fazekas-Skala und Schlaganfallvolumen	23
3.3.4. Korrelation zwischen Leukoaraiosisvolumen und Schlaganfallvolumen	24
3.3.5. Korrelation zwischen Alter und Schlaganfallvolumen.....	25
3.3.6. Korrelation zwischen Alter und NIHSS.....	25
3.3.7. Korrelation zwischen akutem Schlaganfallvolumen und NIHSS	26
3.3.8. Korrelation zwischen Leukoaraiosis und NIHSS.....	26
3.4. Lineare Regression – Prädiktoren von Infarktläsion und NIHSS.....	27
3.4.1. Einfluss von Alter und Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion	27
3.4.2. Einfluss von Alter, Leukoaraiosis und akutem Schlaganfallvolumen auf den NIHSS.....	27
3.4.3. Einfluss von Alter und Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion territorialer Infarkte.....	27
3.4.4. Einfluss von Alter, Leukoaraiosis und akutem Schlaganfallvolumen auf den NIHSS bei territorialen Infarkten	28
3.5. Gruppenvergleich.....	28
3.5.1. Vergleich von Alter, Schlaganfallvolumen und NIHSS.....	28
3.5.2. Vergleich lakunärer versus nicht lakunärer Infarkte	29
4. Diskussion	30
4.1. Leukoaraiosis und ischämischer Hirninfarkt	31
4.1.1. Einfluss der Leukoaraiosis auf die Größe der akuten Infarktläsion	31
4.1.2. Einfluss der Leukoaraiosis auf die Schwere der klinischen Symptomatik	33
4.2. Stärken und Grenzen der Arbeit.....	35
4.3. Fazit und Perspektiven.....	35
5. Zusammenfassung	37
6. Abkürzungsverzeichnis	39

7. Literaturverzeichnis	41
8. Danksagung	49
9. Curriculum Vitae	50
10. Eidesstattliche Versicherung	51

1. Einleitung

1.1. Definition und Bedeutung des Schlaganfalls

Der Schlaganfall bezeichnet eine umschriebene zerebrale Durchblutungsstörung und ist klinisch definiert als plötzlicher Beginn einer fokal-neurologischen Ausfallsymptomatik (Hankey 2017, Gleixner et al. 2017).

Man unterscheidet eine hämorrhagische von einer ischämischen Form, wobei letztere mit einem Anteil von 80 - 85 Prozent die weitaus häufigere Variante darstellt. Unter den 15 - 20 Prozent Blutungen werden sowohl intrazerebrale als auch Subarachnoidalblutungen subsummiert (Ringleb et al. 2016).

Als zweithäufigste Todesursache weltweit und, nach Myokardinfarkten sowie Tumoren, dritthäufigste Todesursache in Deutschland ist der Schlaganfall von enormer gesellschaftlicher Bedeutung (Mattle und Mumenthaler 2013; Pross et al. 2018). Die jährliche Inzidenz wird in Deutschland, je nach Altersgruppe, auf insgesamt 150.000 - 250.000 Schlaganfälle geschätzt, weltweit auf annähernd 20 Millionen (Gleixner et al. 2017).

Aus gesundheitsökonomischer Sicht gehört der Hirninfarkt, als führende Ursache anhaltender Invalidität, zu den kostenintensivsten Krankheitsgruppen der westlichen Industrieländer. Nur ungefähr ein Drittel der Überlebenden erreicht im Verlauf eine komplette Genesung, ein weiteres Drittel ist zwar in ihrer Selbstständigkeit erhalten, durch persistierende Symptome, wie etwa Lähmungen, aber nicht mehr berufsfähig und in ihrem Alltag stark eingeschränkt. Das verbleibende Drittel unterliegt permanenter gänzlicher oder zumindest partieller Pflegebedürftigkeit (Ringleb et al. 2016).

Bis zum Jahr 2050 wird, aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung, mit einer Zunahme der Inzidenz um bis zu 50 Prozent gerechnet (Gleixner et al. 2017).

1.2. Ätiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Die Ursachen des Schlaganfalls können anhand der TOAST-Klassifikation (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) differenziert werden. Innerhalb dieser werden fünf Kategorien unterschieden. Dazu gehören:

(1) Makroangiopathie, (2) Kardioembolien, (3) Mikroangiopathie, (4) andere/seltene Ursachen sowie (5) ungeklärte Ursachen (Adams et al. 1993).

Unter den Makroangiopathien werden arteriosklerotische Veränderungen der großen hirnversorgenden Gefäße zusammengefasst. Durch Risikofaktoren wie etwa arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Tabakkonsum, Adipositas, Alter, Geschlecht sowie eine positive Familien- und Eigenanamnese begünstigt, kommt es durch die Entstehung mikroskopisch kleinster Läsionen der Intima und der Ansammlung von lipidhaltigen Schaumzellen zu einer zunehmenden Intimaverdickung mit der Ausbildung fibrinöser Plaques. Diese können im Verlauf verkalken, exulzerieren sowie nekrotisieren und so zu arterio-arteriellen Embolien, Thrombosen, Stenosen sowie kompletten Gefäßokklusionen führen (Mattle und Mumenthaler 2013, Wong et al. 2016).

Bedingt durch strömungsmechanische Faktoren sind es insbesondere Gefäßverzweigungen und Gefäßkrümmungen, die als Prädilektionsstellen für die Entwicklung etwaiger Stenosen gelten (Mattle und Mumenthaler 2013, Ringleb et al. 2016). Im extrakraniellen Stromgebiet betrifft dies vor allem die Arteria carotis interna mit dem Sinus caroticus sowie die Arteria vertebralis, intrakraniell die Arteria cerebri media sowie die Anfangssegmente der Arteria cerebri posterior (Mattle und Mumenthaler 2013, Gleixner et al. 2017). Insgesamt sind rund 90 Prozent der Stenosen im vorderen, rund 10 Prozent im hinteren Stromgebiet zu verzeichnen (Gleixner et al. 2017).

Um einen Schlaganfall als kardioembolisch zu klassifizieren, müssen nicht nur andere Infarktursachen ausgeschlossen, sondern darüber hinaus mögliche kardiogene Emboliequellen nachgewiesen werden (Adams et al. 1993). Typische Herzerkrankungen, die das Risiko an einem Hirninfarkt zu erkranken erhöhen, sind unter anderem: strukturelle Herzerkrankungen (z.B. dilatative Kardiomyopathie), Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern/-flattern), Klappenvitien (z.B. Mitralklappenstenose), Infektionen (z.B. bakterielle Endokarditis), Myokardinfarkte, künstliche Herzklappen sowie Anomalien des Vorhofseptums im Sinne paradoxer Embolien (Mattle und Mumenthaler 2013, Gleixner et al. 2017).

Die Mikroangiopathie stellt, neben der Makroangiopathie und der Kardioembolie, eine der häufigsten Ursachen ischämischer Schlaganfälle dar (Grau et al. 2010). Sie zeichnet sich durch arteriosklerotische Veränderungen der kleinen Hirngefäße, vor allem der langen Mark- und Endarterien, aus (Masuhr et al. 2013). Zusätzlich zu anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ist es primär der chronische arterielle Hypertonus, der zu einer zunehmenden Fibro- und Lipohyalinisierung sowie einer fibrinoiden Nekrotisierung der Gefäßwände führt. Zerebrale Ischämien und lakunäre Infarkte, aufgrund progredienter Stenosierung der Gefäßlumen bis hin zur vollständigen Obstruktion, sind die Folge (Masuhr et al. 2013, Pantoni 2002).

Die vierte Kategorie der TOAST-Klassifikation beinhaltet jene Schlaganfälle, denen seltene Ursachen, wie etwa Dissektionen hirnversorgender Arterien, Hyperkoagulopathien, hämatologische Erkrankungen sowie nicht-arteriosklerotische Vasopathien, zugrunde liegen (Adams et al. 1993).

Die Kategorie der unklaren Ätiologie umfasst zum einen Patienten, bei denen eine Schlaganfallursache nicht eindeutig eruiert werden konnte, zum anderen Betroffene mit mehr als einem möglichen koexistierenden Auslöser (Adams et al. 1993).

1.3. Hirninfarkttypen

Je nach Infarktmuster und Größe des betroffenen Gefäßes lassen sich drei Typen von Hirninfarkten unterscheiden. Darunter fallen Territorial-, Grenzzonen-/Endstrom- sowie lakunäre Infarkte. Während Erstere primär makroangiopathisch bedingt sind, entstehen lakunäre Infarkte vor allem durch mikroangiopathische Prozesse (Mattle und Mumenthaler 2011, Ringleb et al. 2016).

Territorialinfarkte treten häufig keilförmig in Erscheinung. Sie sind definiert als Hirninfarkte, die dem Versorgungsgebiet („Territorium“) großer zerebraler Arterien oder ihrer Äste entsprechen. In der Mehrzahl der Fälle ist eine kardiogene oder arterio-arterielle Embolie als Ursache zu finden, seltener eine lokale Thrombose (Ringleb et al. 2016).

Grenzzonen- bzw. Endstrominfarkte sind hämodynamisch bedingte Schlaganfälle. Hervorgerufen durch eine poststenotische Minderperfusion kommt es bei Grenzzoneninfarkten (auch „Wasserscheideninfarkte“ genannt) zur Ischämie in dem Versorgungsgebiet zwischen zwei oder mehreren großen zerebralen Arterien,

wohingegen bei Endstrominfarkten die Endstrombahn einer Arterie betroffen ist („Ischämie der letzten Wiese“) (Mattle und Mumenthaler 2011, Ringleb et al. 2016). Infarkte mit einem Durchmesser von weniger als 15 mm werden als lakunär bezeichnet. Sie imponieren häufig multipel und sind bevorzugt subkortikal, im Bereich des Hirnstamms, der Basalganglien sowie des Thalamus zu finden (Mattle und Mumenthaler 2011).

1.4. Leukoaraiosis – Definition

Leukoaraiosis (Syn.: WML = white matter lesions, WMH = white matter hyperintensities) ist in erster Linie ein deskriptiver Begriff, der in der Bildgebung Verwendung findet, um Abnormitäten in der weißen Hirnsubstanz zu beschreiben (O’Sullivan 2008). Sie stellt sich als multifokale bzw. diffuse periventrikuläre und/oder subkortikale Läsion unterschiedlichster Größe dar. Je nach verwendetem Bildgebungsverfahren imponiert diese als hyperintenses oder hypodenses, meist bilateral symmetrisches, Areal (Marek et al. 2018, Wiszniewska et al. 2000). Das Erscheinungsbild reicht von kleinen punktförmigen bis hin zu großen konfluierenden Läsionen (Fernando et al. 2006).

1.5. Leukoaraiosis – Verteilungsmuster

White matter lesions werden anhand ihrer Lokalisation in zwei große Gruppen unterteilt: zum einen in „periventricular white matter hyperintensities“ (PVWMH), zum anderen in „deep white matter hyperintensities“ (DWMH). Während die periventrikulären Formen der Leukoaraiosis direkt an die zerebralen Ventrikel grenzen, sind „deep white matter hyperintensities“ subkortikal und tiefer gelegene fleckförmige Bereiche der weißen Hirnsubstanz ohne direkten Kontakt zu den Ventrikeln (DeCarli et al. 2005).

Es wird angenommen, dass, neben der absoluten Leukoaraiosislast, der anatomischen Verteilung dieser Läsionen im Gehirn eine wichtige Rolle zukommt. Kognitive Beeinträchtigungen zum Beispiel werden primär mit periventrikulären Läsionen assoziiert (de Groot et al. 2001, Silbert et al. 2009), wohingegen das Auftreten von Depressionen eher den subkortikalen Läsionen zugesprochen wird (de Leeuw et al. 2001).

Vergleicht man das Leukoaraiosis-Verteilungsmuster von Schlaganfallpatienten mit denen Gesunder, sind, nach einer Studie von Wen und Sachdev, Patienten mit Schlaganfall in nahezu allen Hirnregionen, mit Ausnahme des Okzipitallappens, stärker betroffen. Während in der periventrikulären Region beide Gruppen deutliche white matter lesions zeigten, konnten die größten Unterschiede im Bereich des Frontal-, Parietal- sowie des Temporallappens auffindig gemacht werden. In den frontotemporalen Regionen wiesen von Hirninfarkt Betroffene ein durchschnittliches Leukoaraiosisvolumen auf, das mehr als 3,5-mal und in den parietalen Regionen mehr als 2,4-mal so hoch war wie in der gesunden Kontrollgruppe. Unterschiede in der Beeinträchtigung der „deep white matter lesions“ im Vergleich zu den periventrikulären Läsionen in der Patientengruppe könnten als Hinweis darauf verstanden werden, dass der Entstehung periventrikulärer und subkortikaler/tiefer Läsionen unterschiedliche Pathophysiologien zugrunde liegen (Wen und Sachdev 2004).

1.6. Leukoaraiosis – Pathophysiologie

Gleichwohl die Pathophysiologie ihrer Entstehung noch weitestgehend ungeklärt ist, wird ein starker Zusammenhang mit zerebraler Mikroangiopathie sowie vaskulären Risikofaktoren vermutet (Pantoni 2010). Hierbei spielen, neben Diabetes mellitus, Adipositas, Tabakkonsum, Hyperlipidämie und Hyperhomocysteinämie, vor allem die arterielle Hypertonie sowie das Alter, mit verstärktem Auftreten der Läsionen nach dem 60. Lebensjahr und der Tendenz zu schwereren Ausprägungsformen beim weiblichen Geschlecht eine wichtige Rolle (Kuller et al. 2004, de Leeuw et al. 2002, Marek et al. 2018, Pantoni 2010).

Nach wie vor stellt die zerebrale Ischämie einen wichtigen Grundpfeiler ihrer Entstehung dar. Es existiert die fundierte Annahme, dass degenerative Veränderungen der kleinen Hirngefäße, wie etwa arteriosklerotische, und die damit verbundene chronische zerebrale Hypoperfusion eine zentrale Rolle in der Genese spielen (Fernando et al. 2006, Pantoni und Garcia 1997). Darüber hinaus weisen Studien darauf hin, dass hämodynamische Veränderungen als Folge dieser Mikroangiopathie, insbesondere Beeinträchtigungen in der Autoregulation zerebraler Blutgefäße, mitverantwortlich sein könnten (Pantoni und Garcia 1997, Pantoni 2010).

Einen weiteren Erklärungsansatz bildet die These einer Funktionsstörung im Bereich der Blut-Hirn-Schranke. Demnach führt die durch endotheliale Dysfunktion hervorgerufene erhöhte Permeabilität dieser zu einem vermehrten Übertritt von Plasmaproteinen in das Hirngewebe und somit zu einem toxischen Effekt auf die Nervenzellen (Marek et al. 2018).

Zudem werden verschiedene genetische Komponenten als Einflussfaktoren diskutiert. Besonderes Interesse gilt hier dem Renin-Angiotensin-System (Schmidt et al. 2002), den Apolipoprotein-Komplexen (Schmidt et al. 1997) sowie den Paraoxonase-Polymorphismen (Schmidt et al. 2000).

1.7. Leukoaraiosis – Klinische Bedeutung

Erstmals von Hachinski vor über 30 Jahren beschrieben, hat die Leukoaraiosisforschung bis heute nicht an Bedeutung verloren, vor allem in Bezug auf ihre klinische Relevanz und ihre zugrunde liegende Pathophysiologie (Marek et al. 2018).

Leukoaraiosis findet sich sowohl bei gesunden Älteren als auch bei Schlaganfallpatienten, wobei das Ausmaß der Läsionen bei Patienten mit ischämischem Infarkt deutlich ausgeprägter zu sein scheint (Smith 2010). Diverse Studien weisen darauf hin, dass ihre ausgeprägte Präsenz nicht nur das Schlaganfallrisiko erhöht, sondern auch den Verlauf nach Hirninfarkt beeinflusst. So konnte in der Framingham Offspring Study gezeigt werden, dass Probanden mit schweren white matter lesions ein mehr als doppelt so hohes Risiko haben an einem Schlaganfall zu erkranken (HR: 2,28; 95 % CI: 1,02 - 5,13; $p < 0,001$). Auch unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren bleibt ein erhöhtes Risiko bestehen (DeBette et al. 2010). Andere Studien, wie etwa Bokura et al. 2006, Buyck et al. 2009, Kuller et al. 2004 und Vermeer et al. 2003, kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Zudem konnte bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall ein negativer Einfluss der Leukoaraiosis auf das akute Infarktvolumen sowie dessen Ausdehnung gezeigt werden. Patienten mit einem VSS (van Swieten Score) ≥ 2 (d.h. einer deutlichen Leukoaraiosis) haben, nach Henninger et al., verglichen mit Personen ohne oder nur moderater Leukoaraiosis, ein signifikant größeres Infarktwachstum sowie ein größeres endgültiges Läsionsvolumen (Henninger et al. 2013).

Darüber hinaus scheinen Patienten mit white matter lesions auch klinisch stärker betroffen. Sie weisen nicht nur einen höheren NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) bei gleicher Infarktgröße auf (Helenius und Henninger 2015), sondern zeigen auch im Verlauf ein schlechteres Outcome. Zu verzeichnen sind vor allem ein höherer Grad an langfristiger körperlicher Behinderung (Arsava et al. 2009, Henninger et al. 2012, Kissela et al. 2009, Leonards et al. 2012, Liou et al. 2010, Ryu et al. 2017) sowie eine erhöhte Mortalität nach Infarkt (Bokura et al. 2006). Ursächlich hierfür, so die Annahme, könnten die durch Leukoaraiosis eingeschränkten Kompensationsmechanismen des Gehirns auf zerebrale Schädigungen sein (Grefkes und Fink 2014).

Die Entwicklung von kognitiven Dysfunktionen und dementiellen Syndromen spielt ebenfalls eine nicht unerhebliche Rolle. Eine 4-Jahres-Follow-up-Studie demonstrierte, dass Schlaganfallpatienten mit ausgeprägter koexistierender Leukoaraiosis hierfür ein 7-fach höheres Risiko besitzen als jene ohne (OR: 7,7; 95 % CI: 2,1 - 28,6; $p < 0,005$) (Defouil et al. 2009). Dazu im Einklang stehen die Ergebnisse von Kumeral et al. 2015.

Andere Studien machen darauf aufmerksam, dass Betroffene, aufgrund erhöhter Hirnblutungsgefahr nach Thrombolyse, zudem in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls benachteiligt sein könnten (Kongbunkiat et al. 2017).

In der Sekundärprophylaxe mit Antikoagulantien ist zusätzlich erhöhte Achtsamkeit geboten, da white matter lesions im Verdacht stehen, als unabhängiger Risikofaktor, die Gefahr einer zerebralen Blutung als Therapienebenwirkung zu verstärken (OR: 2,7; 95 % CI: 1,4 - 5,3) (Gorter 1999, Smith et al. 2002).

Die Wahrscheinlichkeit nach einem Primärereignis an einem rezidivierenden Hirninfarkt zu erkranken, scheint ebenfalls mit dem Ausmaß der vorbestehenden Leukoaraiosislast zu steigen (Fu et al. 2005, Gerdes et al. 2006, Kim et al. 2014). Aber nicht nur bei von Hirninfarkt Betroffenen ist die Leukoaraiosis klinisch bedeutsam. Auch unabhängig von einer vorbestehenden Schlaganfallanamnese soll ihr Vorhandensein sowohl zunehmende körperliche Behinderungen wie etwa Gang- und Gleichgewichtsstörungen als auch kognitive Dysfunktionen, Demenzen, Blasenfunktionsstörungen sowie das Auftreten von Depressionen begünstigen

(Debette und Markus 2010, Gouw et al. 2006, Godin et al. 2008, Poggesi et al. 2008).

Eine zusammenfassende Darstellung der Ursachen und Folgen der Leukoaraiosis zeigt Abbildung (Abb.) 1.

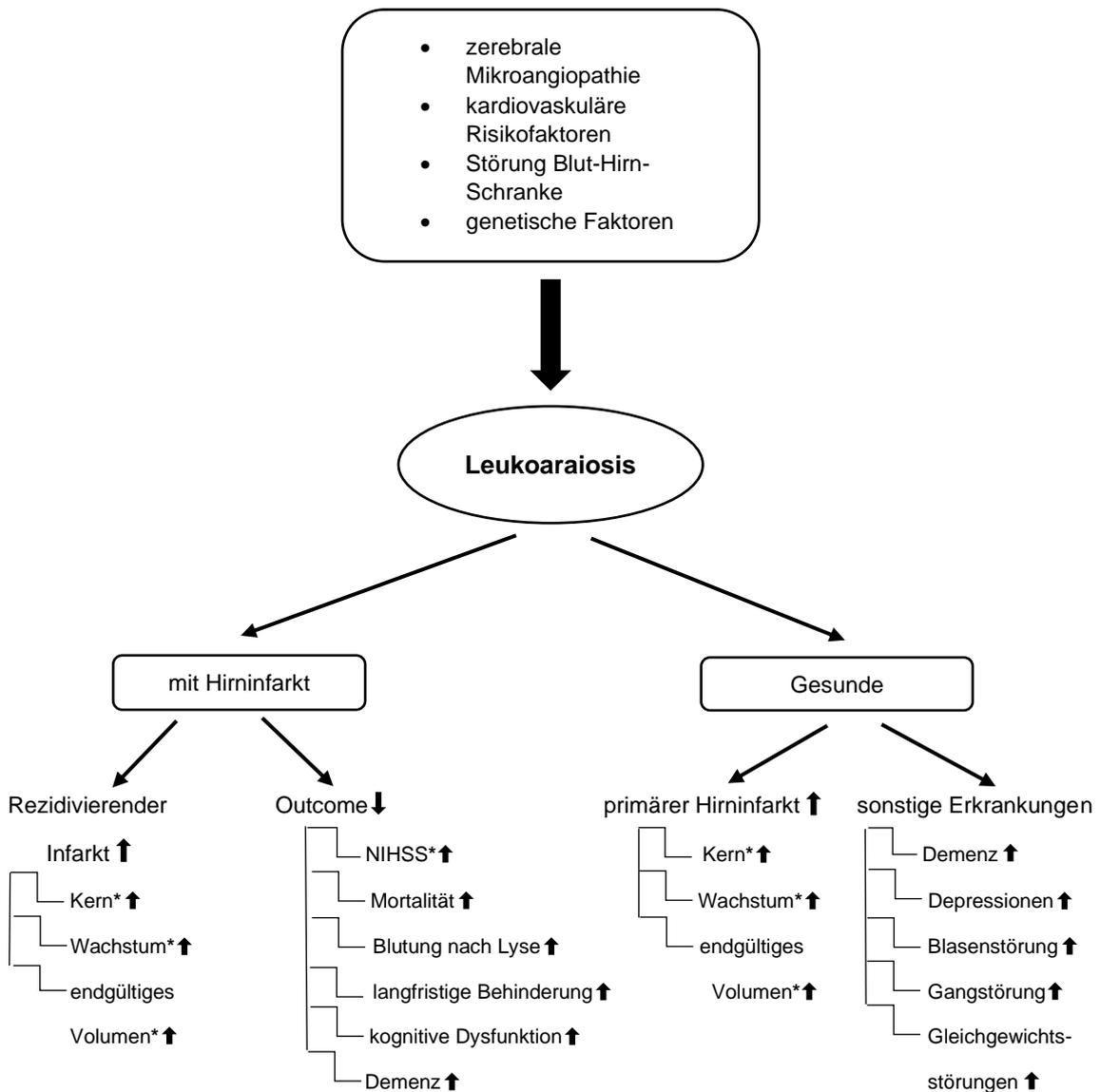


Abb. 1: Ursachen und Folgen der Leukoaraiosis bei Schlaganfallpatienten und Gesunden
*unsichere Datenlage

1.8. Arbeitshypothesen und Fragestellung

Leukoaraiosis ist ein häufiger Befund in der zerebralen Bildgebung älterer Menschen, wobei ihr Auftreten bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt deutlich häufiger und ausgeprägter zu sein scheint (Smith 2010).

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Bedeutung des Schweregrades der Leukoaraiosis bezüglich ihres Einflusses auf die Größe der akuten Infarktläsion und die Schwere der klinischen Symptomatik bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht werden.

Hierfür wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1:

Ausgeprägtere Formen der Leukoaraiosis sind mit größeren akuten Schlaganfallläsionen assoziiert.

Hypothese 2:

Ausgeprägtere Formen der Leukoaraiosis gehen mit einer schwereren klinischen Symptomatik einher.

2. Material und Methoden

2.1. Stichprobe

Dem für diese Arbeit verwendeten Datensatz liegt die sogenannte PRE-FLAIR-Studie zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische Studie, die bildmorphologische und klinische Daten von Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt untersuchte. Sie ging der Frage nach, inwieweit ein Mismatch in der DWI-FLAIR-Bildgebung genutzt werden kann, um jene Patienten dieser Kohorte zu identifizieren, die innerhalb des empfohlenen Thrombolyse-Zeitfensters liegen (DWI = diffusion-weighted imaging, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery). Eine Übersicht zum Studienprofil findet sich in der Abb. 2. Für detailliertere Informationen siehe Thomalla et al. 2011.

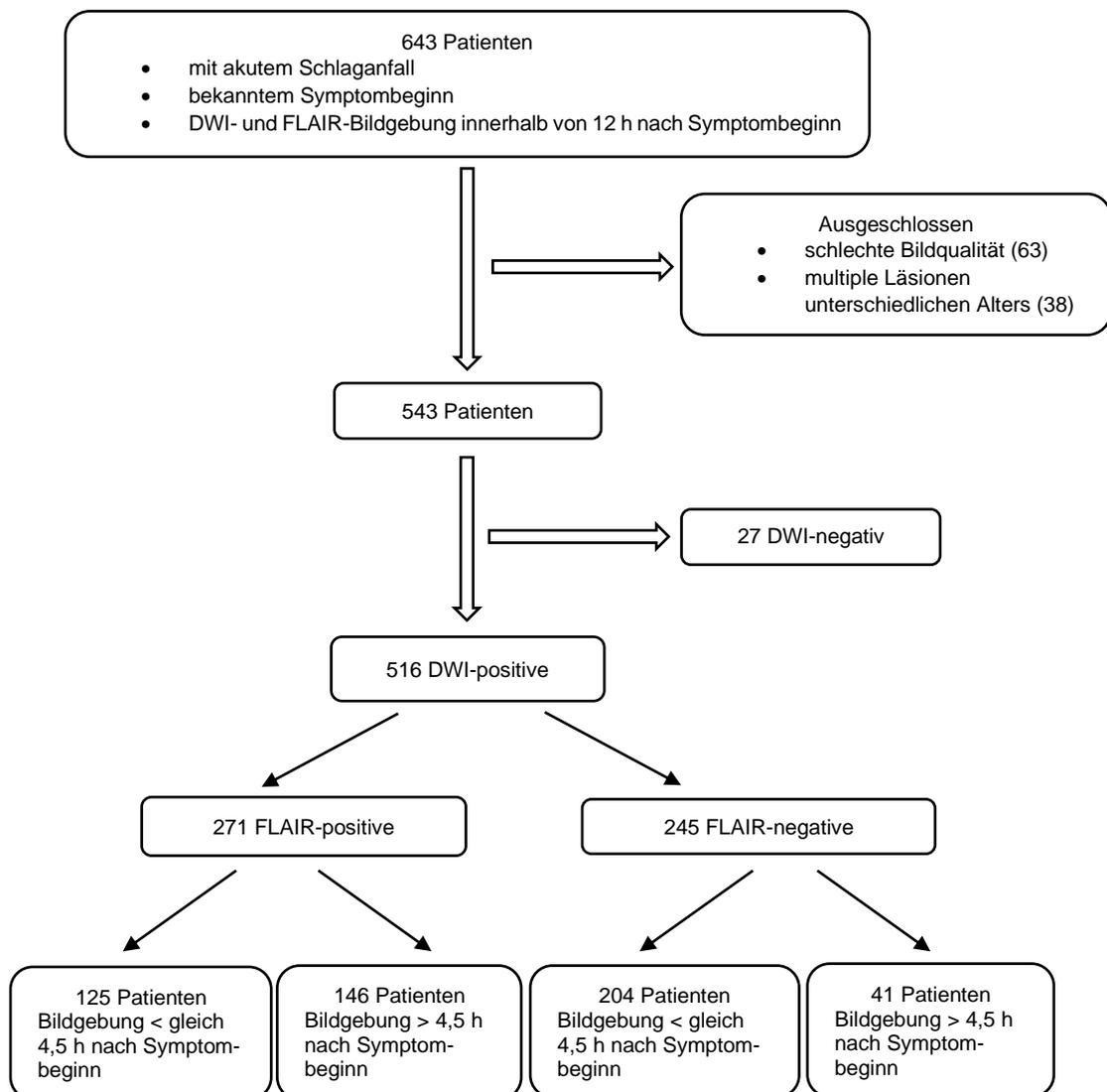


Abb. 2: PRE-FLAIR-Studienprofil (Thomalla et al. 2011)

Insgesamt wurden 193 von 318 Patienten der Universitätskliniken Hamburg, Berlin, Erlangen sowie Los Angeles in die vorliegende Beobachtungsstudie eingeschlossen und retrospektiv analysiert.

Zum Ausschluss führten:

- uneindeutige Abgrenzbarkeit von Leukoaraiosis und Infarkt durch
 - a) in der FLAIR-Sequenz bereits deutlich demaskierte akute Hirninfarkte
 - b) in der FLAIR-Sequenz vorbestehende Läsionen unklaren Alters
- unzureichende Bildqualität
- Unvollständigkeit des Datensatzes

2.2. Erstellung der Leukoaraiosis-Distribution-Map

2.2.1. Segmentierung der Leukoaraiosis-Läsionen

Die Segmentierung der Leukoaraiosisläsionen erfolgte mithilfe des Softwaresystems „**Analysis Tool for Neuro Imaging Data**“ Version 1, kurz AnToNla. Es ist ein am Institut für Computational Neuroscience des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf entwickeltes Programm zur Visualisierung und quantitativen Analyse von MRT-Bilddatensätzen (Forkert et al. 2009). Für weitere Details siehe „ANTONIA Perfusion and Stroke: A Software Tool for the Multi-purpose Analysis of MR Perfusion-weighted Datasets and Quantitative Ischemic Stroke Assessment“ (Forkert et al. 2014).

Um insbesondere die periventrikulären Läsionen vom Liquor cerebrospinalis abzugrenzen, wurde für die Segmentierung die FLAIR-Sequenz der Bilddaten genutzt. Nach Auswahl dieser wurde in einem ersten Schritt zur genauen Beurteilung der Leukoaraiosis eine optimale Fensterung eingestellt (Abb. 3). Die Segmentierung erfolgte schichtweise. Unter Aussparung der kortikalen Läsionen wurde nun in jeder einzelnen Schicht der Bereich um die Leukoaraiosis umfahren (Abb. 4a) und markiert (Abb. 4b). Anschließend erfolgte die Segmentierung der Läsionen innerhalb der markierten Areale. Hierfür wurde, unter visueller Kontrolle, ein gemeinsamer Schwellenwert für alle Schichten festgelegt und so die Leukoaraiosis segmentiert (Abb. 4c). Bei der Einstellung des gemeinsamen Schwellenwertes

wurde jener gewählt, der die Leukoaraiosis aller Schichten möglichst genau erfasste. Durch dieses semiautomatische Verfahren unter- oder überschätzte Läsionen sowie fälschlicherweise mitsegmentierte Hirnstrukturen wurden nachträglich in einem letzten Schritt manuell markiert bzw. entfernt.

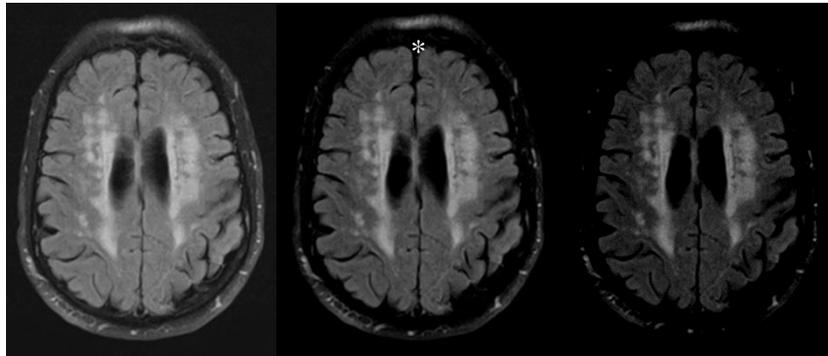


Abb. 3: Fensterung der FLAIR-Bilder zur Beurteilung der Leukoaraiosis; *optimale mittlere Fensterung

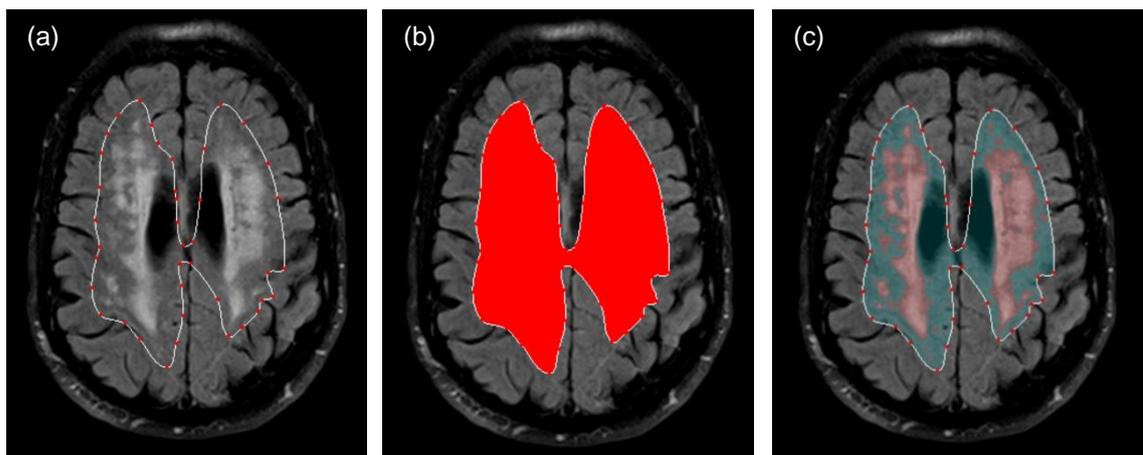


Abb. 4: Arbeitsschritte zur Segmentierung der Leukoaraiosis; (a) Eingrenzung des von Leukoaraiosis betroffenen Areals; (b) Markierung des von Leukoaraiosis betroffenen Areals, (c) Segmentierung der Leukoaraiosis innerhalb des markierten Areals

2.2.2. Quantifizierung der FLAIR-Läsionen

Nach erfolgreicher Segmentierung der Leukoaraiosisläsionen konnte das Volumen dieser mithilfe von AnToNIa automatisch bestimmt werden. Die Berechnung erfolgte in ml.

2.2.3. Registrierung der FLAIR-Läsionen in den Normalraum

Nach der Segmentierung der Leukoaraiosisläsionen wurde mithilfe des Softwarepaketes FSL (Jenkinson et al. 2012, Smith et al. 2004, Woolrich et al. 2009) eine anatomische Karte erstellt, welche die Verteilung der Läsionen aller Patienten illustriert (Abb. 5). Hierfür wurden zuerst die individuellen FLAIR-Daten und im Anschluss die einzelnen Läsionsmasken mittels einer linearen und nicht-linearen Registrierung auf eine gemeinsame Vorlage im anatomischen Referenzraum (MNI152) registriert und zur Visualisierung aufsummiert.

2.3. Segmentierung und Quantifizierung der akuten DWI-Läsionen

Die Segmentierung und Quantifizierung der akuten Schlaganfallläsionen erfolgte analog zu der Segmentierung der Leukoaraiosis. Allerdings wurden hier anstatt der FLAIR- die DWI-Sequenzen des Bilddatensatzes genutzt.

2.4. Visuelle Beurteilung der Leukoaraiosis

Die visuelle Beurteilung des Schweregrades der Leukoaraiosis erfolgte mittels der häufig verwendeten Fazekas-Skala. Innerhalb dieser werden, anhand der anatomischen Verteilung, zwei große Gruppen unterschieden: periventrikuläre Läsionen und subkortikale/tiefe Läsionen. Jeder dieser beiden Gruppen können Punkte im Wert von 0 bis 3 zugeordnet werden, wobei ein höherer Wert für ein stärkeres Ausmaß an Leukoaraiosis spricht (Fazekas et al. 1987).

Im Detail bedeutet dies für periventrikuläre Läsionen:

- 0 = keine Läsionen
- 1 = dünne stift- oder kappenförmige Läsionen
- 2 = „Halo“ um die Ventrikel
- 3 = große konfluierende irreguläre Läsionen mit Ausdehnung in das tiefe Marklager

Für subkortikale/tiefe Läsionen ergeben sich folgende Bewertungen:

- 0 = keine Läsionen
- 1 = punktförmige Läsionen
- 2 = beginnend konfluierende Läsionen
- 3 = große konfluierende Läsionen (Fazekas et al. 1987)

Für jeden Patienten wurden die in FLAIR-Sequenz angefertigten MRT-Bilder schichtweise gesichtet und nach oben genannten Kriterien der Fazekas-Score bestimmt. Anschließend wurde der Summenwert ermittelt.

Zusätzlich erfolgte die Kategorisierung eines jeden Patienten in schwere (Punktwert ≥ 2 in mindestens einer der beiden Untergruppen) oder leichte Leukoaraiosis (Punktwert < 2 in jeder Untergruppe).

2.5. Visuelle Beurteilung lakunärer Infarkte

Die Einteilung der Schlaganfälle in lakunäre bzw. nicht-lakunäre Hirninfarkte erfolgte visuell anhand der DWI-Bildgebung. Lakunäre Infarkte waren hierbei definiert als subkortikale Hyperintensitäten runder, ovaler oder länglicher Form im Bereich der Basalganglien, der Pons, des Hirnstamms oder der weißen Hirnsubstanz mit einem maximalen Durchmesser von 15 mm (Wardlaw et al. 2013a, Wardlaw et al. 2013b).

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM (International Business Machines Corporation) SPSS Statistics Version 22.0 (Armonk, New York, USA).

Eine analytische Testung auf Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Testes durchgeführt.

Die deskriptive Statistik umfasste, neben grafischen Darstellungen und Häufigkeiten, die Bestimmung der Lage- sowie Streumaße. Entsprechend der jeweiligen Skalierung beinhaltete dies bei metrischen Daten die Angabe von Mittelwert, Median, Interquartilsabstand (IQR = Interquartile Range) und Standardabweichung, bei ordinalen Daten Median und IQR sowie bei nominalen Daten die Ermittlung des Modalwertes.

Für die explorative Datenauswertung wurden sowohl Korrelationsanalysen als auch Regressionsmodelle verwendet.

Die Korrelationsanalysen erfolgten zum einen grafisch unter Zuhilfenahme von Streudiagrammen, zum anderen analytisch. Die Auswahl des jeweiligen

analytischen Verfahrens richtete sich hierbei immer nach jener Variable, die niedriger skaliert war. Demnach wurde bei ordinal skalierten Werten auf die nichtparametrische Testung nach Spearman-Rho zurückgegriffen. Die Korrelation nach Pearson kam bei metrischen Variablen zur Anwendung.

Um den Einfluss verschiedener Variablen auf die akute Infarktläsion und den NIHSS zu untersuchen, wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Als Regressionsmodell fungierte die einfache lineare Regression.

Um innerhalb der Stichprobe signifikante Unterschiede bezüglich des Schlaganfallvolumens, des NIHSS sowie des Alters in Abhängigkeit des Leukoaraiosis-schweregrades zu ermitteln, wurden Gruppenvergleiche durchgeführt. Hierfür wurde das Patientenkollektiv anhand des Medians des Leukoaraiosisvolumens in zwei Gruppen unterteilt. Nach Testung auf Homoskedastizität mithilfe des Levene-Testes wurde bei vorliegender Varianzheterogenität der Welch-Test durchgeführt. Bei nachgewiesener Varianzhomogenität kam der T-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung.

Unterschiede in der Ätiologie der Hirninfarkte (lakunär versus nicht-lakunär) beider Gruppen wurden mithilfe des Exakten Testes nach Fischer eruiert.

Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Stichprobe

Das Kollektiv umfasste insgesamt 193 Patienten. Hiervon waren 44 % (85) weiblichen sowie 56 % (108) männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter lag bei 66,4 (\pm 16,0) Jahren.

Bei 98 Patienten war der Schlaganfall in der linken, bei 88 Betroffenen in der rechten Hirnhälfte lokalisiert. Bei 7 Patienten lag ein beidseitiger Infarkt vor. Das mittlere DWI-Läsionsvolumen betrug 21,33 ml (\pm 36,99). Der mediane NIHSS lag bei 7.

Nach TOAST-Kriterien differenziert, erlitten 56 Patienten einen Hirninfarkt makroangiopathischer, 78 Patienten kardioembolischer und 12 Patienten mikroangiopathischer Genese. Bei 15 Patienten kamen seltene Ursachen zum Tragen, bei 32 Betroffenen blieb die Ätiologie unklar.

Eine Übersicht aller Lage- und Streumaße der klinischen sowie demografischen Daten findet sich in Tabelle (Tab.) 1.

Tab. 1: Übersicht klinische und demografische Daten

Geschlecht, weiblich, n (%)	85 (44 %)	
Alter (a), M (SD), Median (IQR)	66,4 (\pm 16,0)	68,0 (58,0-78,5)
Schlaganfallseite links, n (%)	98 (50,78 %)	
Schlaganfallseite rechts, n (%)	88 (45,60 %)	
Schlaganfallseite beidseits, n (%)	7 (3,63 %)	
DWI-Volumen (ml), M (SD), Median (IQR)	21,33 (\pm 36,99)	6,20 (1,9-20,9)
NIHSS, Median (IQR)	7 (4-13)	
<i>Ätiologie (TOAST-Klassifikation):</i>		
Makroangiopathie, n (%)	56 (29,02 %)	
Kardioembolie, n (%)	78 (40,41 %)	
Mikroangiopathie n (%)	12 (6,22 %)	
Seltene Ursachen n (%)	15 (7,77 %)	
Unklare Ätiologie n (%)	32 (16,58 %)	

DWI = diffusion-weighted imaging, IQR = Interquartilbereich, M = Mittelwert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, n = absolute Anzahl, SD = Standardabweichung, TOAST = Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

Der Shapiro-Wilk-Test ergab keine Normalverteilung der Daten. Dennoch kann diese, aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes, bei einer Stichprobengröße von 193 Patienten als gegeben vorausgesetzt werden.

3.2. Beschreibung der Leukoaraiosis

Die Abbildung 5 zeigt in einer Heat Map eine Verteilungskarte der segmentierten Leukoaraiosis für die gesamte Kohorte der Patienten projiziert auf ein Gehirn-temple im MNI-Raum.

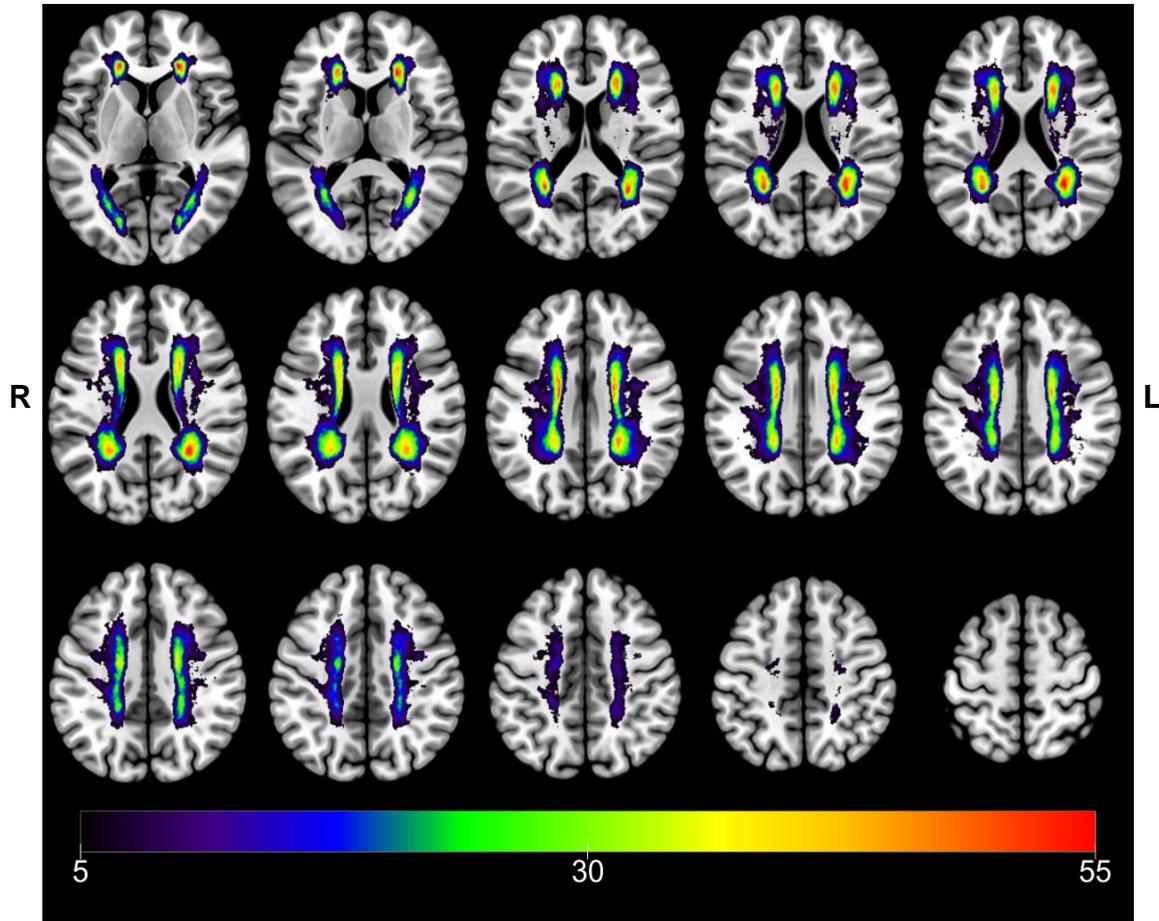


Abb. 5: Verteilungskarte der Leukoaraiosis; R = rechts, L = links

3.2.1. Quantitative Auswertung

Das mittlere Läsionsvolumen der Leukoaraiosis lag bei 12,44 ml ($\pm 18,60$). Unter den Frauen ergab sich ein Mittelwert von 12,99 ml ($\pm 19,78$). Bei Männern betrug er 12,00 ml ($\pm 17,70$). Für weitere Lage- und Streumaße der Leukoaraiosis siehe Tab. 2.

Tab. 2: Lage- und Streumaße des Leukoaraiosisvolumens

	Gesamtkollektiv	Frauen	Männer
M (SD)	12,44 ml ($\pm 18,60$)	12,99 ml ($\pm 19,78$)	12,00 ml ($\pm 17,70$)
Median (IQR)	5,20 ml (2,10-15,10)	4,70 ml (2,25-16,05)	5,20 ml (1,93-14,75)

M = Mittelwert, IQR = Interquartilbereich, SD = Standardabweichung

3.2.2. Visuelle Auswertung

29 der 193 Teilnehmer (15,03%) waren frei von Leukoaraiosis. 164 Patienten (84,97%) zeigten periventrikuläre, 126 (65,28%) subkortikale/tiefe Läsionen. Ein gleichzeitiges Vorhandensein beider Ausprägungsformen fand sich bei 126 Patienten (65,28%). Ungefähr ein Drittel aller Betroffenen (33,16%) war durch schwere Leukoaraiosis gekennzeichnet.

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung und Schwere der Leukoaraiosis

Leukoaraiosis	n	%
keine	29	15,03
periventrikulär	164	84,97
subkortikal/tiefes Marklager	126	65,28
periventrikulär und subkortikal/tiefes Marklager	126	65,28
schwere	64	33,16

n = absolute Anzahl

Unter Aufsummierung der Werte beider Fazekas-Subgruppen wurde ein Punktwert von 2 mit 32,12% am häufigsten vergeben. Danach folgten in absteigender Reihenfolge die Punktwerte 1, 0, 3, 4, 6 und 5 (Tab. 4).

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung der Fazekas-Summenwerte

Fazekas-Summe	n	%
0	29	15,03
1	38	19,69
2	62	32,12
3	22	11,40
4	18	9,33
5	9	4,66
6	15	7,77

n = absolute Anzahl

Eine nach Geschlecht differenzierte Gegenüberstellung der summierten Fazekas-Punktwerte findet sich in Abb. 6.

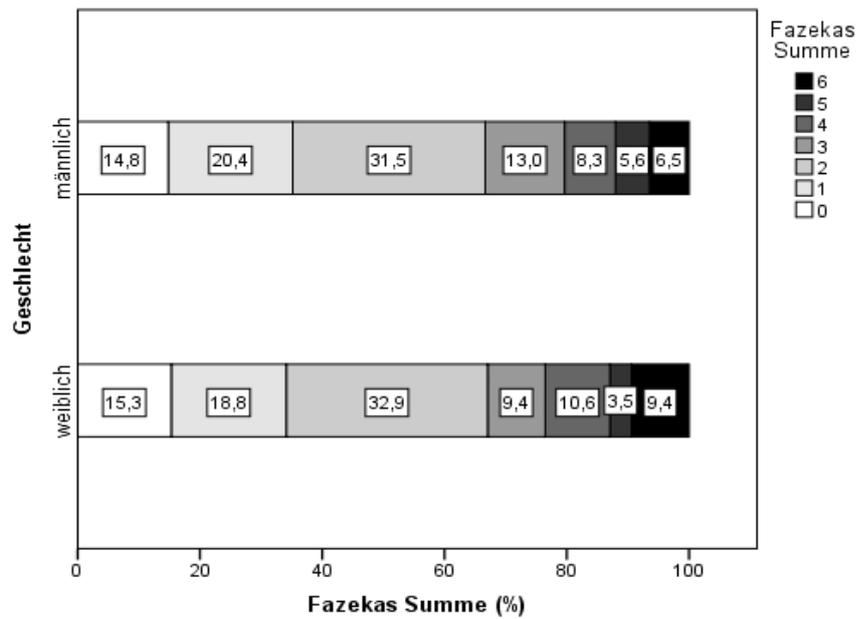


Abb. 6: relative Häufigkeiten der summierten Fazekas-Punktwerte aufgeteilt nach Geschlecht

Unter den periventrikulären Läsionen traten dünne stift- oder kappenförmige Veränderungen mit 53,89% am häufigsten zutage (Abb. 7).

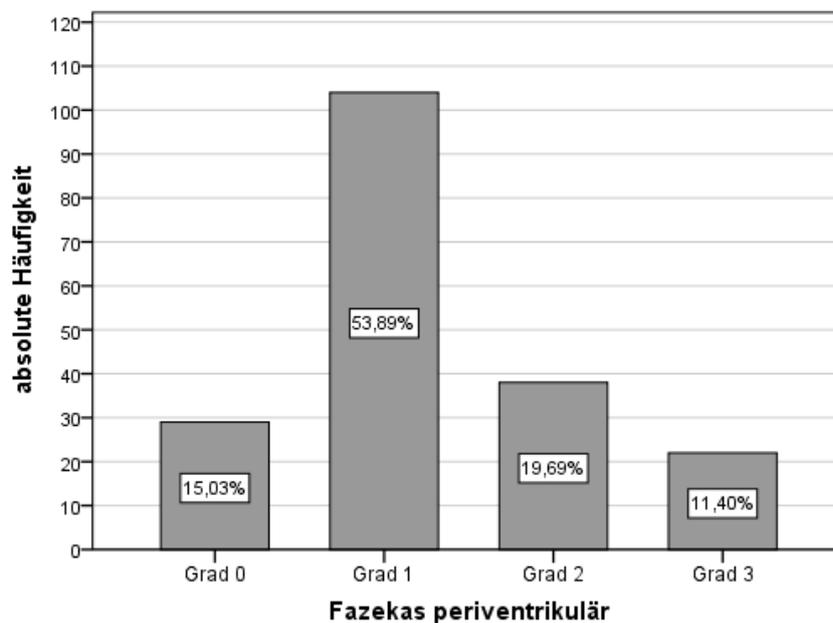


Abb. 7: relative und absolute Häufigkeitsverteilung der periventrikulären Leukoaraiosis

Innerhalb der subkortikalen Veränderungen waren mit 41,97% die punktförmigen Läsionen am häufigsten (Abb. 8).

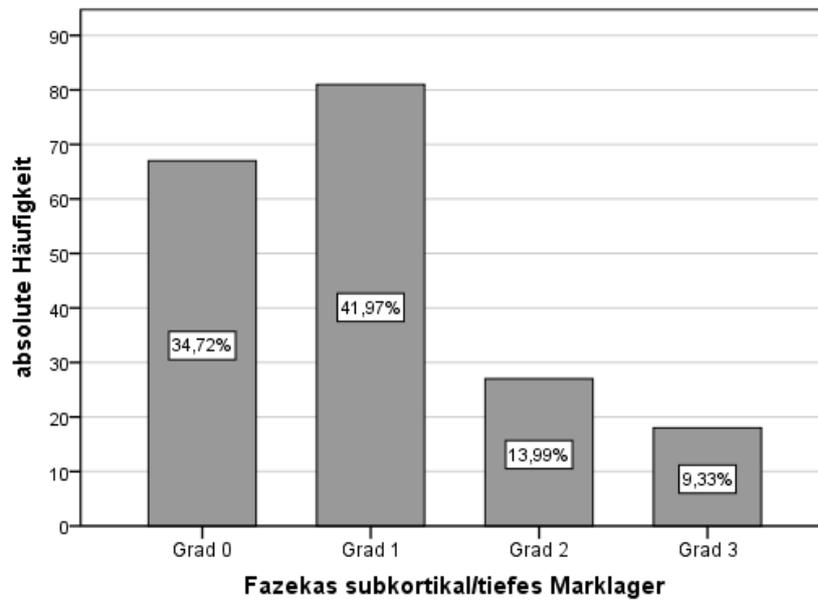


Abb. 8: relative und absolute Häufigkeitsverteilung der subkortikalen/tiefen Leukoaraiosis

3.3. Korrelationsanalysen

Tab. 5: Übersicht Korrelationsanalysen

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Leukoaraiosisvolumen (ml) und Fazekas-Summe	0,885	<0,001
Leukoaraiosisvolumen (ml) und Fazekas periventrikulär	0,865	<0,001
Leukoaraiosisvolumen (ml) und Fazekas subkortikal/tiefes Marklager	0,812	<0,001
Alter und Leukoaraiosisvolumen (ml)	0,411	<0,001
Fazekas-Summe und Schlaganfallvolumen (ml)	-0,163	0,023
Fazekas periventrikulär und Schlaganfallvolumen(ml)	-0,174	0,016
Fazekas subkortikal/tiefes Marklager und Schlaganfallvolumen (ml)	-0,127	0,079
Leukoaraiosisvolumen (ml) und Schlaganfallvolumen (ml)	-0,124	0,087
Alter (a) und Schlaganfallvolumen (ml)	-0,134	0,064
Alter (a) und NIHSS	0,043	0,553
Schlaganfallvolumen (ml) und NIHSS	0,634	<0,001
Leukoaraiosisvolumen (ml) und NIHSS	-0,137	0,059

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

3.3.1. Korrelation zwischen Leukoaraiosis und Fazekas-Skala

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho ergab für das Leukoaraiosisvolumen in ml und die Fazekas-Skala einen statistisch signifikanten linearen Zusammenhang mit hoher Korrelation (Tab. 5). Dies traf sowohl für die Fazekas-Summenwerte als auch die Subskalen zu. Letztere korrelierten mit einem Koeffizienten von $r = 0,865$ für periventrikuläre und einem $r = 0,812$ für subkortikale/tiefe Läsionen positiv mit dem Leukoaraiosisvolumen. Die Fazekas-Summenwerte und das Leukoara-

iosisvolumen zeigten ebenfalls einen positiven Zusammenhang ($r = 0,885$). Das Signifikanzniveau lag bei 0,01.

Eine grafische Darstellung der Korrelationen findet sich in Abb. 9.

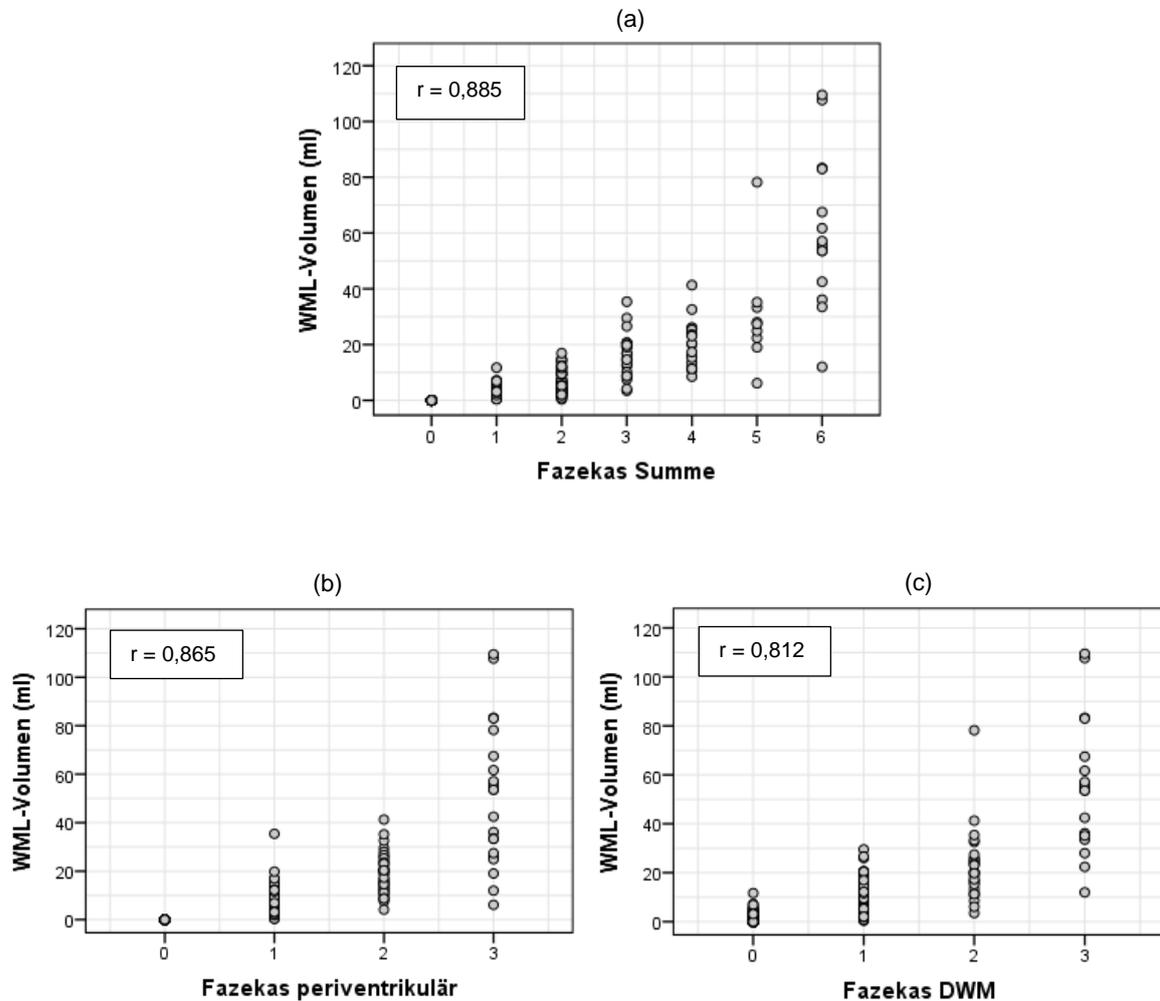


Abb. 9: Korrelation zwischen Leukoaraiosisvolumen in ml und (a) Fazekas-Summenwert, (b) peri-ventrikulären Fazekas-Subscore sowie (c) Fazekas-Subscore des subkortikalen/tiefen Marklagers; DWM = deep white matter, WML = white matter lesions

3.3.2. Korrelation zwischen Alter und Leukoaraiosis

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab mit einem Koeffizienten von $r = 0,411$ ($p < 0,001$) einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen Leukoaraiosisvolumen und Patientenalter (Abb. 10, Tab. 5).

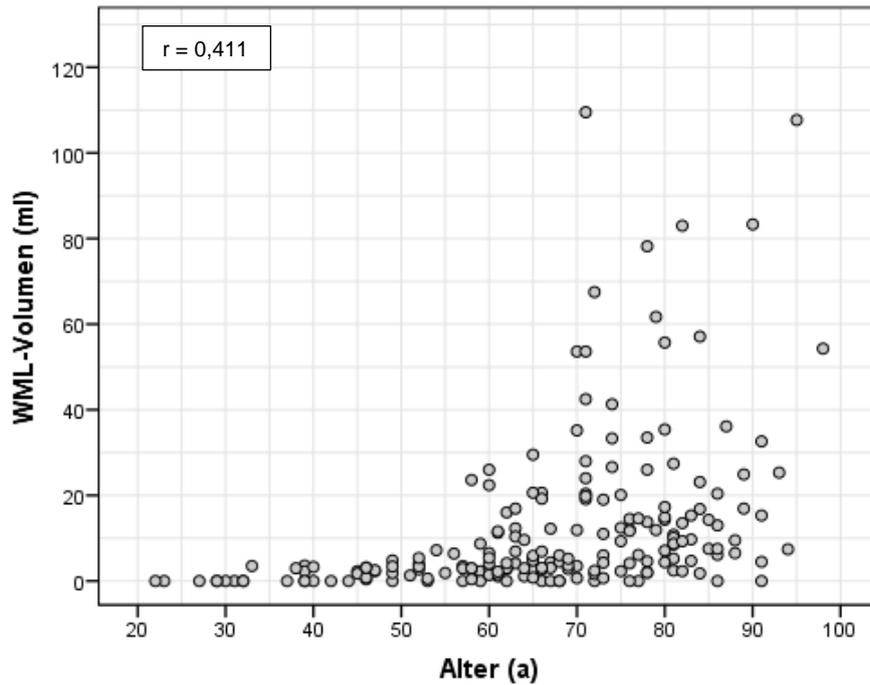
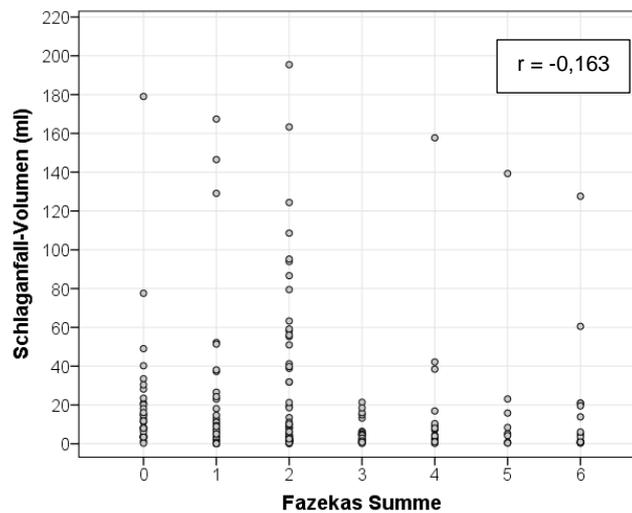


Abb. 10: Korrelation zwischen Leukoaraiosisvolumen in ml und Alter in Jahren; WML = white matter lesions

3.3.3. Korrelation zwischen Fazekas-Skala und Schlaganfallvolumen

Korrelierte man den Fazekas-Summenwert mit dem akuten Infarkt volumen, ergab sich ein signifikanter negativer linearer Zusammenhang ($p = 0,023$). Gleiches zeigte sich für den periventrikulären Fazekas-Subscore ($p = 0,016$). Dagegen konnte für den subkortikalen Fazekas-Subscore und das akute Infarkt volumen keine signifikante Korrelation festgestellt werden (Abb. 11, Tab. 5).

(a)



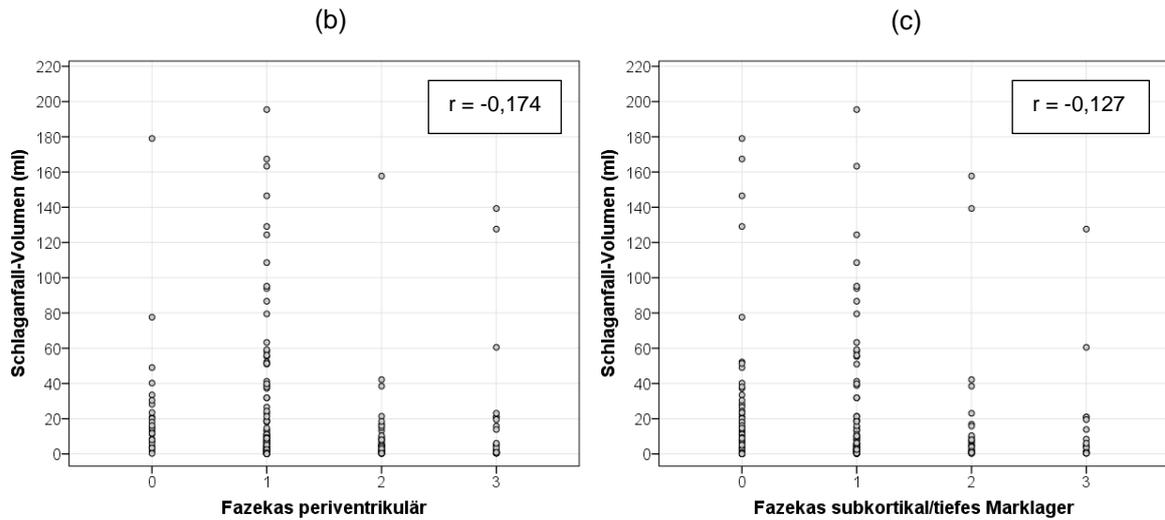


Abb. 11: Korrelation zwischen Schlaganfallvolumen in ml und (a) Fazekas-Summenwert, (b) periventriculären Fazekas-Subscore sowie (c) Fazekas-Subscore des subkortikalen/tiefen Marklagers

3.3.4. Korrelation zwischen Leukoaraiosisvolumen und Schlaganfallvolumen

Eine signifikante lineare Korrelation zwischen Leukoaraiosisvolumen in ml und akutem Schlaganfallvolumen konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 12, Tab. 5).

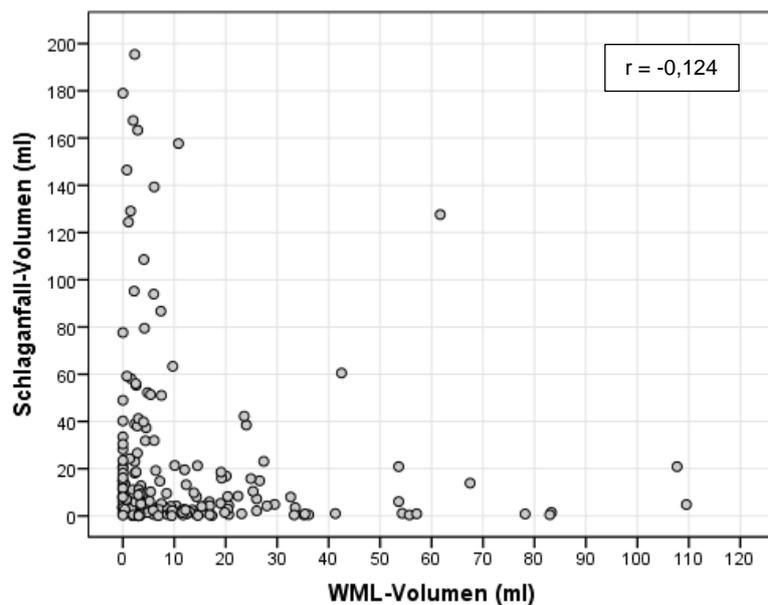


Abb. 12: Korrelation zwischen Leukoaraiosisvolumen in ml und akutem Schlaganfallvolumen in ml; WML = white matter lesions

3.3.5. Korrelation zwischen Alter und Schlaganfallvolumen

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab keinen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen Patientenalter und akutem Schlaganfallvolumen (Abb. 13, Tab. 5).

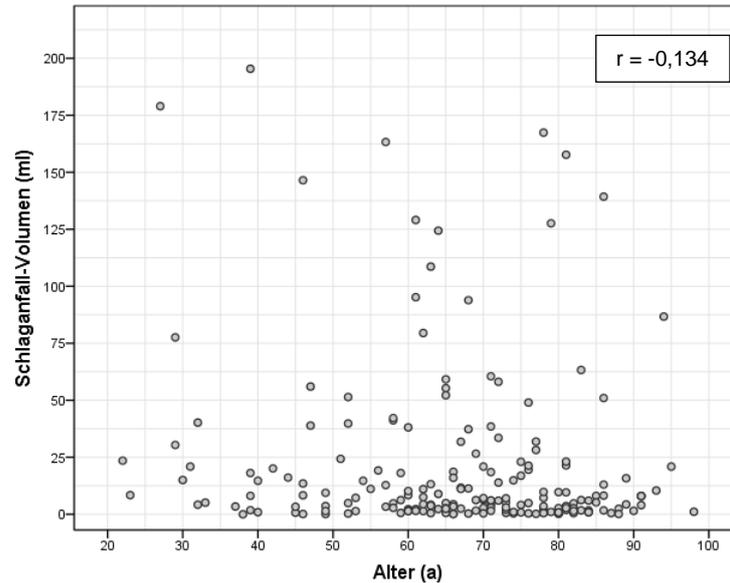


Abb. 13: Korrelation zwischen Alter in Jahren und akutem Schlaganfallvolumen in ml

3.3.6. Korrelation zwischen Alter und NIHSS

Ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Alter und NIHSS konnte in der Korrelationsanalyse nach Pearson nicht nachgewiesen werden (Abb. 14, Tab. 5).

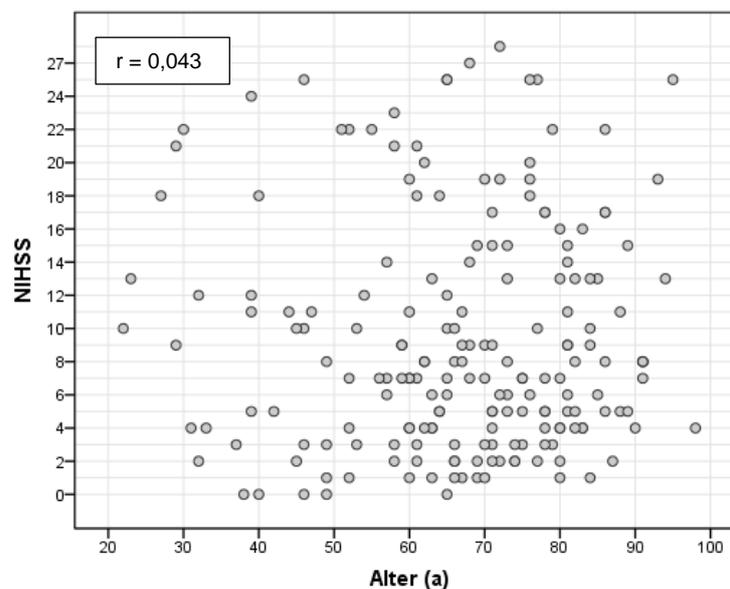


Abb. 14: Korrelation zwischen Alter in Jahren und NIHSS; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

3.3.7. Korrelation zwischen akutem Schlaganfallvolumen und NIHSS

Das akute Schlaganfallvolumen korrelierte, nach Spearman-Rho, mit einem Koeffizienten von $r = 0,634$ ($p < 0,001$) positiv mit dem NIHSS (Abb. 15, Tab. 5).

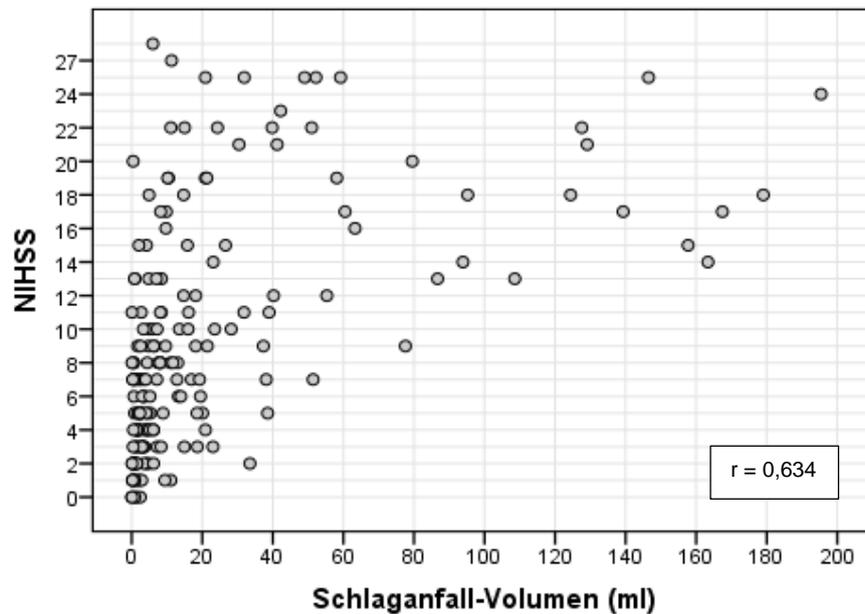


Abb. 15: Korrelation zwischen akutem Schlaganfallvolumen in ml und NIHSS; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

3.3.8. Korrelation zwischen Leukoaraiosis und NIHSS

Ein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Leukoaraiosisvolumen und NIHSS konnte nicht aufgezeigt werden (Abb. 16, Tab. 5).

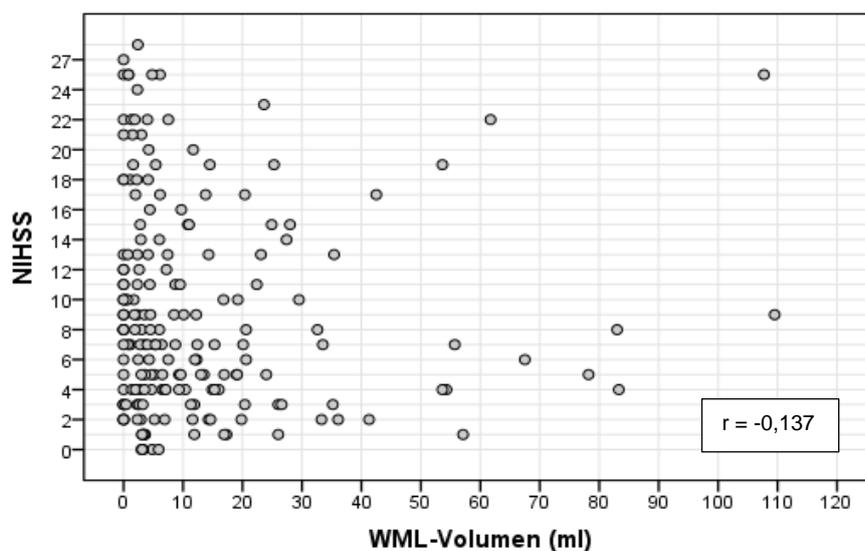


Abb. 16: Korrelation zwischen Leukoaraiosisvolumen in ml und NIHSS; WML = white matter lesions, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

3.4. Lineare Regression – Prädiktoren von Infarktläsion und NIHSS

3.4.1. Einfluss von Alter und Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion

Die univariate Regressionsanalyse ergab für das Gesamtkollektiv keinen signifikanten Einfluss von Alter und Leukoaraiosisvolumen auf das akute Infarktvolumen (Tab. 6).

Tab. 6: Einfluss von Alter und Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion

	Regressionskoeffizient	p-Wert	R ²
Alter (a)	-0,309	0,064	0,018
Leukoaraiosisvolumen (ml)	-0,246	0,087	0,015

Abhängige Variable: Schlaganfallvolumen in ml

3.4.2. Einfluss von Alter, Leukoaraiosis und akutem Schlaganfallvolumen auf den NIHSS

Für den Einfluss von Alter, Leukoaraiosisvolumen und akutem Schlaganfallvolumen auf den NIHSS zeigte sich in der einfachen linearen Regression für das Gesamtkollektiv einzig für das akute Schlaganfallvolumen ein signifikantes Ergebnis (Tab. 7).

Tab. 7: Einfluss von Alter, Leukoaraiosis und akutem Schlaganfallvolumen auf den NIHSS

	Regressionskoeffizient	p-Wert	R ²
Alter (a)	-0,001	0,979	0,000
Leukoaraiosisvolumen (ml)	-0,011	0,677	0,001
Schlaganfallvolumen (ml)	0,098	<0,001	0,275

Abhängige Variable: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

3.4.3. Einfluss von Alter und Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion territorialer Infarkte

Innerhalb der Subgruppenanalyse konnte kein signifikanter Einfluss von Alter und Leukoaraiosisvolumen auf die akute Infarktläsion territorialer Hirninfarkte festgestellt werden (Tab. 8).

Tab. 8: Einfluss von Alter und Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion

	Regressionskoeffizient	p-Wert	R ²
Alter (a)	-0,242	0,250	0,010
Leukoaraiosisvolumen (ml)	-0,181	0,384	0,006

Abhängige Variable: Schlaganfallvolumen in ml

3.4.4. Einfluss von Alter, Leukoaraiosis und akutem Schlaganfallvolumen auf den NIHSS bei territorialen Infarkten

Innerhalb der Subgruppenanalyse der Territorialinfarkte zeigte sich in der Regressionsanalyse nur für das Schlaganfallvolumen ein signifikanter Einfluss auf den NIHSS (Tab. 9). Für Alter und Leukoaraiosisvolumen konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

Tab. 9: Einfluss von Alter, Leukoaraiosis und akutem Schlaganfallvolumen auf den NIHSS

	Regressionskoeffizient	p-Wert	R ²
Alter (a)	0,007	0,845	0,000
Leukoaraiosisvolumen (ml)	0,028	0,434	0,005
Schlaganfallvolumen (ml)	0,085	<0,001	0,251

Abhängige Variable: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

3.5. Gruppenvergleich

3.5.1. Vergleich von Alter, Schlaganfallvolumen und NIHSS

Die anhand des Medians des Leukoaraiosisvolumens (5,2 ml) aufgeteilten Gruppen zeigten in Bezug auf das Alter und das akute Schlaganfallvolumen einen signifikanten Unterschied (Tab. 10). So waren Patienten mit einem Leukoaraiosisvolumen größer gleich 5,2 ml signifikant älter als jene mit niedrigeren Werten. Das akute Schlaganfallvolumen war in der Gruppe mit größerem Leukoaraiosisvolumen signifikant kleiner.

Hinsichtlich des NIHSS konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tab. 10: Gruppenvergleich von Alter, Schlaganfallvolumen und NIHSS

	WML-Vol. < 5,2 ml	WML-Vol. ≥ 5,2 ml	p-Wert
Alter (a), M (SD)	57,7 (±16,1)	75,1 (10,2)	<0,001
Schlaganfall-Vol. (ml), M(SD)	27,99 (±42,93)	14,74 (±28,72)	0,013
NIHSS, M (SD)	10,14 (±7,51)	8,38 (±6,22)	0,079

a = Jahre, M = Mittelwert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, SD = Standardabweichung, Vol.= Volumen, WML = white matter lesions

3.5.2. Vergleich lakunärer versus nicht lakunärer Infarkte

Patienten mit einem Leukoaraiosisvolumen größer gleich des Medians (5,2 ml) erlitten signifikant häufiger lakunäre Infarkte als jene mit kleineren Läsionsvolumen ($p = 0,0457$).

Tab. 11: Gruppenvergleich lakunäre versus nicht lakunäre Infarkte

	Leukoaraiosisvolumen < 5,2 ml n = 96	Leukoaraiosisvolumen ≥ 5,2 ml n = 97
lakunär	n = 13 (13,54%)	n = 25 (25,77%)
nicht lakunär	n = 83 (86,46%)	n = 72 (74,23%)

$p = 0,0457$; n = absolute Anzahl

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Dissertation wurde sowohl der Einfluss von Leukoaraiosis auf die akute zerebrale Infarktläsion als auch die Bedeutung für den Schweregrad der akuten klinischen Symptomatik untersucht. Folgende Hauptergebnisse lassen sich festhalten:

Der Schweregrad der Leukoaraiosis wurde maßgeblich durch das Patientenalter bestimmt. Je höher das Alter, desto ausgeprägter die Leukoaraiosis.

Im untersuchten Patientenkollektiv waren ausgeprägtere Formen der Leukoaraiosis nicht mit größeren akuten Infarktläsionen assoziiert. Entgegen der zu Beginn aufgestellten Hypothese zeigte sich sogar ein negativer Zusammenhang zwischen der Leukoaraiosis und dem akuten Schlaganfallvolumen. Hohe Fazekas-Summenwerte waren signifikant mit niedrigeren Infarktvolumen assoziiert. Die quantitativ bestimmten Leukoaraiosisvolumen zeigten ebenfalls eine Tendenz bei höheren Werten negativ mit dem Infarktvolumen zu korrelieren, dies jedoch ohne statistische Signifikanz. Dieser Effekt ergibt sich offensichtlich aus der auf überlappender Pathophysiologie beruhenden Assoziation von ausgeprägter Leukoaraiosis mit einer größeren Häufigkeit von lakunären, in der Regel kleineren Infarkten. In einem gegenüberstellenden Vergleich der Gruppen niedriger versus hoher Leukoaraiosisvolumen bestätigte sich, dass Patienten mit größeren Leukoaraiosisvolumen signifikant kleinere akute Infarktläsionen vorwiesen. Zudem erlitten Betroffene mit ausgeprägterer Leukoaraiosis signifikant häufiger lakunäre Infarkte.

Der Schweregrad der klinischen Symptomatik wurde primär durch die Größe der akuten Infarktläsion bestimmt. Eine Assoziation zwischen der Ausprägung der Leukoaraiosis und der Schwere der klinischen Symptomatik konnte nicht nachgewiesen werden.

4.1. Leukoaraiosis und ischämischer Hirninfarkt

Die Prävalenz der Leukoaraiosis ist, trotz schwankender Angaben zur Häufigkeit, mit einem Anteil von bis zu 95 % in der Bevölkerung der über 60-Jährigen hoch (de Leeuw et al. 2001, Longstreth et al. 1996). Die mehrfach publizierte Assoziation zwischen ihrem Vorhandensein und dem deutlich erhöhten Risiko an einem Schlaganfall zu erkranken, verdeutlicht die hohe klinische und wissenschaftliche Relevanz des Themas (Bokura et al. 2006, Buyck et al. 2009, Debette et al. 2010, Kuller et al. 2004, Vermeer et al. 2003).

4.1.1. Einfluss der Leukoaraiosis auf die Größe der akuten Infarktläsion

Bisher existieren nur wenige Abhandlungen zu dem Einfluss von Leukoaraiosis auf das akute zerebrale Infarktvolumen. Drei Forschungsarbeiten (Helenius et al. 2017, Henninger et al. 2013, Henninger et al. 2014) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Leukoaraiosislast und der Größe des Schlaganfallvolumens nachweisen. Ay et al. 2008 kamen zu gegenteiligen Ergebnissen.

In einer MRT-basierten Studie von Helenius et al. wurden 80 Patienten mit kleinen subkortikalen Infarkten retrospektiv analysiert. Zur visuellen Einschätzung des Leukoaraiosis Schweregrades diente die Fazekas-Skala. Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Leukoaraiosis (Fazekas-Summenwert) positiv mit dem akuten Schlaganfallvolumen korrelierte ($r = 0,253$; $p = 0,023$). Dagegen ergab die nach Fazekas-Subgruppen differenzierte Analyse einzig für die periventrikulären ($r = 0,262$; $p = 0,019$), nicht aber für die subkortikalen Läsionen ($r = 0,198$; $p = 0,078$) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Leukoaraiosis und Infarktvolumen (Helenius et al. 2017).

Darüber hinaus untersuchten Henninger et al. 2014 klinische und bildmorphologische Daten von 117 Patienten mit distalem Arteria-cerebri-media-Infarkt. Die Beurteilung der Leukoaraiosis erfolgte CT-basiert mittels der van Swieten Skala. Es konnte eine Assoziation zwischen ausgeprägter subkortikaler Leukoaraiosis und größeren Infarktvolumen gezeigt werden (Regressionskoeffizient: 0,106; 95 % CI: 0,045 - 0,168; $p < 0,001$) (Henninger et al. 2014).

In einer weiteren CT-basierten Studie von Henninger et al. wurden 87 Patienten mit akutem Verschluss großer zerebraler Arterien analysiert. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit schwerer Leukoaraiosis (van Swieten Score 2 - 4) sowohl ein größeres Infarktwachstum ($p < 0,05$) als auch ein größeres endgültiges

Läsionsvolumen ($p < 0,05$) vorwiesen. Zusätzlich zeigte die logistische Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen ausgeprägter Leukoaraiosis (van Swieten Score 3 - 4) und einem hyperakuten Infarktvolumen von über > 25 ml (OR: 43,22; 95 % CI: 6,26 - 298,42; $p < 0,001$) (Henninger et al. 2013).

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien konnte in der vorliegenden Arbeit die Hypothese, ausgeprägtere Formen der Leukoaraiosis führen zu größeren zerebralen Infarktläsionen, nicht bestätigt werden. Ganz im Gegenteil zeigte sich ein inverser Zusammenhang. Ein höherer Grad an Leukoaraiosis ging einher mit einem niedrigeren akuten Infarktvolumen. Dies könnte unter anderem dadurch verursacht sein, dass der mit hoher Leukoaraiosis assoziierten Patientengruppe nachweislich mehr lakunäre Hirninfarkte zugrunde lagen als jener mit weniger ausgeprägten Läsionen. Eine mögliche Ursache dieses häufigeren Auftretens lakunärer Infarkte könnte durch den Entstehungsmechanismus der Leukoaraiosis selbst begründet sein. Zerebrale Mikroangiopathie, so die Annahme, ist ein wesentlicher Bestandteil der ihr zugrundeliegenden Pathophysiologie (Pantoni 2010).

Übereinstimmend mit unserer Arbeit fand eine MRT-basierte Studie von Ay et al. 2008 keine Assoziation zwischen ausgeprägter Leukoaraiosis und größeren akuten Infarktvolumen. Jedoch konnte verdeutlicht werden, dass der sogenannte „percentage mismatch lost“, als Maß für das Infarktwachstum, signifikant mit dem Leukoaraiosisvolumen korrelierte ($r = 0,33$; $p < 0,01$) (Ay et al. 2008).

Unterschiede in den Ergebnissen der verschiedenen Studien lassen sich, zumindest in Teilen, durch die Verwendung unterschiedlicher Verfahren zur Beurteilung der Leukoaraiosis erklären. Hier stehen rein visuelle Beurteilungsskalen, z.B. die Fazekas-Skala und der van Swieten Score, quantitativen Messmethoden zur präzisen volumetrischen Bestimmung der Leukoaraiosis gegenüber. In unserer Arbeit wurde die Leukoaraiosis sowohl visuell anhand der Fazekas-Skala als auch quantitativ bestimmt und somit eine genauere Bestimmung der Leukoaraiosislast gewährleistet. Zudem kamen in den Forschungsarbeiten unterschiedliche Bildgebungsverfahren zum Einsatz. Neben der von uns verwendeten, für die Leukoaraiosis sensitiven MRT wurden in anderen Studien weniger sensitive Verfahren wie die CT in Anspruch genommen.

Zusätzlich scheint dem Zeitpunkt der bildgebenden Untersuchung innerhalb der jeweiligen Studien eine wichtige Rolle zuzukommen. Forschungsarbeiten, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Leukoaraiosis und der Größe des akuten Infarktolumens ausfindig machten, schlossen, im Gegensatz zu unserer Arbeit und jener von Ay et al. 2008, auch Patienten mit einer zerebralen Bildgebung außerhalb eines Zeitfensters von 12 Stunden nach Symptombeginn in ihre Untersuchungen ein. So inkludierten Henninger et al. 2013 Betroffene mit einer zerebralen Bildgebung bis zu 24 Stunden nach Ereignis in ihre Studie, Helenius et al. 2017 Patienten mit zerebraler Bildgebung innerhalb von 24 bis 168 Stunden. Bei Henninger et al. 2014 erfolgte die Bildgebung in einem Zeitraum von 1 bis 7 Tagen nach Symptombeginn. Da es sich bei unserem Kollektiv ausschließlich um Schlaganfallpatienten mit einer zerebralen MRT innerhalb von 12 Stunden nach Akutereignis handelt, besteht die Möglichkeit, dass ein etwaiger Einfluss der Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion, aufgrund des frühen Zeitpunktes der Untersuchung, bildmorphologisch noch nicht erfasst und somit nicht bestimmt werden konnte.

4.1.2. Einfluss der Leukoaraiosis auf die Schwere der klinischen Symptomatik

Forschungsarbeiten über den Einfluss der Leukoaraiosis auf die Schwere der klinischen Akutsymptomatik bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt brachten unterschiedliche Ergebnisse hervor.

Henniger et al. 2013 konnten (in der bereits weiter oben erläuterten Studie) zeigen, dass ein größeres Ausmaß an Leukoaraiosis (van Swieten Score 3 - 4) mit einem höheren NIHSS bei Aufnahme assoziierte ($p = 0,003$) (Henninger et al. 2013).

Dagegen konnte die Regressionsanalyse für das Gesamtkollektiv einer großen Studie mit 5035 Patienten keinen Einfluss der Leukoaraiosis auf den Schweregrad der klinischen Symptomatik zeigen (Ryu et al. 2017). Neben der gesamten wurde hier eine ergänzende, nach Schlaganfallsgruppen differenzierte, Analyse durchgeführt. Die Differenzierung erfolgte anhand der TOAST-Klassifikation. Innerhalb der mikroangiopathisch bedingten Schlaganfälle waren höhere Leukoaraiosisvolumen signifikant mit höheren Werten des NIHSS bei Aufnahme assoziiert (Regressionskoeffizient: 0,251; 95 % CI: 0,060 - 0,441; $p = 0,01$). Im Gegensatz dazu konnte für territoriale sowie kardioembolische Infarkte kein signifikanter Zusammenhang demonstriert werden (Ryu et al. 2017).

Übereinstimmend wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl für das Gesamtkollektiv als auch die Subgruppe der Territorialinfarkte kein signifikanter Einfluss der Leukoaraiosis auf den NIHSS bei Aufnahme und somit auf die Schwere der klinischen Symptomatik festgestellt. Vielmehr war es die Infarktgröße, die maßgeblich die Schwere der klinischen Symptomatik bestimmte. Da in unserer Arbeit Patienten mit größeren Leukoaraiosisvolumen signifikant häufiger von lakunären und somit kleineren Infarkten betroffen waren als der Rest des Kollektivs, wiesen diese konsekutiv kleinere NIHSS-Werte auf.

Diese bereits mehrfach publizierte Assoziation zwischen der Größe des Infarktvolumens und der Höhe des NIHSS wurde in einer Arbeit mit 312 Schlaganfallpatienten von Helenius und Henninger eingehender untersucht. Sie gingen der Frage nach, inwieweit koexistierende Leukoaraiosis den Zusammenhang zwischen Infarktvolumen und NIHSS beeinflusst. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Infarktvolumen und NIHSS ($r = 0,591$; $p < 0,001$). Mit zunehmendem Schweregrad der Leukoaraiosis verminderte sich jedoch diese Korrelation von $r = 0,786$ ($p < 0,001$) bei nicht vorhandener Leukoaraiosis zu $r = 0,498$ ($p < 0,001$) bei schwerer Leukoaraiosis. Folgernd können gleich große Hirninfarkte durch ein zunehmendes Maß an koexistierender Leukoaraiosis zu höheren Werten des NIHSS und somit zu einer schwereren klinischen Symptomatik führen (Helenius und Henninger 2015).

Desmond postuliert in einer Übersichtsarbeit über die Beziehung von Leukoaraiosis und Kognition, dass es eine Art Schwellenwert an Leukoaraiosis gäbe, durch dessen Überschreitung kognitive Dysfunktionen erst klinisch manifest würden (Desmond 2002). Überträgt man diese Annahme auf Patienten mit Leukoaraiosis und akutem Hirninfarkt und unterstellt einen generellen Schwellenwert, der nötig ist, damit Leukoaraiosis die Schwere der klinischen Symptomatik beeinflussen kann, so hat unser Patientenkollektiv diesen mit einem medianen Leukoaraiosisvolumen von nur 5,2 ml möglicherweise nicht in ausreichendem Maße erreicht, um einen Effekt der Leukoaraiosis auf die klinische Symptomatik zeigen zu können.

Zusammenfassend bleibt die Frage, ob und inwiefern die Leukoaraiosislast das zerebrale Infarktvolumen sowie die Schwere der klinischen Symptomatik beeinflusst, offen. Eine Klärung obliegt zukünftigen Untersuchungen.

4.2. Stärken und Grenzen der Arbeit

Die Stärken dieser Arbeit liegen zum einen in dem großen Kollektiv der untersuchten Patienten, sodass die Ergebnisse als repräsentativ gewertet werden können. Soweit von uns in Erfahrung gebracht, existiert mit ähnlicher Fragestellung bisweilen nur eine Studie mit höherer Fallzahl. Diese kam zu dem gleichen Resultat wie wir, dass der Grad der Leukoaraiosis keinen Einfluss auf die akute klinische Symptomatik hat und unterstützt somit unsere Ergebnisse.

Zum anderen wurde in unserer Arbeit das Ausmaß der Leukoaraiosis nicht nur visuell anhand der Fazekas-Skala, sondern darüber hinaus volumetrisch mithilfe eines halbautomatischen Segmentierungsverfahrens bestimmt. Dies führte, im Gegensatz zu rein quantitativen Methoden anderer Studien, zu einer deutlich genaueren Erfassung der tatsächlich vorhandenen Leukoaraiosis und somit zu einer gesteigerten Aussagekraft der Ergebnisse.

Nichtsdestotrotz unterliegen dieser Arbeit methodische Einschränkungen. Eine bildgebende Darstellung der akuten Infarktläsion wurde einzig innerhalb der ersten 12 Stunden nach Hirninfarkt durchgeführt, wodurch ein etwaiger Einfluss der Leukoaraiosis auf die akute Infarktläsion möglicherweise bildmorphologisch noch nicht erfasst werden konnte.

Die Segmentierung sowohl der Leukoaraiosis- als auch der akuten Schlaganfallläsionen mittels des halbautomatisierten Verfahrens bot ebenfalls Grenzen. Eine für jede Schicht individuelle Einstellung des Schwellenwertes zur Segmentierung der Läsionen war technisch nicht möglich. Folglich musste dieser für alle Schichten identisch festgelegt werden. Dies birgt die Gefahr, dass einzelne Läsionen über- oder unterschätzt wurden. Dem wurde durch eine manuelle Nachbearbeitung der Läsionen einer jeden einzelnen Schicht so weit wie möglich entgegengewirkt.

4.3. Fazit und Perspektiven

Die hohe Prävalenz der Leukoaraiosis in der älteren Bevölkerung (de Leeuw et al. 2001, Longstreth et al. 1996) verdeutlicht, insbesondere im Hinblick auf den demografischen Wandel, die große Relevanz des Themas. Diverse Studien zeigen eine Assoziation zwischen ihrem Vorhandensein und einem deutlich erhöhten Risiko an einem ischämischen Hirninfarkt zu erkranken (Bokura et al. 2006, Buyck et al. 2009, Debette et al. 2010, Kuller et al. 2004, Vermeer et al. 2003). Bedenkt man, dass der Schlaganfall in Deutschland die dritt häufigste Todesursache (Mattle

und Mumenthaler 2013) und in den westlichen Industrieländern den führenden Grund anhaltender Invalidität darstellt (Ringleb et al. 2016), wird klar, wie wichtig es ist den Einfluss der Leukoaraiosis auf das akute Infarktgeschehen zu untersuchen. Unser Ziel war es die Bedeutung der Leukoaraiosis hinsichtlich der Schwere der akuten klinischen Symptomatik und ihren Einfluss auf die Größe der akuten Infarktläsion zu analysieren.

Wir konnten zeigen, dass das Ausmaß der Leukoaraiosis nicht mit der Schwere der klinischen Symptomatik bei Aufnahme korrelierte. Vielmehr war es die Infarktgröße, die hier ausschlaggebend war. Zudem führten ausgeprägtere Formen der Leukoaraiosis nicht wie vermutet zu größeren, sondern zu niedrigeren akuten Infarktvolumen. Dies war der Tatsache geschuldet, dass Patienten mit einer größeren Leukoaraiosislast signifikant häufiger von lakunären Infarkten betroffen waren. Weitere Forschungsarbeiten, ob und inwiefern das Ausmaß der Leukoaraiosis die Schwere der klinischen Symptomatik und die Größe der akuten Infarktläsion beeinflusst, sind notwendig. Zudem wäre, im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien, ein einheitliches Vorgehen bei der Beurteilung der Leukoaraiosis erstrebenswert. Dies betrifft, neben der Auswahl der bildgebenden Methoden, vor allem die Beurteilung des Schweregrades der Leukoaraiosis. Hier sollten in Zukunft quantitative Verfahren zur genauen volumetrischen Bestimmung gegenüber den rein visuellen Methoden den Vorzug erhalten.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss von Leukoaraiosis auf die Größe der akuten zerebralen Infarktläsion und die Schwere der akuten klinischen Symptomatik bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht. Hierfür wurden sowohl bildmorphologische als auch klinische Daten von 193 Patienten retrospektiv analysiert. Es konnte demonstriert werden, dass ausgeprägtere Formen der Leukoaraiosis nicht mit größeren akuten Infarktläsionen assoziierten. Ganz im Gegenteil zeigte sich ein inverser Zusammenhang. Ein größeres Ausmaß an Leukoaraiosis führte zu einem niedrigeren akuten Infarktvolumen. Die Ursache dieses Effektes ergibt sich offenbar aus der überlappenden Pathophysiologie zwischen der Entstehung von Leukoaraiosis und lakunären, in der Regel kleineren Infarkten. In einem gegenüberstellenden Vergleich der Gruppen niedriger versus hoher Leukoaraiosisvolumen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit größeren Leukoaraiosisvolumen signifikant häufiger von lakunären und somit kleineren Infarkten betroffen waren.

Zudem konnte kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leukoaraiosis und der akuten klinischen Symptomatik nachgewiesen werden. Vielmehr war es die Infarktgröße, die maßgeblich die Schwere der klinischen Symptomatik, gemessen anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), bestimmte. Da Patienten mit einem höheren Maß an Leukoaraiosis signifikant häufiger von lakunären Infarkten betroffen waren als der Rest des Kollektivs, wiesen diese konsekutiv kleinere NIHSS-Werte auf.

Bisweilen existieren nur sehr wenige Forschungsarbeiten über den Einfluss von Leukoaraiosis auf die akute zerebrale Infarktläsion und die akute klinische Symptomatik. Zukünftige Studien zur weiteren Evaluation einer möglichen Assoziation sind wünschenswert. Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit einzelner Studien ist hier ein einheitliches Vorgehen bei der Beurteilung des Ausmaßes der Leukoaraiosis unter Verwendung einer quantitativen volumetrischen Bestimmung empfehlenswert.

Summary

In this study, the impact of leukoaraiosis on the size of the acute cerebral infarct lesion and the severity of acute clinical symptoms in patients with ischemic stroke was investigated. For this purpose, MRI and clinical data from 193 patients were analyzed retrospectively. There was no association between a higher burden of leukoaraiosis and larger acute ischemic stroke lesions, but an inverse correlation was observed. A greater degree of leukoaraiosis was associated with smaller acute infarct volume. This most likely results from the overlapping pathophysiology between leukoaraiosis and lacunar infarcts, which are usually only small. Comparative analysis of the groups with low versus high leukoaraiosis volume revealed that patients with larger leukoaraiosis volume were significantly more often affected by lacunar and therefore smaller infarcts.

In addition, no correlation could be found between the severity of leukoaraiosis and acute clinical symptoms. Acute infarct volume was significantly associated with the severity of clinical symptoms as measured by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Since patients with a higher level of leukoaraiosis were significantly more often affected by lacunar infarcts than the rest of the collective, they also had consecutively smaller NIHSS values.

Up to now little research has been done on the influence of leukoaraiosis on the acute cerebral infarct lesion and acute clinical symptoms of stroke. Future studies for further evaluation of this possible association would be desirable. In view of the comparability of individual studies, a consistent approach to assessing the extent of leukoaraiosis using a quantitative volumetric determination is recommended.

6. Abkürzungsverzeichnis

a	Alter
Abb.	Abbildung
AnToNla	Analysis Tool for Neuro Imaging Data
bzw.	beziehungsweise
CI	confidence interval
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DWM	deep white matter
DWMH	deep white matter hyperintensities
DWI	diffusion-weighted imaging
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FSL	FMRIB Software Library
h	Stunden
HR	Hazard Ratio
IBM	International Business Machines Corporation
IQR	Interquartile Range
L	links
M	Mittelwert
ml	Milliliter
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
n	absolute Anzahl
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
PVWMH	periventricular white matter hyperintensities
R	rechts
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
Vol.	Volumen

VSS	van Swieten Score
WMH	white matter hyperintensities
WML	white matter lesions
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

7. Literaturverzeichnis

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35-41.
- Arsava EM, Rahman R, Rosand J, Lu J, Smith EE, Rost NS, Singhal AB, Lev MH, Furie KL, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Ay H. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2009; 72(16): 1403-1410.
- Ay H, Arsava EM, Rosand J, Furie KL, Singhal AB, Schaefer PW, Wu O, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Sorensen AG. Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke*. 2008; 39(5): 1409-1413.
- Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2006; 15(2): 57-63.
- Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetière P, Alperovitch A, Bousser MG, Kurth T, Tzourio C. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009; 40(7): 2327-2331.
- DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010; 41(4): 600-606.
- DeBette S und Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3666.
- DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): Exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH Burden. *Stroke*. 2005; 36(1): 50-55.

- Defouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, MacMahon S, Tzourio-Mazoyer N, Bousser MG, Anderson C, Mazoyer B, Tzourio C, PROGRESS MRI Substudy Investigators. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*. 2009; 40(6): 2219-2221.
- Desmond DW. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovascular Diseases*. 2002; 13(suppl 2): 53-57.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmermann RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*. 1987; 149(2): 351-356.
- Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria RN, Forster G, Esteves F, Wharton SB, Shaw PJ, O'Brien JT, Ince PG, MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006; 37(6): 1391-1398.
- Forkert ND, Säring D, Fiehler J, Illies T, Möller D, Handels H. Hämodynamische Analyse und Klassifikation der Gefäßstrukturen bei Patienten mit zerebralen arteriovenösen Malformationen. *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. 2009; 5(3): Doc19.
- Forkert ND, Cheng B, Kemmling A, Thomalla G, Fiehler J. 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*. 2014; 53(6): 469-481.
- Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(6): 793-796.
- Gerdes VE, Kwa VI, ten Cate H, Brandjes DP, Büller HR, Stam J, Amsterdam Vascular Medicine Group. Cerebral white matter lesions predict both ischemic strokes and myocardial infarctions in patients with established atherosclerotic disease. *Atherosclerosis*. 2006; 186(1): 166-172.

- Gleixner C, Müller M, Wirth SB. Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis. 11. Aufl., Medizinische Verlags- und Informationsdienste. Breisach am Rhein, 2017; 164 - 169.
- Godin O, Dufouil C, Maillard P, Delcroix N, Mazoyer B, Crivello F, Alperovitch A, Tzourio C. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(7): 663 - 669.
- Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology*. 1999; 53(6): 1319 - 1327.
- Gouw AA, Flier WM van der, Straaten EC van, Barkhof F, Ferro JM, Baezner H, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P, LADIS Study Group. Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *J Neurol*. 2006; 253(9): 1189 - 1196.
- Grau AJ, Eicke M, Biegler MK, Faldum A, Bamberg C, Haass A, Hardt R, Hufschmidt A, Lowitzsch K, Marx J, Schmitt E, Schoenemann H, Arnim W von, Weiss H, Dienlin S. Quality monitoring of acute stroke care in Rhineland-Palatinate, Germany, 2001-2006. *Stroke*. 2010; 41(7): 1495 - 1500.
- Grefkes C und Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurology*. 2014; 13(2): 206 - 216.
- Groot JC de, Leeuw FE de, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2001; 56(11): 1539 - 1545.
- Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017; 389(10069): 641 - 654.
- Helenius J und Henninger N. Leukoaraiosis burden significantly modulates the association between infarct volume and National of Health Stroke Scale in ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46(7): 1857 - 1863.

- Helenius J, Mayasi Y, Henninger N. White matter hyperintensity lesion burden is associated with the infarct volume and 90-day outcome in small subcortical infarcts. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017; 135(5): 585 -592.
- Henninger N, Lin E, Baker SP, Wakhloo AK, Takhtani D, Moonis M. Leukoaraiosis predicts poor 90-day outcome after acute large cerebral artery occlusion. *Cerebrovascular Diseases*. 2012; 33(6): 525 -531.
- Henninger N, Lin E, Haussen DC, Lehman LL, Takhtani D, Selim M, Moonis M. Leukoaraiosis and sex predict the hyperacute ischemic core volume. *Stroke*. 2013; 44(1): 61 -67.
- Henninger N, Khan MA, Zhang J, Moonis M, Goddeau RP Jr. Leukoaraiosis predicts cortical infarct volume after distal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2014; 45(3): 689 -695.
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012; 62(2): 782 -790.
- Kim GM, Park KY, Avery R, Helenius J, Rost N, Rosand J, Rosen B, Ay H. Extensive Leukoaraiosis is associated with high early risk of recurrence after ischemic stroke. *Stroke*. 2014; 45(2): 479 -485.
- Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Flaherty ML, Air E, Broderick J, Tsevat J. Clinical prediction of functional outcome after ischemic stroke: the surprising importance of periventricular white matter disease and race. *Stroke*. 2009; 40(2): 530 -536.
- Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, Tiamkao S, Jichi F, Palumbo V, Hill MD, Buchan AM, Jung S, Mattle HP, et. al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis. *Neurology*. 2017; 88(7): 638 -645.
- Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke*. 2004; 35(8): 1821 -1825.

- Kumral E, Güllüoğlu H, Alakbarova N, Deveci EE, Çolak AY, Çağında AD, Evyapan D, Orman M. Cognitive decline in patients with leukoaraiosis within 5 years after initial stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 2015; 24(10): 2338 - 2347.
- Leeuw FE de, Groot JC de, Achten E, Oudkerk M, Ramos LMP, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, Gijn J van, Breteler MM. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(1): 9 - 14.
- Leeuw FE de, Groot JC de, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, Gijn J van, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125(Pt4): 765 - 772.
- Leonards CO, Ipsen N, Malzahn U, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M. White matter lesion severity in mild acute ischemic stroke patients and functional outcome after 1 year. *Stroke*. 2012; 43(11): 3046 - 3051.
- Liou LM, Chen CF, Guo YC, Cheng HL, Lee HL, Hsu JS, Lin RT, Lin HF. Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome. *Cerebrovascular Diseases*. 2010; 29(1): 22 - 27.
- Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996; 27(8): 1274 - 1282.
- Marek M, Horyniecki M, Frączek M, Kluczewska E. Leukoaraiosis – new concept and modern imaging. *Polish Journal of Radiology*. 2018; 83: e76 - e81. doi: 10.5114/pjr.2018.74344.
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. 7. Aufl., Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart, 2013; 380 - 397.
- Mattle H und Mumenthaler M. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 3. Aufl., Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart, 2011; 140 - 150.

- Mattle H und Mumenthaler M. Neurologie. 13. Aufl., Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart, 2013; 103-161.
- O'Sullivan M. Leukoaraiosis. Pract Neurol. 2008; 8(1): 26-38.
- Pantoni L und Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. Stroke. 1997; 28(3): 652-659.
- Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. Cerebrovascular Diseases. 2002; 13(suppl2): 7-10.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurology. 2010; 9(7): 689-701.
- Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Crisby M, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D, Pantoni L, Leukoaraiosis And DISability Study Group. Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And DISability (LADIS) Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2008; 56(9): 1638-1643.
- Pross C, Berger E, Siegel M, Geissler A, Busse R. Stroke units, certification, and outcomes in german hospitals: a longitudinal study of patient-based 30-day mortality for 2006-2014. BMC Health Services Research. 2018; 18(1): 880.
- Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Neurologie. W. Hacke (Hrsg.) 14. Aufl., Springer. Berlin, Heidelberg, 2016; 181-240.
- Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, Jang MU, Park KJ, Hong KS, Jeong SW, Na JY, Cho KH, Kim JT, Kim BJ, Han MK, Lee J, Cha JK, Kim DH, Lee SJ, Ko Y, Cho YJ, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Park JM, Kang K, Lee KB, Park TH, Lee J, Choi HK, Lee K, Bae HJ, Kim DE. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. Brain. 2017; 140(1): 158-170.

- Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Schumacher M, Niederkorn K, Kapeller P, Weinrauch V, Kostner GM. Apolipoprotein E polymorphism and silent microangiopathy-related cerebral damage. Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1997; 28(5): 951 - 956.
- Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Kapeller P, Roob G, Lechner A, Kostner GM, Hartung HP. MRI cerebral white matter lesions and paraoxonase PON1 polymorphisms: three-year follow-up of the austrian stroke prevention study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000; 20(7): 1811 - 1816.
- Schmidt R, Fazekas F, Enzinger C, Ropele S, Kapeller P, Schmidt H. Risk factors and progression of small vessel disease-related cerebral abnormalities. *Journal of Neural Transmission Supplementa*. 2002; 62: 47 - 52.
- Silbert LC, Howieson DB, Dodge H, Kaye JA. Cognitive impairment risk: white matter hyperintensity progression matters. *Neurology*. 2009; 73(2): 120 - 125.
- Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59(2): 193 - 197.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004; 23(Suppl 1): 208 - 219.
- Smith EE. Leukoaraiosis and Stroke. *Stroke*. 2010; 41 (10 Suppl): 139 - 143.
- Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C. 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. *Lancet Neurology*. 2011; 10(11): 978 - 986.

- Vermeer SE, Hollander M, Dijk EJ van, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general Population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003; 34(5): 1126 - 1129.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology*. 2013; 12(5): 483-497.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurology*. 2013; 12(8): 822-838.
- Wen W und Sachdev PS. Extent and distribution of white matter hyperintensities in stroke patients: the Sydney Stroke Study. *Stroke*. 2004; 35(12): 2813-2819.
- Wiszniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J, Ghika J, van Melle G. What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke? *Arch Neurol*. 2000; 57(7): 967 - 973.
- Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. 2009; 45(1 Suppl): 173-186.
- Wong Ks, Caplan LR, Kim JS. Stroke Mechanisms. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. 2016; 40: 58-71.

8. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Götz Thomalla, für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit, die ständige Hilfsbereitschaft und die hohe Zuverlässigkeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe „Clinical Stroke and Imaging Research“ für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre bedanken.

Zudem danke ich meinen Freunden, insbesondere Annika, für ihren stetigen Zuspruch und die gegenseitige Motivation.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern Rosemarie und Jürgen sowie meinem Lebensgefährten Sören für ihre anhaltende und liebevolle Unterstützung, ohne die mein Studium und diese Doktorarbeit erst gar nicht möglich gewesen wären.

9. Curriculum Vitae

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

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

Unterschrift: