

**Diplomarbeit**

**Korrelate für kognitive Defizite in der  
Diffusions-Tensor-Bildgebung bei lakunärem  
Schlaganfall**

eingereicht von

**Gabriel Mathie**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christian Enzinger**

**Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Daniela Pinter**

Graz, am 15.12.2015

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 15.12.2015*

*Gabriel Mathie eh*

## Danksagungen

Während der Erstellung dieser Diplomarbeit und während meiner gesamten Studienzzeit konnte ich stets auf die Unterstützung meiner Mitmenschen zählen, bei denen ich mich an dieser Stelle aus tiefstem Herzen bedanken möchte.

Allen voran möchte ich jenen Personen meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die mich im Rahmen dieser Diplomarbeit hervorragend unterstützt haben.

Herr **Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christian Enzinger** hat mir dieses spannende Thema anvertraut, stets mit größter Sorgfalt diese Diplomarbeit betreut, über jede Hürde fachlich und menschlich hinweggeholfen und mir vielfältige Möglichkeiten eröffnet, mich wissenschaftlich an der Abteilung für Neurologie betätigen zu können.

Ganz besonderer Dank gebührt auch **Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Daniela Pinter**, die mich mit ihrer zuvorkommenden und kompetenten Art, einem beispiellosem Engagement und stets einem offenen Ohr für meine Anliegen unterstützt und mir die strukturelle Bildgebung näher gebracht hat. Besonders hervorzuheben ist die ersprießliche und produktive Zusammenarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie, wobei ich mich für spezifische Hilfestellungen explizit auch bei Herrn **Dipl.-Ing. Lukas Pirpamer** und Herrn **Markus Kneihsl** bedanken möchte.

Größter Dank gebührt auch meiner **Schwester Antonia** sowie meiner **Mutter**, die mir mit ihrer Expertise als Radiologin stets zur Seite stand, mich motivierte und über Jahre hinweg in jeder nur erdenklichen Weise unterstützt hat. Ebenso bin ich meiner **Tante Ludmilla** und meinem **Onkel Kurt** für ihre treue Begleitung in den letzten Jahren zu tiefer Dankbarkeit verpflichtet. Meiner lieben Familie habe ich letztendlich den Abschluss dieses Medizinstudiums zu verdanken.

Abschließend möchte ich auch all meine Freunde und Freundinnen erwähnen, die mir während meiner Zeit in Graz zur Seite standen. Für die vielen unvergesslichen und schönen Zeiten sei besonders **Jasmin, Manuel, Roland, Jirko, Johannes, Sabrina, Darima, Angelika Cernitori und Silvia Adler, Viki und Vicky, Falk und Mandy, Hans-Peter, Diana, Franzi und Carla** gedankt.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Der lakunäre Schlaganfall (RSSI; „recent small subcortical infarct“) bedingt ein Viertel aller ischämischen Insulte und ist häufig Folge einer zerebralen Mikroangiopathie. Obgleich motorische Defizite nach RSSI eine hohe Rückbildungstendenz aufweisen, scheint die Wahrscheinlichkeit, kognitive Defizite zu entwickeln, vergleichsweise hoch.

Als mögliche Ursache dafür wäre eine subtile Netzwerkstörung, beispielsweise durch Deafferenzierung, anzunehmen. Deshalb untersuchten wir im Rahmen dieser Studie mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) den Zusammenhang zwischen Integrität der weißen Substanz (erfasst mittels fraktioneller Anisotropie, FA) und Kognition bei PatientInnen mit RSSI im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (KG).

**Methoden:** 34 PatientInnen (59 Jahre, SD=12) mit radiologisch definiertem RSSI und 17 gesunde Kontrollen (69 Jahre, SD=5) wurden bildgebend (MRT: Tim Trio, 3 Tesla, Sequenzen: T1, FLAIR, DTI) und neuropsychologisch (Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit) untersucht. Die PatientInnen wurden unmittelbar nach dem Infarktereignis (Baseline) und nach drei Monaten (Follow-up) untersucht. Die Integrität der weißen Substanz (FA) wurde zwischen der PatientInnen- und Kontrollgruppe verglichen. Kognitive Testergebnisse wurden außerdem mit FA-Werten prädefinierter subkortikaler Bahnsysteme, welche in Zusammenhang mit Kognition stehen, korreliert.

**Ergebnisse:** Drei Monate nach dem Infarktereignis hatten sich die motorischen Defizite der PatientInnen gut rückgebildet (Baseline NIHSS: M=2, SD=2 vs. Follow-up NIHSS M=0, SD=1). Allerdings hatten die PatientInnen zur Baseline signifikant schlechtere Werte hinsichtlich Exekutivfunktionen (Trail-Making-Test B: M=132 Sekunden, SD=80 vs. KG: M=77 Sekunden, SD=27) und Verarbeitungsgeschwindigkeit (Symbol Digit Modalities Test: M=33, SD=12 vs. KG: M=44, SD=11), verglichen zur Kontrollgruppe. Diese initialen Kognitionsstörungen zeigten eine bedingte Rückbildungstendenz innerhalb der drei Monate (TMT-B: M=96, SD=34, SDMT: M=36, SD=8). Verglichen zur KG zeigten die PatientInnen eine beeinträchtigte Integrität der weißen Substanz (FA) in nahezu allen großen, subkortikalen Bahnsystemen.

Darüber hinaus korrelierte bei den PatientInnen die FA in spezifischen Trakten mit den Exekutivfunktionen bzw. der Verarbeitungsgeschwindigkeit, wohingegen keine signifikanten Korrelationen in der Kontrollgruppe beobachtet wurden.

**Diskussion:** Trotz insgesamt günstiger Prognose konnten in der untersuchten Kohorte Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit nach RSSI nachgewiesen werden. Darüber hinaus deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine subtile Schädigung neuronaler Netzwerke nach RSSI mit exekutiven Dysfunktionen und einer geringeren Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert sein könnte. Wenn auch eine Aussage zur Kausalität dieser Befunde in der gegenwärtigen Studie nicht zu treffen ist, scheint die DTI ein wertvolles Instrument zur Beurteilung mikrostruktureller Korrelate der kognitiven Performanz im Gefolge von Infarkten zu sein.

## Abstract

**Background:** Recent small subcortical infarcts (RSSI) account for one quarter of all ischaemic infarcts and are regarded as a feature indicating cerebral small vessel disease. Although RSSI are generally associated with good motor recovery, it has been suggested that they might confer an increased risk of cognitive dysfunction.

While the mechanisms of this relationship remain to be elucidated, this might at least partly result from remote effects of lacunar stroke, e.g. by deafferentation. We here thus used diffusion tensor imaging (DTI) to test relationships between white matter integrity (assessed by fractional anisotropy, FA) and cognition after RSSI in patients and related these findings to healthy controls (HC).

**Methods:** 34 patients (M=59 years, SD=12) with radiologically confirmed RSSI and 17 elderly HC (M=69 years, SD=5) were assessed by brain MRI (Tim Trio, 3 Tesla, T1, FLAIR, DTI) and neuropsychological testing (attention, executive function, processing speed). Patients were examined at hospital admission (baseline) and three months after the incident (follow-up). White matter integrity (FA) was compared between patients and HC. In addition, FA-values of predefined tracts related to cognitive function were correlated with the scores of the neurocognitive assessment.

**Results:** Three months after the RSSI, patients showed good recovery of motor function (baseline NIHSS: M=2, SD=2 vs follow-up NIHSS: M=0, SD=1).

However, at baseline, patients demonstrated significantly worse executive functions (Trail-Making-Test B: M=132 seconds, SD=80 vs HC: M=77 seconds, SD=27) and processing speed (Symbol Digit Modalities Test: M=33, SD=12 vs HC M=44, SD=11) compared to HC. The initial deficits in processing speed and executive functions partially recovered within three months (TMT-B: M=96 seconds, SD=34, SDMT: M=36, SD=8).

Patients demonstrated decreased white matter integrity (FA) in all major tracts, compared to HC.

The FA of patients in specific tracts was associated with executive functions and processing speed (i.e., splenium of the corpus callosum, the posterior thalamic radiation, the retrolenticular part of the internal capsule, the external capsule and the inferior fronto-occipital fasciculus), whereas no significant correlation between FA and cognitive function was found in HC.

**Conclusion:** As indicated by our findings, despite an overall favorable outcome, executive functions and processing speed seem to be the most vulnerable cognitive domains after RSSI. Moreover, these findings suggest subtle disruptions of white matter tracts to be associated with executive dysfunction and declined processing speed within patients. Although the causation of this finding remains unclear, DTI seems to be a valuable tool to assess microstructural correlates of cognitive performance post-stroke. This study might prompt future longitudinal investigations in larger sample to confirm these observations.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract.....	6
Inhaltsverzeichnis .....	8
Glossar und Abkürzungen .....	11
Abbildungsverzeichnis .....	12
Tabellenverzeichnis.....	13
1 Einleitung .....	14
1.1 Zielsetzung.....	14
1.2 Der Schlaganfall .....	14
1.3 Definition und Pathophysiologie .....	15
1.4 Einteilung der Schlaganfälle .....	16
1.5 Der lakunäre Schlaganfall (RSSI).....	16
1.5.1 Historie und Definition.....	16
1.5.2 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	17
1.5.3 Pathophysiologie des RSSI.....	18
1.5.4 Klinische Manifestationen und Prognose des RSSI .....	21
1.6 Kognition und kognitive Dysfunktion .....	26
1.6.1 Definition.....	26
1.6.2 Kognitive Defizite bei zerebrovaskulären Erkrankungen .....	27
1.6.3 Kognitive Defizite bei RSSI.....	29
1.7 RSSI und Bildgebung .....	31
1.7.1 Radiomorphologische Klassifikation des RSSI.....	31
1.7.2 Bildgebende Techniken .....	31
1.7.3 Diffusions-Tensor-Bildgebung und die weiße Substanz.....	32
1.8 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	33
1.8.1 Die Magnetresonanztomographie (MRT) .....	33
1.8.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) .....	34
1.9 Hypothesen .....	37
2 Studienkohorte und Methoden .....	38
2.1 Selektion der Patienten und Patientinnen .....	38
2.2 MRT-Protokoll.....	39
2.3 Vorverarbeitung der MRT-Daten .....	40

2.4	Analyse der DTI-Sequenz.....	41
2.5	Gehirnvolumetrie anhand der T1-Sequenz.....	43
2.6	Neurokognitive Testung.....	43
2.6.1	Aufmerksamkeit.....	43
2.6.2	Exekutive Funktionen.....	43
2.6.3	Verarbeitungsgeschwindigkeit.....	44
2.6.4	Depressive Reaktionen.....	44
2.7	Klinische und demographische Daten.....	44
2.8	Statistische Auswertung.....	45
3	Ergebnisse.....	46
3.1	Studienkollektiv.....	46
3.2	Klinische Daten.....	48
3.3	Radiologische Charakterisierung.....	50
3.4	Gehirnvolumetrie.....	51
3.5	Kognitive Parameter.....	51
3.6	DTI-Daten.....	53
3.6.1	Globale FA der Gesamtkohorte.....	53
3.6.2	Korrelation der exekutiven Funktionen mit den FA-Werten.....	56
3.6.3	Korrelationen der Verarbeitungsgeschwindigkeit mit den FA-Werten.....	57
3.6.4	Korrelationen der Aufmerksamkeitsleistung mit den FA-Werten.....	59
4	Diskussion.....	60
4.1	Zusammenfassung der Befunde.....	60
4.2	Kognitive Defizite bei dem PatientInnenkollektiv.....	61
4.3	Interpretation signifikanter Zielregionen im Lichte der Literatur.....	62
4.3.1	Fasciculus fronto-occipitalis inferior (FFOI).....	63
4.3.2	Radiatio thalami posterior (RTP) und Capsula interna, retrolentikulärer Anteil (CIRA).....	63
4.3.3	Capsula externa (CE).....	64
4.3.4	Corpus callosum, Splenium (CCS).....	64
4.4	RSSI – strategische Lokalisation und kognitive Dysfunktion.....	65
4.5	Interpretation der globalen FA-Änderungen.....	66
4.6	Interpretation der Gehirnvolumetrie.....	67
4.7	Interpretation der neurologischen Defizite.....	68
4.8	Kognition und Marklagerveränderungen bei der SVD.....	68

4.9	Limitationen und ergänzende Modelle für weitere Fragestellungen .....	69
4.10	Ausblick und Implikationen für künftige klinische Forschung.....	71
5	Literaturverzeichnis .....	73

## Glossar und Abkürzungen

AH	Ataktische Hemiparese
ALS	Atypisches lakunäres Syndrom
CCS	Corpus Callosum, Splenium
CE	Capsula externa
CIRA	Capsula interna, retrolentikulärer Anteil
DCHS	Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	Diffusion weighted imaging
EF	Exekutive Funktionen
FA	Fraktionelle Anisotropie
FFOI	Fasciculus fronto-occipitalis inferior
GDS	Geriatric Depression Scale
IMH	Isoliertes motorisches Hemisyndrom
ISH	Isoliertes sensibles Hemisyndrom
KG	Kontrollgruppe
LS	Lakunäres Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PG	PatientInnengruppe
ROI	Region of interest
RSSI	Recent small subcortical infarct
RTP	Radiatio thalami posterior
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SMH	Sensomotorisches Hemisyndrom
sRSSI	Silent recent small subcortical infarct
SVD	Small vessel disease
TMT-A	Trail-Making-Test A
TMT-B	Trail-Making-Test B
VGS	Verarbeitungsgeschwindigkeit
WM	White matter
WMHs	White matter hyperintensities

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Pathophysiologische Konzepte, Phänotypen und MRT-Charakteristika der SVDs (modifiziert nach Pantoni <sup>45</sup> ).....	20
<b>Abbildung 2.</b> Pathophysiologie kognitiver Defizite auf vaskulärem Boden (modifiziert nach O'Brien <sup>51</sup> ).....	28
<b>Abbildung 3.</b> Tensormodell mit Übergängen von Isotropie zu Anisotropie und analoger Steigerung der FA (modifiziert nach Nagy <sup>184</sup> ).....	35
<b>Abbildung 4.</b> Farblich codiertes Modell der DTI.....	36
<b>Abbildung 5.</b> WMH-Graduierung nach Fazekas entsprechend Grad 1/2/3 .....	40
<b>Abbildung 6.</b> Graphische Darstellung der FA-Werte.....	42
<b>Abbildung 7.</b> Flussdiagramm mit dem Selektionsverlauf beider Gruppen .....	47
<b>Abbildung 8.</b> Whole-Brain-Analyse der PatientInnengruppe und der Kontrollkohorte ....	54
<b>Abbildung 9.</b> Whole-Brain-Analyse mit entsprechender anatomischer Zuordnung.....	55
<b>Abbildung 10.</b> Whole-Brain-Analyse der PatientInnengruppe: Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und fraktioneller Anisotropie.....	56
<b>Abbildung 11.</b> Whole-Brain-Analyse der PatientInnengruppe: Korrelation zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der fraktionellen Anisotropie.....	58
<b>Abbildung 12.</b> Wallersche Degeneration nach Kapselinfarkt .....	67

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Testmodalitäten der PatientInnengruppe zu beiden Zeitpunkten .....	39
<b>Tabelle 2.</b> Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit.....	39
<b>Tabelle 3.</b> Klassifizierung von WMHs nach Fazekas <sup>186</sup> .....	40
<b>Tabelle 4.</b> Demographische und klinische Daten der PatientInnenkohorte .....	49
<b>Tabelle 5.</b> Infarktlokalisationen innerhalb des PatientInnenkollektivs.....	50
<b>Tabelle 6.</b> WMH-Graduierung des Gesamtkollektivs .....	50
<b>Tabelle 7.</b> Gehirnvolumetrie der PatientInnengruppe und der Kontrollkohorte.....	51
<b>Tabelle 8.</b> Gruppenvergleich im Hinblick auf kognitive Domänen.....	52
<b>Tabelle 9.</b> Kognitive Testwerte zwischen Baseline und Follow-up innerhalb der PatientInnengruppe .....	52
<b>Tabelle 10.</b> Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und fraktioneller Anisotropie, PatientInnengruppe .....	57
<b>Tabelle 11.</b> Korrelation zwischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und fraktioneller Anisotropie, PatientInnengruppe .....	59

# **1 Einleitung**

## **1.1 Zielsetzung**

Der lakunäre Schlaganfall bedingt ein Viertel aller ischämischen Insulte und wird in der Mehrheit der Fälle durch eine diffuse zerebrale Kleingefäßerkrankung verursacht.<sup>1</sup>

Obwohl neurologische Defizite nach lakunärem Schlaganfall tendenziell eine gute Prognose aufweisen, verdichten sich bereits seit geraumer Zeit Hinweise, dass diese Infarktentität und die zugrundeliegende Mikroangiopathie mit substanziellen kognitiven Defiziten und einem dementiellem Verfall assoziiert sind.<sup>1,2</sup> Kognitive Defizite auf dem Boden von Schlaganfällen führen nicht nur zu Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Selbstständigkeit, sie sind insgesamt auch mit einer schlechteren Langzeitprognose und erhöhten Mortalität vergesellschaftet.<sup>3,4</sup> Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, kognitive Defizite bei lakunärem Schlaganfall (i.e.S. RSSI) und damit assoziierte Integritäts-, „Änderungen“ subkortikaler Bahnsysteme zu charakterisieren. Es wurden 34 PatientInnen nach RSSI mit einer entsprechenden Kontrollgruppe verglichen, um kognitive Dysfunktionen innerhalb dieser PatientInnengruppe zu erfassen. Ein weiterer Schritt zielte darauf ab, relevante Bahnsysteme zu definieren, deren infarktassoziierter Ausfall kognitive Defizite unter Umständen kausal bedingen könnte. Als Mittel der Wahl wurde für diese Aufgabenstellung die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) gewählt. Um einen Einstieg in diesen komplexen Sachverhalt zu gewährleisten, werden nachfolgend der Schlaganfall als übergeordnete Entität, die Facetten des lakunären Infarkts, die Kognition und wesentliche Aspekte der Bildgebung näher beschrieben, um entsprechende Hintergrundinformationen darzustellen.

## **1.2 Der Schlaganfall**

Der Schlaganfall stellt in Industrienationen die häufigste Ursache permanenter Invalidität und die dritthäufigste Todesursache insgesamt dar.<sup>5</sup> In Anbetracht der zunehmenden Überalterung unserer Gesellschaft ist mit einer deutlichen Inzidenzzunahme der Schlaganfälle zu rechnen. Diese epidemiologische Entwicklung wird letztendlich die Akutneurologie und Rehabilitationsmedizin vor eine neue Herausforderung stellen.<sup>6,7</sup> Schlaganfälle verursachen großes individuelles Leid und stellen auf gesellschaftlicher Ebene eine sozioökonomische Belastung in Milliardenhöhe dar.<sup>8</sup> Innerhalb der oftmals facettenreichen Symptomatik repräsentieren neurokognitive Defizite ein häufiges und

durchaus schwerwiegendes Phänomen, welches sogar bereits abgeklungene neurologische Symptome überdauern und in progrediente dementielle Verläufe übergehen kann.<sup>1,9-11</sup>

### **1.3 Definition und Pathophysiologie**

Unter dem vielschichtigen Begriff des Schlaganfalls versteht man ein apoplektiform einsetzendes neurologisches Defizit, welches durch eine akute zerebrale Durchblutungsstörung oder Blutung verursacht wird und typischerweise persistiert.<sup>12</sup> Ein grobes pathophysiologisches Konzept differenziert zwischen hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen. Hämorrhagische Insulte mit Einblutungen in das Hirnparenchym und/oder Liquorsystem bedingen schätzungsweise 15 % aller Schlaganfälle und treten vor allem in Form von intrazerebralen „Hämatomen“ und Subarachnoidalblutungen auf.<sup>13,14</sup> Neben dem lokalen Zirkulationsstopp und der blutungsassoziierten Raumforderung können unkontrollierte Wühlblutungen zu einer dramatischen intrakraniellen Drucksteigerung führen, im Extremfall sogar mit Übergang in eine deletäre Kompressionssymptomatik.<sup>14,15</sup>

Mit einem prozentualen Anteil von 85 % vertreten ischämische Infarkte den Hauptanteil aller Schlaganfälle.<sup>12,13</sup> Einen wichtigen pathophysiologischen Schlüsselmechanismus stellen abgeschwemmte Thromben aus rupturierten, atherosklerotischen Plaques oder dem Herz dar, die mit Eintritt in die zerebrale Strombahn arterielle Gefäßverschlüsse und eine konsekutive Ischämie verursachen können.<sup>12,16</sup> Ein weiterer zentraler Faktor der ischämischen Infarktgenese sind Verschlussprozesse kleiner Gefäße im Rahmen einer zerebralen Mikroangiopathie.<sup>2,12</sup>

Zudem wird der hohe Perfusionsbedarf des Gehirns über Modulation des intrazerebralen Gefäßwiderstands stets auf einem konstanten Niveau gehalten, wobei auch diesem autoregulativen Mechanismus Grenzen gesetzt sind.<sup>16,17</sup> So können hypotensive Episoden, insbesondere im Bereich von Gefäßstenosen, einen Zusammenbruch der zerebralen Perfusion bewirken und ein ischämisches Zustandsbild nach sich ziehen.<sup>18,19</sup>

Letztendlich kann sich bei allen vorgestellten Mechanismen eine kritische Ischämie entwickeln, die bei längerfristigem Unterschreiten der Infarktschwelle zu einer irreversiblen Parenchymnekrose führt – dem ischämischen Insult.<sup>12,16</sup> Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl seltener Infarktursachen, auf die in diesem Rahmen nicht näher eingegangen werden soll.

## 1.4 Einteilung der Schlaganfälle

Im Rahmen dieser Arbeit sollen ischämische Schlaganfälle aus pragmatischen Gründen nach vereinfachten bildgebenden Kriterien differenziert werden.

Unterschieden wird nach radiomorphologischen Gesichtspunkten der Territorial-, Grenzzonen- und lakunäre Infarkt.<sup>16</sup> Der Territorialinfarkt entspricht der Infarzierung des kompletten Gefäßterritoriums einer großen hirnversorgenden Arterie oder eines entsprechenden abgehenden Astes.<sup>13</sup> Dahingegen liegt bei einem Grenzzoneninfarkt die Infarktlokalisierung im Überschneidungsbereich zweier aneinandergrenzender Gefäßterritorien.<sup>20</sup> Lakunäre Infarkte betreffen die terminale Strombahn, sind dem Territorium einer langen penetrierenden Marklagerarterie zugeordnet und streng subkortikal lokalisiert.<sup>21</sup> Im weiteren Verlauf dieser Arbeit soll vorwiegend letztere Infarktentiät thematisiert werden.

## 1.5 Der lakunäre Schlaganfall (RSSI)

### 1.5.1 Historie und Definition

Der Begriff der Lakune wurde 1838 erstmalig von dem französischen Mediziner Amédée Dechambre eingeführt und der lakunäre Infarkt seiner ersten morphologischen Beschreibung zugeführt.<sup>22</sup> Amédée Dechambre beschrieb Lakunen als runde Kavitäten im Zentrum von zerebralen Erweichungen. Nur wenige Jahre später wurden seine Befunde von Maxime Durand-Fardel bestätigt, der Lakunen als Residuen abgeheilte Infarkte interpretierte.<sup>23</sup> Da er in seinen Arbeiten jedoch nicht auf Dechambre verwiesen hatte, galt er irrtümlicherweise lange Zeit als der Erstbeschreiber des lakunären Infarkts.<sup>22</sup>

Pierre-Marie erkannte zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts einen Zusammenhang zwischen lakunären Infarkten und Gefäßläsionen perforierender Arterien.<sup>24</sup> Er nahm eine fundierte makroskopische und histologische Charakterisierung von Lakunen vor und schaffte zudem eine Abgrenzung zweier kavitärer Prozesse, dem Status lacunaris (état lacunaire) und dem Status cribrosus (état criblé).<sup>25</sup>

Bei dem erstmals von Durand-Fardel beschriebenen Status cribrosus<sup>22</sup> handelt es sich um multiple kribriiforme Parenchymaushöhlungen des Marklagers, die trotz morphologischer Ähnlichkeiten zum Status lacunaris nicht auf Infarktkavernen, sondern auf einer Ausweitung perivaskulärer Räume basieren.<sup>25,26</sup> Im Gegensatz dazu ist der Status lacunaris tatsächlich als ein Residualzustand multipler lakunärer Infarkte zu verstehen.<sup>26</sup>

Die zentralen und bis heute weitgehend gültigen Erkenntnisse zum lakunären Infarkt sind dem Neuropathologen Charles Miller Fisher zu verdanken.<sup>27,28</sup>

In minutiöser Detailarbeit begann er zur Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts den lakunären Schlaganfall zu erforschen,<sup>2,29</sup> wobei das Fundament seiner Studien überwiegend auf autoptische Befunde gestützt war.<sup>24,28</sup> Er definierte den lakunären Schlaganfall als kleinen, tief lokalisierten, nicht-kortikalen Infarkt und untersuchte über Jahrzehnte den ätiologischen, pathogenetischen und klinischen Hintergrund dieser Infarktentiät.<sup>27-32</sup> Ebenso erkannte Fisher, dass die zerebrale Mikroangiopathie für die Pathogenese des lakunären Infarkts von maßgeblicher Bedeutung ist.<sup>28,30</sup>

In Ermangelung einer einheitlichen Definition wurde für die Beschreibung des lakunären Schlaganfalls im Laufe der Zeit eine Unzahl unterschiedlicher Bezeichnungen und Begriffe geschaffen.<sup>21</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit soll dem wissenschaftlichen Stand entsprechend der lakunäre Infarkt durch die aktuelle Bezeichnung des „recent small subcortical infarct“ (RSSI) beschrieben werden.<sup>21</sup> Heutzutage ist der RSSI als ein kleiner, tiefer und subkortikal gelegener Infarkt definiert, welcher innerhalb der Gefäßprovinz einer penetrierenden Arterie lokalisiert ist.<sup>2,21</sup> Für eine präzise, zeitgemäße und radiomorphologisch valide Definition wird auf Kapitel 1.7.1 verwiesen.

## **1.5.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung bedingen klinisch manifeste RSSI ungefähr 25 % aller ischämischen Infarkte.<sup>11,33-35</sup> Analog zu großen kortikalen Infarkten ist ein fortgeschrittenes Alter ein wichtiger und unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung des RSSI.<sup>36</sup> In einer Studie über vier Altersintervalle (<65 Jahre, 65-74 Jahre, 75-84 Jahre, und >85 Jahre) war der RSSI in der Altersgruppe von Personen unter 65 Jahren die häufigste, vorherrschende Infarktentiät.<sup>35</sup> Ebenso scheint die Prävalenz auch von der zugehörigen Ethnie abhängig zu sein, wobei eine höhere Frequenz von RSSI bei Asiaten beobachtet wird.<sup>37</sup>

Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Alkoholexzesse, Nikotinmissbrauch sowie zurückliegende transitorische ischämische Attacken (TIA) stellen für kortikale als auch subkortikale Infarkte gleichermaßen relevante Risikofaktoren dar.<sup>36,38-40</sup> Entgegen früherer Annahmen kann jedoch keiner dieser Risikofaktoren einem der beiden Infarkttypen spezifisch zugeordnet werden.<sup>38,41,42</sup>

Arterielle und kardiale Emboliequellen sind ebenfalls beim RSSI als Risikofaktor zu werten, haben jedoch bei weitem nicht denselben Stellenwert wie dies bei der Genese großer kortikaler Infarkte der Fall ist.<sup>33,38,43</sup>

### 1.5.3 Pathophysiologie des RSSI

Nach ätiologischen Gesichtspunkten wird der RSSI der Gruppe der zerebralen Kleingefäßerkrankungen (engl. cerebral small vessel disease, SVD) zugeordnet und mehrheitlich als fokale Erscheinungsform einer intrinsischen Mikroangiopathie interpretiert.<sup>44-46</sup> Diese zugrundeliegende Gefäßerkrankung manifestiert sich zudem durch diffuse Schäden der weißen Substanz (engl. white matter hyperintensities, WMHs), wird jedoch auch mit der Entstehung von Mikrohämmorrhagien, intrazerebralen Massenblutungen sowie einer globalen Hirnatrophie in Verbindung gebracht.<sup>21,45,47</sup>

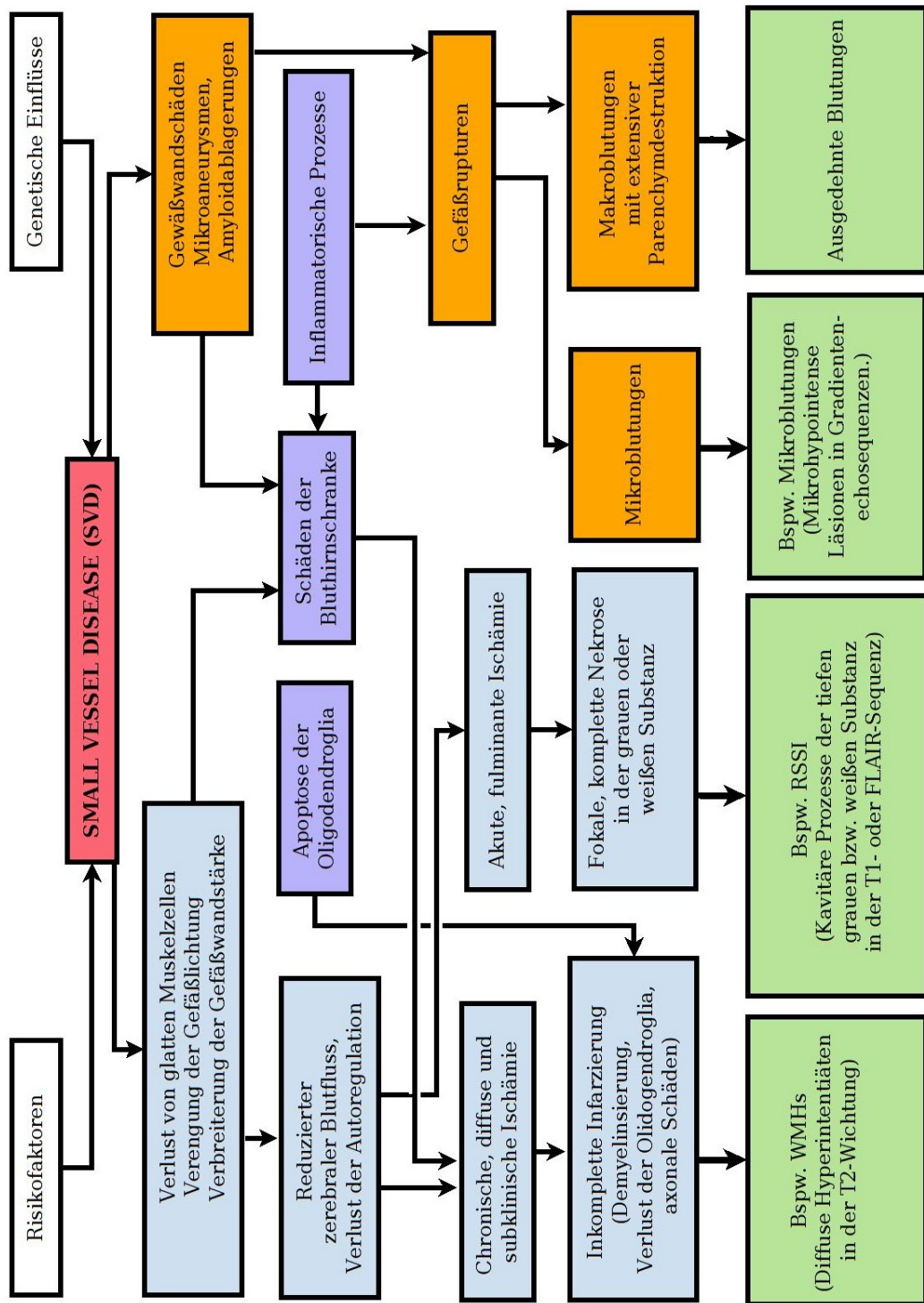
Jedoch sind vor allem WMHs und RSSI spezifische Manifestationsformen der SVDs<sup>44</sup> und folglich miteinander vergesellschaftet.<sup>46,48</sup> WMHs sind ein häufiges Phänomen im Rahmen zerebraler Alterungsprozesse und stellen sich in der Magnetresonanztomographie periventrikulär, im Hirnstamm oder dem tiefen Marklager als Strukturanomalien der weißen Substanz (engl. white matter, WM) dar.<sup>46,49,50</sup> Die morphologische Diversität dieser Erscheinung reicht von vereinzelt solitären Läsionen bis hin zu extensiven Marklagerveränderungen.<sup>49,50</sup> WMHs werden als strukturelle Korrelate einer unvollständigen Infarzierung auf dem Boden einer chronischen Ischämie interpretiert, wohingegen ein akut-ischämisches Ereignis für die Entstehung subkortikaler Infarkte verantwortlich sein soll.<sup>48,51-53</sup>

Allerdings sind die pathophysiologischen Konzepte der SVDs, damit assoziierte Risikofaktoren und deren Interaktionspotential gegenwärtig nach wie vor unzureichend verstanden.<sup>32,54</sup> SVDs entstehen vorwiegend auf arteriosklerotischem Boden, überwiegend im Rahmen von zerebralen Alterungsprozessen und einem ungünstigen vaskulären Risikoprofil.<sup>45</sup> Beim RSSI finden sich diese mikroangiopathischen Schäden vor allem in kleinkalibrigen Perforatorarterien und dem nachgeschalteten arteriellen Gefäßschenkel.<sup>29,55</sup> Fisher präziserte die histopathologischen Charakteristika und prägte die zum Teil auch heute noch gebräuchlichen Termini der Mikroatheromatose, Lipohyalinose beziehungsweise der segmentalen arteriellen Disorganisation.<sup>27,28,30,55</sup> Bei diesen Phänomenen handelt es sich um chronisch-okklusive Gefäßwandschäden der arteriellen Mikrozirkulation. Fisher postulierte zudem, dass ein Verschluss durch die Mikro-

atheromatose vorzugsweise in stärkeren Arterienabschnitten zu finden sei und dementsprechend für isolierte, große und somit symptomatische subkortikale Infarkte in Frage käme. Im Gegensatz dazu sei ein Befall von kaliberschwachen Arteriensegmenten charakteristisch für die Lipohyalinose, die folglich in kleinen und tendenziell asymptomatischen subkortikalen Infarkten resultiere.<sup>28,32,56</sup> Fishers Befunde sind vorwiegend deskriptiv-morphologischer Natur, ohne jedoch eindeutig Rückschlüsse auf die pathophysiologische Kausalkette zuzulassen.<sup>24,33,46</sup>

Vermutlich kommt bei der zerebralen Mikroangiopathie ein hochkomplexes und multifaktorielles Geschehen zu tragen, das gegenwärtig jedoch nur in seinen Grundzügen verstanden wird (siehe Abbildung 1).<sup>32</sup> Okklusive Wandschäden kleiner Gefäße führen einerseits direkt zu ischämischen Effekten, andererseits zu einer gestörten Vasomotorik mit Verlust der intrazerebralen Perfusionsautonomie.<sup>52,57,58</sup> Möglicherweise werden durch Blutdruckexzesse angiospastische Reaktionen provoziert, die ihrerseits Gefäßwandschäden induzieren.<sup>33</sup> Verschärft wird eine potentielle Gewebeischämie außerdem durch den Umstand, dass Gefäßterritorien perforierender Arterien funktionellen Endstromgebieten entsprechen und somit eine suffiziente Kollateralisierung fehlt.<sup>55,59,60</sup> In den Fokus der Forschung rückt zunehmend auch eine dysfunktionale und hyperpermeable Bluthirnschranke, der ein kausaler Effekt in der Entwicklung der zerebralen Mikroangiopathie nachgesagt wird.<sup>32,33,44</sup>

Eine Barrierestörung der Mikrozirkulation soll in letzter Konsequenz zu einem selbstperpetuierenden Schädigungsmechanismus führen, wobei eine gestörte zerebrale Autoregulation, lokale Ödembildung bzw. Inflammation, Demyelinisierungsprozesse und Neurotoxine als pathophysiologisch relevante Faktoren diskutiert werden.<sup>32,33,45,53,61,62</sup>



FLAIR: Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery

Abbildung 1. Pathophysiologische Konzepte, Phänotypen und MRT-Charakteristika der SVDs (modifiziert nach Pantoni<sup>45</sup>)

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass auch genetische, autoimmunologische und vaskulitische Krankheitsbilder sowie die sporadische und hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie zu dem Bild der SVDs führen können. Ebenso können Gefäßläsionen der terminalen Strombahn auch durch wesentlich seltenere Ursachen, beispielsweise durch Kollagenosen oder Strahlenschäden, induziert werden.<sup>45</sup>

Thromboembolische Ereignisse, die das pathophysiologische Fundament großer kortikaler Infarkte darstellen, sind für die Entstehung von RSSI nur von untergeordneter Bedeutung.<sup>38,46,63</sup> So sollen beispielsweise eingeschwemmte Embolien für weniger als 15 % aller RSSI verantwortlich sein.<sup>32,46</sup>

Ein emboligener Mechanismus ist jedoch bei suspiziertem Herdgeschehen mit multiplen subkortikalen Infarkten zu erwägen, insbesondere bei Einstreuung in verschiedene Gefäßterritorien.<sup>64,65</sup> Die geringe Embolisierungsrate erklärt sich möglicherweise durch die komplexe Gefäßarchitektur mit der rechtwinkligen Abzweigung der Perforatorarterien aus dem Hauptstamm und deren Aufsplitterung in weitere Äste.<sup>41,64,66</sup> Im Rahmen einer zerebralen Bildgebung sind bei einem Verdacht auf multiple subkortikale Infarkte auch gänzlich andere Krankheitsentitäten differentialdiagnostisch zu erwägen, unter anderem vaskulitische Prozesse.<sup>64</sup>

#### **1.5.4 Klinische Manifestationen und Prognose des RSSI**

Interessanterweise verläuft der überwiegende Anteil der RSSI asymptomatisch.<sup>67</sup> Neurologische Symptome sind vorwiegend durch strategische Lokalisationen bedingt, wobei hochgradig verdichtete Bahnsysteme wie die Capsula interna oder der Hirnstamm besonders exponiert sind.<sup>11,59</sup> Der Grad der Symptomatik ist teilweise von der relativen Größe des RSSI abhängig, wobei die Infarktgröße mutmaßlich durch das Kaliber der betroffenen Arterie determiniert ist.<sup>28,29</sup> Bis zu einem Viertel aller klinisch manifesten RSSI geht eine Prodromalsymptomatik in Form einer transienten ischämischen Attacke (TIA) voraus, die sich zu dem Vollbild des RSSI ausbauen kann.<sup>11,68</sup> Eine gesonderte, aufgrund des hohen Infarkttrisikos aber durchaus bedeutende Stellung,<sup>69</sup> nimmt dabei das „capsular warning syndrome“ ein. Hierbei wird durch eine rekurrente und stereotype Symptomatik oftmals ein drohender Infarkt der Capsula interna angekündigt.<sup>70,71</sup>

Fisher postulierte, dass ein lakunärer Infarkt (der radiologisch definierte Begriff des RSSI war zu Fishers Zeiten aufgrund der fehlenden Nachweismöglichkeit auf Basis der MRT noch nicht existent, siehe Kapitel 1.7.1) mit einem definierten und charakteristischen

Symptomkomplex, dem lakunären Syndrom (LS), einhergehen würde und eine entsprechende klinische Spezifität hätte.<sup>28,29</sup>

Zu diesen Syndromen gehören das isolierte motorische Hemisyndrom (IMH), das isolierte sensible Hemisyndrom (ISH), das sensomotorische Hemisyndrom (SMH), das „Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom“ (DCHS) und die ataktische Hemiparese (AH).<sup>11</sup> Obwohl diese pragmatische Herangehensweise Befürworter<sup>43</sup> gefunden hat, ist dieses Konzept nicht unumstritten,<sup>65,72</sup> denn vermeintliche LS können durch eine Vielzahl anderer neurologischer Erkrankungen und Infarktentitäten imitiert werden.<sup>73,74</sup> Im Gegensatz dazu präsentierten sich in einer klinischen Studie 6,8 % radiologisch gesicherter RSSI klinisch in Form eines atypischen lakunären Syndroms (ALS).<sup>75</sup> Hierbei handelt es sich um die klinische Manifestation eines RSSI, die primär keinem der fünf klassischen Syndrome zugeordnet werden kann und sich beispielsweise in Form einer isolierten Dysarthrie präsentiert.<sup>75</sup> Dies ist nicht weiter verwunderlich, da es sich um eine radiologische Definition handelt. In einer großen klinischen Studie mit 227 PatientInnen, ergaben sich folgende Häufigkeitsverteilung für die lakunären Syndrome: IMH 55 %, ISH 18 %, SMH 15 %, AH 3 %, DCHS 2 %, ALS 7 %.<sup>76</sup> Angemerkt sei, dass die Frequenz der jeweiligen LS-Subtypen studienabhängig deutlich variieren kann.<sup>77,78</sup>

#### **1.5.4.1 Das isolierte motorische Hemisyndrom (IMH)**

Das IMH manifestiert sich als komplette Hemiparese oder als partieller motorischer Halbseitendefekt mit brachiofazialer oder brachio-cruraler Betonung.<sup>79</sup> Da eine Monoplegie üblicherweise als Ausschlusskriterium eines IMH zu werten ist,<sup>28</sup> sollte mindestens eine kombinierte Parese zweier Regionen vorliegen.<sup>80,81</sup> Außerdem ist zu beachten, dass eine klinische Diagnosestellung nur in Abwesenheit von Bilateralität, Ataxie, Gesichtsfelddefekten, Störungen der Okulomotorik und bei Erhalt höherer kortikaler Funktionen zulässig ist.<sup>80</sup> Auch sind sensible Symptome als Ausschlusskriterium zu werten,<sup>79</sup> eine passagere und nicht objektivierbare Sensibilitätsstörung kann jedoch begleitend auftreten.<sup>28,81</sup> Prädilektionsstellen des IMH entsprechen vorwiegend dem Pyramidenbahnverlauf und sind somit innerhalb der Capsula interna, Pons oder Corona radiata zu finden.<sup>29,79</sup> Ausnahmsweise können auch das Mesencephalon<sup>82</sup> oder die Medulla oblongata betroffen sein.<sup>79,83</sup> Das IMH gilt als die häufigste klinische Manifestationsform<sup>79</sup> des lakunären Syndroms und bedingt einer klinischen Studie zufolge 12,7 % aller ischämischen Infarkte, wohingegen bis zu 15 % aller IMH durch andere Infarktentitäten repräsentiert waren.<sup>84</sup> Das IMH kann auch durch wesentlich seltenere Erkrankungen imitiert werden, beispielsweise durch Hirntumore oder Metastasen.<sup>85</sup> In Anbetracht der

relativen Häufigkeit des IMH, unterstreicht dieser Umstand die bereits angesprochene Problematik, dass eine klinische Diagnosestellung ohne unterstützende Evidenz bildgebender Befunde potentiell fehleranfällig ist.

#### **1.5.4.2 Das isolierte sensible Hemisyndrom (ISH)**

Das ISH präsentiert sich als unilaterales Sensibilitätsdefizit des Gesichtes und der Extremitäten, gelegentlich auch unter Einbeziehung des Körperstammes oder der Kopfhaut.<sup>29</sup> Analog zum IMH erfordert das ISH ebenfalls ein kombiniertes sensibles Defizit mindestens zweier Regionen,<sup>81</sup> wobei unter anderem auch fokal-sensible Defizite des Mundes oder der distalen Extremitäten beschrieben sind.<sup>86</sup> Das Sensibilitätsdefizit ist häufig von parästhetischen Phänomenen begleitet und umfasst eine Reduktion protopathischer und/oder epikritischer Sinnesqualitäten, wobei eine neurologische Begleitsymptomatik in Form von motorischen Defiziten, Sprechstörungen, Schwindel, Doppelbildern, Gesichtsfelddefekten, Nystagmi oder neuropsychologischen Auffälligkeiten typischerweise fehlt.<sup>87</sup>

Eine wichtige Infarktlokalisierung ist der posteroventrale Kern des Thalamus,<sup>28</sup> ebenso können die Corona radiata, Capsula interna oder auch der Hirnstamm betroffen sein.<sup>87</sup>

#### **1.5.4.3 Das sensomotorische Hemisyndrom (SMH)**

Das SMH wurde erst im Laufe der Zeit als ein eigenständiges LS etabliert,<sup>88</sup> nicht zuletzt weil sogar Fisher initial postulierte, dass ein lakunärer Infarkt üblicherweise keine sensomotorischen Defizite zur Folge hätte.<sup>28</sup> Diese Annahme gilt jedoch mittlerweile als revidiert. Das zentrale Charakteristikum des SMH ist eine objektivierbare Sensibilitätsstörung in Kombination mit einer paretischen Komponente, wobei auch bei diesem lakunären Syndrom eine Störung beider Extremitäten und/oder einer Extremität und des Gesichtes nachweisbar sein sollte.<sup>81,89</sup> Diese symptomatische Ausprägung umschließt ein breites Spektrum, das von diskreten sensomotorischen Defiziten bis zum totalen Ausfall sämtlicher motorischer und sensibler Qualitäten reicht.<sup>90</sup> Relevante Infarktlokalisationen sind der Pons, die Corona radiata, Medulla oblongata und Regionen innerhalb der Capsula interna und des Thalamus.<sup>87</sup> Auch bei diesem LS ist eine alleinige klinische Diagnosestellung unzuverlässig. Beispielsweise ist ein SMH mit simultaner geistiger Eintrübung verdächtig auf ein intrazerebrales Blutungsgeschehen.<sup>91</sup>

#### **1.5.4.4 Die ataktische Hemiparese (AH)**

Unter diesem Syndrom wird eine beinbetonte Hemiparese in Kombination mit einer homolateralen Extremitätenataxie verstanden, wobei auch zahlreiche neurologische Begleiterscheinungen beschrieben sind, unter anderem Sensibilitätsstörungen und Hirnnervenausfälle.<sup>92</sup> Für die dargebotene Symptomatik der AH werden unterschiedliche strategische Lokalisationen diskutiert, als Beispiel sei eine infarktassoziierte Inaktivierung der neuronalen Projektionsschleife Cerebellum→Thalamus→Cortex→Pons→Cerebellum genannt.<sup>79,93,94</sup>

Die häufigsten Läsionsorte, die in Zusammenhang mit einer AH gefunden werden, sind unter anderem der hintere Schenkel der Capsula interna, der Pons und die Corona radiata.<sup>87</sup>

In etwa 7 % ist die AH allerdings nicht durch einen RSSI bedingt. So stellen beispielsweise andere Infarktsubtypen, Neoplasien, intrazerebrale Blutungen oder Infektionen imitierende Krankheitsentitäten dar.<sup>95</sup>

#### **1.5.4.5 Das „Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom“ (DCHS)**

Das DCHS ist verhältnismäßig schlecht verstanden und gilt als die seltenste Manifestation der LS, wobei ca. 1,6 % aller Infarkte und 6 % der LS auf das DCHS entfallen.<sup>96</sup> Klinisch sind eine unilaterale Fazialisparese, Dysphagie und Dysarthrie vordergründig, außerdem ist die Hand durch eine abnorme Feinmotorik gekennzeichnet. Homolateral sind außerdem gesteigerte Eigen- und pathologische Reflexe zu beobachten.<sup>28</sup> Relevante topographische Lokalisationen sind die Capsula interna und die Basis des Pons, seltener sind die Corona radiata oder die zerebellären Pedunkel betroffen.<sup>79</sup>

#### **1.5.4.6 Atypische lakunäre Syndrome (ALS)**

Die fünf klassischen lakunären Syndrome sind allesamt durch ein charakteristisches Spektrum an spezifischen Symptomen definiert, die für die klinische Diagnosestellung eines RSSI unabdingbar sind. Umgekehrt existieren auch zahlreiche Symptome,<sup>28</sup> die im Regelfall mit der klinischen Präsentation eines RSSI nicht vereinbar sind und folglich eine alternative Diagnose nahelegen. Nach Fisher gehören zu diesen Symptomen unter anderem Störungen höherer kortikaler Funktionen (Aphasie, Apraxie, Agnosie), der Vigilanz, des Gedächtnisses, sensomotorische Defizite (siehe jedoch Kapitel SMH), Monoplegien, Ausfälle des Gesichtsfelds sowie epileptische und stuporöse Phänomene.<sup>28</sup> Fisher identifizierte dennoch zahlreiche atypische und seltene Manifestationsformen des lakunären Infarkts, die keinem klassischen LS zuzuordnen waren und teilweise sogar

seinen postulierten Ausschlusskriterien entsprachen. Diese atypischen lakunären Syndrome (ALS) können sich beispielsweise in Form von Augenmuskelparesen, als isolierte Dysarthrie, in Form eines Hemiballismus, einer Monoplegie oder akuten Dystonie und (bei bilateraler Infarzierung) sogar als Locked-in-Syndrom präsentieren.<sup>28</sup>

Kognitive Einbußen, die (vor allem bei Unversehrtheit thalamischer Strukturen) auch gegenwärtig neben Gesichtsfelddefekten als wichtigste Ausschlusskriterien überhaupt zu werten sind,<sup>2</sup> wurden ebenfalls bereits von Fisher beschrieben. Im Rahmen seiner Studien identifizierte er PatientInnen, bei denen ein reduziertes kognitives Leistungsniveau, aphatische Störungen, eine gestörte Aufmerksamkeit und sogar dementielle Prozesse im Rahmen eines lakunären Syndroms vordergründig waren.<sup>28</sup>

#### **1.5.4.7 Prognose des RSSI**

In einem kurzen Beobachtungszeitraum weist der RSSI eine gute Rückbildungstendenz seiner neurologischen Symptomatik auf, das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko ist verhältnismäßig gering.<sup>95</sup> Im Langzeitverlauf relativieren sich diese Beobachtungen jedoch: Das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko entspricht jenem anderer Infarktentitäten, die Wahrscheinlichkeit progredienter motorischer Defizite, mentaler Einbußen und dementieller Prozesse ist erhöht.<sup>2,97,98</sup>

Wie erwähnt geht der RSSI jedoch nicht zwangsläufig mit einem symptomatischen Akutverlauf einher, sondern tritt häufig im Rahmen der Routinebildgebung als Zufallsbefund auf. Diese symptomlose Manifestationsform eines subkortikalen Infarkts wird folglich als stiller RSSI (sRSSI) bezeichnet.<sup>99</sup> Insgesamt sind stille Hirninfarkte mindestens fünf Mal so häufig wie die symptomatische Variante, wobei der überwiegende Anteil auf den sRSSI entfällt.<sup>67,99,100</sup> In einer Studie war der sRSSI bei 8% der 65-Jährigen<sup>101</sup> nachweisbar, wobei diese Zahlen möglicherweise den tatsächlichen Sachverhalt unterschätzen. So konnte eine weitere Arbeit bei 21,7% der PatientInnen zwischen 18-55 Jahren stille Infarkte nachweisen, die ein erstmaliges zerebrovaskuläres Ereignis (TIA oder ischämischer Insult) erlitten hatten.<sup>102</sup> Der sRSSI war darunter mit ca. 60% repräsentiert. Dieser Umstand zeigt auf, welche Relevanz diese Infarktentität bereits bei verhältnismäßig jungen Personen hat, vor allem in Hinblick darauf, dass der sRSSI trotz der fehlenden Akutsymptomatik ebenfalls als ein Surrogatparameter für eine vorliegende zerebrale Kleingefäßerkrankung zu verstehen ist und offensichtlich auch denselben pathogenetischen Mechanismus aufweist.<sup>103</sup>

Das Attribut „stumm“ suggeriert zwar primär eine benigne Manifestationsform eines RSSI, ist jedoch bei genauerer Betrachtung irreführend. Der sRSSI ist sowohl mit schweren degenerativen und strukturellen Schäden wie einer Parenchymatrophie<sup>104</sup> als auch global-kognitiven Defiziten vergesellschaftet, das Risiko für die Entwicklung einer Demenz ist erhöht.<sup>100,104–106</sup>

## **1.6 Kognition und kognitive Dysfunktion**

### **1.6.1 Definition**

Unter Kognition werden höhere kortikale Funktionen verstanden, welche sich aus folgenden Hauptdomänen<sup>107</sup> zusammensetzen: den exekutiven Funktionen (EF), der Aufmerksamkeit, der räumlich-visuellen Wahrnehmung, dem Gedächtnis und der Sprache. Eine präzise Abgrenzung dieser ineinander verzahnten und in Wechselwirkung zueinander stehenden geistigen Funktionen ist jedoch nicht möglich.<sup>107</sup> Eine nähere Charakterisierung erfordert im Rahmen dieser Arbeit die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen. Unter Aufmerksamkeit wird vor allem die Fähigkeit verstanden, spezielle Umweltreize zu priorisieren, selektiv Bewusstseinsressourcen zuzuweisen und in übergeordneten Arealen zu prozessieren.<sup>108–110</sup>

Exekutive Funktionen beschreiben vielfältige neuropsychologische Prozesse der Verhaltens- und Impulskontrolle, Handlungsplanung, des Abstraktionsvermögens, der Anwendbarkeit von Problemlösungsstrategien und Sequenzierung von Handlungen.<sup>111,112</sup> Sie führen daher zu einem geplanten, koordinierten und zielgerichteten Handeln.

Zur plastischeren Darstellungen dieser starren Definition werden die EF nachfolgend in einem psychopathologischen Zusammenhang beschrieben.

Dysexekutive Symptome können sich unter anderem durch hypoaktives, apathisches, willenloses Verhalten äußern, sie können andererseits mit Hyperaktivität und erhöhter Ablenkbarkeit einhergehen, wobei eine psychomotorische Instabilität, stereotype bzw. perservierende Verhaltensmuster möglich sind. Ferner sind auch Störungen des Ess-, Sexual-, Sozialverhaltens, affektlabile Wesenszüge, ein Abhängigkeitsverhalten der Umwelt gegenüber, Paramnesien und Konfabulationen sowie eine inadäquate Reaktionshemmung mögliche Symptome.<sup>113,114</sup>

Es sei angemerkt, dass es sich hier nur um einen Auszug veranschaulichender Beispiele handelt, und der Begriff der EF nach wie vor nur unzureichend definiert ist.<sup>113</sup> Auf jeden Fall wird ersichtlich, dass gestörte EF drastische Auswirkungen in alltäglichen Situationen

haben und in der Entwicklung kognitiver Dysfunktionen einen potenten Stellenwert einnehmen.<sup>52</sup>

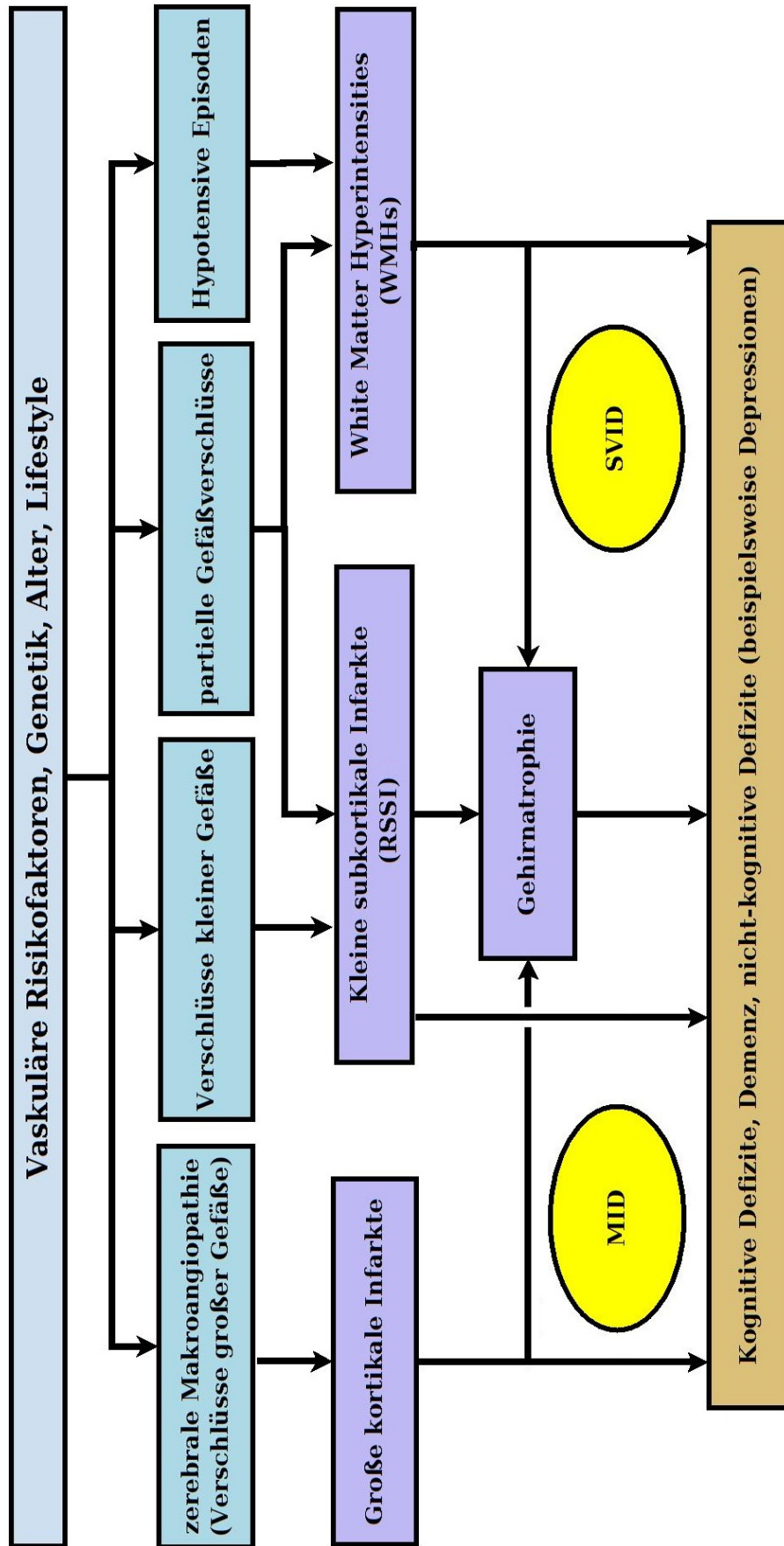
Obgleich Alterungsprozesse mit natürlichen Einbußen und einer Umstrukturierung der kognitiven Flexibilität und Kapazität einhergehen,<sup>115</sup> können nahezu alle kognitiven Domänen zusätzlich durch eine Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen beeinträchtigt werden.<sup>108,116–118</sup>

### **1.6.2 Kognitive Defizite bei zerebrovaskulären Erkrankungen**

Kognitive Funktionsstörungen auf dem Boden von zerebralen Gefäßsyndromen werden unter dem Begriff des vaskulären kognitiven Defizits zusammengefasst und umspannen ein kontinuierliches Spektrum vom milden kognitiven Defizit bis hin zu allen Facetten der Demenz.<sup>51</sup> Ebenso heterogen sind die zugehörigen Schädigungsmechanismen.

Mentale Einbußen auf Basis einer Kumulativschädigung durch rezidivierender Infarkte sind unter dem Begriff der Multi-Infarkt-Demenz subsumiert.<sup>119</sup> Theoretisch reicht schon ein einziger, jedoch strategisch lokalisierter Infarkt aus, um schwere kognitive Defizite nach sich zu ziehen.<sup>120</sup> Auf der anderen Seite können prozesshaft verlaufende, subkortikale Mikroangiopathien zu einer multifokalen oder diffusen Marklagerschädigung und in letzter Konsequenz zu einem progredienten geistigen Verfall führen.<sup>45,121–123</sup>

Die Abbildung 2 gibt Aufschluss über die wesentlichen Pathomechanismen.



MID: Multinfarktdemenz  
 SVID: subkortikale ischämisch-vaskuläre Demenz

Abbildung 2. Pathophysiologie kognitiver Defizite auf vaskulärem Boden (modifiziert nach O'Brien<sup>51</sup>)

Vereinfachend können Störungen der Kognition in globale und fokale Defizite unterteilt werden. Vor allem große kortikale Infarkte führen verhältnismäßig oft zu einem fokalkognitiven Defektsyndrom, wobei dieses vor allem durch den halbseitigen Neglect oder die Aphasie repräsentiert wird.<sup>107,124,125</sup> Im Gegensatz dazu umfassen globale kognitive Dysfunktionen eine Störung der ganzheitlichen Informationsverarbeitung.<sup>126,127</sup> So kann nach einem Infarktereignis eine globale Defizienz mentaler Prozesse aus einer Störung nahezu aller eingangs beschrieben kognitiven Domänen resultieren, unter anderem der Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, der Visuo-konstruktion, des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisses sowie der Sprache.<sup>10,107,128–130</sup>

Kognitive Funktionseinbußen älterer Menschen werden immerhin zu 20 % den Schlaganfällen zugeschrieben.<sup>131</sup> So wurde in einer umfassenden Longitudinalstudie im Intervall von drei Monate bis fünf Jahre nach einem Infarkt eine 22-prozentige Frequenz für kognitive Defizite gefunden.<sup>122</sup> Eine weitere Studie kam zu dem Schluss, dass kognitive Defizite im Akutstadium bei drei Viertel aller kortikalen und nahezu der Hälfte aller subkortikalen und infratentoriellen Infarkte nachweisbar waren.<sup>129</sup> Reduzierte geistige Fertigkeiten haben bei PatientInnen mit Schlaganfällen schwerwiegende Folgen. Diese PatientInnen haben eine schlechtere Langzeitprognose hinsichtlich der eigenständigen Lebensführung, dem Erhalt der Mobilität und der Überlebensrate.<sup>3,4,132–134</sup>

### **1.6.3 Kognitive Defizite bei RSSI**

In einem älteren PatientInnenkollektiv sind SVDs hauptursächlich für kognitive Defizite vaskulärer Genese verantwortlich.<sup>45</sup> Dabei sind auch RSSI und sRSSI, als Erscheinungsformen der zerebralen Mikroangiopathie, mit kognitivem Abbau vergesellschaftet. In einer Studie von Loeb entwickelte nahezu ein Viertel aller RSSI-PatientInnen innerhalb von nur vier Jahren ein vaskulär-dementielles Syndrom.<sup>135</sup> Im Rahmen einer weiteren Studie waren bei nahezu 60 % der betroffenen RSSI-PatientInnen moderate kognitive Defizite nachweisbar, wobei diese Assoziationen vor allem bei PatientInnen mit einem IMH und bei einem ALS ausgeprägt waren.<sup>136</sup> Eine hohe Frequenz kognitiver Defizite konnte auch Rasquin bei einem Studienkollektiv von 95 PatientInnen nachweisen, wobei ein Monat nach dem RSSI lediglich 19 % kognitiv unauffällig waren, bei drei Viertel der Betroffenen hingegen wurde ein mildes kognitives Defizit und bei 6 % sogar eine Demenz diagnostiziert.<sup>137</sup>

Um die vielschichtige Studienlage zu diesem Thema zusammenzufassen, sollen in diesem Rahmen zwei Metaanalysen besprochen werden. Eine Übersichtsarbeit kam zu dem Schluss, dass schätzungsweise 30 % der von RSSI Betroffenen innerhalb von vier Jahren ein kognitives Defizit entwickeln.<sup>138</sup> Eine weitere Metaanalyse ergab, dass RSSI zu globalen Kognitionsdefiziten führen und multiple Domänen schädigen, beispielsweise die Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Andere beeinträchtigte Subdomänen betreffen außerdem das Gedächtnis, die Sprache und die visuokonstruktiven Fähigkeiten.<sup>139</sup>

Auch soll eine große und aktuelle Studie Erwähnung finden. Bei dem Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial (SPS3)<sup>140</sup> war bei fast der Hälfte der 1636 RSSI-PatientInnen ein mildes kognitives Defizit nachweisbar, wobei Defizite vor allem das episodische Gedächtnis, die Wortflüssigkeit und motorische Geschicklichkeit betrafen. Ebenso waren Beeinträchtigungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion und der Exekutivfunktionen nachweisbar.

In dieser Arbeit kristallisierte sich zudem eine außergewöhnliche Diskrepanz zwischen der neurologischen und kognitiven Symptomatik heraus. Bei PatientInnen mit kognitiven Defiziten waren neurologische Symptome oftmals gar nicht oder lediglich diskret ausgebildet. In einer weiteren Arbeit der SPS3 konnte zudem nachgewiesen werden, dass sich bei einem Fünftel der RSSI-PatientInnen auch Depressionen manifestierten.<sup>141</sup>

Kognitive Defizite scheinen bei einem RSSI auch von der entsprechenden Lokalisation abhängig zu sein. So konnte gezeigt werden, dass vor allem ein selektiver Schaden thalamischer Strukturen einen empfindlichen Einfluss auf die global-kognitive Performanz, die motorische Kontrolle sowie die Exekutivfunktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit hat.<sup>142</sup>

Der RSSI ist jedoch kein monokausales Erklärungsmodell für kognitive Defizite, das eigentliche pathogenetische Konzept scheint auch hier im Wesentlichen in der zerebralen Kleingefäßerkrankung verankert zu sein. Somit verwundert es nicht, dass auch WMHs, unabhängig von subkortikalen Infarkten, mit kognitiven Funktionseinbußen in Verbindung gebracht werden.<sup>1,121,143,144</sup>

## 1.7 RSSI und Bildgebung

### 1.7.1 Radiomorphologische Klassifikation des RSSI

Wie bereits erwähnt, ist die Handhabung des Begriffs des lakunären Schlaganfalls schwierig, da zahlreiche, verwechselbare und synonyme Begriffe existieren.<sup>21</sup> Darüber hinaus wird die Existenz einer Lakune vorausgesetzt, jedoch ist radiomorphologisch nicht immer eine lakunäre Transformation nachweisbar.<sup>32,145</sup> Eine Konsensusgruppe um Wardlaw redefinierte daher 2009 radiomorphologische Charakteristika für Entitäten der SVDs und benannte diese neu.<sup>21</sup> Demnach wurde, wie bereits angeführt, der Begriff „lakunärer Infarkt“ durch den Begriff des „recent small subcortical infarct“ ersetzt. Der zeitliche Rahmen ist mit „rezent“ attribuiert, umspannt einen Zeitraum von wenigen Wochen und umgeht eine punktuelle Fixierung auf ein Akutereignis. Die axiale Größe ist mit maximal 20 mm bemessen, die Läsion muss dem Gefäßterritorium einer einzigen penetrierenden Arterie entsprechen und ist zudem subkortikal lokalisiert.

Im Gegensatz dazu versteht man unter der „lacune of presumed vascular origin“<sup>21</sup> den chronischen Residualzustand eines RSSI oder einer Mikroblutung. Radiomorphologisch handelt es sich um einen flüssigkeitsgefüllten, ovoid-konfigurierten Hohlraum mit einer Größenausdehnung von 3 - 15 mm, der im Versorgungsbereich einer Perforatorarterie lokalisiert ist. Durch die Beifügung „mutmaßlich“ wird zusätzlich auch Raum für alternative Mechanismen der Lakunenbildung geschaffen.

„White matter hyperintensities of presumed vascular origin“<sup>21</sup> (WMHs) sollen, da in dieser Arbeit häufig behandelt, ebenfalls beschrieben werden. Hierbei handelt es sich um größenvariable, in der Regel symmetrische Abnormitäten der weißen Substanz. Sie weisen keine Kavernenbildung auf und sind folglich auch nicht mit Flüssigkeit gefüllt.

### 1.7.2 Bildgebende Techniken

Zahlreiche Erkrankungen können einen RSSI symptomatisch mimikrieren, darunter auch extrem seltene Entitäten wie die Neurozystizerkose.<sup>24</sup> Aufgrund der beschränkten klinischen Zuverlässigkeit der lakunären Syndrome und der hohen Anzahl atypischer Manifestation ist eine sichere Differenzierung somit letztendlich nur mittels Bildgebung möglich.<sup>65</sup> Die In-vivo-Darstellung des RSSI gelang erstmals mit der zerebralen Computer-Tomographie.<sup>67</sup> Aufgrund der beschränkten Detektionsrate hat sie ihren Stellenwert in der Diagnostik des RSSI zu Gunsten der Magnetresonanztomographie

(MRT) weitgehend eingebüßt, sie kann jedoch vor allem zum raschen Ausschluss einer Blutung oder anderer Differentialdiagnosen notwendig werden.<sup>74,146</sup> Insgesamt erfasst die Computer-Tomographie schätzungsweise nur die Hälfte aller RSI.<sup>76,147</sup>

### **1.7.2.1 Magnetresonanztomographie**

Analog zu vielen anderen Erkrankungen der Neurologie, ist die MRT aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität die Methode der Wahl in der Diagnostik des RSI.<sup>146</sup>

Jedoch sind chronische Infarktresiduen, WMHs und rezente subkortikale Infarkte in der konventionellen MRT nicht immer sicher voneinander zu unterscheiden.<sup>65,148</sup>

Diesem Problem kann mittlerweile mit einer MRT-Zusatzsequenz, der diffusionsgewichteten Bildgebung (engl: Diffusion weighted imaging, DWI), begegnet werden. Die DWI weist im Akutstadium die reduzierte Diffusivität im Infarktareal nach, welche in diesem Fall durch eine hypoxiebedingte, zelluläre Integritätsstörung verursacht wird.<sup>149</sup>

Durch diese Anwendung lassen sich nicht nur zuverlässig akute von chronischen Infarkten unterscheiden, es gelingt auch die radiologisch-klinische Zuordnung im Rahmen des Infarktgeschehens.<sup>64,148</sup> Im Rahmen einer Studie konnten Singer et al. mittels DWI bei 37 der 39 untersuchten RSI-PatientInnen entsprechende subkortikale Läsionen nachweisen, was einer Treffsicherheit von 94,6 % in der Detektion des RSI entsprach.<sup>148</sup>

### **1.7.3 Diffusions-Tensor-Bildgebung und die weiße Substanz**

Trotz der enormen Sensitivität und Unverzichtbarkeit der konventionellen MRT reflektiert sie nur zum Teil die Architektur und die strukturellen Details der weißen Substanz.<sup>150</sup> Mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), deren physikalische Prinzipien im nächsten Kapitel erläutert werden sollen, lassen sich vor allem Integritätsstörungen und Verläufe großer subkortikaler Projektionen quantitativ und qualitativ darstellen.<sup>151,152</sup> Besonders gut ist die Aussagekraft dieser Sequenz bei motorischen Defiziten im Rahmen von Schlaganfällen belegt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß dargestellter Strukturanomalien der kortikospinalen Bahn auch mit dem Schweregrad der motorischen Dysfunktion korreliert, und Rückschlüsse bezüglich der Erholungstendenz zulässt.<sup>153-155</sup> Die konventionelle MRT hingegen unterschätzt das Ausmaß mikrostruktureller Schäden. So kann die DTI bei PatientInnen mit Multipler Sklerose (MS) Änderungen im Bereich des Marklagers quantifizieren, die sich in der konventionellen MRT unauffällig darstellen.<sup>156</sup> Mit Hilfe der DTI konnten bei MS-PatientInnen beispielsweise Änderungen in Bahnsystemen identifiziert werden, die mit einem reduzierten Kognitionsniveau assoziiert waren, jedoch nur teilweise mit makroskopischen

Läsionen in der konventionellen MRT einhergingen. Die Autoren folgerten, dass ein unterschwelliger Diskonnektionsprozess in vermeintlich unauffälligen WM-Bezirken maßgeblich an der Entstehung kognitiver Dysfunktionen beteiligt sein könnte.<sup>157</sup> Der Nachweis mikrostruktureller Schäden der WM gelang bei MS anhand der DTI sogar bereits nach dem Erstereignis dieser Erkrankung, dem sogenannten klinisch-isolierten Syndrom.<sup>158</sup>

Aufgrund dieser Eigenschaften gilt die DTI als wertvolles Instrument zur Beurteilung der Beschaffenheit und der Integrität großer Bahnsysteme. Sie wird mittlerweile bei zahllosen neurologischen und neuropsychologischen Fragestellungen eingesetzt.<sup>159,160</sup>

## **1.8 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Da die Magnetresonanztomographie und Diffusions-Tensor-Bildgebung einen integralen Teil dieser Arbeit darstellen, sollen vorab kurz die Prinzipien und physikalischen Grundlagen erläutert werden.

### **1.8.1 Die Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT stützt sich auf den Umstand, dass nahezu alle Moleküle im menschlichen Körper einen hohen Protonenanteil aufweisen.<sup>161</sup> Protonen besitzen ein magnetisches Dipolmoment, das auf den Eigendrehimpuls (Kernspin) zurückzuführen ist.<sup>162</sup>

Innerhalb eines externen Magnetfelds richten sich Protonen ihrem Dipolcharakter entsprechend, je nach energetischem Zustand, entweder parallel (niedriges Energieniveau) oder antiparallel (hohes Energieniveau) zu den externen Magnetfeldlinien aus.<sup>163</sup>

Insgesamt resultiert daraus ein longitudinaler Magnetisierungsvektor. Protonen vollziehen innerhalb dieses Magnetfelds außerdem ein kreiselartiges Rotationsmanöver, die sogenannte Präzession. Die entsprechende Rotationsgeschwindigkeit, Larmorfrequenz genannt, ist dabei der Feldstärke direkt proportional.<sup>162,164</sup> Wird unter diesen Bedingungen schließlich ein Radiofrequenzimpuls mit exakt dieser Larmorfrequenz eingestrahlt, werden auf Basis des Resonanzphänomens nun einige Protonen ebenfalls in einen höher-energetischen Zustand überführt und antiparallel ausgerichtet. Außerdem schwingt die vormals randomisierte Präzessionsbewegung nun synchron in Phase.<sup>165,166</sup> Solange dieser Hochfrequenzimpuls anliegt, wird der ehemals longitudinale Summenvektor in die Transversalebene ausgelenkt. Die daraus nun resultierende Transversalkomponente des Magnetisierungsvektors liefert ein Signal, welches von Messspulen detektiert werden kann.<sup>162,164</sup>

Wird der Radiofrequenzimpuls ausgeschaltet, bewegt sich der Magnetisierungsvektor wieder in die energetisch günstigere Ausgangsposition zurück. Während dieser Zeit wird stets die Transversalkomponente gemessen. Die dabei benötigte Zeit ist essentiell für die Kontrastgewinnung und ist abhängig von den magnetischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes.<sup>162,167</sup>

Die Zeitkonstante, die den Zerfall der Transversalkomponente (Dephasierung aufgrund zeitlich variabler und daher irreversibler magnetischer Inhomogenitäten) beschreibt, wird als T2-Relaxierung bezeichnet. Die Zeitkonstante, die für den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung benötigt wird (abhängig von der Protonendichte der Umgebung), wird T1-Relaxierung genannt.<sup>167-169</sup> Um das detektierte MR-Signal örtlich zuzuordnen zu können und um ein Bild zu generieren, sind zusätzlich Phasen- und Frequenzcodierungsschritte notwendig, die letztendlich zu einem Bild in Graustufen führen.<sup>162,165</sup> Die bislang beschriebenen Vorgänge sind essentiell für ein grundlegendes Verständnis der Diffusions-Tensor-Bildgebung. Für detaillierte Hintergründe zu der MRT wird jedoch auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen.<sup>170-172</sup>

## **1.8.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)**

Bei der DTI wird ebenfalls der longitudinale Magnetisierungsvektor durch beispielsweise einen 90° ausgerichteten Radiofrequenzimpuls in die Transversalebene ausgelenkt, was zur vormals beschriebenen Signalentstehung führt. Wird jetzt zusätzlich ein Feldgradient zugeschaltet, variiert nun plötzlich die Larmorfrequenz diesem Gradienten entsprechend und die Protonen geraten aus Phase. Darauf folgt ein 180° Puls sowie ein Gradient mit der gleichen Modulationsstärke wie zuvor, sodass die Protonenspins nun rephasieren.<sup>173,174</sup> Allerdings erreichen Protonen, die zwischenzeitlich entlang des Gradientenfeldes gewandert sind, nicht mehr die Ausgangsphase.<sup>161,174</sup> Dieser Umstand resultiert in einer Signalabschwächung, die folglich dem Diffusionsverhalten proportional ist.<sup>174,175</sup>

Die Diffusion von Wassermolekülen kann isotrop (in alle Richtungen) oder anisotrop (gerichtet) stattfinden. Innerhalb des ZNS gilt die Annahme, dass die Barrierefunktion axonaler Membranen einen restringierenden Effekt auf die freie Diffusion ausübt und entlang der Hauptrichtung myelinisierter Bahnen eine gerichtete Diffusion erzwingt.<sup>176,177</sup> Folglich beobachtet man entlang axonaler Bahnsysteme eine richtungsabhängiges, anisotropes Diffusionsvermögen, dahingegen gelten in der grauen Substanz und im Liquor isotrope Diffusionsverhältnisse.<sup>160,178</sup>

Die DTI misst das Diffusionsverhalten von Protonen im dreidimensionalen Raum und differenziert zwischen Isotropie und Anisotropie. Für jedes Voxel (ein dreidimensionales Pixel) kann durch mathematische Operationen der Diffusionskoeffizient über einen Diffusionstensor ermittelt werden. Unter einem Diffusionstensor wird eine 3x3 Matrix mit sechs Freiheitsgraden verstanden, in welcher das Diffusionsverhalten beschrieben wird.<sup>161,175,179</sup> Die Hauptsachsen werden durch die drei Eigenvektoren  $v_1, v_2, v_3$  definiert, wobei jedem Eigenvektor außerdem ein entsprechender Längenwert  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  zugeordnet ist.<sup>175,179,180</sup> Die Hauptdiffusionsrichtung entspricht jener Achse mit dem größten Längenwert. Bei isotroper, gerichteter Diffusion gilt für die Eigenwerte  $\lambda_1 \sim \lambda_2 \sim \lambda_3$ , das Modell entspricht folglich einer Kugel. Bei anisotroper Diffusion existiert eine gewisse Vorzugsrichtung, abhängig von dieser nehmen  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  unterschiedliche Werte an, dementsprechend resultiert graphisch ein Ellipsoid (siehe Abbildung 3).<sup>178,179,181</sup>

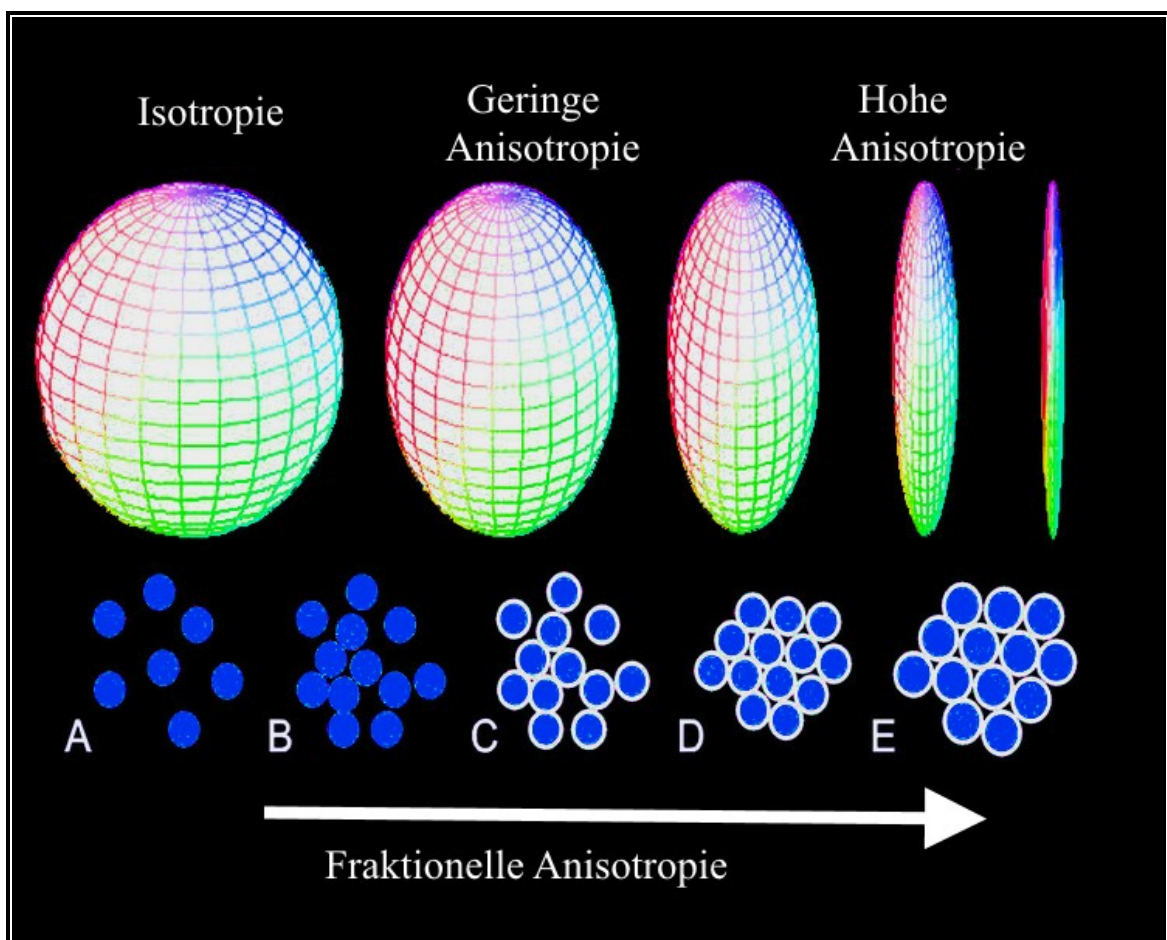
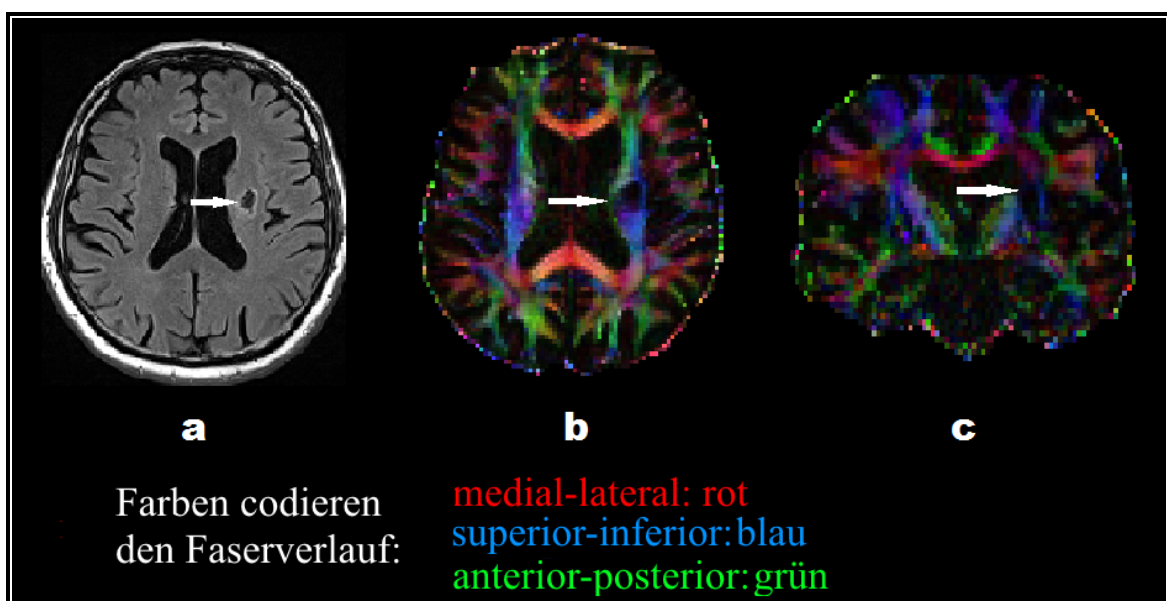


Abbildung 3. Tensormodell mit Übergängen von Isotropie zu Anisotropie und analoger Steigerung der FA (modifiziert nach Nagy<sup>182</sup>)

Aus dem Diffusionstensor-Modell kann außerdem die sogenannte fraktionelle Anisotropie (FA) extrahiert werden, wobei dieser skalare Wert Größen zwischen 0 und 1 annimmt. Anisotrope Prozesse nähern sich idealerweise eins an und sind entlang der Hauptrichtung von intakten Bahnsystemen zu finden. Isotrope Verhältnisse gehen dagegen gegen den Wert null und repräsentieren eine ungerichtete Diffusion, beispielsweise innerhalb der Liquorräume oder im Rahmen von mikroarchitekturellen Störungen.<sup>150,180</sup>

Wie in Abbildung 4 zu sehen, kann der Diffusionstensor auch farbcodiert dargestellt werden, wobei die Tensorrichtung durch die jeweilige Farbe beschrieben wird.<sup>177</sup>



**Abbildung 4. Farbllich codiertes Modell der DTI**

Die in der Flair-Sequenz a) darstellbare Lakune (Pfeil) ist auch in der DTI-Sequenz in b) und c) gut erkennbar. Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Neurologie und der Abteilung für Neuroradiologie, Graz.

## **1.9 Hypothesen**

Zusammenfassend ist die zerebrale Kleingefäßerkrankung demnach als eine diffuse Mikroangiopathie zu verstehen, welche primär mit den radiologisch fassbaren Phänotypen RSSI und WMHs in Erscheinung treten kann. Sowohl der RSSI als auch WMHs sind ihrerseits mit kognitiven Defiziten assoziiert.

Analog zu der bereits beschriebenen MS-Studie,<sup>157</sup> soll daher auch in der vorliegenden Arbeit versucht werden, FA-Werte, als Maßzahl für die Integrität des Marklagers, mit neurokognitiven Parametern von RSSI-PatientInnen zu korrelieren. Es wird hierbei auf den RSSI fokussiert und mittels DTI soll versucht werden, beeinträchtigte Bahnsysteme zu identifizieren, welche mit kognitiven Dysfunktionen assoziiert sind.

Auf Basis existierender Literatur sind globale Kognitionsdefizite mit einer präferenziellen Schädigung exekutiver Funktionen zu erwarten.

**Folgende Hypothesen sollen daher im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden:**

**Hypothese 1: Gibt es kognitive Beeinträchtigungen bei RSSI-PatientInnen?**

**Hypothese 2: Korrelieren bei RSSI-PatientInnen Störungen der Marklagerintegrität mit der Kognition?**

## 2 Studienkohorte und Methoden

### 2.1 Selektion der Patienten und Patientinnen

Das Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Graz hat im Rahmen einer Dissertation eine prospektive klinische Studie initiiert, welche RSSI-PatientInnen im Alter zwischen 18-75 Jahren eingehend charakterisiert. Diese Studie ist als Langzeitprojekt mit mehrzeitigen Untersuchungen konzipiert. Aus der Zusammenschau klinischer, laborchemischer, kognitiver und bildgebender Daten soll der RSSI studiert werden. Daraus lassen sich im Bezug auf die untersuchte PatientInnenkohorte unter Umständen vielfältige Fragestellungen hinsichtlich Klassifikation, Pathophysiologie, Risikoprofil, funktionellem und kognitivem Langzeitprofil dieses Studienkollektivs beantworten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die PatientInnengruppe (PG) mit bereits durchgeführter Diagnostik aus dieser übergeordneten Studie rekrutiert. Somit war ein positives Ethikvotum vorhanden (EK-Nummer: 24-260 ex 1/12; Datum Erstvotum: 05.04.2012) und es konnten bereits verifizierte RSSI übernommen werden.

Es wurden insgesamt zwei verfügbare Untersuchungszeitpunkte ausgewertet und miteinander verglichen, die sogenannte „Baseline“ unmittelbar nach dem Infarktgeschehen und eine „Follow-up“-Untersuchung nach drei Monaten. In Tabelle 1 werden jene Untersuchungen angeführt, die in die vorliegende Arbeit eingeflossen sind, in Tabelle 2 sind die Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Das PatientInnenkollektiv setzte sich aus 24 (70,6 %) Männern und 10 (29,4 %) Frauen zusammen. Der Altersdurchschnitt betrug 59 ( $\pm$ 12) Jahre, die Spannweite lag zwischen 20 und 74 Jahren. Als Kontrollgruppe (KG) standen 17 gesunde ProbandInnen aus der sogenannten „Train-the-Brain“-Studie der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung, die sowohl einer identen neurokognitiven Testung als auch einer erweiterten MRT-Untersuchung mit DTI-Sequenz unterzogen worden waren. Das Kontrollkollektiv setzte sich aus 9 (52,9 %) weiblichen und 8 (47,1 %) männlichen ProbandInnen zusammen. Das durchschnittliche Alter belief sich auf 69 ( $\pm$ 5) Jahre, die entsprechenden Intervallgrenzen waren 62 und 80 Jahre. Der Altersunterschied zwischen der PatientInnengruppe und dem Kontrollkollektiv ( $p=0,00$ ) ist signifikant.

**Tabelle 1. Testmodalitäten der PatientInnengruppe zu beiden Zeitpunkten**

	<u>Baseline (Infarktereignis)</u>	<u>Follow-up (3Monate)</u>
<b>Psychometrie</b>	TMT-A TMT-B SDMT	TMT-A* TMT-B* SDMT*
<b>MRT</b>	zerebrale Routine- MRT, Standard- sequenzen für zerebrovaskuläre Ereignisse	zerebrale MRT+DTI für mikrostrukturelle Schäden
<b>Klinische Evaluierung</b>	NIHSS Demographie Neurologischer Status	NIHSS Neurologischer Status

Trail-Making-Test A (TMT-A): Aufmerksamkeit; Trail-Making-Test-B (TMT-B): Exekutivfunktionen;  
 Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Verarbeitungsgeschwindigkeit  
 NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale): neurologisches Outcome  
 \*zu beiden Testzeitpunkten wurde auf idente Testversionen zurückgegriffen

**Tabelle 2. Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit**

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
Radiologisch gesicherter RSSI	Infarktrezidiv innerhalb des Intervalls
MRT-Datensatz zum Follow-up vorhanden	Infratentorielle Infarktlokalisierung
Neuropsychologische Testung zur Baseline	Verstorben innerhalb des Intervalls
	Depressive Episode nach dem Infarktereignis
	Bilaterale Infarktlokalisierung/Multiple RSSI

## 2.2 MRT-Protokoll

Für die MR-Aufnahmen stand ein Siemens Trio Tim MRT (Softwareversion: Syngo MR B17) mit einer Feldstärke von 3 Tesla zur Verfügung. Das Protokoll bestand unter anderem aus einer FLAIR-Sequenz (Time to echo (TE): 99 ms, Time to repeat (TR): 8000 ms, Inversion time (TI): 2369 ms, Flip Angle (FA): 150°, Matrix: 512x408, Schichtdicke: 5 mm, axial), einer T2-gewichteten Sequenz: (TE: 85 ms, TR: 4500 ms, Matrix: 384x306, FA: 180°, Schichtdicke: 5 mm, axial) und einer T1-gewichteten Sequenz (TE: 2,2 ms, TR 1,900 ms, FA: 90°, Matrix: 320x320, Schichtdicke: 1 mm, sagittal). Zusätzlich kam für die Berechnung der Diffusionstensoren eine Diffusions-Echo-Planar-Imaging-Sequenz (TE: 114 ms, TR: 5312 ms, FA: 90°, Matrix 192x192, Schichtdicke 5 mm) zur Anwendung.

## 2.3 Vorverarbeitung der MRT-Daten

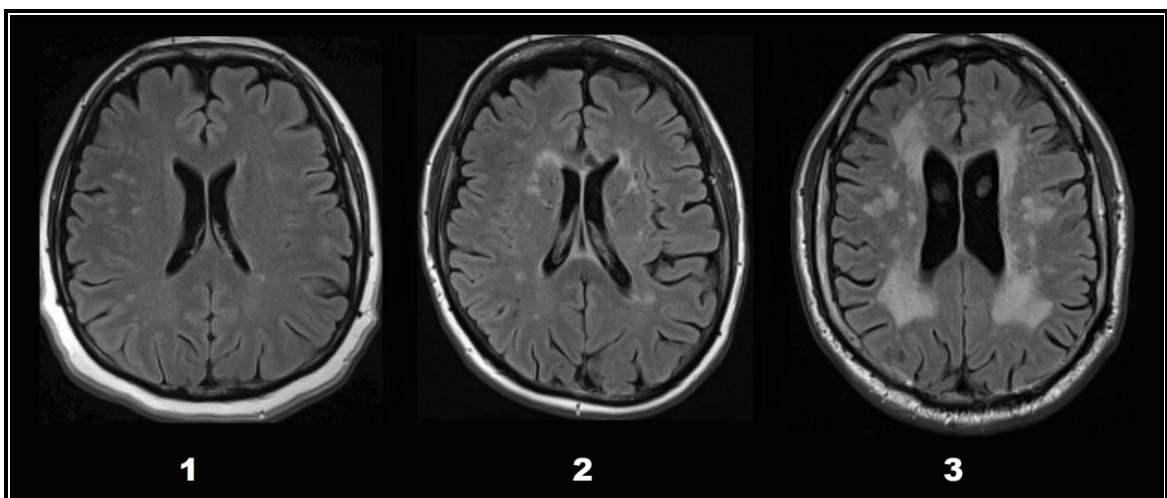
Sämtliche Bilddaten wurden über das Picture Archiving and Communication System (PACS) der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGES) im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) archiviert. Für die weiterführenden Berechnungen wurden ausschließlich die MRT-Daten des Follow-ups verwendet.

Nach Durchsicht auf Vollständigkeit und Prüfung auf Bewegungsartefakte mittels RadiAnt DICOM Viewer 1.9.16.7446 wurde für die ersten Vorverarbeitungsschritte das Programm MRicro 1.40 herangezogen. Mit der Anwendung dcm2nii wurden die DICOM-Dateien in das NIFTI-Format transformiert. In einem ersten Schritt wurden sämtliche PatientInnen mit koexistenten WMHs nach der modifizierter Skala nach Fazekas<sup>183</sup> klassifiziert (siehe Tabelle 3 und Abbildung 5).

Aufgrund der geringen Progressionstendenz solitärer kleiner Läsionen<sup>121</sup> wurde in der vorliegenden Arbeit eine klinische Signifikanz ab einem WMH-Grad von zwei festgelegt.

**Tabelle 3. Klassifizierung von WMHs nach Fazekas<sup>183</sup>**

<b>WMH Grad 1</b>	Solitäre Läsionen < 10 mm, gruppierte Läsionen < 20 mm
<b>WMH Grad 2</b>	Solitäre Läsionen zwischen 10-20 mm, gruppierte Läsionen > 20 mm, jedoch ohne Konfluenz zu anderen Foci
<b>WMH Grad 3</b>	Solitäre oder konfluierende Läsionen > 20 mm



**Abbildung 5. WMH-Graduierung nach Fazekas entsprechend Grad 1/2/3**

Für die weitere Analyse und Aufbereitung der DTI-Daten wurde anschließend auf die „FMRIB Software Library 5.0.6“ (FSL) zurückgegriffen. Hierbei handelt es sich um ein

laufend aktualisiertes Open-Source-Softwarepaket, das von der Universität Oxford zur Verfügung gestellt wird (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).<sup>184</sup> FSL bietet eine Vielzahl an Funktionen zur Verarbeitung und Analyse von DTI-Daten.

Vorab wurden mittels FSL Bewegungsartefakte ausgeschlossen und durch Gradientenspuln induzierte Wirbelströme automatisch korrigiert (sog. „eddy current correction“, ECC). Da Strukturen wie die Schädelkalotte oder die Augen die Berechnung des Diffusionstensors stören würden, wurde mittels eines entsprechenden Extraktionsalgorithmus (sog. „Brain Extraction Tool“, BET) das Gehirn isoliert und im Anschluss die Berechnung des Diffusionstensors beziehungsweise der zugehörigen FA-Werte mittels „DTIFIT“ vorgenommen.

Um im Rahmen der FA-Berechnungen einheitlichere und damit aussagekräftige Aussagen zu den Folgen des RSSI zu erhalten, wurden alle rechtshemisphärischen Infarkte auf die linke Seite über die Mittellinie gespiegelt („flipped“). Durch diesen Schritt war nun der „Ausgangspunkt“ infarktassoziierten Netzwerkstörungen einheitlich auf der linken Seite lokalisiert.

## **2.4 Analyse der DTI-Sequenz**

Für die Berechnungen zwischen und innerhalb der PatientInnen- und Kontrollgruppe wurde die FSL-basierte Anwendung „Tract Based Spatial Statistics“ (TBSS) verwendet (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>).<sup>184,185</sup> Sämtliche FA-Werte wurden nichtlinear auf ein Standard-Template registriert und anschließend die gemittelte FA der Kohorte berechnet. Über die gemittelte FA konnte nun ein FA-Skelett generiert werden, welches die Struktur aller relevanten Faserverbindungen innerhalb der Population beinhaltet. Alle Berechnungen wurden mit 5000 Permutationen durchgeführt. Es wurden im Rahmen einer „Whole-Brain-Analyse“ Unterschiede der Gesamt-FA zwischen der PG und der KG berechnet und farblich mit dem gewünschten Schwellenwert (Signifikanzniveau  $\leq 0,05$ ) dargestellt. Ein entsprechendes Modell veranschaulicht Abbildung 6.

Ebenso wurden mit der implementierten FSL-Anwendung „General Linear Model“ (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/GLM>) in einer Whole-Brain-Analyse die FA-Werte innerhalb der PG und der KG mit den Ergebnissen der neurokognitiven Testbatterie positiv und negativ korreliert und auch diese Ergebnisse graphisch dargestellt.

Anhand dieser Vorverarbeitung konnten relevante Zielregionen ausgemacht werden. Um diese Ergebnisse in statistischer Form präziser bearbeiten zu können, wurde auf den ICBM-DTI-81 „white-matter labels atlas“ bzw. den JHU „white-matter tractography atlas“ zurückgegriffen und Zielregionen (engl. Region of interest, ROI) aus beiden Atlanten ausgewählt. Mittels FSL-Algorithmen konnten anschließend die individualspezifischen FA-Werte einer definierten ROI für jeden Person ermittelt werden. Die exportierten FA-Werte wurden anschließend mittels statistischer Software (SPSS Version 22) weiterverarbeitet und mit den neurokognitiven Testergebnissen korreliert.

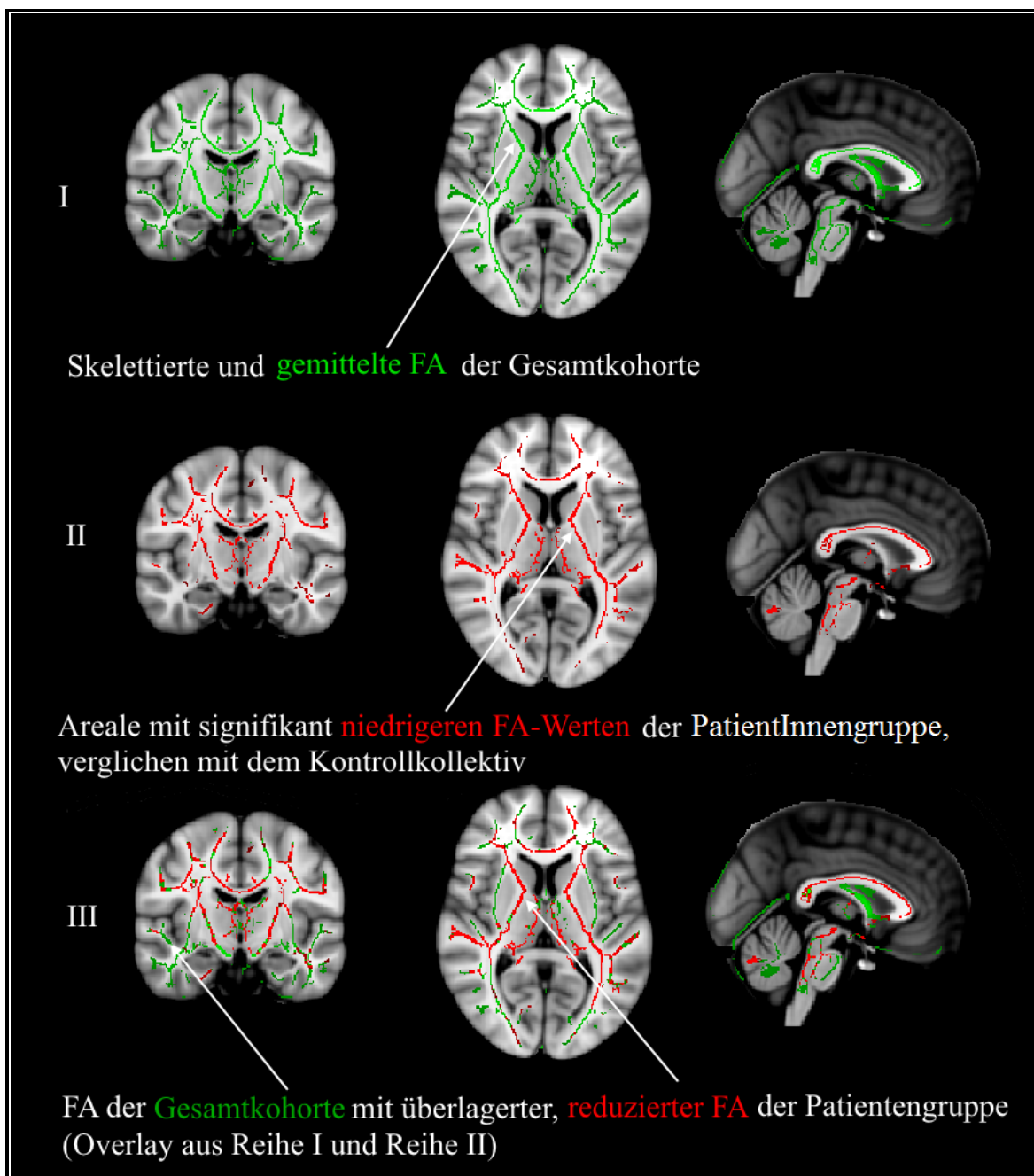


Abbildung 6. Graphische Darstellung der FA-Werte

## **2.5 Gehirnvolumetrie anhand der T1-Sequenz**

Auf Basis der T1-gewichteten Aufnahmen der Kontrollpersonen bzw. der PatientInnen zum Follow-up-Zeitpunkt wurde ebenfalls mittels FSL-basiertem „SIENAX-Algorithmus“ das Gehirn extrahiert, die zerebralen Totalvolumina sowie das Volumen der grauen und der weißen Substanz berechnet. Die entsprechenden Zahlenwerte wurden in mm<sup>3</sup> ausgegeben und statistisch verarbeitet.

## **2.6 Neurokognitive Testung**

Die psychometrische Evaluierung wurde mit einer Testbatterie, bestehend aus dem „Trail-Making-Test A“, „Trail-Making-Test B“ und dem „Symbol Digit Modalities Test“ durchgeführt. Die Zusammenstellung erfolgte durch eine Neuropsychologin, welche auch die Testung vornahm. Alle Tests wurden (mit jeweils identer Testversion) sowohl zur Baseline als auch im Folgeintervall nach drei Monaten durchgeführt. Die Testung der Kontrollgruppe erfolgte ebenfalls mit derselben Testbatterie. Die ausgewerteten Ergebnisse wurden tabellarisch im SPSS-Dateiformat dargestellt und vor der Auswertung hinsichtlich deren Plausibilität geprüft.

### **2.6.1 Aufmerksamkeit**

Der „Trail-Making-Test A“ (TMT-A) soll primär die Aufmerksamkeit, das visuelle Fokussierungsvermögen, motorische Fertigkeiten und das Arbeitsgedächtnis erfassen.<sup>186,187</sup> Bei dieser schriftlich durchzuführenden Aufgabenstellung gilt es, Zahlen in aufsteigender Reihenfolge von 1-25 miteinander zu verbinden.<sup>188</sup> Erfasst wird die benötigte Zeit in Sekunden, die Bearbeitungsdauer ist somit umgekehrt proportional zum Leistungsniveau.

### **2.6.2 Exekutive Funktionen**

Ergänzend zu dem TMT-A sollen im „Trail-Making-Test B“ zusätzlich auch exekutive Funktionen evaluiert werden.<sup>187</sup> Folglich ist vor allem die Differenz zwischen TMT-A und TMT-B ein aussagekräftiger Parameter für diese kognitive Domäne.<sup>186,189</sup> Analog zum TMT-A gilt es, wechselweise und in aufsteigender Reihenfolge Zahlen (1-13) und Buchstaben (A-L) miteinander zu verbinden.<sup>188</sup> Die Ergebnisse beider Tests werden in Sekunden gemessen und sind umso schlechter, je länger die Testperson für die Aufgabenstellung benötigt.

### **2.6.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit**

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit (VGS) wurde in schriftlicher Form mittels des „Symbol Digit Modalities Test“ (SDMT) erhoben. Hier wird der zu testenden Person vorab ein Lösungsschlüssel mit neun Zahlen und neun zugehörigen abstrakten Symbolen präsentiert. 110 dieser Symbole sind in mehreren Zeilen zufällig angeordnet, die Testperson muss versuchen, den Symbolen die entsprechenden Zahlen zuzuweisen.<sup>190</sup>

Das Zeitlimit betrug 90 Sekunden, für jede korrekte Zuordnung wurde ein Punkt vergeben, die Summe aller Punkte stellte das Gesamtergebnis dar.

### **2.6.4 Depressive Reaktionen**

Schlaganfall-PatientInnen stehen oftmals unter einem hohen psychischen Leidensdruck,<sup>141,191</sup> wobei eine depressive Komponente unmittelbar nach dem Infarkt ereignis eventuell auch die kognitive Testung beeinflussen kann. Aus diesem Grund wurden depressive PatientInnen durch ein entsprechendes Screening mittels der „Geriatric Depression Scale“ (GDS) ausgeschlossen. Ein GDS-Wert  $\geq 5$  erforderte den Ausschluss aus der Studie.<sup>192</sup>

## **2.7 Klinische und demographische Daten**

Radiologische Befunde wurden über das medizinische Krankenhaussystem MEDOCS eingesehen und dienten in erster Linie zum Ausschluss multipler Infarkte sowie zur Verifizierung der Infarktlokalisierung. Zudem wurden die Bilder post-hoc durch erfahrene BefunderInnen nochmals gesichtet.

Das Protokoll der übergeordneten Studie sah außerdem vor, StudienteilnehmerInnen standardisiert hinsichtlich relevanter Vorerkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren zu charakterisieren. Ebenso wurden laborchemische Parameter, anamnestische und klinische Daten erhoben. Der neurologische Status wurde zu beiden Zeitpunkten anhand der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) erfasst. Die NIHSS wurde zur Beurteilung neurologischer Qualitäten nach einem Infarkt entwickelt und erfasst unter anderem den Grad des Bewusstseins, die Okulomotorik, motorische Funktion von Gesicht und Extremitäten, Sensibilität, Koordination, das Gesichtsfeld, Störungen des Sprechens und neuropsychologische Phänomene wie die Aphasie oder den Neglect.<sup>193</sup>

Für jede Domäne werden Punkte vergeben, wobei die Punkteanzahl dem Schweregrad der Beeinträchtigungen proportional ist. Bei einer neurologisch unauffälligen Person ist

demnach eine NIHSS von null zu erwarten, bei maximaler Ausprägung neurologischer Defizite können 42 Punkte erreicht werden.

Außerdem waren etliche paraklinische und apparative Untersuchungen durchgeführt worden. Jene Daten und Parameter, die aus dem übergeordneten Studienprotokoll übernommen worden sind, werden aus Gründen der Übersicht in tabellarischer Form im Ergebnisteil vorgestellt.

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software IBM SPSS Statistics Version 20. Die statistischen Berechnungen umfassten bivariate Korrelationsanalysen nach Pearson und t-Tests für verbundene und unabhängige Stichproben.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienkollektiv**

Datenmaterial wurde von insgesamt 55 PatientInnen mit gesichertem RSSI erhoben. Im Vorfeld wurden sechs PatientInnen ausgeschlossen, da keine entsprechende DTI-Sequenz verfügbar war. Ein Person schied aufgrund bilateraler, vier schieden aufgrund infratentorieller Infarkte aus. Im Zuge der weiteren Selektion mussten fünf TeilnehmerInnen mit neuen Läsionen im Intervall ausgeschlossen werden, ebenso zwei Personen, die zwischenzeitlich verstorben waren. Von den verbleibenden ProbandInnen war bei drei die neuropsychologische Baseline-Testung nicht verfügbar. In der Gruppe verblieben somit letztendlich 34 ProbandInnen, wobei von 16 außerdem eine neuropsychologische Follow-up-Evaluierung existierte. Der Selektionsverlauf ist in Abbildung 7 zusammengefasst.

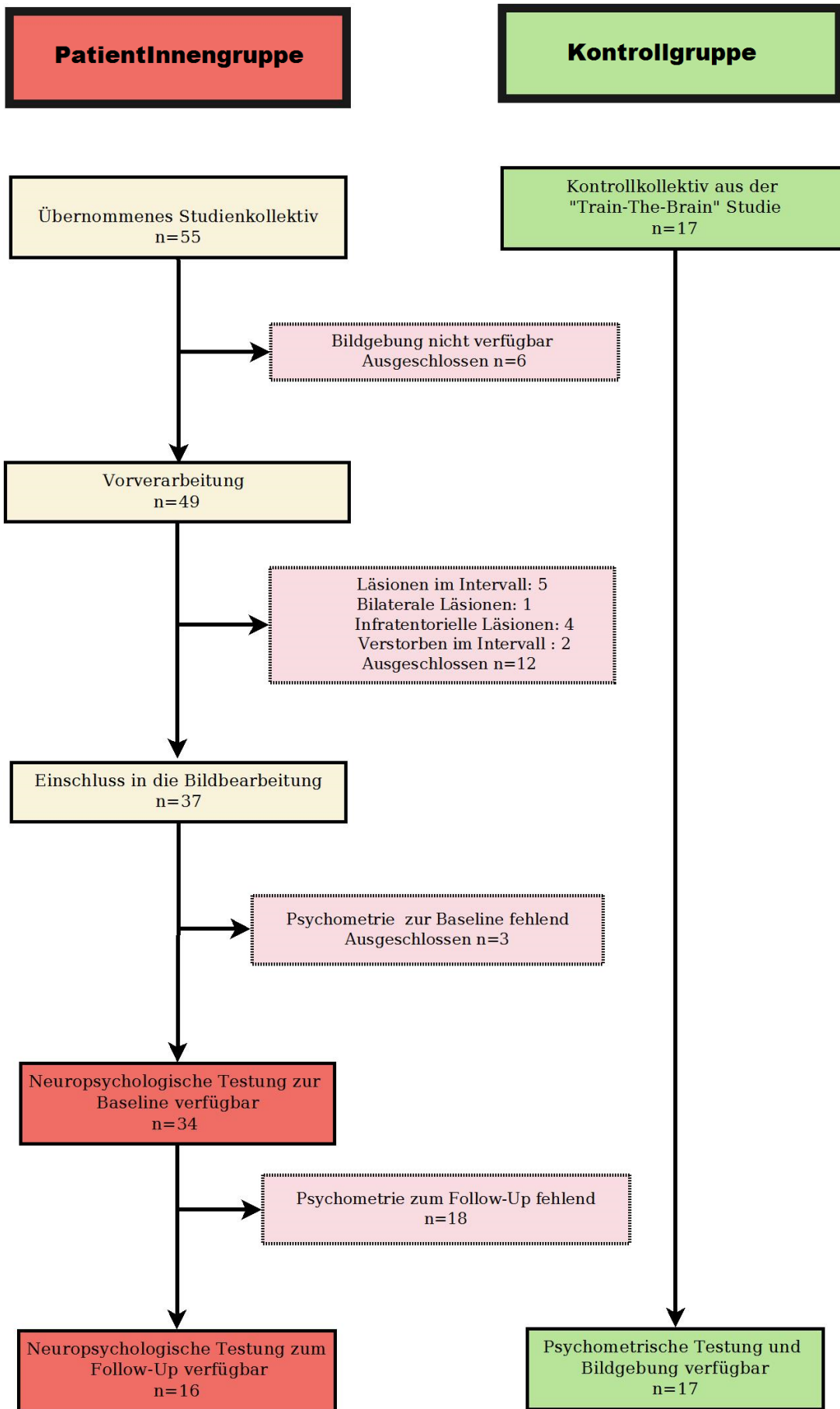


Abbildung 7. Flussdiagramm mit dem Selektionsverlauf beider Gruppen

### 3.2 Klinische Daten

Hinsichtlich neurologischer Defizite betragen die Werte auf der NIHSS (Spannweite 0-42) unmittelbar nach dem Infarkt 2,4 ( $\pm 1,9$ ) Punkte und 0,4 ( $\pm 0,8$ ) Punkte zum Follow-up. Der Vergleich zwischen den zwei Zeitpunkten ist signifikant ( $p=0,00$ ) und entspricht folglich einer nahezu kompletten Rückbildungstendenz der auch zu Beginn nur gering ausgeprägten neurologischen Symptomatik. Der Bildungshintergrund der PatientInnenkohorte, eruiert anhand der Ausbildungsdauer, belief sich auf 12,2 ( $\pm 4,6$ ) Jahre. Die durchschnittliche Ausbildungsdauer der klinisch-neurologisch unauffälligen Vergleichsgruppe betrug 15,7 ( $\pm 3,5$ ) Jahre.

Vaskuläre Risikofaktoren wurden aus der eingenommenen Medikation extrapoliert oder aus existierenden Vorbefunden identifiziert bzw. im Rahmen der stationären Behandlung nachevaluert. Vaskuläre Risikofaktoren waren in der vorliegenden Arbeit folgendermaßen definiert: Ein Diabetes mellitus lag vor bei der anamnestisch bekannten Einnahme bzw. Anwendung oraler und/oder nicht-oraler Antidiabetika bzw. bei einem Nüchternblutglukosewert  $\geq 126$  mg/dl bzw. bei einem HbA1C  $\geq 6,5$  %.<sup>194</sup> Arterieller Hypertonus wurde definiert durch die anamnestisch bekannte Einnahme antihypertensiver Medikamente und/oder systolische Blutdruckwerte  $\geq 140$  mmHg und/oder einen diastolischen Druck  $\geq 90$  mmHg.<sup>40</sup> Eine Hyperlipidämie wurde definiert durch anamnestisch bekannte Einnahme lipidsenkender Medikamente und/oder ein Gesamtcholesterin  $\geq 200$  mg/dl und/oder eine Triglyceridkonzentration  $\geq 150$  mg/dl.<sup>195</sup> Eine Adipositas entsprach einem Body-Mass-Index  $\geq 30$ , pathologische Verhältnisse der abdominellen Fettverteilung waren definiert durch einen Bauchumfang  $\geq 102$  cm bei Männern und  $\geq 88$  cm bei Frauen.<sup>40</sup> Vorhofflimmern wurde definiert durch den Nachweis EKG-spezifischer Arrhythmiepattern.

Hinsichtlich dieser etablierten Risikofaktoren war bei 70,6 % ein arterieller Hypertonus diagnostiziert worden, 41,2 % der PatientInnen rauchten, 17,6 % litten an einem Diabetes mellitus und bei 82,4 % waren erhöhte Serumlipide nachweisbar. Eine Vorhofflimmerarrhythmie war innerhalb des Kollektivs bei 5,9 % nachweisbar. Detailliertere Angaben zum Risikoprofil sowie eine demographische Übersicht finden sich in Tabelle 4.

**Tabelle 4. Demographische und klinische Daten der PatientInnenkohorte**

---

Alter, Jahre	
Mittelwert	58,5
Range	20-74
	Mittelwert (SD) oder % (n)
Geschlecht	
Männlich	70,6 % (24)
Weiblich	29,4 % (10)
Infarktlokalisierung	
Rechtshemisphärielle Infarkte	47,1 % (16)
Linkshemisphärielle Infarkte	52,9 % (18)
Ausbildungsdauer in Jahren	12,2 (4,6)
Arterieller Hypertonus, % (n)	70,6 % (24)
Systolischer Blutdruck, mm/hg	132 (11,8)
Diastolischer Blutdruck, mm/hg	78,5 (8,6)
Diabetes mellitus, % (n)	17,6% (6)
Hyperlipidämie, % (n)	82,4% (28)
Nikotinmissbrauch, % (n)	41,2 % (14)
Packungsjahre	13,7 (24,4)
Vorhofflimmerarrhythmie, % (n)	5,9 % (2)
Koronare Herzkrankheit, % (n)	5,9 % (2)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % (n)	0
Niereninsuffizienz, % (n)	0
Positive Infarktanamnese, % (n)	2,9 % (1)
Positive familiäre Infarktanamnese, % (n)	11,8 % (4)
BMI	26,3 (4)
Sokolow-Lyon-Index	2,0 (0,7)
Intima-Media-Ratio, mm	1 (0,2)

---

### 3.3 Radiologische Charakterisierung

Bei 16 PatientInnen (47,1 %) betraf der RSSI die rechte, bei 18 PatientInnen (52,9 %) die linke Hemisphäre. In dem PatientInnenkollektiv wurde folgende Häufigkeitsverteilung in Bezug auf die Infarkttopographie beobachtet: Die meisten RSSI betrafen den Thalamus (32,4%), gefolgt von der Capsula interna (23,5%), den Basalganglien (17,6%), der Corona radiata (14,7%) und dem Centrum semiovale (11,8%) (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5. Infarktlokalisationen innerhalb des PatientInnenkollektivs**

	Häufigkeit	Häufigkeit %	Kumulierte Häufigkeit %
Thalamus	11	32,4	32,4
Capsula interna	8	23,5	55,9
Basalganglien	6	17,6	73,5
Corona radiata	5	14,7	88,2
Centrum semiovale	4	11,8	100

Zudem wurden bei beiden Gruppen konkomitante WMHs erfasst. Die Häufigkeiten und kumulierten Häufigkeiten sind in Tabelle 6 dargestellt. Geht man davon aus, dass WMHs ab einem Grad von zwei eine potentielle klinische Relevanz mit sich bringen,<sup>121</sup> traf dies auf 38 % der PG zu. Bei der KG waren hingegen nur bei einer Person (6 %) entsprechende WMHs nachweisbar.

**Tabelle 6. WMH-Graduierung des Gesamtkollektivs**

Klassifizierung begleitender White-Matter-Hyperintensities, PatientInnengruppe			
	Häufigkeit	Häufigkeit %	Kumulierte Häufigkeit %
Keine WMHs	13	38,2	38,2
WMH Grad 1	8	23,5	61,8
WMH Grad 2	5	14,7	76,5
WMH Grad 3	8	23,5	100
Klassifizierung begleitender White-Matter-Hyperintensities, Kontrollgruppe			
Keine WMHs	2	11,8	11,8
WMH Grad 1	14	82,4	94,1
WMH Grad 2	1	5,9	100
WMH Grad 3	-	-	-

### 3.4 Gehirnvolumetrie

Die Volumetrie wurde sowohl für die graue und die weiße Substanz als auch das globale Hirnvolumen durchgeführt (siehe Tabelle 7). Die Kontrollgruppe hatte hinsichtlich der weißen Substanz signifikant geringere Volumina ( $p=0,043$ ) als die PatientInnengruppe, wohingegen für das Totalvolumen und die graue Substanz kein signifikanter Unterschied nachweisbar war.

**Tabelle 7. Gehirnvolumetrie der PatientInnengruppe und der Kontrollkohorte**

	PatientInnen versus Kontrollen				t-Wert	p-Wert
	PatientInnen		Kontrolle			
	MW	SD	MW	SD		
<b>Graue Substanz</b>	709.900	51.753	701.017	32.278	0,646	0,521
<b>Weißer Substanz</b>	739.290	43.661	712.803	41.668	2,073	0,043
<b>Totalvolumen</b>	1.449.190	8.4852	1.413.819	56.586	1,551	0,127

Angabe der Volumina in mm<sup>3</sup>

### 3.5 Kognitive Parameter

Da manifeste Paresen der dominanten Hand und/oder infarktassoziierte Depressionen ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme darstellten, wurden ausschließlich PatientInnen einer neurokognitiven Testung unterzogen, die zur Ausführung der Aufgabenstellung ohne Beeinträchtigung befähigt waren und keinerlei depressive Reaktionen aufwiesen.

Verglichen mit der Kontrollgruppe ( $n=17$ ) schnitt das PatientInnenkollektiv ( $n=34$ ) nach dem Infarktereignis hinsichtlich der exekutiven Funktionen ( $p=0,001$ ) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit ( $p=0,004$ ) signifikant schlechter ab. Die Aufmerksamkeit war hingegen nicht signifikant beeinträchtigt ( $p=0,132$ ). Ein analoger Gruppenvergleich für den zweiten Untersuchungszeitpunkt ergab eine signifikant schlechtere Verarbeitungsgeschwindigkeit ( $p=0,03$ ), wobei ein solcher Effekt für die exekutiven Funktionen ( $p=0,08$ ) nun nicht mehr nachweisbar war. Die Aufmerksamkeit ( $p=0,617$ ) war auch zum Follow-up nicht signifikant beeinträchtigt. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8. Gruppenvergleich im Hinblick auf kognitive Domänen**

**PatientInnen: Baseline (n=34) versus Kontrollen (n=17)**

	PatientInnen		Kontrollen		t-Wert	p-Wert
	MW	SD	MW	SD		
TMT-A	47,5	18,9	39,5	14,5	1,533	0,132
TMT-B	131,5	79,7	77	27,3	3,588	0,001
SDMT	33,3	11,7	43,6	10,9	-3,020	0,004

**PatientInnen: Follow-up (n=16) versus Kontrollen (n=17)**

	PatientInnen		Kontrollen		t-Wert	p-Wert
	MW	SD	MW	SD		
TMT-A	42	14,2	39,5	14,5	0,506	0,617
TMT-B	96	34,4	77	27,3	1,762	0,08
SDMT	35,9	8,2	43,6	10,9	-2,269	0,03

Aufmerksamkeit (TMT-A) und Exekutivfunktion (TMT-B) gemessen in Sekunden;  
Verarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) gemessen in Punkten; MW: Mittelwert;  
SD: Standardabweichung

Wurden jene PatientInnen verglichen, von denen neurokognitive Ergebnisse zur Baseline und dem Follow-up (n=16) verfügbar waren, so ergab sich innerhalb der drei Monate eine signifikante Verbesserung der exekutiven Funktionen ( $p=0,017$ ) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit ( $p=0,022$ ), wohingegen sich die Resultate der Aufmerksamkeit ( $p=0,222$ ) nicht signifikant geändert hatten (Tabelle 9).

**Tabelle 9. Kognitive Testwerte zwischen Baseline und Follow-up innerhalb der PatientInnengruppe**

**PatientInnenkollektiv: Baseline versus Follow-up (n=16)**

	Baseline		Follow-up		t-Wert	p-Wert
	MW	SD	MW	SD		
TMT-A	45,4	16,9	42,0	14,2	1,279	0,220
TMT-B	123,9	68,1	96	34,4	2,673	0,017
SDMT	32,6	7,5	35,9	8,2	-2,549	0,022

Aufmerksamkeit (TMT-A) und Exekutivfunktion (TMT-B) gemessen in Sekunden;  
Verarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) gemessen in Punkten; MW: Mittelwert;  
SD: Standardabweichung

## **3.6 DTI-Daten**

### **3.6.1 Globale FA der Gesamtkohorte**

Mittels statistischer Whole-Brain-Analyse sollen die globalen FA-Verhältnisse unterschiedlicher neuronaler Bahnsysteme zwischen dem PatientInnenkollektiv (n=34) und der Kontrollgruppe (n=17) in graphischer Form dargestellt werden. Die PatientInnengruppe wies eine signifikant niedrigere Gesamt-FA (Signifikanzniveau 0,001) und neuronale Integrität auf, die vor allem die Capsula interna und Corona radiata betraf. Ein ähnliches Muster konnte auch im Bereich des Corpus callosum, der Radiatio thalami anterior, des Forceps major und des Forceps minor beobachtet werden. Linkshemisphäriell war auch eine signifikant niedrigere FA der PatientInnengruppe in der posterioren thalamischen Strahlung darstellbar.

Insgesamt ergab sich für die PatientInnengruppe eine diffuse und bihemisphärielle Reduktion der FA-Werte, die auch infratentoriell im Pons, dem Mesencephalon und dem Kleinhirn nachweisbar war. Abbildung 8 verschafft eine Übersicht in drei verschiedenen Schichtführungen, in Abbildung 9 werden diese Verhältnisse (in axialer Orientierung) detailliert illustriert und anatomisch zugeordnet.

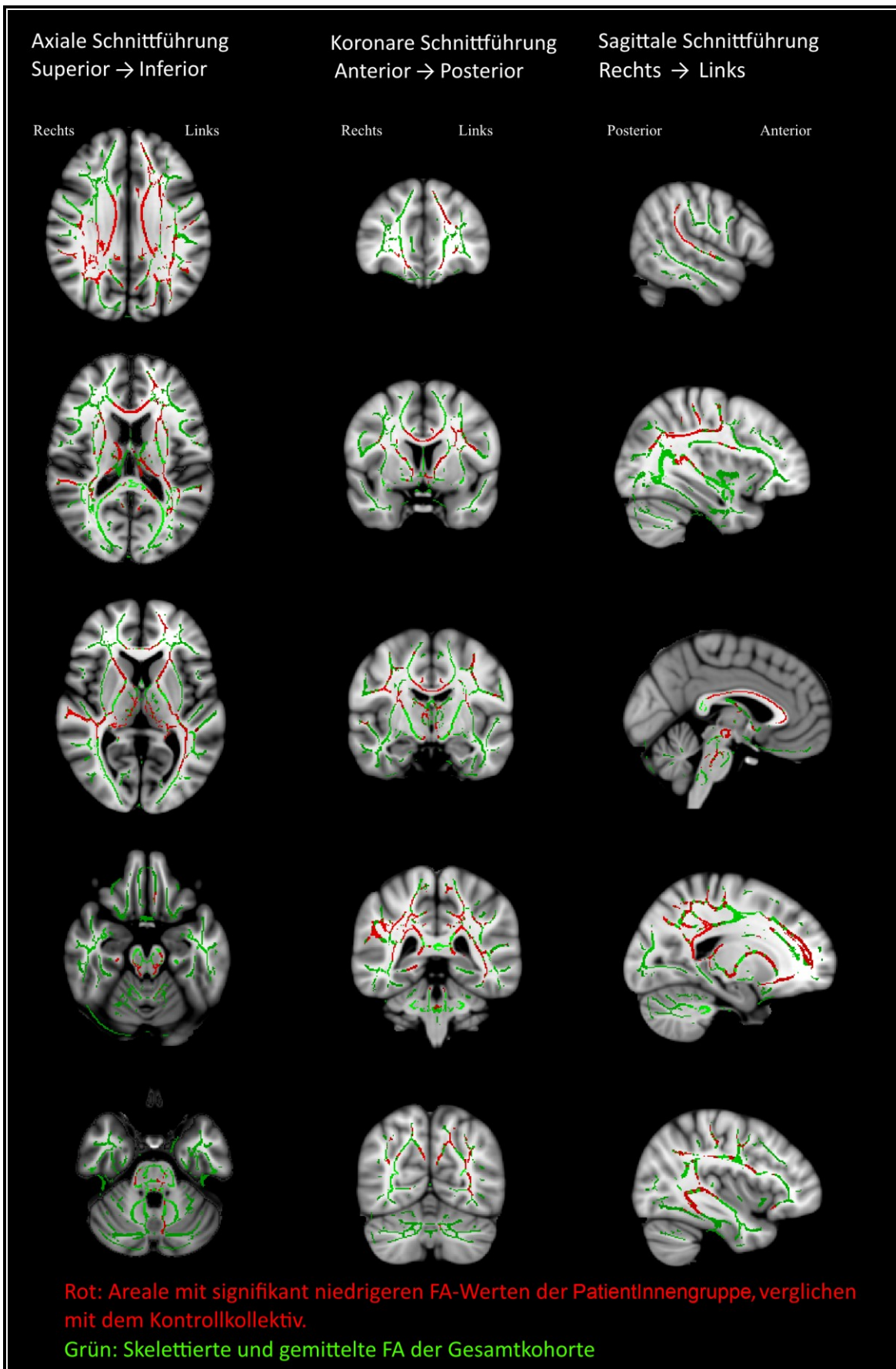


Abbildung 8. Whole-Brain-Analyse der PatientInnengruppe und der Kontrollkohorte

Reihe 1 und 3: Rote Areale entsprechen einer signifikant niedrigeren fraktionellen Anisotropie der PatientInnengruppe, verglichen mit dem Kontrollkollektiv.

Reihe 2 und 4: Anatomische Zuordnung

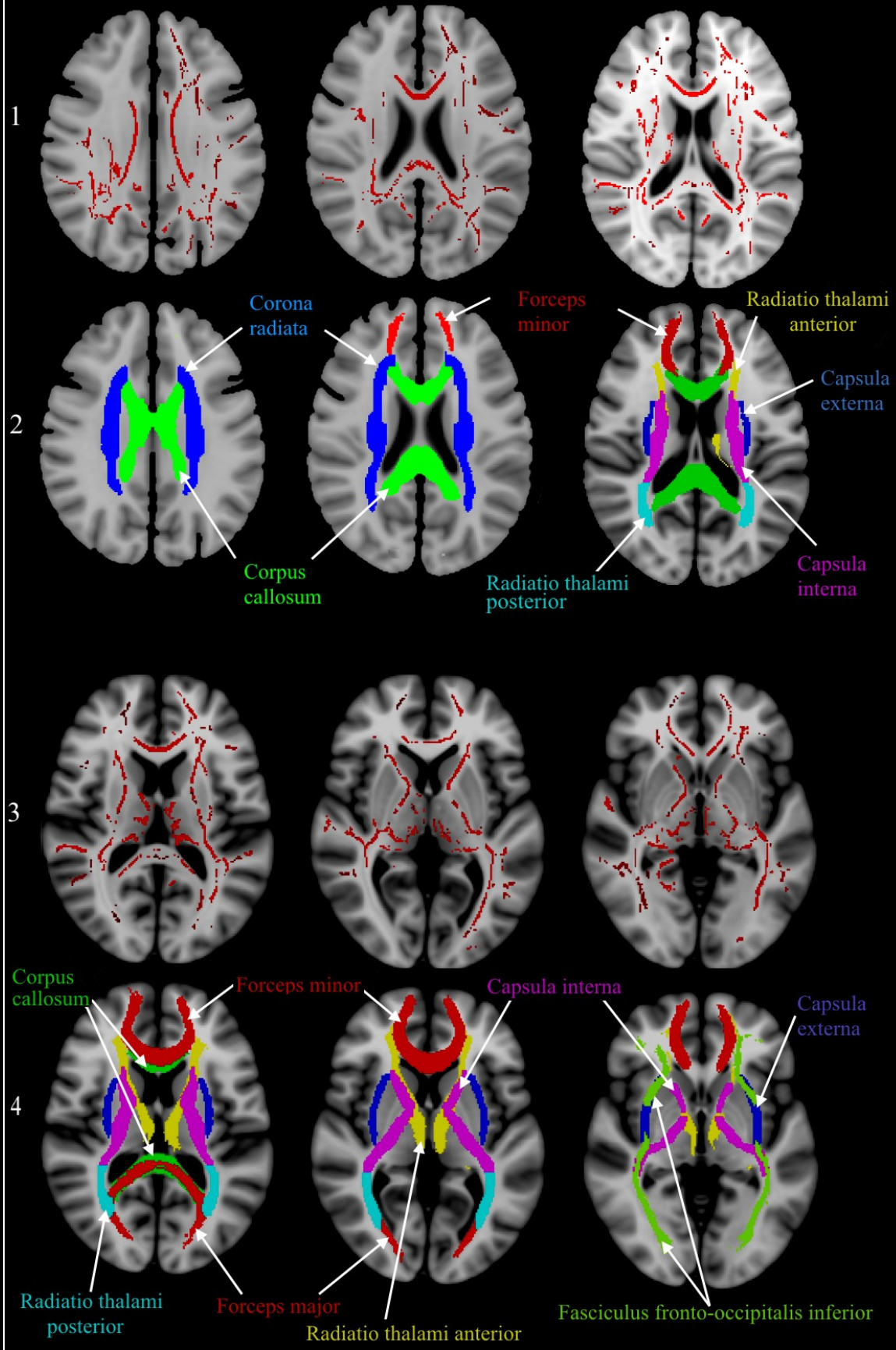


Abbildung 9. Whole-Brain-Analyse mit entsprechender anatomischer Zuordnung

### 3.6.2 Korrelation der exekutiven Funktionen mit den FA-Werten

Für die PatientInnengruppe (n=34) waren starke negative Korrelationen zwischen der FA und den Ergebnissen der exekutiven Funktionen (Baseline) darstellbar. Da die exekutiven Funktionen über einen Zeitwert (Sekunden) ermittelt wurden, reflektiert ein verlängerter Bearbeitungszeitraum ein schlechteres Funktionsniveau. Analog ist auch die negative Korrelation zu interpretieren: Je mehr Zeit für die Aufgabenstellung benötigt wird (d .h. je schlechter die Testleistung), desto niedriger ist die fraktionelle Anisotropie. In der Whole-Brain-Analyse (Signifikanzniveau 0,02) konnten potentielle Interessenregionen definiert werden, womit diese Änderungen näher charakterisierbar wurden. Es zeigte sich, wie in Abbildung 10 dargestellt, eine bilaterale FA-Reduktion in der retrolentikulären Capsula interna, der Capsula externa, der Radiatio thalami posterior, dem Fasciculus fronto-occipitalis inferior und dem Splenium des Corpus callosum.

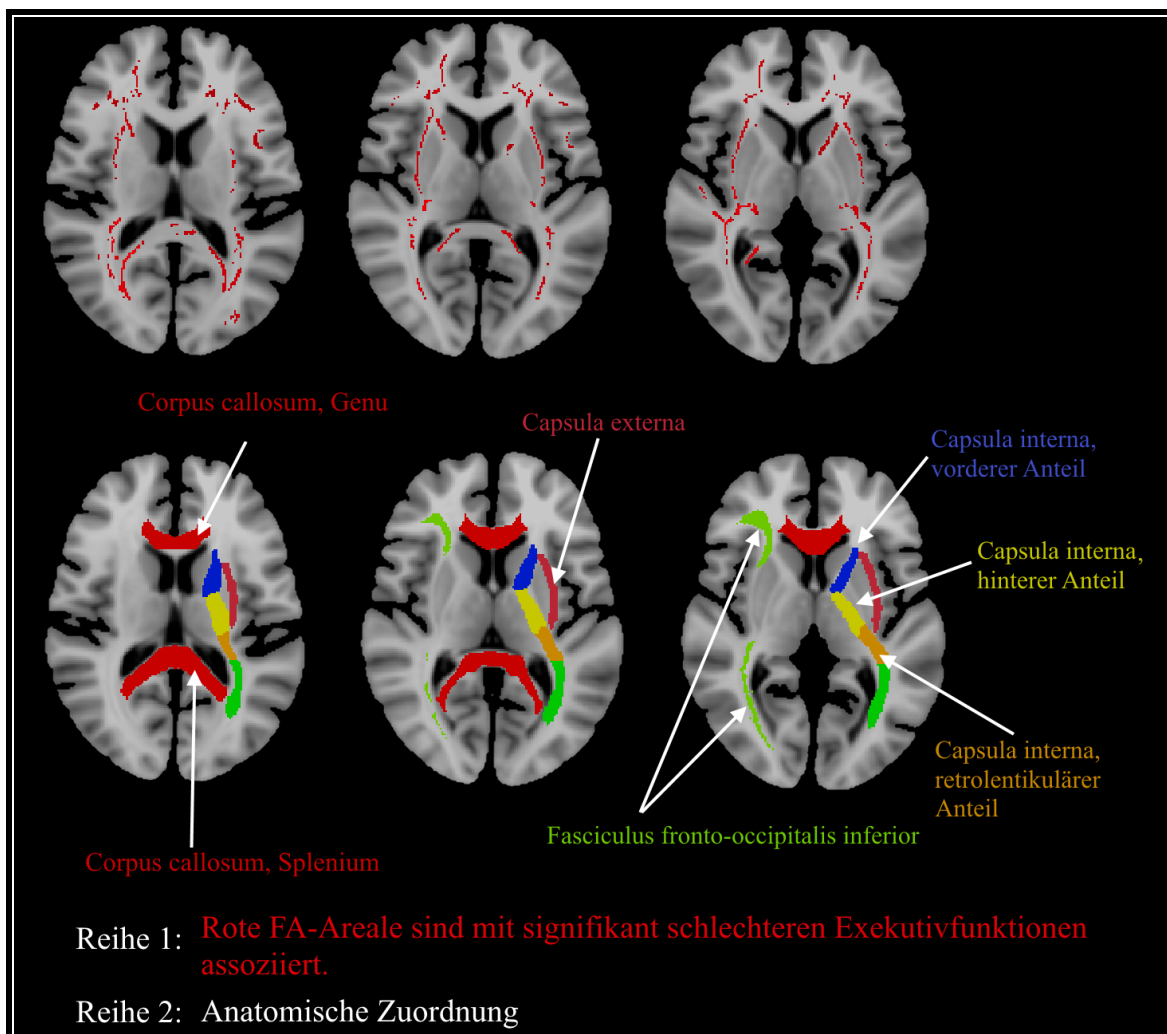


Abbildung 10. Whole-Brain-Analyse der PatientInnengruppe: Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und fraktioneller Anisotropie.

Um die Ergebnisse zu präzisieren, wurden die spezifischen FA-Werte ausgewählter Zielregionen extrahiert und anschließend mit den individuellen Testergebnissen korreliert (Tabelle 10).

Linkshemisphäriell war die FA der retrolentikulären Capsula interna ( $p=0,028$ ), der Radiatio thalami posterior ( $p=0,011$ ), der Capsula externa ( $p=0,015$ ) und des Fasciculus fronto-occipitalis inferior ( $p=0,005$ ) negativ mit den Exekutivfunktionen korreliert.

Rechtshemisphäriell ergaben sich analoge Korrelationen für die retrolentikuläre Capsula interna ( $p=0,001$ ), die Radiatio thalami posterior ( $p=0,010$ ), die Capsula externa ( $p=0,006$ ) und den Fasciculus fronto-occipitalis inferior ( $p=0,011$ ). Auch für das Corpus callosum ( $p=0,006$ ) konnte eine signifikant-negative Korrelation nachgewiesen werden. Insgesamt konnte in der PatientInnengruppe für sämtliche Zielregionen eine signifikante Beziehung dargestellt werden. Im Gegensatz dazu war für die Kontrollgruppe ( $n=17$ ) weder in der Whole-Brain-Analyse noch mittels Korrelationen definierter Zielregionen ein signifikanter Effekt nachweisbar.

**Tabelle 10. Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und fraktioneller Anisotropie, PatientInnengruppe**

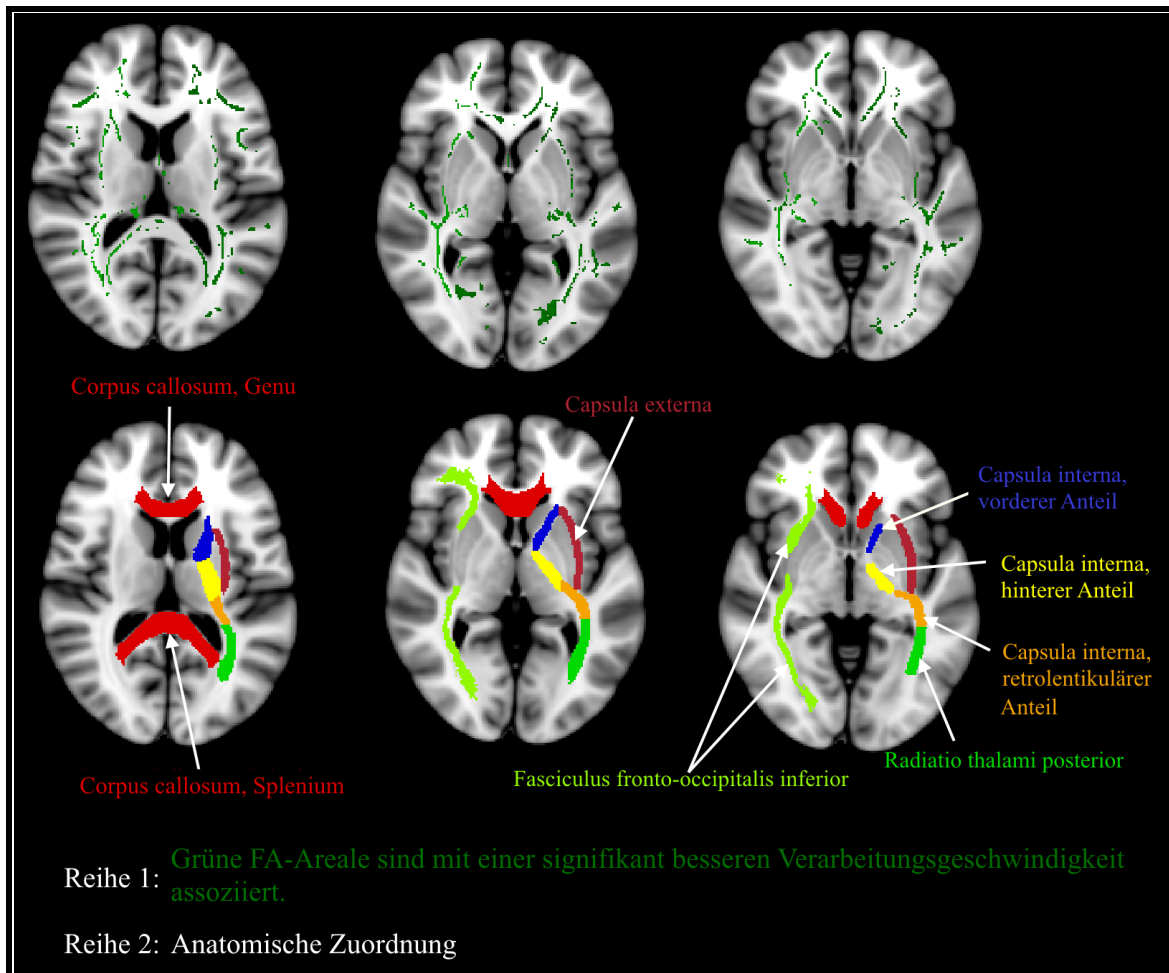
<b>Exekutivfunktionen</b>	<b>Zielregionen</b>									
	<b>CI, RA</b>		<b>CE</b>		<b>RTP</b>		<b>FFOI</b>		<b>CCS</b>	
	<b>Links</b>	<b>Rechts</b>	<b>Links</b>	<b>Rechts</b>	<b>Links</b>	<b>Rechts</b>	<b>Links</b>	<b>Rechts</b>	<b>Mittig</b>	
Korrelat.n. P.	-0,377	-0,527	-0,413	-0,461	-0,432	-0,434	-0,469	-0,429	-0,461	
Signifikanz	0,028	0,001	0,015	0,006	0,011	0,010	0,005	0,011	0,006	

Korrelat. n. P.: Korrelationskoeffizient nach Pearson; CI, RA: Capsula interna, retrolentikulärer Anteil;  
 CE: Capsula externa; RTP: Radiatio thalami posterior; FFOI: Fasciculus fronto-occipitalis inferior;  
 CCS: Corpus callosum, Splenium

### 3.6.3 Korrelationen der Verarbeitungsgeschwindigkeit mit den FA-Werten

Der SDMT erfasst die Verarbeitungsgeschwindigkeit über ein Punktesystem, wobei die Punktezahln dem jeweiligen Leistungsniveau proportional ist. In der Korrelationsanalyse ergibt sich folglich eine positive Korrelation, wobei eine höhere Punktezahln (d.h. ein besseres Ergebnis) mit einer höheren fraktionellen Anisotropie assoziiert ist. Analog zu den Exekutivfunktionen wurden auch hier die neurokognitiven Ergebnisse der Baseline für die Berechnungen herangezogen. Im Rahmen der Whole-Brain-Analyse konnte für die PatientInnengruppe ( $n=34$ ) eine signifikante Beziehung jener Regionen nachgewiesen

werden, die auch signifikant mit den Exekutivfunktionen korrelierten. Darüber hinaus fanden sich erhöhte FA-Werte im tiefen Marklager, dem Corpus callosum, und allen Anteilen der Corona radiata. Relevante anatomische Regionen sind in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11. Whole-Brain-Analyse der PatientInnengruppe: Korrelation zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der fraktionellen Anisotropie**

Es wurden anschließend jene Zielregionen näher charakterisiert, die auch in der individualspezifischen FA-Analyse der Exekutivfunktionen eine signifikante Korrelation ergeben hatten (Tabelle 11). Linkshemisphäriell waren die Radiatio thalami posterior ( $p=0,011$ ), die Capsula externa ( $p=0,045$ ) und der Fasciculus fronto-occipitalis inferior ( $p=0,014$ ) signifikant mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit korreliert.

Rechtshemisphäriell ergaben sich signifikante Korrelationen für die retrolentikuläre Capsula interna ( $p=0,008$ ), die Radiatio thalami posterior ( $p=0,003$ ), Capsula externa ( $p=0,025$ ) und den Fasciculus fronto-occipitalis inferior ( $p=0,017$ ). Auch für das Corpus callosum ( $p=0,031$ ) konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

In der Kontrollgruppe (n=17) fanden sich hingegen keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der fraktionellen Anisotropie.

**Tabelle 11. Korrelation zwischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und fraktioneller Anisotropie, PatientInnengruppe**

Verarbeitungs- geschwindigkeit	Zielregionen									
	<u>CI, RA</u>		<u>CE</u>		<u>RTP</u>		<u>FFOI</u>		<u>CCS</u>	
	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Mittig	
Korrelat. n.P.	0,318	0,450	0,345	0,383	0,430	0,498	0,418	0,406	0,370	
Sign.	0,067	0,008	0,045	0,025	0,011	0,003	0,014	0,017	0,031	

Korrelat. n. P.: Korrelationskoeffizient nach Pearson; CI, RA: Capsula interna, retrolentikulärer Anteil;  
 CE: Capsula externa; RTP: Radiatio thalami posterior; FFOI: Fasciculus fronto-occipitalis inferior;  
 CC, S: Corpus callosum, Splenium

### 3.6.4 Korrelationen der Aufmerksamkeitsleistung mit den FA-Werten

Auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  war weder für die PatientInnengruppe noch das Kontrollkollektiv ein korrelativer Zusammenhang zwischen den FA-Werten und den Aufmerksamkeitsparametern nachweisbar. Dies bezieht sich sowohl auf die Whole-Brain-Analyse als auch auf eine präzise Berechnung mittels extrahierter, regionaler FA. Auf eine graphische Darstellung wird aus diesem Grund verzichtet.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Befunde

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, bei einer Kohorte von RSSI-PatientInnen anhand von DTI-Daten und neurokognitiven Testergebnissen zwei zentrale Fragestellungen zu beantworten:

- **Gibt es kognitive Beeinträchtigungen bei RSSI-PatientInnen?**
- **Korrelieren bei RSSI-PatientInnen Störungen der Marklagerintegrität mit der Kognition?**

Es wurden 34 PatientInnen mit radiologisch gesichertem RSSI mit einer Kontrollkohorte, bestehend aus 17 ProbandInnen, verglichen. Neben RSSI waren im PatientInnenkollektiv auch ausgeprägte WMHs (38 %) ein häufiges Phänomen, wobei beide Befunde indikativ für eine zugrundeliegende SVD sind.<sup>44</sup>

Die neurologischen Defizite nach dem Infarktereignis (NIHSS-Wert: 2,4) wiesen nach drei Monaten (NIHSS-Wert: 0,4) nahezu eine komplette Rückbildungstendenz auf.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe konnten bei dem untersuchten PatientInnenkollektiv kognitive Defizite nach dem Infarktereignis nachgewiesen werden, die vor allem die Exekutivfunktionen ( $p=0,001$ ) und die Verarbeitungsgeschwindigkeit ( $p=0,004$ ) betrafen. Die Aufmerksamkeit ( $p=0,132$ ), als dritter untersuchter kognitiver Parameter, war hingegen unauffällig. Von 16 PatientInnen existierten neurokognitive Daten sowohl nach dem Infarkt als auch im Rahmen einer Follow-up-Untersuchung.

Wurde die Follow-up-Untersuchung dieser 16 PatientInnen mit der Kontrollkohorte verglichen, fand sich nur noch eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit ( $p=0,03$ ), die Exekutivfunktionen ( $p=0,08$ ) und die Aufmerksamkeit ( $p=0,617$ ) hingegen waren normal.

Bei diesen 16 PatientInnen kam es innerhalb der drei Monate auch zu einer signifikanten Verbesserung der Exekutivfunktionen ( $p=0,017$ ) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit ( $p=0,022$ ), wohingegen die Aufmerksamkeit ( $p=0,222$ ) im longitudinalen Verlauf unverändert blieb.

Analog zu Studien mit MS-PatientInnen, zielte die zweite Fragestellung auf den Umstand ab, ob sich auch bei RSSI die Kognition mit Störungen der Marklagerintegrität korreliert zeigt.

Als Indikator für die neuronale Integrität wurde die FA sämtlicher ProbandInnen mit den kognitiven Parametern korreliert. Sowohl für die Exekutivfunktionen als auch die Verarbeitungsgeschwindigkeit konnten signifikante Beziehungen nachgewiesen werden, die vor allem folgende Regionen betrafen: die retrolentikuläre Capsula interna, die Radiatio thalami posterior, den Fasciculus fronto-occipitalis inferior, die Capsula externa und das Splenium des Corpus callosum. Jedoch war keine dieser Regionen signifikant mit der Aufmerksamkeit korreliert. In der Kontrollgruppe waren keine signifikanten Assoziationen zwischen kognitivem Funktionsniveau und der neuronalen Integrität nachweisbar.

Folglich gelten beide Thesen im Rahmen dieser Arbeit als erfüllt, das komplexe „Wesen“ der zerebralen Mikroangiopathie erfordert jedoch eine differenzierte Betrachtungsweise. Daher sollen die genauen Zusammenhänge in Zusammenschau mit existierender Literatur argumentiert und besprochen werden.

## **4.2 Kognitive Defizite bei dem PatientInnenkollektiv**

Im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv waren bei der PatientInnengruppe nach dem Infarktereignis signifikant schlechtere Exekutivfunktionen (EF) und eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit (VGS) nachweisbar. Innerhalb von drei Monaten zeigte sich in der PatientInnengruppe jedoch eine Verbesserungstendenz in beiden kognitiven Domänen. Gestützt wird diese Annahme durch den Befund, dass zum zweiten Testzeitpunkt bei der PatientInnengruppe, verglichen mit dem Kontrollkollektiv, nur noch die VGS eine signifikante Defizienz aufwies, nicht mehr jedoch die EF.

Diese Rückbildungstendenz lässt den Schluss zu, dass es sich bei diesen initial beobachteten Kognitionsdefiziten tatsächlich um ein direktes, infarkt-assoziiertes Phänomen handeln könnte. Obgleich mentale Einbußen und dementielle Syndrome primär als mögliche Langzeitfolgen von RSSI zu verstehen sind,<sup>2</sup> konnte eine klinische Studie bei RSSI-PatientInnen ebenfalls eine Frühmanifestation kognitiver Defizite in über der Hälfte der Fälle nachweisen.<sup>136</sup>

Insgesamt sind kognitive Defizite bei RSSI ein häufiges, gut dokumentiertes Phänomen,<sup>138</sup> sie müssen aber im Kontext der eigentlichen Pathologie, der SVD, interpretiert werden. Neben dem RSSI gehören auch WMHs zu den radiologischen Phänotypen der zerebralen Mikroangiopathie, wobei in der vorliegenden Arbeit 38 % der PatientInnen zusätzlich zu subkortikalen Infarkten auch ausgeprägte Marklagerveränderungen aufwiesen. Da jedoch beide Erscheinungen mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden,<sup>1,142</sup> war in der vorliegenden Arbeit nicht zweifelsfrei zu differenzieren, ob Störungen der kognitiven Performanz als isolierte Folge von RSSI zu verstehen sind, oder ob mentale Einbußen auch durch die konkomitanten WMHs bedingt waren. Um diese Fragestellung zweifelsfrei beantworten zu können, sind weitere Studien mit entsprechender Größe und adäquatem Studiendesign notwendig.

Wird die zerebrale Mikroangiopathie jedoch als die übergeordnete Pathologie fokussiert, so konnte eine große Studie nachweisen, dass bei SVDs vor allem die EF und die VGS in Mitleidenschaft gezogen werden.<sup>196</sup> In einer weiteren Arbeit konnten ebenfalls defiziente EF und eine reduzierte VGS mit SVDs assoziiert werden, wobei insbesondere der RSSI in der Multivarianzanalyse für beide kognitive Domänen als starker Prädiktor zu werten war.<sup>47</sup> Eine Ergänzung dieser Studie kam außerdem zu dem Schluss, dass zudem das Volumen sowie die Anzahl der Lakunen als prädiktive Faktoren für die EF und die VGS zu werten sind.<sup>197</sup> Zusammenfassend stimmen die Resultate der vorliegenden Arbeit mit der aktuellen Literatur überein. Wie bereits erwähnt, muss jedoch bei dem untersuchten PatientInnenkollektiv davon ausgegangen werden,<sup>2</sup> dass kognitive Dysfunktionen durch eine synergistische Schädigung von subkortikalen Infarkten und WMHs bedingt waren. Diese und weitere Limitationen werden ausführlich in Abschnitt 4.9 diskutiert.

### **4.3 Interpretation signifikanter Zielregionen im Lichte der Literatur**

In Übereinstimmung mit dem psychometrischen Profil der PatientInnen, korrelierten ausschließlich die Exekutivfunktionen (EF) und die Verarbeitungsgeschwindigkeit (VGS) signifikant mit ausgesuchten Zielregionen, nicht jedoch die Aufmerksamkeit. Ebenso ist der Umstand plausibel, dass für die kognitiv unauffällige Kontrollgruppe keine Zielregionen signifikant mit diesen kognitiven Domänen korreliert werden konnten. Im nachfolgenden Kapitel werden die untersuchten Bahnsysteme in Zusammenschau mit der Literatur besprochen.

### **4.3.1 Fasciculus fronto-occipitalis inferior (FFOI)**

Signifikante Korrelationen des FFOI ergaben sich bihemisphäriell sowohl für die VGS als auch die EF, wobei der linke FFOI mit den EF sogar hochsignifikant korreliert war.

Bei dem FFOI handelt es sich um ein mächtiges Faserpaket, das den Frontal- mit dem Okzipitallappen verbindet, zusätzlich jedoch auch frontale Areale mit temporalen und posterior-parietalen Bereichen verknüpft. Insgesamt beinhaltet diese prominente Bahn eine Vielzahl frontaler Projektionen.<sup>198,199</sup> Vom lateralen Anteil des Frontallappens ausgehend, projiziert er nach der Passage des Temporallappens, der Capsula externa und extrema auf okzipitale parietale und temporale Kortexregionen.<sup>198,200</sup> Aufgrund dieser anatomisch-funktionellen Verschaltung wird der FFOI als wichtiger Mediator zwischen der visuell-räumlichen Ausrichtung und den EF diskutiert.<sup>115</sup> Degeneration und Atrophie des frontalen FFOI werden mit Veränderungen der Persönlichkeit, Apathie und exekutiven Dysfunktionen in Verbindung gebracht.<sup>201</sup> In einer Studie mit PatientInnen die an koronarer Herzkrankheit litten, war ebenfalls die FA des linken FFOI sowohl mit den EF als auch der VGS korreliert.<sup>202</sup> Auch die Annahme, dass der FFOI mit dem Intelligenzniveau assoziiert sei,<sup>203</sup> suggeriert eine relevante Beteiligung bei neuro-kognitiven Prozessen.

### **4.3.2 Radiatio thalami posterior (RTP) und Capsula interna, retrolentikulärer Anteil (CIRA)**

Aufgrund der engen anatomischen Beziehungen sollen beide Lokalisationen zusammen diskutiert werden. Signifikante Korrelationen ergaben sich für den linken CIRA und die EF, für den rechten CIRA waren Korrelationen mit den EF und der VGS sogar hochsignifikant. Die RTP war bilateral signifikant mit den EF und der VGS korreliert, bei der rechten RTP ließ sich im Bezug auf die VGS ebenfalls eine hochsignifikante Assoziation nachweisen. Der CIRA ist der dorsale Abschnitt der Capsula interna und befindet sich anatomisch hinter dem Nucleus lentiformis.<sup>204</sup> Er beinhaltet primär die RTP, besitzt jedoch auch Projektionen zwischen Parietal-, Okzipitallappen, dem Hirnstamm und dem Thalamus.<sup>205</sup> Eine bedeutende Komponente der RTP ist die Sehstrahlung, die vom Corpus geniculatum laterale auf den Okzipitallappen projiziert.<sup>200</sup> In der DTI konnte bereits eine abnorme Integrität der RTP bei PatientInnen mit mildem kognitiven Defizit nachgewiesen werden.<sup>206</sup> Auch bei kognitiv auffälligen MS-PatientInnen fanden sich Strukturstörungen im Bereich der RTP.<sup>116,207</sup> Bei Kindern ist die RTP möglicherweise in

der Modulation von EF und der Aufmerksamkeit von Relevanz, was ihre Bedeutung in höheren kortikalen Prozessen unterstreichen würde.<sup>208</sup>

### **4.3.3 Capsula externa (CE)**

Die CE korrelierte sowohl mit der VGS als auch den EF signifikant, wobei für die rechte CE hinsichtlich der EF sogar eine hochsignifikante Korrelation nachweisbar war. Die CE ist eine schwächige Projektion und wird medial vom Nucleus lentiformis und nach lateral vom Claustrum begrenzt.<sup>209</sup> Wichtige Bestandteile der CE sind unter anderem der FFOI, der Fasciculus arcuatus und der superior-longitudinale Faszikel.<sup>210</sup> Sie ist somit über den FFOI in die Verbindung von präfrontalen, parietalen und temporalen Cortexstrukturen involviert.<sup>198,211</sup> Ebenso soll die Capsula externa Verbindungen zwischen Cortex und Striatum unterhalten.<sup>212</sup> Die Vernetzung der CE mit den Basalganglien ist mutmaßlich für motorische, emotionale und kognitive Abläufe von Relevanz.<sup>209</sup> Fallberichten zufolge präsentieren sich Infarkte innerhalb der CE und benachbarten Capsula extrema unter anderem mit motorischen und sensorischen Defiziten, wurden jedoch auch mit einer Sprachhemmung und pathologischem Lachen in Verbindung gebracht.<sup>213</sup> In einer DTI-Studie mit neurologisch und psychiatrisch gesunden Typ-II-DiabetikerInnen waren die EF unter anderem positiv mit der Integrität der linken CE korreliert.<sup>214</sup> Dieser Umstand ist bemerkenswert, da in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die linke CE eine hochsignifikante Korrelation ergab. Daneben ergab die zitierte Studie auch diffuse und mikrostrukturelle Störungen der weißen Substanz. Dieses Ergebnis ist insofern von Bedeutung, da Diabetes mellitus als etablierter und potenter Risikofaktor für die Entwicklung einer zerebralen Mikroangiopathie gilt.<sup>1</sup> Zusätzlich wird das vorliegende Ergebnis auch durch eine Studie mit isolierten Basalganglien-RSSI gestützt, wo ebenfalls die linkshemiphere CE positiv mit der Gedächtnisleistung und den sprachlichen Funktionen korreliert war.<sup>106</sup> Auch im Rahmen der LADIS-Studie war die CE bei RSSI mit einer abnormen VGS und motorischen Kontrolle, nicht jedoch exekutiven Dysfunktionen assoziiert.<sup>142</sup>

### **4.3.4 Corpus callosum, Splenium (CCS)**

Hinsichtlich RSSI machte bereits Fisher einen Fall von callosaler Infarzierung unter Einbeziehung der Fornixpfeiler für einen akuten Gedächtnisverlust verantwortlich.<sup>28</sup> In der vorliegenden Arbeit war das CCS hochsignifikant für die EF und signifikant für die VGS. Das Corpus callosum wird in Rostrum, Genu, Corpus und Splenium unterteilt, stellt die größte interhemisphärische Faserverbindung dar, und ist ein essentielles Koordinations- und Austauschsystem für den motorischen, kognitiven und sensorischen Informations-

fluss.<sup>205,215</sup> Mit über 200 Millionen geschätzten Fasern, verbindet es nach einem Anterior-posterior-Schema vorwiegend homologe Cortexareale.<sup>216,217</sup> Während Genu und Rostrum des Corpus callosum vor allem frontal-kortikale Areale verbinden, wird die Vernetzung temporaler, parietaler und okzipitaler Anteile vom Truncus und dem Splenium übernommen.<sup>217</sup> Insgesamt hat das Corpus callosum einen besonders hohen Stellenwert für kognitive Prozesse. Dabei soll dem Splenium aufgrund der parieto-temporo-okzipitalen Verschaltung vorwiegend Bedeutung für die Visuokonstruktion zukommen, das Genu soll dagegen für die Modulation der EF und Aufmerksamkeit verantwortlich sein.<sup>180,217,218</sup> Eine große DTI-Studie mit SVD-PatientInnen brachte sowohl die Faserintegrität des Genus als auch des Spleniums mit dem global-kognitiven Leistungsniveau und den EF der ProbandInnen in Zusammenhang.<sup>218</sup> Im Rahmen einer weiteren DTI-Studie konnte nachgewiesen werden, dass im Rahmen von Alterungsprozessen ebenfalls die EF und die Gedächtnisfunktionen mit dem CCS assoziiert sind.<sup>115</sup> Dass Schädigungen der posterioren Region ebenfalls mit abnormalen EF einhergehen können, konnte in einer Arbeit mit Infarkten innerhalb des Okkzipitallappens, des CCS, und des hinteren Temporallappens nachgewiesen werden.<sup>219</sup> Auch sollen posteriore Regionen des Corpus callosum, beispielsweise das Splenium, mutmaßlich für das Intelligenzniveau von Bedeutung sein.<sup>220</sup>

In der Literatur fanden sich vielfältige Hinweise, dass die meisten der signifikanten Zielregionen für kognitive Funktionen von wesentlicher Bedeutung sein könnten. Auffällig war, dass im Rahmen dieser Arbeit vorwiegend posteriore Regionen mit der VGS und den EF assoziiert waren. Tatsächlich versteht ein zentrales Dogma der Neuropsychologie die EF primär als Domäne präfrontaler Kortextareale.<sup>221</sup> Jedoch wurde mittlerweile auch erkannt, dass das Zustandekommen dieser hochkomplexen, kognitiven Domäne keinesfalls auf frontale Kortextregionen reduziert werden kann, sondern sich EF aus Einflüssen nahezu aller zerebralen Areale zusammensetzen.<sup>111,129,222</sup>

#### **4.4 RSSI – strategische Lokalisation und kognitive Dysfunktion**

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Frage aufgeworfen, ob der RSSI bei der Entwicklung mentaler Dysfunktionen lediglich als pathologischer Modulator fungiert, oder ob die schädigende Potenz eines RSSI ausreichen würde, substanzielle kognitive Defizite nach sich zu ziehen. Es existieren etliche Fallberichte, bei denen sich subkortikale Infarkte klinisch unter anderem mit einem dominanten Kognitionsdefizit präsentierten.<sup>2,28,223–226</sup>

So wurden beispielsweise für Infarktlokalisationen im Bereich des Kapselknies schwerwiegende neurokognitive Störungen beschrieben, unter anderem eine Abulbie, Apathie, Aufmerksamkeitsdefizite, Störungen des Gedächtnisses und psychomotorische Beeinträchtigungen.<sup>224</sup> Erklärbar wird dieses Phänomen durch eine plötzliche Diskonnektion thalamokortikaler Projektionen.<sup>223</sup> Dadurch können synergistisch-zusammenspielende Areale funktionell-anatomisch inaktiviert werden. Der Thalamus stellt eine wichtige Transitstation für viele kortikale afferente und efferente Projektionen dar, folglich sind er und alle ausgehenden Bahnen auch schon bei kleinen Infarktläsionen gefährdet.<sup>223,227,228</sup> Im Rahmen eines weiteren Fallberichts verursachte ein subkortikaler Infarkt im hinteren Kapselschenkel ein schweres und persistierendes Defizit des Sprachgedächtnisses, wobei ein analoger Schädigungsmechanismus vermutet wurde. Demnach hätte die Läsion Projektionen der inneren Kapsel zerstört, die für die Vernetzung von Thalamus, Prefrontalregion und Amygdala erforderlich waren.<sup>226</sup>

Somit sind auch akute kognitive Dysfunktionen bei nur geringem Infarktvolumen und einer primär ungewöhnlichen Infarkttopographie erklärbar. Relevante strategische Lokalisationen sind dabei insbesondere der Thalamus, Nucleus caudatus sowie das untere Kapselknie.<sup>52</sup>

Neben der selektiven Schädigung von Kerngebieten oder subkortikalen Projektionen wird als alternativer beziehungsweise synergistischer Schädigungsmechanismus auch der Effekt der Diaschisis diskutiert. Bei der Diaschisis können regelrecht synaptisch-innervierte Areale nach einer infarktassoziierten Parenchymdestruktion funktionell inaktiviert werden, wobei sich dieses Phänomen mutmaßlich auf dem Boden einer neurotransmissiven Depression entfaltet.<sup>223,227</sup>

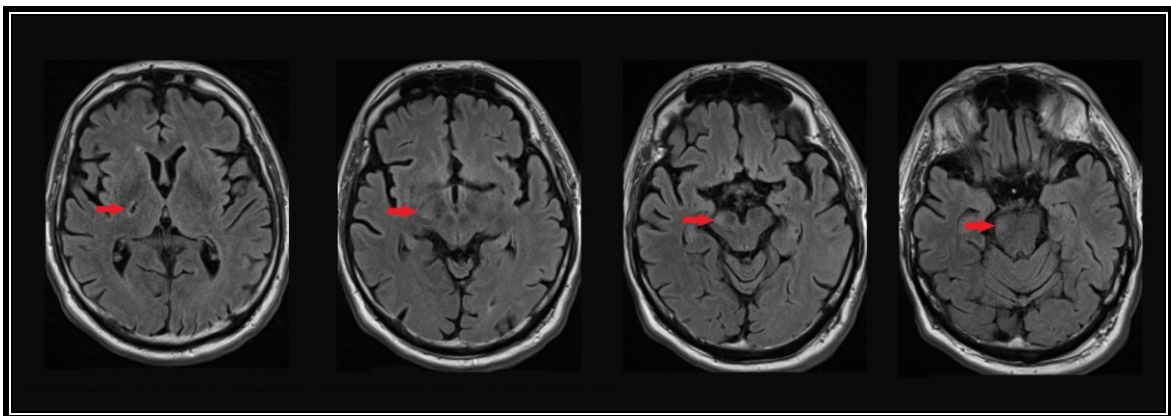
#### **4.5 Interpretation der globalen FA-Änderungen**

Die PatientInnengruppe (PG) wies in der statistischen Gruppenanalyse eine signifikante Reduktion der neuronalen Integrität im gesamten Marklager auf. Diese Unterschiede waren diffus über beide Hemisphären verteilt, wobei interessanterweise auch infratentoriell niedrigere FA-Werte für die PG nachweisbar waren. Obwohl Infarktläsionen unterhalb des Tentoriums im Rahmen der Studie explizit ausgeschlossen worden waren, ist es durchaus denkbar, dass ein RSSI mit supratentoriellem Primärfokus infratentorielle Strukturschäden der weißen Substanz (WM) nach sich zieht. Dies kann beispielsweise durch eine diskrete

Kontinuitätsunterbrechung auf- und absteigender Bahnen im Rahmen des Infarktes geschehen.

Dabei kann sich die morphologische Maximalvariante einer solchen Diskonnektion, die „Wallersche Degeneration“, sogar schon in der konventionellen Bildgebung präsentieren (siehe Abbildung 12). Hierbei kommt es nach axonaler Schädigung zu einer Degeneration des distalen Axonstranges, welcher letztendlich auch durch eine abnorme Faserintegrität und verminderte FA charakterisiert ist.<sup>229</sup>

Tatsächlich scheinen die schädigenden Effekte eines RSSI zu einem nicht unerheblichen Anteil auf „mikrostruktureller Ebene“ zu bestehen. Beispielsweise konnten in einer DTI-Studie unterhalb der eigentlichen Infarktlokalisierung ausgedehnte WM-Schäden der betroffenen Bahn dargestellt werden, die sich der konventionellen MR-Bildgebung entzogen hatten.<sup>230</sup>



**Abbildung 12. Wallersche Degeneration nach Kapselinfarkt**

Von einem Infarkt der Capsula interna ausgehend, lässt sich in der FLAIR-Sequenz eine anterograd verlaufende Signalalteration entlang des Tractus corticospinalis bis in den Pons nachverfolgen.

Jedoch können auch WMHs zu extensiven Strukturschäden und folglich einer signifikanten FA-Reduktion führen. So wurde mittels DTI bereits nachgewiesen, dass WMHs zu einer diffusen Störung der zerebralen Integrität führen.<sup>50,231</sup> WMHs können sich theoretisch auch infratentoriell, beispielsweise im Kleinhirn bzw. dem Hirnstamm präsentieren, obgleich hierzu nur wenig Literatur existiert.<sup>48,232</sup>

#### 4.6 Interpretation der Gehirnvolumetrie

Hinsichtlich der Hirnvolumetrie ergaben sich zwischen beiden Gruppen bezüglich der grauen Substanz und des Globalhirnvolumens keine Unterschiede. Jedoch hatte die KG ein signifikant geringes Volumen der WM als die PG.

Grundsätzlich scheint dieser Sachverhalt kontraintuitiv, da auch SVDs mit einer Gehirnatrophie assoziiert werden.<sup>21,233</sup> Jedoch gehen auch normale Alterungsprozesse mit einer Reduktion der Parenchymdichte einher,<sup>234</sup> wobei auch die KG in der vorliegenden Arbeit ein signifikant höheres Alter aufwies.

#### **4.7 Interpretation der neurologischen Defizite**

Verglichen mit anderen Infarktentitäten hat der RSSI hinsichtlich neurologischer Defizite eine exzellente Prognose. Übereinstimmend mit der Literatur,<sup>1,80</sup> fand sich dieser Sachverhalt auch innerhalb der PG bestätigt. Das untersuchte PatientInnenkollektiv hatte drei Monate nach dem Infarktereignis einen NIHSS-Wert von 0,4, was einer nahezu vollständigen Rückbildungstendenz der neurologischen Defizite entspricht. Diese waren zudem auch nach dem Infarkt nur diskret ausgeprägt.

#### **4.8 Kognition und Marklagerveränderungen bei der SVD**

Abschließend soll noch das komplexe „Wesen“ der zerebralen Mikroangiopathie vertiefend diskutiert werden, vor allem in Hinblick auf morphologisch fassbare Marklagerveränderungen und die häufig beobachteten Kognitionsdefizite. Wie bereits erwähnt, sind WMHs und RSSI zwar radiologische Korrelate einer SVD, sie reflektieren jedoch offenbar nur bedingt die diffusen Parenchymveränderungen und das tatsächliche Ausmaß der zerebralen Mikroangiopathie. So konnte in DTI-Studien nachgewiesen werden, dass mikrostrukturelle WM-Schäden der Erstmanifestation von WMHs vorausgehen und dass auch bei manifesten WMHs mit zunehmender Läsionslast generalisierte WM-Integritätsstörungen, sogar in vermeintlich unauffälligen Parenchymbezirken, zu erwarten sind.<sup>231,235</sup>

So verwundert es nicht, dass auch in einer aktuellen Studie mit SVD-PatientInnen Kognitionsdefizite mit der Integrität vermeintlich normaler WM korreliert werden konnten, was letztendlich auch die Vermutung untermauert, dass subkortikale Infarkte und WMHs als alleiniges Erklärungsmodell für die Entstehung kognitiver Defizienz nicht ausreichen.<sup>218</sup> In einer ähnlichen Studie wiesen ProbandInnen mit RSSI bzw. WHMs ein diffuses Schädigungsmuster sämtlicher supratentorieller Projektionen auf, wobei der Schweregrad mit den Kognitionsdefiziten korreliert war.<sup>236</sup>

Hinweise auf diffuse Diskonnektionsprozesse bei RSSI konnte auch eine Studie nachweisen,<sup>106</sup> die tatsächlich isolierte, jedoch stille RSSI innerhalb der Basalganglien hinsichtlich FA und Kognition näher untersuchte. Obwohl die Autoren explizit

ProbandInnen mit konkomitanten WMHs ausgeschlossen hatten, stellte sich, verglichen mit der Kontrollgruppe, ebenfalls eine diffuse Schädigung der WM dar.

Insgesamt verdeutlicht dieser Sachverhalt, dass eine exakte Zuordnung der Integritätsstörungen bei SVDs ein sehr komplexes Unterfangen ist und von einer schwerwiegenden Netzwerkstörung<sup>237</sup> ausgegangen werden muss, bei der RSSI und WMHs nur die Spitze eines Eisberges darstellen. Allerdings lässt das Design unserer Studie nicht zu, auf eine Kausalität dieser Befunde zu schließen. Hierfür werden longitudinale Untersuchungen in größeren Stichproben über längere Beobachtungszeiträume benötigt.

Abschließend sollen diese Befunde auch vergleichend mit der MS diskutiert werden. Auch diese chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems führt zu einer diffusen, mikrostrukturellen Destruktion der WM und ist ebenfalls häufig mit einer gestörten Kognition vergesellschaftet.<sup>158,207,238,239</sup> Vorab sei angemerkt, dass von der MS hinsichtlich der ätiopathogenetischen, klinischen oder neuropsychologischen Charakteristik nicht auf die zerebrale Mikroangiopathie extrapoliert werden kann. Möglicherweise kommt es aber parallel bei beiden Erkrankungen, obgleich durch unterschiedliche Pathomechanismen, zu einem okkulten und diffusen Diskonnektionsphänomen der weißen Substanz, das die prominenten Kognitionsdefizite beider Krankheitsentitäten erklären könnte.

#### **4.9 Limitationen und ergänzende Modelle für weitere Fragestellungen**

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf, die in diesem Rahmen behandelt werden sollen. Ein durchgängiges Problem besteht dahingehend, dass nicht eindeutig geklärt werden konnte, zu welchem Teil kognitive Defizite und mikrostrukturelle Marklagerschäden tatsächlich als Folge von RSSI zu werten sind, beziehungsweise inwieweit diese Ergebnisse mit konkomitanten WMHs interferieren. Beispielsweise war zwar das Splenium des Corpus callosum hochsignifikant mit den EF und der VGS korreliert, jedoch muss bedacht werden, dass es einen engen anatomischen Bezug zum Hinterhorn des lateralen Ventrikels aufweist,<sup>205</sup> WMHs jedoch ebenfalls typischerweise periventrikulär vorzufinden sind.<sup>50,232</sup>

Bemerkenswert ist außerdem der Umstand, dass in der vorliegenden Arbeit eine verhältnismäßig diffuse Strukturstörung des Marklagers vorlag und entsprechende Zielregionen oftmals bilateral mit den Kognitionsvariablen korreliert waren. Unter Würdigung des Umstandes, dass die Infarkte jedoch einheitlich linksseitig lokalisiert

waren (siehe Methodikteil, Kapitel 2.3), wäre dementsprechend auch eine linkshemisphärielle Schädigung zu erwarten gewesen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass durch konkomitante WMHs ein Nettoeffekt der RSSI, bezogen auf die FA, ausgewaschen wurde.

Ein weiteres Problem ist der Umstand, dass in der vorliegenden Arbeit die FA-Daten des Follow-ups mit den kognitiven Daten der Baseline korreliert und verglichen wurden. Jedoch repräsentiert ein DTI-Datensatz drei Monate nach einem Schlaganfall möglicherweise nicht mehr die nativen Strukturverhältnisse, da es zwischenzeitlich zur Organisation oder Lakunarisierung des Infarktareals gekommen sein könnte.<sup>145</sup>

Die kognitiven Daten der Baseline sind auch im Hinblick auf motorische Defizite möglicherweise problematisch. Somit kann eine subklinische Beeinträchtigung der Motorik mit einem Handicap in der Ausführung schriftlich durchzuführender Aufgabenstellungen einhergehen. Dieses Argument kann jedoch teilweise entkräftet werden. Der TMT-A und der TMT-B weisen einen absolut identen Bearbeitungsmodus auf. Lediglich der alternierende Wechsel von Zahlen und Buchstaben unterscheidet beide Tests voneinander (siehe Methodikteil, Kapitel 2.6.2). Dieser komplexere Arbeitsablauf ist somit weniger an motorische Fertigkeiten, sondern eher an die kognitive Performanz adressiert. In der Annahme, dass durch eine Differenzbildung zwischen TMT-B und TMT-A der motorische Anteil eliminiert und der exekutiv-dysfunktionale Anteil hervorgehoben wird,<sup>186,189</sup> ist das Ergebnis des unauffälligen TMT-A-Tests hochgradig suggestiv für eine regelrechte Motorik. Ebenfalls wäre durch eine motorische Beeinträchtigung nicht erklärbar, weshalb sich nur die Exekutivfunktionen im Intervall verbessert haben sollen, nicht jedoch die Aufmerksamkeit.

Positiv sind vor allem das große und heterogene PatientInnenkollektiv sowie die robuste Kontrollgruppe zu werten. Zudem erwies sich die DTI, wie auch bereits aus anderen Studien bekannt, als exzellentes Instrument zur Erfassung von mikrostrukturellen Schäden. Dies ergibt sich auch aus dem Umstand, dass für das gesunde Kontrollkollektiv in keiner einzigen Korrelationsanalyse ein signifikanter Effekt nachweisbar war.

## 4.10 Ausblick und Implikationen für künftige klinische Forschung

In Ermangelung geeigneter Nachweismethoden ist die Früherfassung der zerebralen Mikroangiopathie nach wie vor schwierig. Zwar kann über einen symptomatischen RSSI auf eine SVD geschlossen werden, jedoch verlaufen SVDs primär ohne nennenswerte Akutsymptomatik, sondern entfalten ihr schädigendes Potential wahrscheinlich erst nach Jahren der Krankheitsprogression.<sup>32</sup>

Mehrfach wurden im Rahmen dieser Arbeit auch auf die Unzulänglichkeiten der konventionellen MRT hingewiesen, welche den Nachweis mikrostruktureller Störungen verfehlt. Ein DTI-gestützter Nachweis erster mikrostruktureller WM-Abnormitäten, die sich von einer altersphysiologischen Involution des Zentralnervensystems<sup>115</sup> abheben, wäre möglicherweise für die Früherkennung der SVDs von großer Bedeutung.<sup>218</sup> Allerdings ist die DTI gegenwärtig vor allem der Forschung vorbehalten und hat noch keinen nennenswerten Einzug in die Routinebildgebung gefunden.

Dennoch hat auch die konventionelle MRT hinsichtlich der immer höheren Feldstärken ein enormes zukunftsweisendes Potential. So konnten mit 7-Tesla-Ultrahochfeld-Systemen bereits intrazerebrale Perforatorarterien nachgewiesen werden.<sup>240</sup> Somit können möglicherweise auch ergänzende Einblicke in die diffizilen anatomischen Verhältnisse und die komplexe Pathogenese der zerebralen Mikroangiopathie gewonnen werden.<sup>241</sup>

Auch ist es maßgeblich der 7-Tesla-MRT zu verdanken, dass eine bislang primär nur autoptisch bekannte Infarktform erstmals auch in vivo dargestellt werden kann, der sogenannte Mikroinfarkt.<sup>242,243</sup> Hierbei handelt es sich um oftmals innumerable Infarkte im oberen Mikrometerbereich, die möglicherweise ein wesentliches Bindeglied zwischen geistigem Verfall und der zerebralen Kleingefäßerkrankung darstellen.<sup>244</sup>

Exekutive Dysfunktionen sind zwar eine verhältnismäßig frühe Manifestation von RSSI und SVDs,<sup>45,245</sup> es ist jedoch anzunehmen dass solche Defizite in der neurologischen Untersuchung nicht erfasst werden,<sup>52,140</sup> nicht zuletzt, weil dieser Begriff per se nicht einheitlich definiert ist<sup>113</sup> und aus naheliegenden Gründen davon auszugehen ist, dass im Rahmen des klinischen Managements auf die vordergründige klinische Symptomatik fokussiert wird (z.B. motorische Ausfälle vs. subtile kognitive Defizite).

Der traditionelle und etablierte Mini Mental Status Test (MMSE) ist primär für die Erkennung der klassischen Alzheimerdemenz entwickelt worden, für den Einsatz von vaskulär-bedingten Kognitionsdefizite jedoch ungeeignet, insbesondere weil über frühe

und diskrete Stadien kein Nachweis erbracht und das eigentliche Kardinalsymptom, die exekutive Funktionsstörung, nur unzureichend erfasst wird.<sup>52,189,246</sup> Da jedoch der Früherkennung, vor allem hinsichtlich einer möglichen therapeutischen Intervention, eine eklatante Bedeutung zukommt, sind Testsysteme für die Frühdiagnostik von kognitiven Defiziten auf vaskulärem Boden möglicherweise eine sinnvolle Option. Potentielle neuropsychologische Messinstrumente wären für diese Fragestellung unter anderem der TMT-A und der TMT-B.<sup>189</sup>

Im Hinblick auf mögliche therapeutische oder präventive Maßnahmen sollte auch erwähnt werden, dass Personen mit einem höheren Bildungshintergrund und insgesamt einer besseren kognitiven Reserve offensichtlich die schädigenden Effekte der SVDs (unter anderem die der WMHs) eher tolerieren und kompensieren können als Personen mit einem niedrigerem kognitiven Funktionsniveau.<sup>247</sup> Diese individuelle kognitive Reserve ist offensichtlich ein wichtiges Regulativ, das einen wesentlichen Einfluss bei der Entstehung geistiger Verfallsprozesse hat und unter günstigen Voraussetzungen den Verlauf abmildern kann.

Insgesamt ist das wahre Ausmaß der SVD jedoch nach wie vor nicht abzuschätzen, spätestens nachdem sich nun auch erste Hinweise verdichten, dass diese Mikroangiopathie möglicherweise auch in Zusammenhang mit Schäden der Netzhaut und der Niere steht.<sup>248,249</sup> Somit wäre die SVD als pathologischer Generator zu verstehen, der neben einem diffus-intrazerebralen Befall auch einen systemisch-generalisierte Manifestation zur Folge hat.

Es fehlen darüber hinaus suffiziente Therapiestrategien und Präventionsprogramme.<sup>32,66</sup> Aus diesem Grund müssen auch weiterhin intensive Bestrebungen der Forschung unternommen werden, um diese Wissenslücke zu schließen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Grau-Olivares M, Arboix A. Mild cognitive impairment in stroke patients with ischemic cerebral small-vessel disease: a forerunner of vascular dementia? *Expert Rev Neurother.* 2009 Aug;9(8):1201–17.
2. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol.* 2003 Apr;2(4):238–45.
3. Oksala NKJ, Jokinen H, Melkas S, Oksala A, Pohjasvaara T, Hietanen M, et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Nov;80(11):1230–5.
4. Stephens S, Kenny RA, Rowan E, Kalaria RN, Bradbury M, Pearce R, et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(1):103–7.
5. Ley D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke Dementia. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4:752–9.
6. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol.* 2006 Jun;13(6):581–98.
7. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T, Hesse Stroke Study Group. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Jun;105(26):467–73.
8. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing.* 2009;38(1):4–5.
9. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke.* 1998;29(1):75–81.
10. Leśniak M, Bak T, Czepiel W, Seniów J, Członkowska A. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):356–63.
11. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract Neurol.* 2008 Aug;8(4):222–8.
12. Berlit P. Vaskuläre Erkrankungen. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie.* 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 941–55.
13. Masuhr KF, Neumann M. Durchblutungsstörungen des Gehirns und Rückenmarks. In: Masuhr KF, Neumann M, editors. *Neurologie.* 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 388–96.

14. Masuhr KF, Neumann M. Durchblutungsstörungen des Gehirns und Rückenmarks. In: Masuhr KF, Neumann M, editors. *Neurologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 410–24.
15. Andrews BT, Chiles BW, Olsen WL, Pitts LH. The effect of intracerebral hematoma location on the risk of brain-stem compression and on clinical outcome. *J Neurosurg*. 1988 Oct;69(4):518–22.
16. Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W, editor. *Neurologie*. 13. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 172–86.
17. Treib J, Haaß A, Schmid-Schönbein H, Fröhlig G. Bedeutung der Hämodynamik beim akuten Hirninfarkt. *Dtsch Arztebl*. 1999 Mar;96(9):553–6.
18. Klötzsch C, Diehl RR. Neurosonologische Diagnostik. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 118–20.
19. Bladin CF, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2179–82.
20. Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Cerebral hemodynamics in acute stroke: pathophysiology and clinical implications. *J Vasc Interv Neurol*. 2008;1(3):65–9.
21. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
22. Román GC. On the history of lacunes, etat criblé, and the white matter lesions of vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:1–6.
23. Poirier J, Derouesne C. [The concept of cerebral lacunae from 1838 to the present]. *Rev Neurol*. 1985;141(1):3–17.
24. Millikan C, Futrell N. The fallacy of the lacune hypothesis. *Stroke*. 1990;21(9):1251–7.
25. Libon DJ, Scheinthal S, Penney DL, Swenson R. The Neuropsychological Differentiation Between Alzheimer’s Disease and Subcortical Vascular Dementia. In: Paul HR, Cohen R, Ott BR, Salloway S, editors. *Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 281–4.
26. Román GC. From UBOs to Binswanger’s disease. Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke*. 1996;27(8):1269–73.
27. Fisher CM. A career in cerebrovascular disease: a personal account. *Stroke*. 2001 Nov 1;32(11):2719–24.
28. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982 Aug;32(8):871–6.

29. Davidson KW. Lacunar strokes: current concepts. *J Am Board Fam Pract.* 1988;1(1):57–62.
30. Bamford JM, Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke.* 1988 Sep;19(9):1074–82.
31. Lammie GA. Pathology of small vessel stroke. *Br Med Bull.* 2000;56(2):296–306.
32. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: Insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology.* 2013. p. 483–97.
33. Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke.* 2003 Mar;34(3):806–12.
34. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke.* 2008;39(7):1945–51.
35. Arboix A, Miguel M, Císcar E, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Cardiovascular risk factors in patients aged 85 or older with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(7):638–43.
36. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke.* 2006 Oct;37(10):2493–8.
37. Davis LE, Xie JG, Zou AH, Wang JY, Liu YJ, Go TX, et al. Deep cerebral infarcts in the People’s Republic of China. *Stroke.* 1990;21(3):394–6.
38. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: Evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke.* 2010 Apr;41(4):624–9.
39. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lewis SC, Sudlow CLM. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: A prospective, hospital-based study. *Stroke.* 2009;40(12):3679–84.
40. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011 Feb;42(2):517–84.
41. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke.* 1990;21(3):375–81.
42. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke.* 2005 Apr;36(4):891–901.

43. Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke*. 1991 Nov;22(11):1374–8.
44. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010;119(3):277–90.
45. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701.
46. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):617–9.
47. Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, MacKinnon AD, Rich PM, Barrick TR, et al. Mechanisms of Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease: Multimodal MRI Results from the St George’s Cognition and Neuroimaging in Stroke (SCANS) Study. *PLoS One*. 2013 Apr;8(4):e61014.
48. Wen W, Sachdev PS. Extent and distribution of white matter hyperintensities in stroke patients: The Sydney Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(12):2813–9.
49. Kim KW, Macfall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug;64(4):273–80.
50. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*. 2011;122(2):171–85.
51. O’Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89–98.
52. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002 Nov;1(7):426–36.
53. Craggs LJJ, Yamamoto Y, Deramecourt V, Kalaria RN. Microvascular pathology and morphometrics of sporadic and hereditary small vessel diseases of the brain. *Brain Pathol*. 2014 Sep;24(5):495–509.
54. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):702–6.
55. Caplan LR. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease : Pathology and Pathophysiology. *J Stroke*. 2015;17(1):2–6.
56. Staals JEA, Lodder J. Hypertension and Lacunar Stroke. In: Mohler ER, Townsend RR, editors. *Advanced therapy in hypertension and vascular disease*. Hamilton, Ontario: B.C. Decker; 2006. p. 152–60.
57. Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 2000 Apr;31(4):924–9.

58. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(Suppl 2):7–10.
59. Fish M, Bayer A. Vascular subcortical syndrome of aging. *Rev Clin Gerontol.* 2004 Nov 9;14(04):269–82.
60. Arboix A, Blanco-Rojas L. Cognitive Impairment in Ischaemic Lacunar Stroke. *Eur Neurol Rev.* 2013;8(2):144–8.
61. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse Blood-Brain barrier dysfunction. *Ann Neurol.* 2009;65(2):194–202.
62. Schreiber S, Bueche CZ, Garz C, Braun H. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? - New insights from a rat model. *Exp Transl Stroke Med.* 2013;5(1):4.
63. Del Bene A, Makin SD, Doubal FN, Inzitari D, Wardlaw JM. Variation in risk factors for recent small subcortical infarcts with infarct size, shape, and location. *Stroke.* 2013 Nov;44(11):3000–6.
64. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Ezzeddine M, Schaefer PW, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke.* 1999;30(12):2644–50.
65. Seifert T, Enzinger C, Storch MK, Pichler G, Niederkorn K, Fazekas F. Acute small subcortical infarctions on diffusion weighted MRI: clinical presentation and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(11):1520–4.
66. De Reuck J. Cognitive Impairment and Seizures in Patients with Lacunar Strokes. *Eur Neurol Rev.* 2013;8(1):27–30.
67. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke.* 2015;17(2):94–100.
68. Hervé D, Gautier-Bertrand M, Labreuche J, Amarenco P, GENIC Investigators. Predictive values of lacunar transient ischemic attacks. *Stroke.* 2004;35(6):1430–5.
69. Paul NLM, Simoni M, Chandratheva A, Rothwell PM. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA. *Neurology.* 2012 Sep 25;79(13):1356–62.
70. Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, Cortés-Vicente E, Simón-Talero M, et al. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study. *Int J Stroke.* 2015 Jun;10(4):571–5.
71. Huang HW, He SW, Tan SQ, Su LL. Patient with pontine warning syndrome and bilateral posterior internuclear ophthalmoplegia: case report. *BMC Neurol.* 2010;10:55.

72. Toni D, Fiorelli M, De Michele M, Bastianello S, Sacchetti ML, Montinaro E, et al. Clinical and Prognostic Correlates of Stroke Subtype Misdiagnosis Within 12 Hours From Onset. *Stroke*. 1995;26(10):1837–40.
73. Mori E, Tabuchi M, Yamadori A. Lacunar syndrome due to intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1985;16(3):454–9.
74. Anzalone N, Landi G. Non ischaemic causes of lacunar syndromes: prevalence and clinical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(10):1188–90.
75. Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):381–4.
76. Arboix A, Martí-Vilalta JL, García JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke*. 1990;21(6):842–7.
77. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1483–7.
78. Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Kase CS, Tatemichi TK, et al. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke*. 1991;22(2):175–81.
79. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Hemiparesis and other types of motor weakness. In: Caplan L, van Gijn J, editors. *Stroke Syndromes*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. p. 1–10.
80. Arboix A, Sánchez MJ, Martí-Vilalta JL. Pure motor stroke as the most frequent lacunar syndrome: A clinical update. *World J Neurol*. 2013;3(4):129–32.
81. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1987;18(3):545–51.
82. Gaymard B, Saudeau D, de Toffol B, Larmande P, Autret A. Two mesencephalic lacunar infarcts presenting as Claude's syndrome and pure motor hemiparesis. *Eur Neurol*. 1991;31(3):152–5.
83. Chokroverty S, Rubino FA. "Pure" motor hemiplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975 Sep;38(9):896–9.
84. Arboix A, Padilla I, Massons J, García-Eroles L, Comes E, Targa C. Clinical study of 222 patients with pure motor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Aug;71(2):239–42.
85. Fisher M, Recht LD. Brain tumor presenting as an acute pure motor hemiparesis. *Stroke*. 1989;20(2):288–91.
86. Arboix A, García-Plata C, García-Eroles L, Massons J, Comes E, Oliveres M, et al. Clinical study of 99 patients with pure sensory stroke. *J Neurol*. 2005;252(2):156–62.

87. Hommel M. Small Artery Occlusive Disease. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B, editors. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 303–7.
88. Hassan A, Bamford J. The classical lacunar syndromes. In: Caplan LR, van Gijn J, editors. *Stroke Syndromes*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2012. p. 501–8.
89. Arboix A, Oliveres M, Garcia-Eroles L, Comes E, Balcells M, Targa C. Risk Factors and Clinical Features of Sensorimotor Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):448–51.
90. Huang CY, Woo E, Yu YL, Chan FL. When is sensorimotor stroke a lacunar syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(6):720–6.
91. Arboix A, Saßmannshausen A, Garcia-Eroles L, Massons J, Parra O. Hemorrhagic Sensorimotor Stroke: Spectrum of Disease. *J Neurol Res*. 2011;1:90–5.
92. Gorman MJ, Dafer R, Levine SR. Ataxic hemiparesis: critical appraisal of a lacunar syndrome. *Stroke*. 1998;29(12):2549–55.
93. Moulin T, Bogousslavsky J, Chopard JL, Ghika J, Crépin-Leblond T, Martin V, et al. Vascular ataxic hemiparesis: a re-evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Apr;58(4):422–7.
94. Moulin T, Bogousslavsky J. Ataxic hemiparesis: an old debate for Lacune aficionados. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1492–3.
95. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(2):179–96.
96. Arboix A, Bell Y, Garcia-Eroles L, Massons J, Comes E, Balcells M, et al. Clinical study of 35 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:231–4.
97. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2001;32(11):2592–6.
98. Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke*. 2002;33(6):1510–6.
99. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and Risk Factors of Silent Brain Infarcts in the Population-Based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):21–5.
100. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611–9.
101. Chen X, Wen W, Anstey KJ, Sachdev PS. Prevalence, incidence, and risk factors of lacunar infarcts in a community sample. *Neurology*. 2009;73(4):266–72.

102. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Dichgans M, Gaertner B, Jungehulsing GJ, et al. MRI in acute cerebral ischemia of the young: the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study. *Neurology*. 2013;81(22):1914–21.
103. Bailey EL, Smith C, Sudlow CLM, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans - A systematic review. *Brain Pathol*. 2012 Sep;22(5):583–91.
104. Thong JYJ, Hilal S, Wang Y, Soon HW, Dong Y, Collinson SL, et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1219–25.
105. Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D, Grau-Olivares M, Oliva Morera JC, Parra O. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study. *BMC Neurol*. 2013;13:203.
106. Chen Y, Wang A, Tang J, Wei D, Li P, Chen K, et al. Association of White Matter Integrity and Cognitive Functions in Patients With Subcortical Silent Lacunar Infarcts. *Stroke*. 2015 Apr;46(4):1123–6.
107. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: Still an incomplete picture. *Int J Stroke*. 2013 Jan;8(1):38–45.
108. Clark L, Sahakian BJ. Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(2):153–63.
109. Racer KH, Dishion TJ. Disordered Attention: Implications for Understanding and Treating Internalizing and Externalizing Disorders in Childhood. *Cogn Behav Pract*. 2012 Feb;19(1):31–40.
110. Faller H. Biopsychologische Modelle. In: Faller H, Lang H, editors. *Medizinische Psychologie und Soziologie*. 2 Aufl. Heidelberg: Springer; 2006. p. 18–9.
111. Elliott R. Executive functions and their disorders. *Br Med Bull*. 2003 Mar 1;65:49–59.
112. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135–68.
113. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol*. 2010;68(6):855–64.
114. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003;250(1):1–6.
115. Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, Miranda D, Shenton ME, Kennedy JL, et al. Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol Aging*. 2012;33(1):21–34.

116. Francis PL, Chia TL, Jakubovic R, O'Connor P, Lee L, Feinstein A, et al. Extensive White Matter Dysfunction in Cognitively Impaired Patients with Secondary-Progressive Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2014 Oct 1;35(10):1910–5.
117. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classification of Neurocognitive Disorders in DSM-5: A Work in Progress. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(3):205–10.
118. Trivedi JK. Cognitive deficits in psychiatric disorders: Current status. *Indian J Psychiatry*. 2006;48(1):10–20.
119. Al-Adawi S, Braidy N, Essa M, Al-Azri F, Hussain S, Al-Sibani N, et al. Cognitive Profiles in Patients with Multi-Infarct Dementia: An Omani Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(2):271–82.
120. Auchus AP, Chen CPLH, Sodagar SN, Thong M, Sng ECS. Single stroke dementia: Insights from 12 cases in Singapore. *J Neurol Sci*. 2002 Nov;203-204:85–9.
121. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2619–25.
122. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London stroke register 1995-2010. *Stroke*. 2013;44(1):138–45.
123. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: Some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(suppl 1):191–6.
124. Berthier ML. Poststroke aphasia : epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(2):163–82.
125. Lee BH, Kim EJ, Ku BD, Choi KM, Seo SW, Kim GM, et al. Cognitive Impairments in Patients With Hemispatial Neglect From Acute Right Hemisphere Stroke. *Cogn Behav Neurol*. 2008 Jun;21(2):73–6.
126. Danovska M, Stamenov B, Alexandrova M, Psychinska D. Post-Stroke Cognitive Impairment-Phenomenology and Prognostic Factors. *J IMAB*. 2012;18(3):290–7.
127. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):895–905.
128. Zinn S, Bosworth HB, Hoenig HM, Swartzwelder HS. Executive Function Deficits in Acute Stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(2):173–80.
129. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, Jansen BPW, de Haan EHF, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: Prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):408–16.
130. Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Sep;10:1677–91.

131. Rasquin SMC, Verhey FRJ, van Oostenbrugge RJ, Lousberg R, Lodder J. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1562–7.
132. Paolucci S, Antonucci G, Gialloreti LE, Traballese M, Lubich S, Pratesi L, et al. Predicting stroke inpatient rehabilitation outcome: the prominent role of neuropsychological disorders. *Eur Neurol*. 1996;36(6):385–90.
133. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):202–7.
134. Claesson L, Lindén T, Skoog I, Blomstrand C. Cognitive impairment after stroke - Impact on activities of daily living and costs of care for elderly people: The Göteborg 70+ stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(2):102–9.
135. Loeb C, Gandolfo C, Croce R, Conti M. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke*. 1992 Sep;23(9):1225–9.
136. Grau-Olivares M, Arboix A, Bartrés-Faz D, Junqué C. Neuropsychological abnormalities associated with lacunar infarction. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):160–5.
137. Rasquin SMC, van Oostenbrugge RJ, Verhey FRJ, Lodder J. Vascular mild cognitive impairment is highly prevalent after lacunar stroke but does not increase over time: A 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(5):396–401.
138. Makin SDJ, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):893–900.
139. Edwards JD, Jacova C, Sepehry AA, Pratt B, Benavente OR. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 2013;80(3):315–22.
140. Jacova C, Pearce LA, Costello R, McClure LA, Holliday SL, Hart RG, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*. 2012 Sep;72(3):351–62.
141. White CL, McClure LA, Wallace PM, Braimah J, Liskay A, Roldan A, et al. The correlates and course of depression in patients with lacunar stroke: Results from the secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(4):354–60.
142. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, Madureira S, Hernandez K, Poggesi A, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):478–83.

143. Geerlings MI, Appelman APA, Vincken KL, Mali WPTM, van der Graaf Y, for the SMART Study Group. Association of white matter lesions and lacunar infarcts with executive functioning. *Am J Epidemiol.* 2009;170(9):1147–55.
144. Seiler S, Cavalieri M, Schmidt R. Vascular cognitive impairment - An ill-defined concept with the need to define its vascular component. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):11–6.
145. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke.* 2010;41(2):267–72.
146. Stapf C, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, Mast H. Predictive value of clinical lacunar syndromes for lacunar infarcts on magnetic resonance brain imaging. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(1):13–8.
147. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PAG, Lewis SC, Mielke O. Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(4):452–8.
148. Singer MB, Chong J, Lu D, Schonewille WJ, Tuhim S, Atlas SW. Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke.* 1998;29(1):133–6.
149. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):272–82.
150. Anaya García MS, Hernández Anaya JS, Marrufo Meléndez O, Velázquez Ramírez JL, Palacios Aguiar R. In Vivo Study of Cerebral White Matter in the Dog Using Diffusion Tensor Tractography. *Vet Radiol Ultrasound.* 2015 Mar;56(2):188–95.
151. Saşıadek MJ, Szewczyk P, Bładowska J. Application of diffusion tensor imaging (DTI) in pathological changes of the spinal cord. *Med Sci Monit.* 2012;18(6):RA73–9.
152. Madden DJ, Bennett IJ, Song AW. Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(4):415–35.
153. Zeng J, Zheng P, Xu J, Tong W, Guo Y, Yang W, et al. Prediction of motor function by diffusion tensor tractography in patients with basal ganglion haemorrhage. *Arch Med Sci.* 2011 Apr;7(2):310–4.
154. Ali GG, Elhameed AMA. Prediction of motor outcome in ischemic stroke involving the pyramidal tract using diffusion tensor imaging. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2012 Mar;43(1):25–31.
155. Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(5):1040–51.

156. Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: Research and clinical implications. *NMR Biomed.* 2010 Aug;23(7):865–72.
157. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132(Pt 1):239–49.
158. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. *Mult Scler Int.* 2013;2013:671730.
159. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):715–27.
160. Kubicki M, McCarleya R, Westin CF, Parka HJ, Maier S, Kikinis R, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2007;41(1-2):15–30.
161. Mori S, Zhang J. Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron.* 2006 Sep;51(5):527–39.
162. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010 Nov;12(1):71.
163. Brown MA, Semelka RC. Product of Net Magnetization. In: Brown MA, Semelka RC, editors. *MRI Basic principles and applications.* 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2003. p. 1–9.
164. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Spin and the Nuclear Magnetic Resonance Phenomenon. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, editors. *How does MRI work? An Introduction to the Physics and Functions of Magnetic Resonance Imaging.* 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. p. 1–5.
165. Goebel R. Localization of Brain Activity using Functional Magnetic Resonance Imaging. In: Stippich C, editor. *Clinical Functional MRI: Presurgical Functional Neuroimaging.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p. 11–7.
166. Brown MA, Semelka RC. Concepts of Magnetic Resonance. In: Brown MA, Semelka RC, editors. *MRI Basic principles and applications.* 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2003. p. 11–9.
167. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Relaxation. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, editors. *How does MRI work? An Introduction to the Physics and Functions of Magnetic Resonance Imaging.* 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. p. 7–10.
168. Brown MA, Semelka RC. Relaxation. In: Brown MA, Semelka RC, editors. *MRI Basic principles and applications.* 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2003. p. 21–31.

169. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Image Contrast. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, editors. *How does MRI work? An Introduction to the Physics and Functions of Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. p. 11–20.
170. Salvolini U, Scarabino T. *High Field Brain MRI - Use in Clinical Practice*. Berlin Heidelberg: Springer; 2006. 237 p.
171. Brown MA, Semelka RC. *MRI Basic principles and applications*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2003. 265 p.
172. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *How does MRI work? An Introduction to the Physics and Functions of Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. 169 p.
173. Kingsley PB. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part II. Anisotropy, diffusion-weighting factors, and gradient encoding schemes. *Concepts Magn Reson Part A*. 2006;28A(2):123–54.
174. Scarabino T, Di Salle F, Esposito F, Tosetti M, Armillotta M, Agati R, et al. Diffusion Studies. In: Salvolini U, Scarabino T, editors. *High Field Brain MRI - Use in Clinical Practice*. Berlin Heidelberg: Springer; 2006. p. 66–78.
175. Bammer R, Skare S, Newbould R, Liu C, Thijs V, Ropele S, et al. Foundations of advanced magnetic resonance imaging. *NeuroRx*. 2005 Apr;2(2):167–96.
176. Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, Alexopoulos GS. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(2):109–17.
177. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am*. 2011 Apr;22(2):185–96.
178. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316–29.
179. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *AJNR AM J Neuroradiol*. 2004;25(3):356–69.
180. Fryer SL, Frank LR, Spadoni AD, Theilmann RJ, Nagel BJ, Schweinsburg AD, et al. Microstructural integrity of the corpus callosum linked with neuropsychological performance in adolescents. *Brain Cogn*. 2008 Jul;67(2):225–33.
181. Backens M. Grundlagen und Technik der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung und der Diffusions-Tensor-Bildgebung. *Radiologe*. 2015 Sep;55(9):762–70.
182. Nagy Z, Lindstrom K, Westerberg H, Skare S, Andersson J, Hallberg B, et al. Diffusion tensor imaging on teenagers, born at term with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2005 Nov;58(5):936–40.

183. Ryberg C, Rostrup E, Sjöstrand K, Paulson OB, Barkhof F, Scheltens P, et al. White matter changes contribute to corpus callosum atrophy in the elderly: The LADIS study. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(8):1498–504.
184. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23(SUPPL. 1):208–19.
185. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul;31(4):1487–505.
186. Fujiki R, Morita K, Sato M, Kamada Y, Kato Y, Inoue M, et al. Reduced prefrontal cortex activation using the trail making test in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:675–85.
187. Kim HJ, Baek MJ, Kim S. Alternative type of the trail making test in nonnative english-speakers: The trail making test-black & white. *PLoS One*. 2014;9(2):e89078.
188. Zakzanis KK, Mraz R, Graham SJ. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*. 2005;43(13):1878–86.
189. O’Sullivan M, Morris RG, Markus HS. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1140–5.
190. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal Span, visuospatial Span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):321–41.
191. Wu RH, Li Q, Tan Y, Liu XY, Huang J. Depression in silent lacunar infarction: a cross-sectional study of its association with location of silent lacunar infarction and vascular risk factors. *Neurol Sci*. 2014 Oct;35(10):1553–9.
192. Paradelo EMP, Lourenço RA, Veras RP. [Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic]. *Rev Saude Publica*. 2005;39(6):918–23.
193. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. 2014 Mar;60(1):61.
194. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(Suppl. 1):S62–9.
195. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists’ Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18(Suppl 1):1–78.

196. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*. 2005 Sep;128(Pt 9):2034–41.
197. Benjamin P, Lawrence AJ, Lambert C, Patel B, Chung AW, MacKinnon AD, et al. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *NeuroImage Clin*. 2014;4:828–37.
198. Kier EL, Staib LH, Davis LM, Bronen RA. MR imaging of the temporal stem: Anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer’s loop of the optic radiation. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(5):677–91.
199. Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Kawadler JM, Dell’Acqua F, Danek A, Catani M. The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex*. 2014;56:73–84.
200. Martino J, Brogna C. Anatomy of the white-matter pathways. In: Duffau H, editor. *Brain Mapping: From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications*. Wien: Springer-Verlag; 2011. p. 27–41.
201. Kwickström P, Eriksson B, van Westen D, Lätt J, Elfgren C, Nilsson C. Selective frontal neurodegeneration of the inferior fronto-occipital fasciculus in progressive supranuclear palsy (PSP) demonstrated by diffusion tensor tractography. *BMC Neurol*. 2011;11(1):13.
202. Santiago C, Herrmann N, Swardfager W, Saleem M, Oh PI, Black SE, et al. White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(7):754–63.
203. Dunst B, Benedek M, Koschutnig K, Jauk E, Neubauer AC. Sex differences in the IQ-white matter microstructure relationship: A DTI study. *Brain Cogn*. 2014 Nov;91:71–8.
204. Ten Donkelaar HJ, Lohman AHM. Overview of the Human Brain and Spinal Cord. In: ten Donkelaar HJ, editor. *Clinical Neuroanatomy - Brain Circuitry and Its Disorders*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 43–6.
205. Mancall EL, Brock DG. Cerebral Hemispheres. In: Mancall EL, Brock DG, editors. *Gray’s Clinical Neuroanatomy: The Anatomic Basis for Clinical Neuroscience*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011. p. 300–11.
206. Duffy SL, Paradise M, Hickie IB, Lewis SJ, Naismith SL, Lagopoulos J. Cognitive impairment with and without depression history: an analysis of white matter microstructure. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Mar;39(2):135–43.
207. Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D, et al. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *Neuroimage*. 2012;59(4):3713–22.

208. Chaddock-Heyman L, Erickson KI, Voss MW, Powers JP, Knecht AM, Pontifex MB, et al. White matter microstructure is associated with cognitive control in children. *Biol Psychol.* 2013;94(1):109–15.
209. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1142:266–309.
210. Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S, Indredavik MS, Evensen KAI, Martinussen M, et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. *Brain.* 2007;130(Pt 3):654–66.
211. Vry MS, Saur D, Rijntjes M, Umarova R, Kellmeyer P, Schnell S, et al. Ventral and dorsal fiber systems for imagined and executed movement. *Exp Brain Res.* 2012;219(2):203–16.
212. Moon WJ, Na DG, Kim SS, Ryoo JW, Chung EC. Diffusion abnormality of deep gray matter in external capsular hemorrhage. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(2):229–35.
213. Kumral E, Çalli C. External and extreme capsular stroke: Clinical, topographical and etiological patterns. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(4):217–22.
214. Zhang J, Wang Y, Wang J, Zhou X, Shu N, Wang Y, et al. White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2014 Nov;63(11):3596–605.
215. Yang L, Huang Y, Cui Z. Clinical features of acute corpus callosum infarction patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(8):5160–4.
216. Chepuri NB, Yen YF, Burdette JH, Li H, Moody DM, Maldjian JA. Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(5):803–8.
217. Jokinen H, Ryberg C, Kalska H, Ylikoski R, Rostrup E, Stegmann MB, et al. Corpus callosum atrophy is associated with mental slowing and executive deficits in subjects with age-related white matter hyperintensities: the LADIS Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):491–6.
218. Tuladhar AM, van Norden AGW, de Laat KF, Zwiers MP, van Dijk EJ, Norris DG, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *NeuroImage Clin.* 2015;7:518–24.
219. Park KC, Yoon SS, Rhee HY. Executive dysfunction associated with stroke in the posterior cerebral artery territory. *J Clin Neurosci.* 2011 Feb;18(2):203–8.
220. Luders E, Narr KL, Bilder RM, Thompson PM, Szeszko PR, Hamilton L, et al. Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage.* 2007 Oct 1;37(4):1457–64.
221. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res.* 2000;63(3-4):289–98.

222. Kennedy KM, Raz N. Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*. 2009 Feb;47(3):916–27.
223. Chukwudelunzu FE, Meschia JF, Graff-Radford NR, Lucas JA. Extensive metabolic and neuropsychological abnormalities associated with discrete infarction of the genu of the internal capsule. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):658–62.
224. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, Cross DT, Gropen TI, Mohr JP, et al. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*. 1992 Oct;42(10):1966–79.
225. Ferro JM, Kertesz A. Posterior Internal Capsule Infarction Associated With Neglect. *Arch Neurol*. 1984 Apr 1;41(4):422–4.
226. Kooistra CA, Heilman KM. Memory loss from a subcortical white matter infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):866–9.
227. Schmahmann JD. Vascular Syndromes of the Thalamus. *Stroke*. 2003;34(9):2264–78.
228. Haring HP. Cognitive impairment after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(1):79–84.
229. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*. 2001;13(6 Pt 1):1174–85.
230. Reijmer YD, Freeze WM, Leemans A, Biessels GJ. The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity. *Stroke*. 2013;44(7):2019–21.
231. Maillard P, Fletcher E, Harvey D, Carmichael O, Reed B, Mungas D, et al. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1917–22.
232. Wen W, Sachdev P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage*. 2004;22(1):144–54.
233. Nitkunan A, Lanfranconi S, Charlton RA, Barrick TR, Markus HS. Brain atrophy and cerebral small vessel disease a prospective follow-up study. *Stroke*. 2011;42(1):133–8.
234. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Sep;23(8):1327–33.
235. De Groot M, Verhaaren BFJ, de Boer R, Klein S, Hofman A, van der Lugt A, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1037–42.
236. Lin L, Xue Y, Duan Q, Sun B, Lin H, Chen X, et al. Microstructural White Matter Abnormalities and Cognitive Dysfunction in Subcortical Ischemic Vascular Disease:

- an Atlas-Based Diffusion Tensor Analysis Study. *J Mol Neurosci*. 2015;56(2):363–70.
237. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, Markus HS, Barrick TR. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014;83(4):304–11.
  238. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.
  239. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139–51.
  240. Harteveld AA, De Cocker LJJ, Dieleman N, van der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Robe PA, et al. High-resolution postcontrast time-of-flight MR angiography of intracranial perforators at 7.0 Tesla. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121051.
  241. Van der Kolk AG, Hendrikse J, Zwanenburg JJM, Visser F, Luijten PR. Clinical applications of 7 T MRI in the brain. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):708–18.
  242. Brundel M, Reijmer YD, van Veluw SJ, Kuijff HJ, Luijten PR, Kappelle LJ, et al. Cerebral Microvascular Lesions on High-Resolution 7-Tesla MRI in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2014;63(10):3523–9.
  243. Brundel M, de Bresser J, van Dillen JJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):425–36.
  244. Westover MB, Bianchi MT, Yang C, Schneider JA, Greenberg SM. Estimating cerebral microinfarct burden from autopsy samples. *Neurology*. 2013 Apr;80(15):1365–9.
  245. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):217–20.
  246. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ V, Mehta Z, Rothwell PM. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(6):1290–3.
  247. Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction. *J Neurol*. 2015 May 16;53(3-4).
  248. Doubal FN, MacGillivray TJ, Patton N, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*. 2010;74(14):1102–7.
  249. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MMB. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2008;39(1):55–61.