

Diplomarbeit

**Quantitative MRT Analytik zur Prüfung des Konzepts
der vaskulären Atrophie bei unilateralen hochgradigen
Carotisstenosen**

eingereicht von

Thomas Gattringer

Mat.Nr.: 0356620

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

Priv. Doz. Dr. Christian Enzinger

Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt

Graz, im Januar 2010

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, im Januar 2010

Unterschrift

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei all jenen Personen bedanken, die mich während meines Studiums und bei der Erstellung der Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt aber meinem Hauptbetreuer Herrn **Priv. Doz. Dr. Christian Enzinger**, der mich während des gesamten Verlaufs der Diplomarbeit mit seinem profunden Wissen, seinen kritischen Anmerkungen und seiner Motivationskunst begleitet hat. Er hat in mir das Interesse für die medizinische Forschung geweckt. Auch meinem Zweitbetreuer Herrn **Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt** möchte ich einen großen Dank aussprechen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn **Univ. Doz. Dipl. Ing. Dr. Stefan Ropele** für die stets geduldige Beantwortung und rasche Hilfestellung bei technischen Fragen recht herzlich bedanken.

Ich möchte mich auch beim Vorstand der klinischen Abteilung für Neuroradiologie Herrn **Univ. Prof. Dr. Franz Ebner** und beim Leiter der Forschungseinheit Neurosonologie Herrn **Univ. Prof. Dr. Kurt Niederkorn** für den Zugriff auf die Daten und Befunde ihrer Einrichtungen bedanken. Bei Frau **Andrea Schlemmer** möchte ich mich für die Hilfestellung bei der Suche nach geeigneten PatientInnen aus dem Archiv bedanken.

Meinem **Onkel Josef** danke ich für die Unterstützung bei der grafischen Gestaltung dieser Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei **Doris** für das Korrekturlesen, ihre emotionale Unterstützung und Geduld bedanken.

Über diese Arbeit hinaus gilt meiner Familie, insbesondere meiner **Mutter** und meinen **Großeltern**, die mich während des gesamten Studiums finanziell unterstützt und gefördert haben, mir stets ein großer Rückhalt waren und mir ein uneingeschränktes Vertrauen entgegengebracht haben, die allergrößte Dankbarkeit.

Zusammenfassung

Einleitung. Hochgradige Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) sind in tierexperimentellen Untersuchungen mit zerebraler Hypoperfusion und einem konsekutiven Verlust von Gehirngewebe in der ipsilateralen Hemisphäre in Verbindung gebracht worden. Diese Hypothese wurde mit einem quantitativ volumetrischen Ansatz bei PatientInnen mit unilateralen 70-99%igen extrakraniellen ACI-Stenosen überprüft.

Methoden. Retrospektiv wurden 97 PatientInnen (mittleres Alter: 69,1+/-10.2 Jahre; 68M/29F) mit einer $\geq 70\%$ igen unilateralen ACI-Stenose identifiziert. Diese waren entweder asymptomatisch (n=61) oder hatten ein zerebrovaskuläres Ereignis ohne (n=23) oder mit nur kleinen ($< 1,5\text{cm}$) Gehirnfarkten in der Anamnese. Interhemisphärische Unterschiede im Gehirnvolumen wurden mit Hilfe einer Modifikation der automatisierten MRT-gestützten SIENAX-Technik ermittelt. Zudem sind die vorliegenden MRT-Sequenzen nach einem standardisierten Schema hinsichtlich assoziierter Marklagerveränderungen (White matter lesions, WML) und sulcalen Ausweitungen beurteilt worden.

Ergebnisse. In der Gesamtkohorte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im hemisphärischen Gehirn- und Ventrikelvolumen oder der sulcalen Weite. Das mediane WML-Volumen war in der Hemisphäre ipsilateral zur ACI-Stenose (1.13cm³, IQR 2.65; andere Gehirnhälfte: 0.77cm³, IQR 2.26, p=0.005) signifikant höher. Bei weiterführenden Analysen der Subgruppe von PatientInnen mit mittel- bis hochgradigen WML (n=21) war das Gehirnvolumen in der Hemisphäre, welche von einer hochgradig stenosierten ACI versorgt wurde, signifikant niedriger (543.46±22.17 vs. 548.66±26.7cm³, p=0.03). Regressionsanalysen konnten einen unabhängigen Effekt des Schweregrades der WML auf interhemisphärische Volumsasymmetrien nachweisen.

Schlussfolgerung. Eine chronische Gewebsschädigung dürfte unabhängig von zerebrovaskulären Erkrankungen bei einer Subgruppe von PatientInnen mit hochgradigen ACI-Stenosen mit ausgeprägten WML in Verbindung stehen. Diese Erkenntnisse erfordern weiterführende Studien mit detaillierter neuropsychologischer Testung und zerebralen Perfusionmessungen.

Abstract

Background and Introduction. Findings in clinical and experimental studies suggest that high grade unilateral carotid artery stenosis may lead to structural lesions and atrophic brain changes. This hypothesis was tested in patients with unilateral 70-99% stenosis of the internal carotid artery (ICA) using a quantitative volumetric MRI based technique.

Methods. In a retrospective setting we identified 97 patients (68 of male gender) with unilateral high grade ($\geq 70\%$) ICA stenosis with a mean age of 69.1 \pm 10.2 years. This patients were mostly asymptomatic (n=61) or had a history of an earlier cerebrovascular event without (n=23) or only a minor ($< 1,5\text{cm}$) infarct (n=13) in cerebral MRI sequences. Side to side differences in cerebral volumes were measured by a modification of the well established SIENAX method. Furthermore we visually investigated potential hemispheric asymmetries of sulcal width and white matter lesions (WML) and analysed the WML volumes in a following step semiautomatically.

Results. In the entire cohort, we found no significant hemispheric asymmetries, comparing brain and CSF volumes or sulcal width. The median WML volume was significantly higher in the hemisphere, supplied by a high grade ICA-stenosis (1.13cm³, IQR 2.65; other hemisphere: 0.77cm³, IQR 2.26, p=0.005). Regarding the subgroup of patients with moderate and severe WML (n=41), we there found significantly lower hemispheric brain volumes ipsilateral to the stenotic ICA (543.46 \pm 22.17 vs. 548.66 \pm 26.7cm³, p=0.03). A multivariate regression model showed an independent effect of WML grade on hemispheric volume asymmetries.

Conclusions. This study indicates that a subgroup of patients with unilateral high grade ICA-stenosis is vulnerable to suffer from extensive WML and associated chronic tissue loss in the ipsilateral hemisphere. Further studies, using cognitive testing and perfusion measurements are required to investigate the underlying pathophysiological mechanisms and causative relations.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	11
2 Grundlagen und Hintergrund	14
2.1 Das Konzept der vaskulären Demenz	17
2.1.1 Definition und Überblick	17
2.1.2 Subtypen	19
2.1.3 Vaskuläre Risikofaktoren für dementielle Zustandsbilder	23
2.1.4 Klinik und Diagnose	25
2.1.5 Therapie	29
2.1.6 Vaskuläre Demenz (VaD) und Alzheimer-Demenz (AD)	32
2.2 Carotisstenosen	35
2.2.1 Anatomie und Gehirnperfusion	35
2.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	40
2.2.3 Klassifikation und Diagnostik	44
2.2.4 Therapie	49
2.2.5 Hypoperfusion, kognitive Beeinträchtigung und Atrophie	54
2.3 Messung zerebraler Volumina mittels moderner Bildgebung	61
2.4 Zielsetzung und Hypothese	64
3 Methodik	65
3.1 PatientInnen-Selektion	65
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	68
3.3 Magnetresonanztomographie	69
3.4 Analyse des Gehirnvolumens	69
3.4.1 Modifikationen der SIENAX-Methode	72
3.5 Beurteilung der White Matter Lesions und sulcalen Atrophie	77
3.6 Läsionsvolumetrie	78
3.7 Statistische Auswertung	82
4 Ergebnisse	83
5 Diskussion	90
6 Literaturverzeichnis	99

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen dementieller Erkrankungen modifiziert nach Mumenthaler _____	16
Tabelle 2: Subtypen der vaskulären Demenz _____	19
Tabelle 3: Kriterien der zerebralen Bildgebung für die Diagnose einer VaD nach NINDS-AIREN _____	27
Tabelle 4: Metaanalyse über die Prävalenz von asymptomatischen CS _____	41
Tabelle 5: Risikofaktoren für Carotisstenosen modifiziert nach Mauriello _____	43
Tabelle 6: Graduierung ACI-Stenosen nach NASCET-Kriterien _____	44
Tabelle 7: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Duplexsonographie und MRA _____	47
Tabelle 8: bekannte Zusammenhänge aus der Literatur _____	60
Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien _____	68
Tabelle 10: Richtlinien für das Rating von WML nach der modifizierten Fazekas-Skala _____	77
Tabelle 11: Demographische und klinische Daten der Studienkohorte _____	87
Tabelle 12: Ergebnisse der Analysen _____	88
Tabelle 13: Sensitivitätsanalysen (nur signifikante Ergebnisse angeführt) _____	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: altes (A) und neues Begriffskonzept (B) der vaskulären Demenz (modifiziert nach Moorhouse)	18
Abbildung 2: Pathophysiologie der subkortikal ischämischen vaskulären Demenz (modifiziert nach Roman)	22
Abbildung 3: unterschiedliche pathophysiologische Aspekte der VaD (modifiziert nach O'Brien)	25
Abbildung 4: Diagnostik bei vaskulärer Demenz	28
Abbildung 5: Pathogenese der Gemischten Demenz (modifiziert nach Jellinger)	34
Abbildung 6: Verlauf der supraaortalen Gefäße	36
Abbildung 7: Versorgung der inneren Kapsel durch die Aa. centrales anterolaterales	37
Abbildung 8: Schema zur arteriellen Versorgung des Gehirns	38
Abbildung 9: Berechnung Stenosegrad nach NASCET	44
Abbildung 10: CE-MRA der supraaortalen Gefäße (linkes Bild) und selektive Angiographie der linken A. carotis (rechtes Bild)	47
Abbildung 11: Duplex-Sonographie der ACI mit Normalbefund (oben), hochgradiger Stenose (Mitte) und Verschluss (unten)	48
Abbildung 12: Algorithmus zum Management von CS	53
Abbildung 13: Übersicht der PatientInnenselektion	67
Abbildung 14: Überblick über die Methodik von SIENAX	71

Abbildung 15: Hemisphärentrennung der Standardmaske _____	73
Abbildung 16: fehlerhafte (oben) und korrekte (unten) Bildregistrierung nach Umwandlung in isotrope Voxel _____	74
Abbildung 17: Optimierung der Segmentierung durch Modifikation der Schichtdicke _____	75
Abbildung 18: Übersegmentierung im Bereich der Schädelkalotte _____	75
Abbildung 19: finaler SIENAX-Analysereport _____	76
Abbildung 20: visuelles Rating-Schema der WML (Grad 1-3 von oben nach unten) _____	79
Abbildung 21: visuelles Rating-Schema der sulcalen Atrophie (Grad 1-8) _____	80
Abbildung 22: WML-Volumetrie der linken Hemisphäre _____	81
Abbildung 23: hemisphäriell unterschiedliche Segmentierung konfluierender WML _____	84
Abbildung 24: Berechnung des Lateralitätsindex _____	86
Abbildung 25: Boxplotdarstellung der Gehirnvolumina (betroffene vs. nicht betroffene Hemisphären) _____	89

Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACAS	Asymptomatische Carotisstenosen
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
AD	Alzheimer Demenz
ASS	Acetylsalicylsäure
BET	Brain extraction tool
BPF	Brain parenchymal fraction
CAA	Cerebral amyloid angiopathy (zerebrale Amyloidangiopathie)
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CATCH	Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion
CBF	Cerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)
CE-MRA	Contrast enhanced (kontrastverstärkte) Magnetresonanztomographie
CEA	Carotis-(Thromb)endarterektomie
cMRT	Cerebrale Magnetresonanztomographie
CS	Carotisstenose(n)
CT	Computertomographie
d. h.	Das heißt
DM	Diabetes mellitus
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DUS	Duplexsonographie
FAST	FMRIB's automated segmentation tool
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FMRIB	Functional magnetic resonance imaging of the brain
HDL	High density lipoprotein
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein

ICD-10	International classification of diseases (10. Version)
IMI	Institut für Medizinische Informatik
LDL	Low density lipoprotein
MCI	Mild cognitive impairment
MEDOCS	Medical documentation and communications system
MELAS	Mitochondriale Enzephalomyopathie, Lactatazidose und Schlaganfall-ähnliche Episoden
MID	Multiinfarktdemenz
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American symptomatic carotid endarterectomy trial
NBV	Normalised brain volume
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
ROI	Regions of interest
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SIENA	Structural image evaluation using normalisation of atrophy
SIENAX	Structural image evaluation using normalisation of atrophy for cross-sectional measurement
SIVD	Subkortikale ischämische vaskuläre Demenz
Stent PTA	Stentgestützte perkutane transluminale Angioplastie
TIA	Transiente ischämische Attacke
VaD	Vaskuläre Demenz
VCI	Vascular cognitive impairment
VCI-ND	Vascular cognitive impairment - no dementia
WMH	White matter hyperintensities
WML	White matter lesions
z. B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

Zerebrovaskuläre Erkrankungen stellen nicht nur durch das breite Spektrum der Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache in der industrialisierten Welt dar, vielmehr sind sie auch ein häufiger ursächlicher Faktor für die Entwicklung von kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz im höheren Alter.^{1,2} Nach der Demenz vom Alzheimer Typ ist die vaskuläre Demenz (VaD), die als Überbegriff verschiedenste vaskuläre Pathologien mit Auswirkungen auf die Kognition zusammenfasst, die zweithäufigste Ursache für eine dementielle Erkrankung im höheren Lebensalter. Die Erkrankungsgruppe inkludiert ein heterogenes System pathologischer Veränderungen an großen und kleinen zerebralen Gefäßen.^{3,4}

Multiple kortikale Gehirninfarkte durch Erkrankungen der großen Gefäße sind spätestens seit den 1970er Jahren als anerkannter ursächlicher Faktor für die Entwicklung von kognitiven Einbußen bekannt (Multiinfarktdemenz). Dieser Subtyp wurde jedoch durch Forschungserkenntnisse der letzten Jahre, die den Einfluss von zerebralen Kleingefäßerkrankungen auf die Kognition erkannt haben, in den Hintergrund gedrängt. So sind subkortikale vaskuläre Demenzen, verursacht durch ischämische mikroangiopathische Veränderungen, wie lakunäre Infarkte und Läsionen der weißen Hirnsubstanz (White matter lesions; WML), als häufigste Untergruppe der VaD identifiziert worden.⁴

Neben den klassischen Unterformen der vaskulären Demenz wurden in der Literatur auch vielfältige Zusammenhänge zwischen vaskulären Risikofaktoren und der neurodegenerativen Alzheimer Erkrankung beschrieben. So sind zahlreiche vaskuläre Erkrankungen als Risikofaktoren für die Alzheimer Demenz (AD) identifiziert worden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich deren Therapie in weiterer Folge auch positiv auf den Krankheitsverlauf der AD auswirkt. Weitere Wechselwirkungen zwischen neurodegenerativen und vaskulären Prozessen am Gehirn werden durch Studien unterstrichen, aus denen hervorgeht, dass bei gleichzeitigem Vorhandensein von mehreren Infarkten weniger Alzheimer-typische Veränderungen notwendig sind um vergleichbare kognitive Beeinträchtigungen hervorzurufen.^{4,5}

Diese gemischten Demenzformen scheinen vor allem in der älteren Bevölkerung sehr häufig vorzukommen. Große Populationsstudien haben die Mischdemenz sogar als häufigste Demenzform überhaupt identifiziert.⁶

Einige Autoren gehen überdies noch einen Schritt weiter, indem sie den Morbus Alzheimer als primär zerebrovaskuläre Erkrankung sehen und postulieren, dass vaskuläre Faktoren den grundlegenden Schritt in der Alzheimer-Pathogenese darstellen. Interessante

Forschungserkenntnisse in diesem Zusammenhang stammen von de la Torre et al und konnten zeigen, dass eine chronisch zerebrale Minderperfusion als eine der ersten Erscheinungen in der Entwicklung der Alzheimer-Demenz zu finden ist - ein hämodynamischer Zustand, der etwa auch bei hochgradigen Stenosen der extrakraniellen Arteria carotis interna auftreten kann.⁷

Unabhängig von neurodegenerativen Syndromen und symptomatischen Carotisstenosen (CS), die für circa 10-20%⁸ aller Schlaganfälle verantwortlich gemacht werden, sind auch asymptomatische Carotisstenosen in zahlreichen Studien mit schlechten neuropsychologischen Testergebnissen, kognitiven Beeinträchtigungen und Läsionen der weißen Hirnsubstanz (White matter lesions) in Verbindung gebracht worden.^{9,10}

Die genauen pathophysiologischen Prozesse, die hinter diesen Veränderungen stehen, sind aktuell jedoch noch nicht vollständig verstanden.¹¹ Ein möglicher Erklärungsansatz beruht auf Studienerkenntnissen, die sowohl extra- als auch intrakranielle Carotisstenosen mit atrophischen Gehirnveränderungen in Zusammenhang gebracht haben. Dabei könnte insbesondere auch ein chronisch reduzierter zerebraler Blutfluss in direkter Weise negative Auswirkungen auf zerebrale Volumina haben.^{12,13}

Dieses Konzept der rein vaskulären Atrophie, ohne begleitende neurodegenerative Komponenten, scheint jedoch selten zu sein und ist in der aktuellen medizinischen Forschung noch nicht hinreichend untersucht worden.

Aus dieser Motivation heraus hat sich diese Studie das Ziel gesetzt einen Beitrag zum besseren Verständnis der komplexen Wechselwirkungen zwischen vaskulären Prozessen, zerebralen Durchblutungsverhältnissen und atrophischen Gehirnveränderungen zu leisten. Bisher sind in der medizinischen Literatur nur wenige derartige Studien zu finden.^{7,12,13,14,15,16}

Mit dieser Arbeit soll das Konzept der rein vaskulären Atrophie anhand eines historischen PatientInnenkollektivs mit unilateralen hochgradigen asymptomatischen Carotisstenosen geprüft werden. Die Kernfrage bezieht sich auf die Hypothese, dass eine unilaterale hochgradige Stenose der Arteria carotis interna (ACI), infolge einer chronisch zerebralen Hypoperfusion in den nachgeschalteten Gefäßabschnitten, zu einer Atrophie der ipsilateralen Gehirnhälfte führen könnte.

Neben einigen tierexperimentellen Modellen mit bilateralen Manipulationen an der ACI,^{17,18,19,20} existiert bis dato in der Literatur lediglich ein Mausmodell, das zeigen konnte, dass einseitige akute artifizielle Verschlüsse der Arteria carotis communis zu einem chronisch

reduzierten zerebralen Blutfluss mit Rarefizierung der weißen Hirnsubstanz in der betroffenen Gehirnhemisphäre führen.¹⁴

Durch neue zuverlässige Methoden in der zerebralen Atrophiemessung, mithilfe MRT-gestützter Volumetrie, ist es nun auch nichtinvasiv möglich geworden, diese Annahmen beim Menschen in vivo zu überprüfen. Das Programm SIENAX²¹ (Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy for cross-sectional measurement) wurde für diese Arbeit als quantitativer Ansatz zur Berechnung von Gehirnvolumina derart modifiziert und umprogrammiert, dass es gelungen ist die beiden Gehirnhemisphären automatisiert und getrennt voneinander zu analysieren.

Insbesondere im Hinblick auf eine ständig steigende Lebenserwartung und einem zunehmenden Anteil älterer Menschen in unserer Gesellschaft, der mit einem rasanten Anstieg von Demenzerkrankungen einhergeht, beinhaltet diese Forschungsfrage auch präventive und sozioökonomische Bedeutung.

Gefäßchirurgische oder interventionell radiologische Rekanalisationen von symptomatischen hochgradigen Stenosen der extrakraniellen ACI sind etablierte evidenzbasierte therapeutische Maßnahmen zur Sekundärprävention von Schlaganfällen.²² Bei asymptomatischen Carotisstenosen sind die Interventionsindikationen restriktiver ausgelegt und rücken dank moderner konservativer Therapieoptionen zunehmend in den Hintergrund.⁸ Dies würde sich jedoch ändern, wenn gezeigt werden könnte, dass Carotisstenosen an der Atrophie von Gehirngewebe und kognitiven Defiziten ursächlich beteiligt sein würden.

Die Kontrolle und gezielte Therapie von vaskulären Risikofaktoren und im speziellen einer CS könnte damit neben der Vermeidung von zerebrovaskulären Erkrankungen, auch in der Prävention von dementiellen Prozessen eine besondere Bedeutung erlangen.

2 Grundlagen und Hintergrund

Eine Demenz (lat.: dementia, „ohne Geist“) ist gekennzeichnet durch fortschreitende Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen, die in einem Ausmaß auftreten, dass sie das alltägliche Sozialleben belasten. In unterschiedlicher Ausprägung sind folgende Gehirnleistungen betroffen:¹

- Gedächtnis
- Orientierung
- Sprachliches Ausdrucksvermögen
- Lernen
- Räumlich konstruktive Funktionen und visuelles Erkennen
- Affekte und Verhalten
- Abstraktes Denken.

Dementielle Syndrome gehen in der Endstrecke mit erworbenen progredienten kortikalen und/oder subkortikalen Atrophien des Hirngewebes einher und müssen von physiologischen Alterungsprozessen, Störungen des Bewusstseins, Delirien und angeborenen Störungen der geistigen Entwicklung abgegrenzt werden.^{1,2,3}

In der westlichen Welt sind circa 6-8% der über 65-jährigen von einer mittelschweren bis schweren Demenzerkrankung betroffen. In der Bundesrepublik Deutschland leiden aktuell mehr als 1 Million Menschen an einer Demenz.³

In Österreich geht die Österreichische Alzheimer Gesellschaft von etwa 100 000 Demenzkranken aus und prognostiziert einen mit ständig steigender Lebenserwartung begründeten Anstieg auf 230 000 im Jahr 2050. Die jährlichen Ausgaben von einer Milliarde Euro für die Versorgung von ÖsterreicherInnen mit dementiellen Erkrankungen unterstreichen die sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankungsgruppe.²³

Der Morbus Alzheimer stellt unter den Demenzerkrankungen in Österreich mit 60-80% die häufigste Entität dar (Demenz vom Alzheimer-Typ; AD-Typ), gefolgt von der vaskulären Demenz (VaD), welche sich für 15-20% verantwortlich zeichnet. Weiters zeigen etwa 7-20% der dementen PatientInnen eine Lewy-Body-Demenz.²³

Gemischte Demenzen, vor allem Mischformen zwischen primär neurodegenerativen Alzheimer-Pathologien und zerebrovaskulären Veränderungen, scheinen sehr häufig zu sein. So gehen mittlerweile immer mehr Experten davon aus, dass diese Mischdemenzen unterschätzt werden und sie insbesondere im höheren Alter sogar die häufigste Demenzform darstellen.^{6,7,23}

Weitere seltenere primäre Demenzformen umfassen unter anderem die frontotemporale Demenz, die Demenz bei Morbus Parkinson, die kortikobasale Degeneration oder die Demenz bei Chorea Huntington. Neben den primär degenerativen Ursachen gibt es auch viele sekundäre, oftmals gut behandelbare und potentiell reversible, Demenzformen. So können etwa neurologische Erkrankungen (z. B. Tumoren, Hämatome, Hydrozephalus, Epilepsien), psychiatrische Affektionen (z. B. Depression), internistische Krankheiten (z. B. Schilddrüsenfunktionsstörungen), Infektionen (z. B. HIV, Lues) oder ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Medikamente) zu kognitiven Beeinträchtigungen führen.^{1,23}

In **Tabelle 1** sind die vielfältigen Ursachen dementieller Zustandsbilder auszugsweise zusammengefasst.

Ursachen von Demenzen

Degenerative Erkrankungen des ZNS

- Morbus Alzheimer
- Lewy-Body-Erkrankung
- Morbus Parkinson
- frontotemporale Demenz (ehemals Morbus Pick)
- kortikobasale Degeneration
- progressive supranukleäre Lähmung

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

- Multiinfarktsyndrom
- strategisch lokalisierte Infarkte oder Blutungen
- Morbus Binswanger
- Amyloidangiopathie
- CADASIL
- Vaskulitis

Infektiöse Demenzen

- HIV, AIDS-Demenz-Komplex
- Lues
- Prionenerkrankungen
- Morbus Whipple

Internistische Erkrankungen

- Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hypo-, Hyperthyreose)
- hepatische, urämische Enzephalopathie
- Morbus Wilson
- Vitaminmangelzustände, Elektrolytstörungen, Hypoglykämien

ZNS-Erkrankungen

- Primäre Hirntumore, Metastasen, Paraneoplasien
- Epilepsien
- Hydrozephalus
- Multiple Sklerose
- Trauma

Psychiatrische Erkrankungen

- Depression
- Schizophrenie

Toxisch

- Alkohol
- Medikamente
- Schwermetalle

Tabelle 1: Ursachen dementieller Erkrankungen modifiziert nach Mumenthaler¹

2.1 Das Konzept der vaskulären Demenz

2.1.1 Definition und Überblick

Der Terminus der vaskulären Demenz (VaD) erfasst als Überbegriff dementielle Syndrome, die auf Erkrankungen der zerebralen Gefäße zurückzuführen sind. Mehrere verschiedene Begriffsdefinitionen während des 20. Jahrhunderts wie „arteriosklerotische Demenz“, „Post-Stroke-Demenz“ oder „Multiinfarktdemenz“ (MID) bildeten die Krankheitsbilder der Demenzformen in Assoziation mit zerebrovaskulären Erkrankungen nur unvollständig ab und führten zur Bezeichnung vaskuläre Demenz.²⁴

Viele Autoren bevorzugen mittlerweile mit dem neuen Begriff „vaskuläre kognitive Beeinträchtigung“ (Vascular Cognitive Impairment, VCI) ein Konzept, welches ein breiteres Feld von PatientInnen inkludiert. So werden unter diesem neuen Terminus alle Formen vaskulär bedingter Läsionen mit Auswirkungen auf die Kognition, zum einen beginnende kognitive Beeinträchtigungen, aber auch die vaskuläre Demenzen als Endzustand, subsummiert.^{4,25}

Ein weiterer Grund den Überbegriff VCI einzuführen, liegt in der Problematik, dass die Begriffsdefinition der Demenz hauptsächlich für die häufigste Form, die AD, entwickelt wurde. Die AD als neurodegenerative Erkrankung geht mit typischen atrophischen Veränderungen des medialen Temporallappens einher, welche zu Gedächtnisstörungen führen. Die Störung des Gedächtnis als obligates Diagnosekriterium für eine Demenz scheint jedoch zu sehr an dem AD-Konzept orientiert zu sein, da zerebrovaskuläre Erkrankungen als Ursache für eine vaskuläre Demenz nicht notwendigerweise den medialen Temporallappen miteinbeziehen. Viele Experten sind daher der Meinung, dass durch diese Definition das tatsächliche Ausmaß der Auswirkungen vaskulärer Erkrankungen auf die Kognition unterschätzt wird.²⁵

Als gemischte Demenz (englisch Mixed Dementia) werden Zustandsbilder bezeichnet, die aus Kombinationen von Alzheimer- und vaskulären Pathologien bestehen. Gerade bei älteren PatientInnen ist mit einer hohen Überlappung der beiden Demenzformen zu rechnen.²⁶

Die nachfolgende **Abbildung 1** stellt neben der alten getrennten Betrachtungsweise (**A**) in **B** ein modernes integratives überlappendes Konzept der vaskulären Demenzformen vor. Der Begriff vascular cognitive impairment no dementia (VCI-ND) bezieht sich dabei, analog dem

Mild Cognitive Impairment (MCI) bei der AD, auf milde kognitive Beeinträchtigungen, die zwischen der altersgleichen Normalbevölkerung und einer Demenz liegen.²⁷

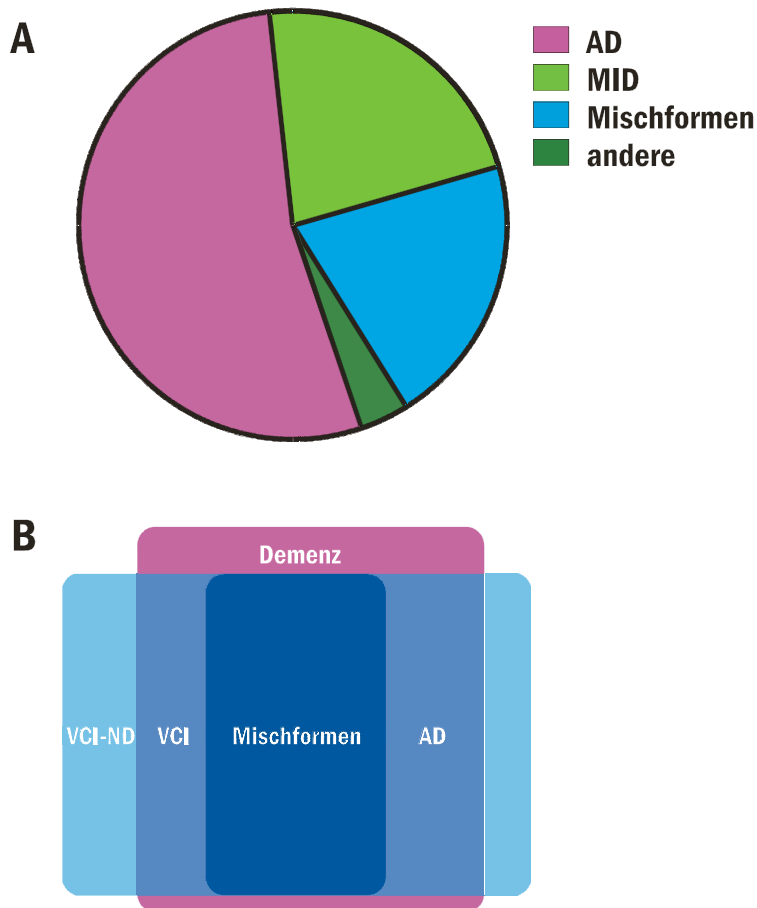


Abbildung 1: altes (A) und neues Begriffskonzept (B) der vaskulären Demenz (modifiziert nach Moorhouse²⁷)

AD = Alzheimer Demenz

MID = Multi Infarkt Demenz

VCI = Vascular Cognitive Impairment (vaskuläre kognitive Beeinträchtigung)

VCI-ND = Vascular Cognitive Impairment-No Dementia

Pathophysiologisch handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel von vaskulären Risikofaktoren, zerebrovaskulären Erkrankungen und damit verbundenen morphologischen Veränderungen am Gehirn (Infarkte, Atrophien, Läsionen des Marklagers - White matter lesions) mit Modulation durch individuelle Faktoren, wie etwa Alter oder Bildung. Die unterschiedlichen pathologischen Mechanismen und Erscheinungsmuster bei den heterogenen Gefäßerkrankungen des Gehirns erklären die vielfältigen Subtypen der vaskulären kognitiven Beeinträchtigung und vaskulären Demenz.²⁵

2.1.2 Subtypen

Viele verschiedene Prozesse, die zu ischämischen oder seltener hämorrhagischen Veränderungen des Gehirns führen, können für eine vaskuläre Demenz verantwortlich sein. Diese beinhalten vor allem Erkrankungen der großen hirnzuführenden Gefäße (Makroangiopathien), kardiogene Embolien, Erkrankungen der kleinen Hirngefäße (zerebrale Mikroangiopathien), seltener auch Amyloidangiopathien oder angeborene Vaskulopathien, wie die zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL).²⁸

Tabelle 2 gibt eine Übersicht zu den unterschiedlichen Subtypen der vaskulären Demenz.

Subtypen der vaskulären Demenz
<ul style="list-style-type: none"> • Multiinfarktdemenz (kortikale VaD) • Demenz bei Mikroangiopathie (subkortikale VaD) • Demenz bei strategischen Infarkten • Demenz bei Hypoperfusion • Demenz bei zerebraler Blutung • Mixed Dementia (AD mit zerebrovaskulären Erkrankungen) • Hereditäre vaskuläre Demenz (CADASIL)

Tabelle 2: Subtypen der vaskulären Demenz⁴

Der Begriff Multiinfarktdemenz wurde in den 1970er Jahren von Hachinski geprägt und stammt aus einer Zeit, in der begonnen wurde zwischen neurodegenerativen und vaskulären Demenzursachen zu unterscheiden.²⁹ Der Multiinfarktdemenz liegen hauptsächlich atherosklerotische Erkrankungen der großen extra- und intrakraniellen Gefäße oder

kardiogene Embolien zugrunde, die als weitere Konsequenz zu multiplen kortikalen ischämischen Hirninfarkten führen. Territorialinfarkte bei kardiogenen oder arterio-arteriellen Embolien, oder Infarkte in den Grenzzonen zweier Gefäßversorgungsgebiete („Wasserscheideninfarkte“) bei zerebraler Minderperfusion (etwa bei Carotisstenosen) können zum Untergang von gesundem Hirngewebe und in weiterer Folge zur Demenz führen.^{24,25}

Subkortikale vaskuläre Demenzen, verursacht durch Kleingefäßerkrankungen (Mikroangiopathien), sind charakterisiert durch multiple lakunäre Infarkte und diffuse ischämische Läsionen der weißen Hirnsubstanz (White matter lesions, WML). Sie stellen die häufigste Unterform der vaskulären Demenzen dar.^{25,30}

Der Morbus Binswanger, auch unter dem Synonym subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) bekannt, wurde erstmals von Binswanger im Jahr 1894 beschrieben und ist die Mustererkrankung zum Verständnis der ischämischen pathogenetischen Mechanismen in den subkortikalen Strukturen. Diese bekannteste Sonderform der subkortikalen vaskulären Demenz ist eine pathologische Diagnose, die durch ausgeprägte innere Hirnatrophie mit Demyelinisierungsherden durch Lipohyalinosen der kleinen Marklagerarterien gekennzeichnet ist. Eine Lipohyalinose bezeichnet pathologische Veränderungen der kleinen perforierenden Arterien und Arteriolen des Gehirns. Durch den Übertritt von Plasmaproteinen in die Gefäßwand kommt es häufiger bei Individuen mit arterieller Hypertension zum histopathologischen Bild der fibrinoiden Nekrose, welche in weitere Folge zum Verschluss des betroffenen Gefäßes führen kann.^{31,32,33}

Die kleinen Hirngefäße, die Arteriolen und intrazerebralen Endarterien, machen im Laufe des Lebens zahlreiche Alterungsprozesse durch. Diese Veränderungen beinhalten etwa Verdickungen der Wände, Hyalinosen, Intimaveränderungen, Arteriosklerose und fibrinoide Nekrosen. Diese Prozesse führen zu Stenosen bis hin zu Verschlüssen mit konsekutiven chronischen Ischämien der nachgeschalteten Gewebsabschnitte. Ein weiterer Mechanismus erklärt, wie atherosklerotische Veränderungen zu Elastizitätsverlusten der kleinen Gefäße führen und dadurch die Fähigkeit auf Blutdruckschwankungen zu reagieren, verloren geht. Dieser Verlust der zerebralen Autoregulation führt zu Fluktuationen des zerebralen Blutflusses (CBF) und veränderten Perfusionsverhältnissen. Die subkortikalen Strukturen sind dabei besonders anfällig, da die sie versorgenden Gefäße Endarterien sind und keine Anastomosen besitzen.³⁴

Durch Verschlüsse kleiner zerebraler Endarterien im Rahmen einer durch Hypertension getriggerten Lipohyalinose entstehen lakunäre Infarkte. Lakunen sind definiert als Hohlräume unter einem Durchmesser von 15 Millimetern und vorwiegend in den Bereichen der Stammganglien, im Thalamus, Pons und periventrikulären Marklager lokalisiert. Sie sind vor allem in der älteren Bevölkerung häufig in der zerebralen Bildgebung zu finden. In der Cardiovascular Health Study konnte etwa bei einem Viertel der 3660 über 65-jährigen StudienteilnehmerInnen mindestens eine lakunäre Läsion im zerebralen MRT nachgewiesen werden. Zumeist stellten sich die Lakunen klinisch stumm dar oder zeigten lediglich eine Assoziation mit subtilen kognitiven Beeinträchtigungen oder Gangstörungen. Die klinische Manifestation einer vaskulären Demenz ist erst bei der Existenz multipler konfluierender Lakunen, auch als Status lacunaris bezeichnet, zu erwarten.^{33,35}

WML sind auf vielfältige pathologische Veränderungen zurückzuführen und zeigen in verschiedenster Ausprägung Demyelinisierung, Arteriosklerose und Glioseareale. Sie repräsentieren inkomplette Infarkte als Folge von chronischer Minderperfusion der weißen Gehirns substanz.³⁶

In den letzten Jahren gibt es unter den Experten zunehmende Einigkeit darüber, dass konfluierende, fortschreitende WML in der zerebralen Bildgebung eines der bedeutendsten Merkmale für die Krankheitsprogression der vaskulären Demenz sind und möglicherweise sogar in Zukunft als Surrogatmarker in klinischen Studien herangezogen werden sollten.³⁰

Die **Abbildung 2** fasst die pathophysiologischen Veränderungen der subkortikalen ischämischen vaskulären Demenzformen zusammen.

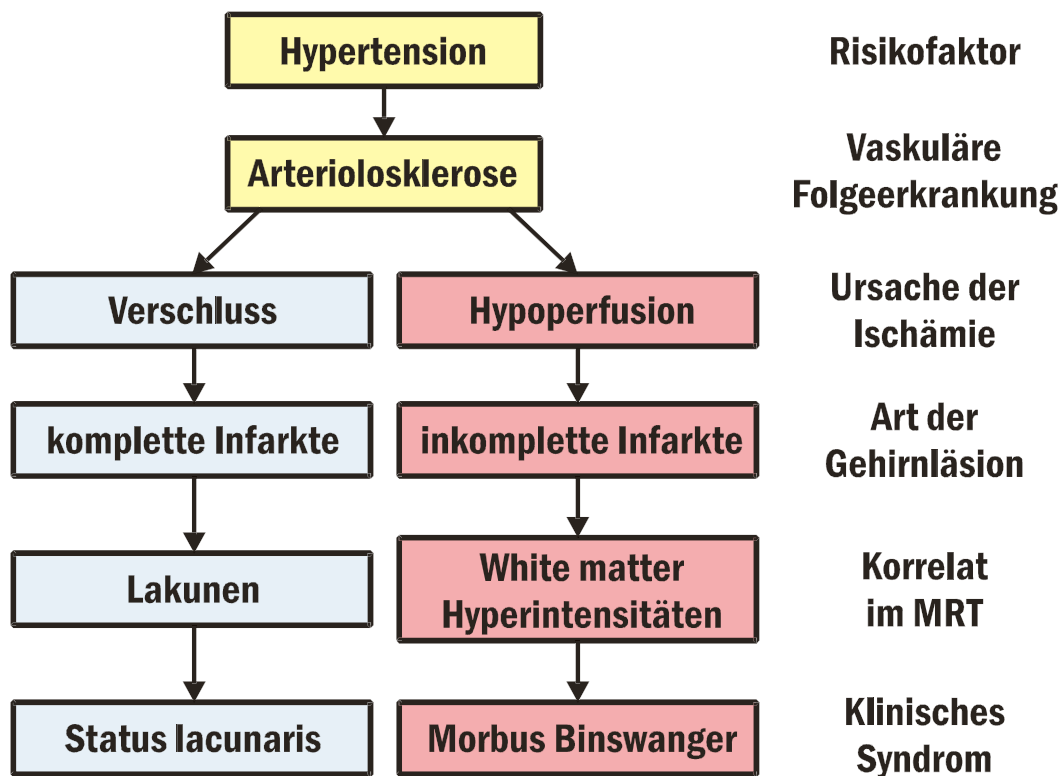


Abbildung 2: Pathophysiologie der subkortikal ischämischen vaskulären Demenz (modifiziert nach Roman³⁵)

Beide mikrovaskulären Veränderungen, Lakunen und WML, wurden in zahlreichen Studien neben dem Alter mit verschiedensten vaskulären Risikofaktoren, wie etwa Bluthochdruck oder Diabetes mellitus in Verbindung gebracht. Es erscheint unter diesem Aspekt auch kaum verwunderlich, dass Lakunen und WML häufig gemeinsam zu finden sind.^{35,36}

Neben dem Ausmaß der vaskulären Gewebsschädigung am Gehirn spielt vor allem auch deren Verteilung und Lokalisation eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der VaD.²⁴ So führen strategische Infarkte durch fokale ischämische Läsionen in spezifischen Regionen, die für höhere kortikale Hirnleistungen bedeutend sind, zur Demenz. Folgende Lokalisationen sind dabei beschrieben:²⁵

- Hippocampus
- Gyrus angularis
- Gyrus cinguli
- Thalamus
- Fornix
- Basaler Frontallappen

- Nucleus caudatus
- Globus pallidus
- Capsula interna (Knie, vorderer Schenkel).

Zu den selteneren Subtypen der vaskulären Demenz gehören schließlich noch Demenzen bei zerebralen Blutungen (hämorrhagische Demenz), Demenzen bei globaler zerebraler Hypoperfusion und die hereditäre zerebral autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL).

Hämorrhagische Demenzen werden hauptsächlich durch multiple kortikale und subkortikale Mikroblutungen hervorgerufen. Sie sind das radiologische Substrat der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA), bei der es zu β -Amyloidprotein-Ablagerungen in der Media und Adventitia kleiner leptomeningealer und parenchymaler Gefäße kommt. Dadurch kann es zur Ausbildung von Mikroaneurysmen kommen, die in weiterer Folge rupturieren können.^{24,33,37}

Die CADASIL ist eine seltene genetische Erkrankung bei der es durch Mutationen im Notch-3-Gen auf Chromosom 19 zu einer generalisierten nichtarteriosklerotischen Angiopathie kommt. Das Notch-3-Gen steuert ein Oberflächenprotein glatter Muskelzellen, vorwiegend der Hirnarterien. Durch Mutationen kommt es zu granulären, eosinophilen Ablagerungen in der Media kleiner Hirngefäße. Bei CADASIL-PatientInnen kommt es ab dem 40. Lebensjahr zu rezidivierenden, vorwiegend lakunären Schlaganfällen und konfluierenden WML.^{1,33,38}

2.1.3 Vaskuläre Risikofaktoren für dementielle Zustandsbilder

Das Verständnis der vaskulären Risikofaktoren hat in diesem Zusammenhang eine große Bedeutung, da viele von ihnen therapeutisch beeinflussbar sind und in der Prävention von vaskulären kognitiven Beeinträchtigungen viel Potential vorhanden ist.³⁹

Es gibt zunehmende Hinweise dafür, dass vaskuläre Erkrankungen und auch Risikofaktoren eine wichtige Rolle in der Entstehung einer AD spielen und neurodegenerative Veränderungen mit zerebrovaskulären Schäden wechselwirken. Snowdon et al. konnten zeigen, dass mit dem Vorhandensein von einem oder mehreren Infarkten weniger AD-typische Pathologien notwendig sind um vergleichbare kognitive Beeinträchtigungen hervorzurufen.⁴

Viele Risikofaktoren sind sowohl Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen (und damit auch für vaskuläre Demenzen), als auch Risikofaktoren für die AD:⁴

- Bluthochdruck
- Rauchen
- Apo E4-Genotyp
- Ischämische Herzerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie
- Übergewicht.

Insbesondere Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 (DM) dürften in der Entwicklung von dementiellen Erkrankungen eine herausragende Bedeutung unter den beeinflussbaren Risikofaktoren haben.³⁹ So konnte etwa in dem „Systolic Hypertension in Europe Trial“ gezeigt werden, dass eine antihypertensive Therapie über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren die Inzidenz einer Demenz um 50% reduzieren kann.²⁸

Staeckenborg et al führten zum Vergleich der vaskulären Risikofaktoren eine randomisierte prospektive multizentrische klinische Studie an 706 PatientInnen mit der Diagnose einer vaskulären Demenz durch. Dabei wurden die TeilnehmerInnen in zwei Gruppen geteilt: PatientInnen mit Makro- und Mikroangiopathien. Es konnte gezeigt werden, dass die häufigsten vaskulären Risikofaktoren Bluthochdruck, Rauchen und Diabetes mellitus in beiden Gruppen gleich häufig verteilt waren. Weiters wurde beobachtet, dass PatientInnen mit Erkrankungen der großen zerebralen Gefäße viel häufiger eine Hypercholesterinämie und kardiale Erkrankungen hatten als die Vergleichsgruppe. Eine weitere wesentliche Erkenntnis aus dieser Studie liegt darin, dass zwar beide Erkrankungsformen eine kortikale und mediale temporale Atrophie aufwiesen, diese jedoch in der Kleingefäßgruppe signifikant schwerer ausgeprägt war.⁴⁰

Das theoretische Konzept in **Abbildung 3** soll noch einmal die vielfältigen Ätiologien und Zusammenhänge in der Entwicklung von vaskulär bedingten kognitiven Beeinträchtigungen zusammenfassen, wobei eine Gehirnatrophie als zentrales Zwischenprodukt in der Pathogenese hervorgehoben werden kann.⁴

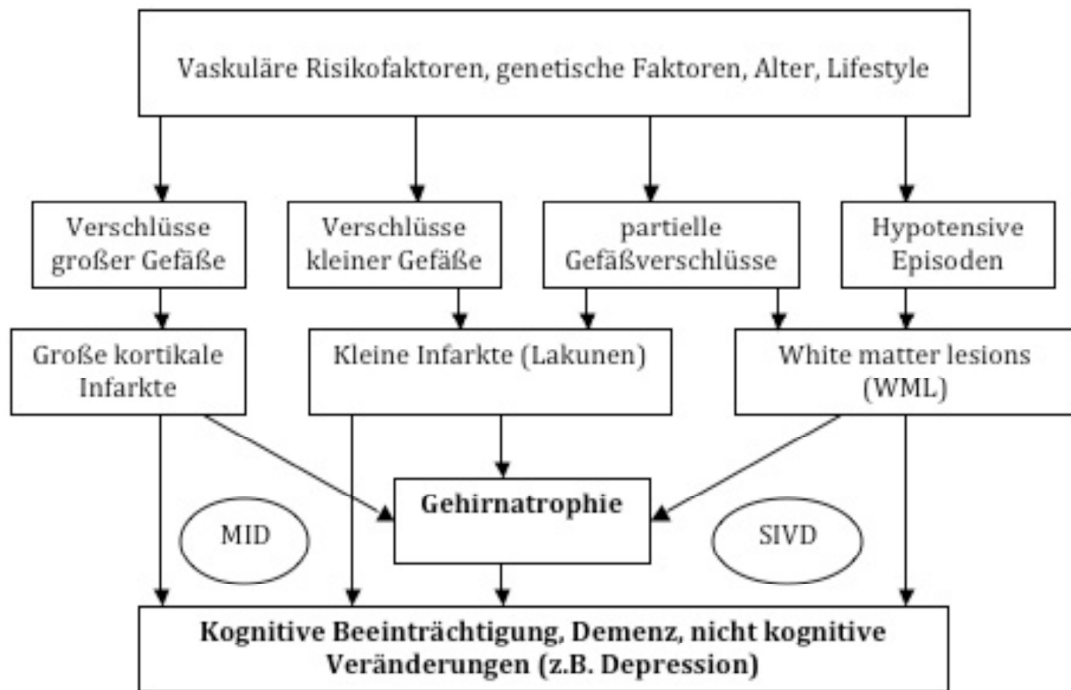


Abbildung 3: unterschiedliche pathophysiologische Aspekte der VaD (modifiziert nach O'Brien⁴)

MID = Multiinfarktdemenz

SIVD = Subkortikal ischämische vaskuläre Demenz

2.1.4 Klinik und Diagnose

Die Multiinfarktdemenz und die Demenz bei strategischen Infarkten präsentieren sich klinisch abhängig von den Lokalisationen der Läsionen im Gehirn. Typischerweise zeigen die kortikalen Demenzformen einen plötzlichen Beginn, eine stufenweise Progression und ein zeitlich wechselndes Bild kognitiver Funktionen. Neben Gedächtnisstörungen in verschiedensten Ausprägungen finden sich vor allem auch kortikale Symptome etwa in Form von Aphasie, Apraxie oder Agnosie und weitere neurologische Auffälligkeiten wie Gesichtsfelddefekte, Fazialisschwäche, Gangstörungen oder sensomotorische Störungen.^{4,25}

Etwas homogener ist das klinische Bild bei subkortikalen vaskulären Demenzen (lakunäre Infarkte und WML). Bei zerebralen Mikroangiopathien können folgende klinische Merkmale beobachtet werden:⁴¹

- sensible und motorische Defizite
- Gangstörungen

- extrapyramidale Zeichen
- Dysarthrie
- Pseudobulbärparalyse
- Harninkontinenz
- depressive Verstimmungen, Apathie, emotionale Labilität.

Am häufigsten scheinen jedoch neuropsychologische Auffälligkeiten im Sinne einer Störung von exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit und der verlangsamten Informationsverarbeitung betroffen zu sein. Diese Störungen beruhen auf Schädigungen von frontostriatalen-thalamischen Verbindungen, welche bei subkortikalen vaskulären Demenzen zumeist unterbrochen sind. Exekutive Funktionen sind verantwortlich für das Planen, die Initiation, den Ablauf und die Kontrolle von komplexen zielgerichteten Handlungen.^{4,41,42}

Unter den verschiedenen Diagnosekriterien der vaskulären Demenz sind es die NINDS-AIREN-Kriterien (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences), die am häufigsten in klinischen Studien verwendet werden und auch von vielen Experten aufgrund der klaren neuroradiologischen Kriterien bevorzugt werden.^{4,28}

Die NINDS-AIREN-Kriterien fordern für die Definition einer Demenz den Abbau der Gedächtnisfunktion und von intellektuellen Fähigkeiten, welcher den Alltag der PatientInnen beeinträchtigen muss. Diese Definition basiert auf der ICD-10 (International Classification of Diseases-10. Version) Klassifikation der Demenz.²⁸ Weiters verlangen diese Kriterien das Auftreten einer zerebrovaskulären Erkrankung, definiert als das Vorhandensein von fokal neurologischen Zeichen in der klinisch neurologischen Untersuchung und eine bildgebende Evidenz von ursächlich relevanten vaskulären Schäden im Gehirn (siehe dazu **Tabelle 3**). Dabei wird neben der Topographie auch der Schweregrad der Veränderungen berücksichtigt. Läsionen der weißen Gehirns substanz (WML) stellen sich in T2- oder FLAIR gewichteten Sequenzen der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) als hyperintense Strukturen dar und werden daher auch als White Matter Hyperintensities (WMH) bezeichnet. In der Computertomographie (CT) und in T1 gewichteten MRT-Sequenzen sind sie weniger eindrucksvoll als undeutliche beziehungsweise allenfalls minimale Hypointensitäten zu erkennen.^{43,44}

Zwischen den beiden oben genannten Kriterien muss es einen Zusammenhang durch mindestens einen dieser folgenden Punkte geben:⁴³

- Beginn der Demenz innerhalb von 3 Monaten nach dem Auftreten eines Schlaganfalles
- abrupte Verschlechterung kognitiver Funktionen, oder fluktuierende, stufenweise Progression von kognitiven Defiziten.

Kriterien der zerebralen Bildgebung nach NINDS- AIREN	
Topographie	Schweregrad
Schlaganfälle in Großgefäßbereichen	Großgefäßläsionen in der dominanten Hemisphäre
Ausgedehnte WML	Beidseitige Schlaganfälle
Lakunen (frontal, Basalganglien)	WML > 25% der weißen Substanz
Bilaterale Thalamusläsionen	

Tabelle 3: Kriterien der zerebralen Bildgebung für die Diagnose einer VaD nach NINDS- AIREN⁴

Neben der herausragenden Bedeutung der zerebralen Bildgebung in der Diagnostik der vaskulären Demenz können noch weitere Zusatzuntersuchungen zur differentialdiagnostischen und genaueren ätiologischen Klärung wertvoll sein. Insbesondere dienen weiterführende Untersuchungen, wie etwa die Duplexsonographie, die Echokardiographie oder ausgewählte Laboruntersuchungen der Exploration des vaskulären Risikoprofiles.³³

Das Flussdiagramm zur diagnostischen Einordnung der vaskulären Demenzen soll dazu in **Abbildung 4** einen hilfreichen Untersuchungsalgorithmus bieten.

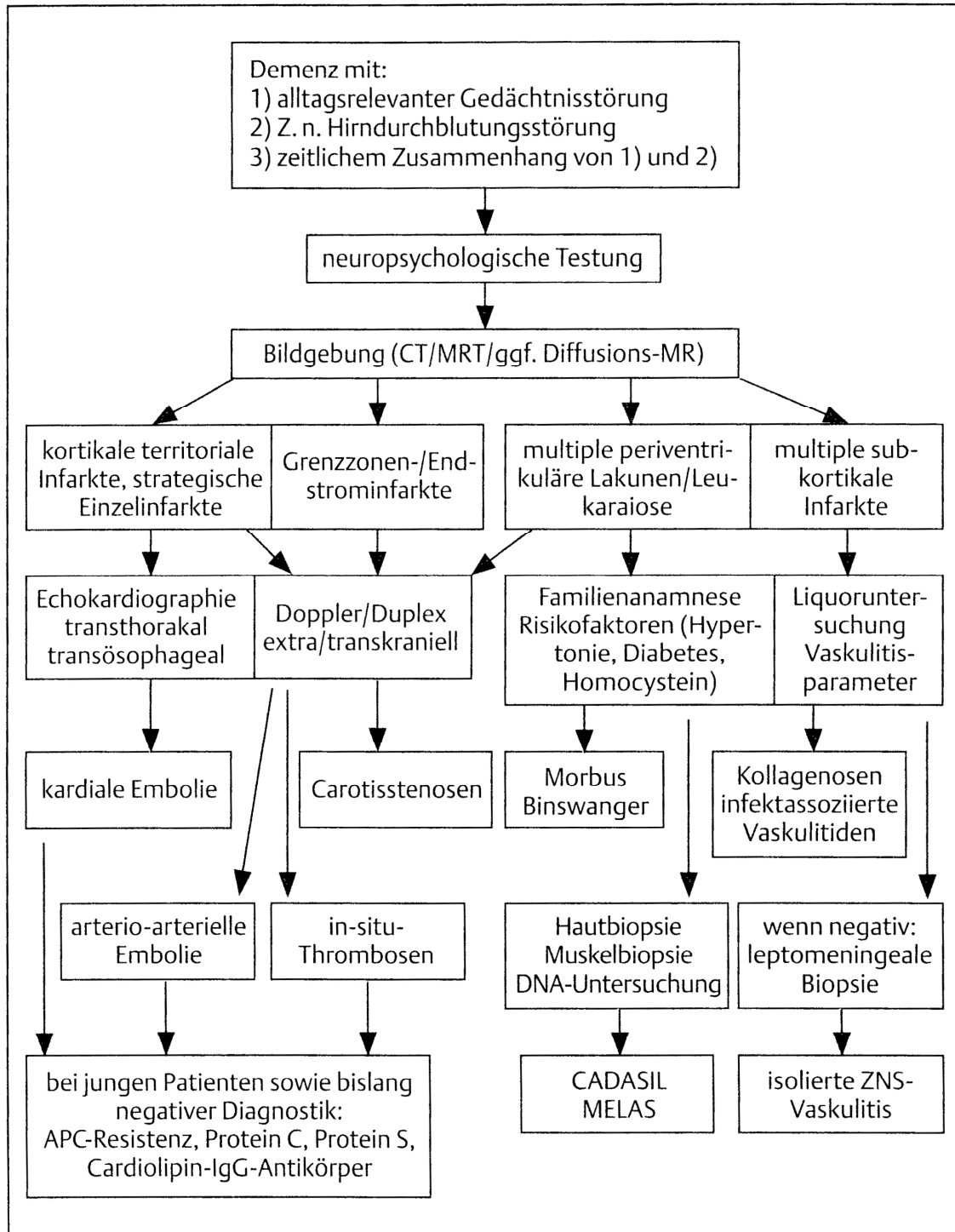


Abbildung 4: Diagnostik bei vaskulärer Demenz³³

MELAS = Mitochondriale Enzephalomyopathie, Lactatazidose und Schlaganfall-ähnliche Episoden

2.1.5 Therapie

Ein allgemein gültiges spezifisches Behandlungsschema der vaskulären Demenzen scheint vor allem wegen der Heterogenität des Krankheitsbildes nicht verfügbar zu sein.³³

Mehrere klinische Studien konnten zeigen, dass cholinerge Strukturen, wie der Nucleus basalis Meynert oder die Hippocampusregion, für ischämische Schädigungen besonders gefährdet sind. Somit scheint das cholinerge Defizit, unabhängig von einer begleitenden Alzheimer-Pathologie, auch bei der VaD eine Rolle zu spielen.^{5,24}

Unter diesem Aspekt und aufgrund der häufigen Koexistenz einer AD-Pathologie (siehe oben) wurden seitdem Acetylcholinesterase-Inhibitoren, wie Donezepil oder Rivastigmin, die durch Hemmung des abbauenden Enzyms Acetylcholinesterase die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt erhöhen und der NMDA-Antagonist Memantin, in klinischen Studien untersucht. Gauthier und Erkinjuntti sehen in der Anwendung dieser Medikamente, obwohl noch nicht regulär für die VaD zugelassen, eine therapeutische Option in bestimmten Fällen. Sie beziehen sich hier vor allem auf PatientInnen über 75 Jahre, bei denen eine begleitende neurodegenerative AD-Komponente, also eine gemischte Demenz, höher zu sein scheint als eine reine VaD. Die weitaus bedeutendere Rolle in der Therapie der VaD spielt jedoch die Prävention von zerebrovaskulären Risikofaktoren.^{5,45}

Bluthochdruck

Bluthochdruck ist unter anderem ein wesentlicher Risikofaktor in der Entwicklung von Atherosklerose, Schlaganfällen und ischämischen WML.⁴⁶ In der Honolulu Asia Aging Study wurde für jeden Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg ein erhöhtes Risiko einer schlechteren kognitiven Funktion nachgewiesen.⁴⁷

Viele große Studien haben sich daher zum Ziel gesetzt zu untersuchen, ob die Behandlung der Hypertension das Risiko eine kognitive Beeinträchtigung zu entwickeln, senken kann.⁴⁵

Die Ergebnisse scheinen größtenteils vielversprechend zu sein: ACE-Hemmer konnten in der PROGRESS-Studie⁴⁸ (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) das Auftreten einer Demenz nach wiederholten Schlaganfällen um 34% reduzieren. Demenzen, die nicht mit rezidivierenden Schlaganfällen in Zusammenhang standen, konnten jedoch nicht positiv beeinflusst werden. Weiters konnte in einer PROGRESS-Substudie⁴⁹ demonstriert werden, dass das aktive therapeutische Vorgehen gegen Bluthochdruck WML stoppen oder deren Fortschreiten verzögern kann. Kalziumantagonisten konnten sowohl das Risiko eine AD als

auch eine VaD zu entwickeln senken. Für Betablocker wurden bisher keine Einflüsse im Zusammenhang mit kognitiven Beeinträchtigungen berichtet.⁴⁵

Da jedoch bei älteren PatientInnen mit chronisch erhöhten Blutdruckwerten der autoregulatorische Blutdruckbereich nach oben verschoben ist, um einen ausreichenden zerebralen Blutfluss zu gewährleisten, ist ihr Hirngewebe bei einer Hypotension besonders gefährdet. Daher ist in der antihypertensiven Therapie große Vorsicht geboten.⁴⁵

Zerebrale Hypoperfusion und Hypotension unter 130 mmHg systolisch sind Risikofaktoren für das Auftreten einer kognitiven Beeinträchtigung. Daher scheint es in der Demenzprävention auch wichtig zu sein, PatientInnen mit einem niedrigen kardialen Auswurf früh zu behandeln.⁴⁷

Cholesterin

Hohe Werte von LDL-Cholesterin und niedrige HDL-Werte sind etablierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Zusammenhänge zwischen Cholesterin und Schlaganfällen sind jedoch nicht so eindeutig.⁴⁶ Auch für die VaD gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Es gibt Daten, aus denen hervorgeht, dass Statine als Medikamente, die das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese - die Beta-HMG-CoA-Reduktase - hemmen und somit das Cholesterin senken, vor einer Demenz schützen können. Es existieren mittlerweile zunehmend Hinweise, dass Statine auch im Stande sind die Inzidenz einer AD zu senken. Cholesterin ist ein wichtiger Faktor in der AD-Pathologie und somit aufgrund der häufigen Koexistenz mit vaskulären Demenzformen auch an dieser Stelle bedeutend. So haben Tiermodelle gezeigt, dass eine Hypercholesterinämie zu einer Akkumulation von intrazellulärem Amyloid führen kann und dass Statine die Fähigkeit besitzen die Apo E-Sekretion zu hemmen, was in weiterer Folge die Alzheimer-typischen Plaques reduziert und die kognitive Funktion verbessert.^{45,46}

Diabetes mellitus

DiabetikerInnen haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein doppelt so hohes Risiko eine kognitive Beeinträchtigung zu entwickeln.⁴⁵ Es ist allgemein anerkannt, dass ein DM sowohl an den großen, als auch den kleinen Gefäßen pathologische Veränderungen mit sich bringen kann. Eine Hyperglykämie per se könnte jedoch auch durch einen direkten Effekt zur Demenzentwicklung beitragen.³⁹ Enzinger et al konnten in einer 6 Jahres-Follow-Up-Studie

an neurologisch unauffälligen ProbandInnen zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen zirkulierender Glukosekonzentration im Körper und dem Verlust von Gehirnvolumen besteht. So wurden höhere HbA1c-Werte mit einer höheren Rate an Gehirnatrophie in Verbindung gebracht.⁵⁰ Möglichkeiten in der Therapie eines Diabetes mellitus und einer gestörten Glucosetoleranz beinhalten neben Insulin und oralen Antidiabetika, vor allem eine Gewichtsnormalisierung durch diätetische Maßnahmen und körperliche Aktivität.⁵¹

Allgemeine Maßnahmen

Allgemeine Maßnahmen in der Prävention von vaskulären Erkrankungen – die damit in weiterer Folge laut Gustafson und Skoog⁴⁶ auch für die Optimierung der Gehirnleistung anwendbar sind – umfassen angelehnt an die American Heart Association (AHA) folgende Empfehlungen:^{46,52}

- Blutdruckkontrolle
- Gewichtsnormalisierung
- Regelmäßige sportliche Aktivität
- Vermeidung von übermäßigem Alkoholkonsum
- Nikotinkarenz
- Stressreduktion
- Reduktion des Salzkonsums
- Gesunde Ernährung mit viel Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Fisch und Hülsenfrüchten
- Rücksprache mit der/dem behandelnden Ärztin/Arzt über täglich eingenommene Medikamente, die potentiell den Blutdruck erhöhen können (wie etwa orale Kontrazeptiva, nichtsteroidale Antirheumatika, Trizyklische Antidepressiva uvm.).

Sekundärprävention

Auch die Sekundärprävention eines Schlaganfalles, die das erneute Auftreten durch adäquate Therapie vermindern soll, scheint an dieser Stelle bedeutsam zu sein um die Entwicklung einer Demenz hintan zu halten. Allgemein anerkannte sekundärpräventive Maßnahmen sind in diesem Zusammenhang vor allem adäquates Blutdruckmanagement, Thrombozytenaggregationshemmung, orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern und eine Carotis-Endarteriektomie bei symptomatischen hochgradigen Carotisstenosen.^{45,53}

2.1.6 Vaskuläre Demenz (VaD) und Alzheimer-Demenz (AD)

Noch einmal sei an dieser Stelle auf die schon genannten Gemeinsamkeiten der AD und VaD hingewiesen:

- Zahlreiche vaskuläre Risikofaktoren sind auch Risikofaktoren der AD.
- Bei zusätzlichem Vorhandensein von Hirninfarkten ist ein geringeres Ausmaß an AD-Pathologie notwendig um vergleichbare kognitive Defizite zu entwickeln.
- Die Therapie von vaskulären Risikofaktoren wirkt sich auch positiv auf die AD aus.

Neben diesen Übereinstimmungen gibt es noch weitere Anhaltspunkte, die für eine Überlappung zwischen den beiden Demenzformen sprechen. So beschrieb etwa Alois Alzheimer bereits 1907 bei seiner ersten Patientin Auguste D. neben den typischen Pathologien der nach ihm benannten Erkrankung auch atherosklerotische Veränderungen, endotheliale Proliferation und Neovaskularisation.^{4,27}

Solche gemischten Pathologien kommen sehr häufig vor. In einer großen longitudinalen Studie an zufällig ausgewählten Personen im Alter zwischen 70 und 103 Jahren in Großbritannien, die nach ihrem Ableben obduziert wurden, konnte sogar gezeigt werden, dass gemischte Demenzformen die häufigste Ursache einer kognitiven Beeinträchtigung waren.⁶

Große epidemiologische Studien, wie die Rotterdam Studie, das Kungsholmen-Projekt, die PROCAM-Studie, die Framingham-Studie oder die Honolulu-Asia-Studie haben nicht nur eine Vielzahl von vaskulären Risikofaktoren mit der AD in Verbindung gebracht, sie lassen auch den Schluss zu, dass reine Demenzformen bei älteren PatientInnen nur eine Minderheit darstellen. Zum genauen Zusammenhang zwischen der AD und vaskulären Faktoren gibt es aktuell in der Literatur widersprüchliche Hypothesen.^{7,24,26}

Wenn auch diese Sachverhalte noch nicht im Detail verstanden werden, soll die **Abbildung 5** von Jellinger et al an dieser Stelle mögliche pathogenetische Zusammenhänge der gemischten Demenz gegenüberstellen.

Eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), welche in so gut wie 100% der obduzierten Alzheimer-Gehirne gefunden werden kann und zudem auch eine gesicherte Ursache von zerebralen Mikroinfarkten und –hämorrhagien ist, legt eine weitere Verbindung zwischen neurodegenerativen und zerebrovaskulären Demenzformen nahe. Manche Autoren gehen mittlerweile sogar soweit die AD als primär zerebrovaskuläre Erkrankung zu sehen.²⁶

Ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus der gemischten Demenz bezieht sich darauf, dass atherosklerotische Gefäßwandverdickungen das perivaskuläre lymphatische Drainagesystem beeinträchtigen und somit die Elimination von Amyloidprotein aus dem Gehirn verringern. Die Folge daraus wäre eine vermehrte Akkumulation von Amyloid und eine größere Wahrscheinlichkeit Alzheimer-Plaques zu generieren.⁴

Ein weiterer wesentlicher Aspekt im Zusammenhang mit dieser Arbeit ist die Erkenntnis, dass eine zerebrale Minderperfusion eines der frühesten Zeichen für die Entwicklung kognitiver Defizite zu sein scheint. Nach der CATCH („Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion“) Theorie von de la Torre führt eine Minderdurchblutung des Gehirns zu einer zerebralen Energiekrise mit verminderten ATP-Spiegeln, einer Zunahme von oxidativem Stress, Proteinfehlfaltungen, Störungen der Proteinsynthese und in weiterer Folge zu vermehrter Beta-Amyloid-Ablagerung, einem entscheidenden Schritt in der Alzheimer-Pathogenese. CATCH entwickelt sich dann, wenn vaskuläre Risikofaktoren den zerebralen Blutfluss (CBF), bei schon vorhandenen Perfusionsdefiziten im höheren Alter und verminderter vaskulärer Reservekapazität, noch weiter absenken. Der CBF nimmt physiologisch um 0,5 ml/Jahr, etwa um 21% vom 21. bis zum 60. Lebensjahr, ab. Andererseits ist eine zerebrale Hypoperfusion auch eine mögliche Ursache für die Entstehung von WML und Grenzzoneninfarkten und damit sowohl mit kortikalen als auch mit subkortikalen vaskulären Demenzformen assoziiert.^{7,54}

Da die AD-Pathogenese irreversibel zu sein scheint, könnte eine frühe Erfassung eines reduzierten CBF, vor der klinischen Manifestation einer Demenz, somit von entscheidender präventiver Bedeutung sein.⁷

Einen reduzierten zerebralen Blutfluss findet man bei Herzerkrankungen mit einer verminderten Auswurfleistung und auch bei Stenosen der hirnzuführenden Arteria carotis.^{7,24}

Im folgenden Kapitel wird nun explizit auf die Zusammenhänge von chronisch zerebraler Minderperfusion bei Carotisstenosen mit der Entwicklung atrophischer und dementieller Zustandsbilder eingegangen.

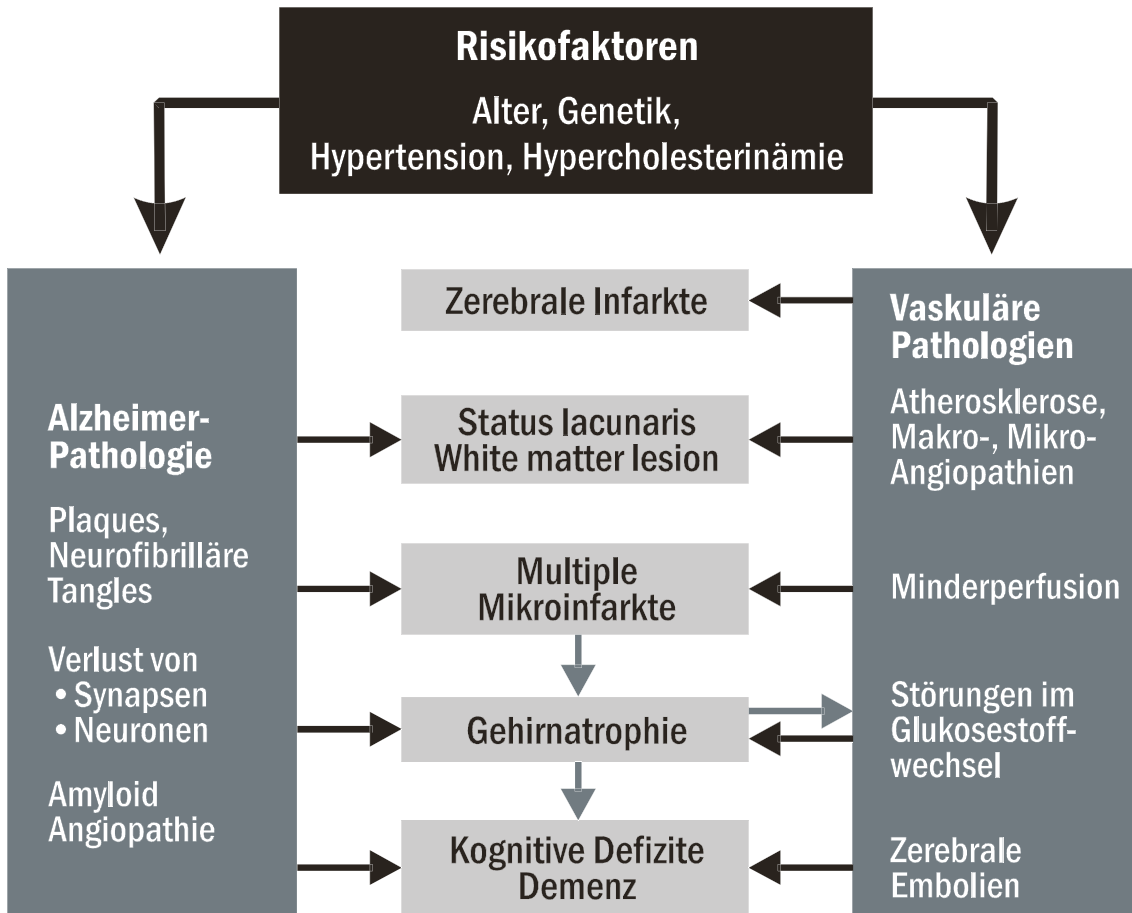


Abbildung 5: Pathogenese der Gemischten Demenz (modifiziert nach Jellinger²⁶)

2.2 Carotisstenosen

2.2.1 Anatomie und Gehirnperfusion

Die Durchblutung des Gehirns wird durch folgende vier extrakraniellen Arterien gewährleistet:

- Rechte und linke Arteria carotis interna
- Rechte und linke Arteria vertebralis.

Die Arteria carotis communis (ACC) entspringt rechts aus dem Truncus brachiocephalicus und links direkt aus dem Aortenbogen. Die ACC teilt sich in weiterer Folge an der Carotisbifurkation in die Arteria carotis interna (ACI) und externa (ACE). Die ACI zieht durch den Canalis caroticus im Felsenbein durch die Schädelbasis und anschließend durch das Foramen lacerum in das Schädelinnere. Nach Passage des Sinus cavernosus und Abgabe der A. ophthalmica und A. communicans posterior teilt sie sich in ihre Endäste, die Arteriae cerebri anterior (ACA) und media (ACM) auf.

Die Arteria vertebralis zweigt beidseits als erster Ast aus der Arteria subclavia ab und verläuft durch die Foramina der Querfortsätze der zervikalen Wirbelkörper. Anschließend zieht sie über das Foramen magnum in die Schädelhöhle und vereinigt sich mit der kontralateralen Vertebralarterie zur Arteria basilaris. Diese gibt im weiteren Verlauf am Oberrand des Pons die beiden Arteriae cerebri posteriores (ACP) ab.

Die **Abbildung 6** zeigt den Verlauf supraaortalen Gefäße und den Durchtritt der hirnversorgenden Arterien durch den Schädelknochen.

Ergänzend sei an dieser Stelle noch explizit auf die arterielle Versorgung der subkortikalen Strukturen eingegangen, da sie für das Verständnis der WML und zerebralen Mikroangiopathie bedeutsam ist. Die Aa. centrales anterolaterales (auch: Aa. lenticulostriatae; **Abbildung 7**) sind mehrere (etwa 10-20) senkrecht aus der ACM abzweigende Arterien, die die Substantia perforata anterior durchbrechen und in die Tiefe des Gehirns ziehen. Diese penetrierenden Arterien, die über keine Kollateralisierung verfügen, versorgen neben einem kleinen Bereich des Thalamus, vor allem große Teile der Basalganglien, der inneren Kapsel und des periventriculären Marklagers. Die Aa. centrales anterolaterales sind wegen ihres besonderen anatomischen Verlaufs, dem nahezu senkrechten Abgang aus der ACM und den

daraus resultierenden Strömungsturbulenzen in besonderem Maße für atherosklerotische Veränderungen prädestiniert.

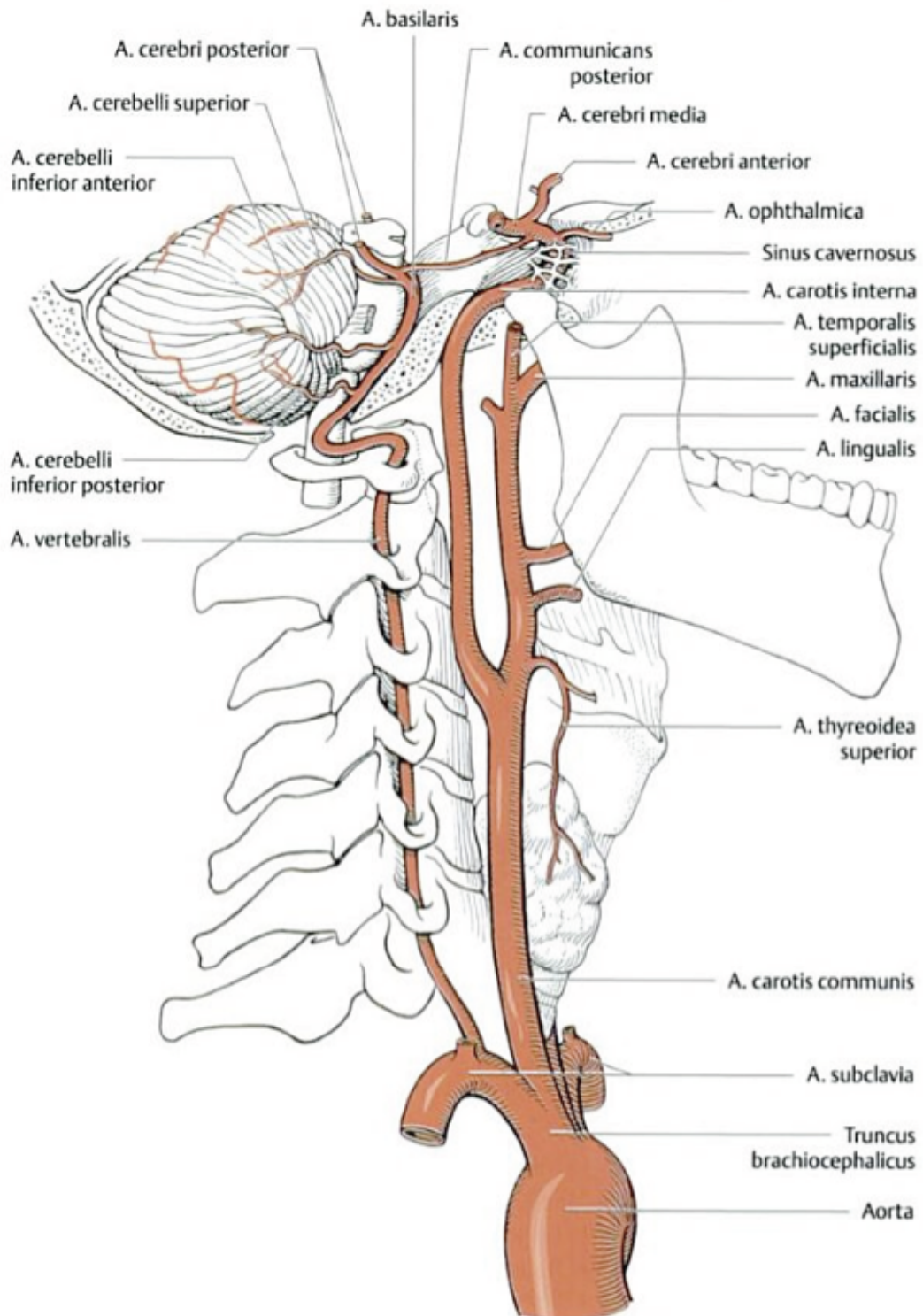


Abbildung 6: Verlauf der supraaortalen Gefäße⁵⁵

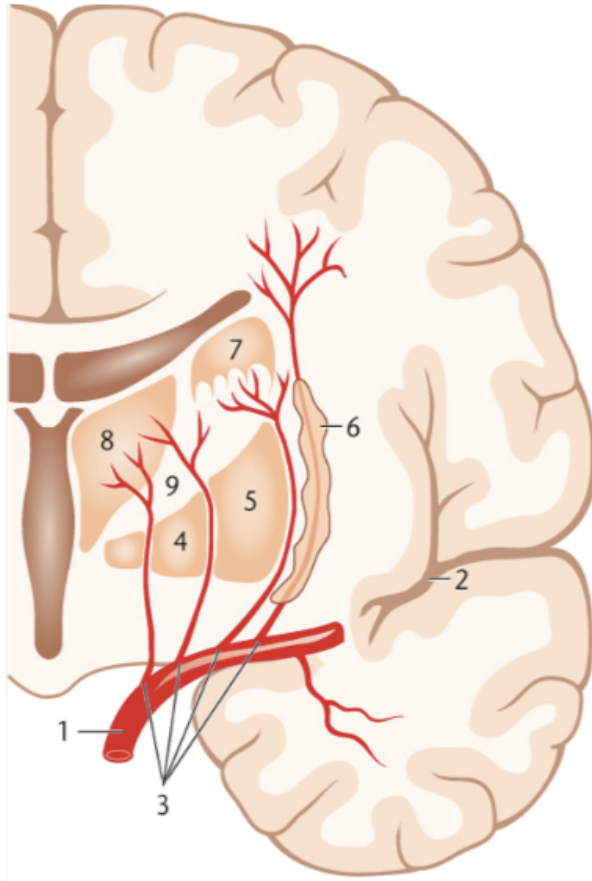


Abbildung 7: Versorgung der inneren Kapsel durch die Aa. centrales anterolaterales⁵⁶

1 A. cerebri media, **2** Fossa lateralis, **3** Aa. centrales anterolaterales (lenticulostriatae), **4** Pallidum, **5** Putamen, **6** Clastrum, **7** Nucleus caudatus, **8** Thalamus, **9** Capsula interna

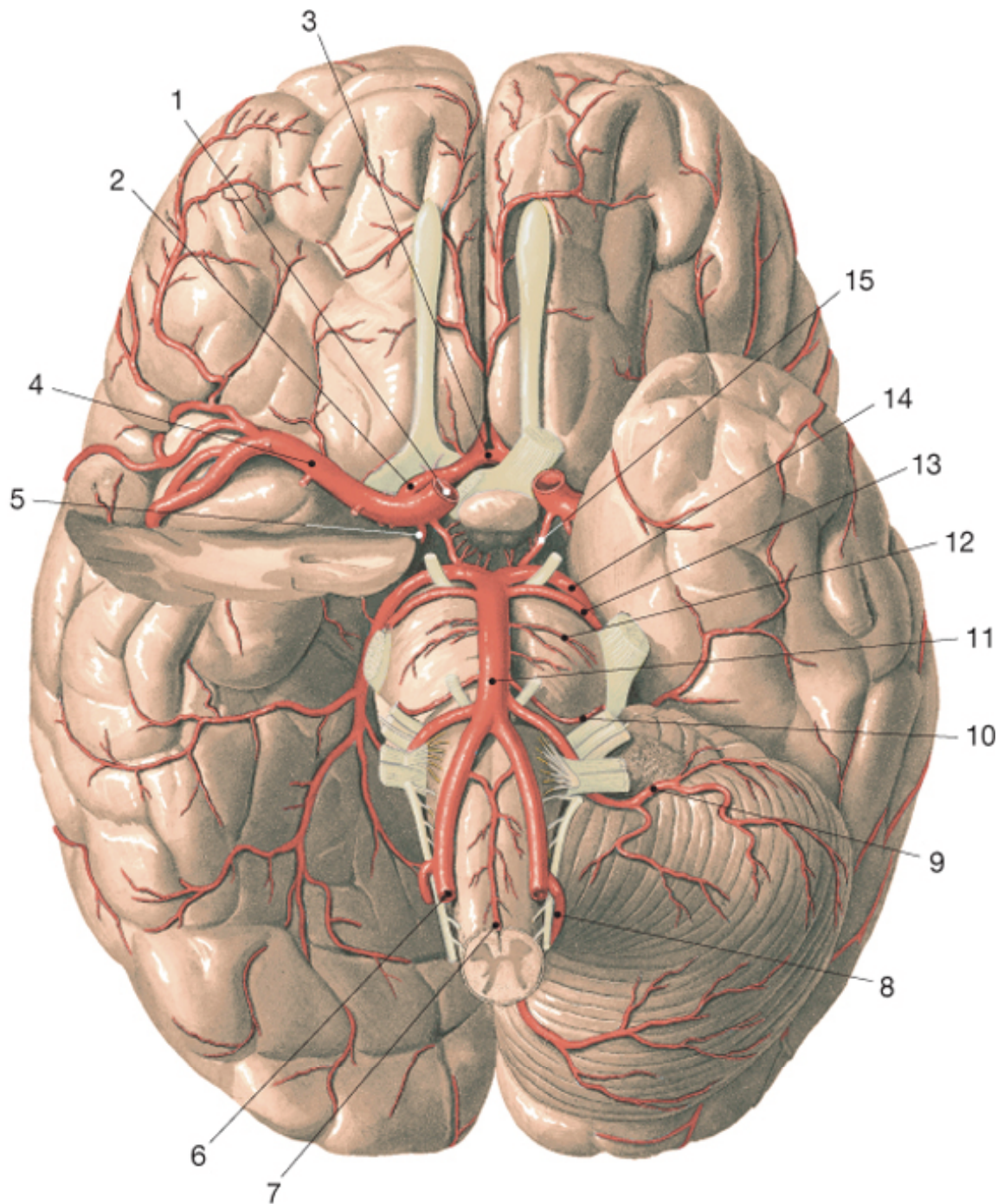


Abbildung 8: Schema zur arteriellen Versorgung des Gehirns⁵⁶

vorderes Stromgebiet: 1 A. carotis interna, 2 A. cerebri anterior, 3 A. communicans anterior, 4 A. cerebri media, 5 A. choroidea anterior

hinteres Stromgebiet: 6 A. vertebralis, 7 A. spinalis anterior, 8 A. inferior posterior cerebelli, 9 A. inferior anterior cerebelli, 10 A. labyrinthi, 11 A. basilaris, 12 Rami ad pontem, 13 A. superior cerebelli, 14 A. cerebri posterior, 15 A. communicans posterior

Das vordere arterielle Stromgebiet, gespeist aus den beiden Carotiden, ist mit dem hinteren vertebrealen Stromgebiet durch einen Anastomosenkreis, den Circulus arteriosus cerebri Willisii verbunden. Namentlich handelt es sich bei den Anastomosenarterien zum einen um die A. communicans anterior, die die beiden Aa. cerebri anteriores verbindet. Zum anderen anastomosieren die beiden Carotiden über die Aa. communicantes posteriores mit den beiden Aa. cerebri posteriores aus dem Vertebralisgebiet. Auch die Perfusion der beiden Gehirnhemisphären ist dadurch miteinander verknüpft. Dem sehr empfindlichen Gehirn gelingt es damit bei Versorgungsknappheit in einem bestimmten Areal die Durchblutung über Kollateralgefäße sicher zu stellen. Dies erklärt auch, warum eine einseitige hochgradige Stenose der ACI oftmals auch asymptomatisch bleiben kann. Hierbei kommt es durch ein Crossfilling über die Communicans-Arterien zu einer kompensatorischen Durchblutung der stenotischen Seite über die intakte kontralaterale A. carotis interna. Voraussetzung dafür ist ein chronischer sich über mehrere Wochen oder Monate entwickelnder stenotischer Prozess, sodass sich das Kollateralgefäßbett entsprechend ausweiten kann. Ein plötzlicher Verschluss könnte auf diesem Wege nicht kompensiert werden.^{56,57}

Die Abbildung 8 zeigt eine anatomische Übersicht der großen Gehirnarterien von basal und soll gleichzeitig den Circulus arteriosus cerebri Willisii veranschaulichen.

Obwohl das menschliche Gehirn nur 2% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht, benötigt es ca. 15% des Herzminutenvolumens und verbraucht 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs des Körpers. Zwei Drittel der zerebralen Perfusion werden über die beiden ACI gewährleistet. Die Durchblutung der grauen Hirnsubstanz ist mit durchschnittlich 85ml/100g/min mehr als fünfmal so hoch wie die der weißen Substanz (16ml/100g/min). Hauptenergielieferant des Gehirns ist fast ausschließlich Glukose, welche zu 95% oxidativ metabolisiert wird und nur zu 5% anaerob zu Pyruvat abgebaut wird. Da das Gehirn über fast keine Sauerstoff- und Glukosevorräte verfügt und nur für kurze Zeit den energetisch ineffizienten anaeroben Stoffwechselweg toleriert, besteht ein sehr empfindliches Gleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und Nährstoffzufuhr. So ist nach einem Herzstillstand der molekulare Sauerstoff nach 6-8 Sekunden aufgebraucht, nach 12 Sekunden tritt Bewusstlosigkeit auf, nach 3-4 Minuten ist die freie Glukose verbraucht und nach 4-5 Minuten finden sich irreversibel nekrotisch geschädigte Nervenzellen. Das Gehirn verfügt, wie alle anderen lebenden Zellen, über einen Struktur- und einen Funktionsstoffwechsel. Eine Minderperfusion des Gehirns unter die Ischämieschwelle (auch Funktionsschwelle) von 18ml/100g/min führt

zuerst zu einem reversiblen Ausfall der neuronalen Funktion. Erst bei Unterschreitung der zerebralen Infarktschwelle ($< 10\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) kommt es durch Versagen der Ionenpumpen zu irreversiblen strukturellen Schäden. Die morphologische Schädigung ist jedoch nicht nur schwellenabhängig. Auch der Zeitfaktor spielt eine wichtige Rolle. So kann es bei länger andauernder zerebraler Mangeldurchblutung oberhalb der Infarktschwelle zum verzögerten Untergang einzelner besonders ischämieempfindlicher Neurone kommen („delayed neuronal death“). An dieser Stelle sind in erster Linie die Nervenzellen des Hippocampus zu nennen.^{1,58,59}

2.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Je nachdem ob Carotisstenosen bereits eine neurologische Symptomatik verursacht haben, werden sie in symptomatisch und asymptomatisch eingeteilt.⁵⁸ Eine Stenose wird dann als symptomatisch gewertet, wenn in den vorangehenden 6 Monaten eine Amaurosis fugax, eine transiente ischämische Attacke (TIA) oder ein Schlaganfall im korrespondierenden Versorgungsgebiet aufgetreten ist.⁸

Die epidemiologische Bedeutung der symptomatischen Carotisstenosen wird deutlich, wenn man bedenkt, dass Stenosen der ACI für 10-20% aller Schlaganfälle oder TIA's verantwortlich sind⁸ und in Österreich jährlich etwa 20 000 erstmals einen Schlaganfall erleiden.⁶⁰

Die Prävalenzzahlen der asymptomatischen Carotisstenosen werden in der Literatur abhängig vom Alter der Studienpopulation, dem Geschlecht und dem Stenosegrad variabel angegeben und reichen von 3-15%.⁶¹

In der Framingham-Studie wiesen 7% der Frauen und 9% der Männer in der Allgemeinbevölkerung über 65 Jahren (1116 StudienteilnehmerInnen im Alter von 66 bis 93 Jahren) eine signifikante über 50%ige CS auf.⁶²

Die Cardiovascular Health Study kommt für Stenosen über 50% in einer Population mit vergleichbarer Alterstruktur (ebenfalls über 65 Jahre) mit 5% der Frauen und 7% der Männer auf etwas niedrigere Prävalenzzahlen.⁶³

Eine weitere große Populationsstudie (6727 TeilnehmerInnen) aus Norwegen (Tromsø), in der ein Screening mittels Duplexsonographie an Personen mit einer breiten Altersspanne (25-85 Jahre) durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls geschlechtsabhängige Zahlen von 5,3% (Männer) und 3,8% (Frauen) für einen ebenso über 50-prozentigen Stenosegrad.⁶⁴

Die Berlin Ageing Study fand in ihrer sehr betagten gesunden Studienpopulation (Alter 70-100 Jahre) keine Geschlechtsunterschiede und eine Prävalenz von 4% für Stenosen $> 75\%$.⁶⁵

Eine Metaanalyse von 40 Studien an 22 636 Individuen über die Prävalenz von asymptomatischen CS hat zwei verschiedene Gruppen von Stenosegraden berücksichtigt und diese in Relation zu Alter und Geschlecht gesetzt. De Weerd et al kamen dabei auf folgende Ergebnisse:⁶⁶

	Mittelgradige Stenosen (≥ 50%)	Hochgradige Stenosen (≥ 70%)
Gesamtprävalenz	4,2% (3,1-5,7)	1,7% (0,7-3,9)
Männer < 70	4,8% (3,1-7,3)	n.v.
Frauen < 70	2,2% (0,9-4,9)	n.v.
Männer ≥ 70	12,5% (7,4-20,3)	n.v.
Frauen ≥ 70	6,9% (4,0-11,5)	n.v.

Tabelle 4: Metaanalyse über die Prävalenz von asymptomatischen CS⁶⁶

n.v. = nicht verfügbar

Aus diesen Daten wird klar ersichtlich, dass die Prävalenz von mittelgradigen asymptomatischen CS sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht abhängt (siehe **Tabelle 4**). Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter bei Frauen und Männern deutlich zu, jedoch haben Männer in allen Altersstufen die höheren Prävalenzraten. Eine weitere wesentliche Erkenntnis dieser Studie ist die limitierte Studienlage für hochgradige Stenosen. So war es aufgrund beträchtlicher Variationen in der Klassifikation „hochgradig“ nicht möglich eine Metaregressionsanalyse durchzuführen und valide Daten zu generieren.⁶⁶

Eine Atherosklerose ist mit Abstand die häufigste Ursache für CS.⁸ Neben den zu 90% atherosklerotisch bedingten Läsionen der extrakraniellen Carotiden, sollten auch folgende Entitäten vor allem bei jüngeren PatientInnen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden:^{67,68}

- Dissektionen
- Vaskulitiden (z. B. Mb. Takayasu)
- Fibromuskuläre Dysplasie
- Strahlenfibrose
- Aneurysmen
- Kinking und Coiling.

Risikofaktoren für CS können in modifizierbar und nicht-modifizierbar eingeteilt werden. Ergänzend dazu wurde von der American Heart Association und der American Stroke Association eine weitere neue Kategorie mit potentiell modifizierbaren Risikofaktoren vorgeschlagen (**Tabelle 5**).⁶⁹

Die Einflüsse von Alter und männlichem Geschlecht wurden in der oben angeführten Metaanalyse schon dargestellt. Prävalenzzahlen zu extrakraniellen CS weisen in zahlreichen Populationsstudien auf ethnische Unterschiede hin. Das größte Risiko besteht für die weiße Bevölkerung, während Asiaten, Lateinamerikaner und Afroamerikaner häufiger an einer intrakraniellen Atherosklerose leiden. Ein familiärer Hintergrund von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen stellt einen weiteren nicht-modifizierbaren Risikofaktor dar.^{61,69}

Die am besten untersuchten modifizierbaren Risikofaktoren sind der arterielle Hypertonus, Rauchen und Diabetes mellitus. Dabei soll vor allem die Dauer des Zigarettenrauchens der signifikanteste unabhängige Prädiktor für das Auftreten einer ACI-Atherosklerose sein. Für Bluthochdruck und DM besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Fortschreiten der CS. Die Rolle von Dyslipidämien für zerebrovaskuläre Erkrankungen ist nicht so eindeutig. In der Tromsø-Studie konnten ein hohes Gesamtcholesterin und ein niedriges HDL-Cholesterin mit CS in Verbindung gebracht werden. Hingegen wurde in der Framingham-Studie kein Zusammenhang zwischen aktuellem Gesamtcholesterin und CS gesehen, wohl aber mit Gesamtcholesterinwerten 8 Jahre vor dem Auftreten einer CS. Weiters konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass es durch Senkung des LDL-Cholesterins möglich ist die Intima-Media-Dicke zu reduzieren und somit die Progression der Atherosklerose aufzuhalten.^{61,64}

Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung und wird mittlerweile zunehmend als chronisch-inflammatorischer Prozess gesehen. So konnten in den letzten Jahren zahlreiche Entzündungsmarker mit atherosklerotischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht werden. Das hoch-sensitive C-reaktive-Protein (hsCRP) gilt als ein nicht spezifischer Biomarker von chronischen Entzündungsvorgängen und wurde in Studien mit einer Atherosklerose in verschiedenen vaskulären Territorien, auch im extrakraniellen Carotisbereich, assoziiert.^{70,71}

Risikofaktoren für Carotisstenosen
Nicht-modifizierbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Rasse • Familiäre Belastung
Etablierte und modifizierbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertension • Rauchen • Diabetes mellitus • Dyslipidämie • Übergewicht • Postmenopausale Hormontherapie
Weniger etablierte oder potentiell modifizierbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisches Syndrom • Alkohol • Hyperhomozysteinämie • Hyperkoagulabilität • Orale Kontrazeptiva • Inflammatorische Prozesse (Chlamydia pneumoniae, hsCRP, Helicobacter pylori, CMV, Peridontitis, CD-40, IL-18) • Lipoprotein(a)

Tabelle 5: Risikofaktoren für Carotisstenosen modifiziert nach Mauriello⁶⁹

2.2.3 Klassifikation und Diagnostik

Neben der Einteilung in symptomatisch und asymptomatisch werden CS nach ihrem Stenosegrad klassifiziert. Nach dem „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET) werden Stenosen an der ACI wie folgt graduiert:⁷²

NASCET-Kriterien ACI-Stenose	
Normal	0%
Mild („geringgradig“)	1-29%
Moderate („mittelgradig“)	30-69%
Severe („hochgradig“)	70-99%
Occluded („verschlossen“)	100%

Tabelle 6: Graduierung ACI-Stenosen nach NASCET-Kriterien⁷²

Der Stenosegrad (s) nach der in der Literatur führenden NASCET-Methode wird dabei angiographisch durch den Durchmesser der ACI distal der Stenose (a) und den Durchmesser in der Stenose (b) bestimmt (Berechnung siehe **Abbildung 9**).⁷³

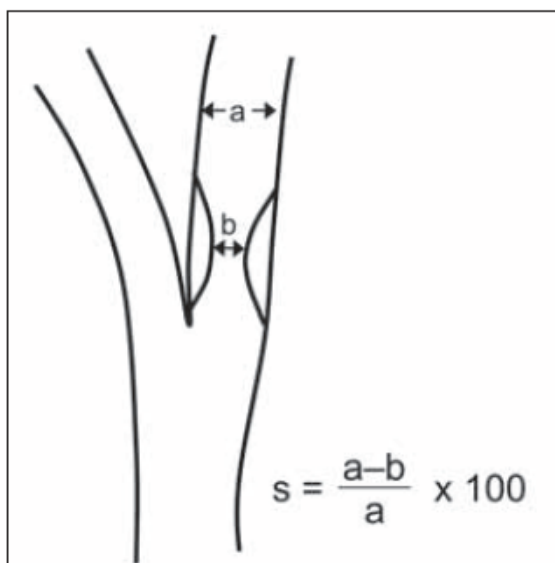


Abbildung 9: Berechnung Stenosegrad nach NASCET⁷³

s = Stenosegrad; a = Durchmesser distal der Stenose; b = Durchmesser in der Stenose

Asymptomatische Carotisstenosen werden für gewöhnlich zufällig im Rahmen einer Gesundenuntersuchung entdeckt oder durch ein systolisches Stenosegeräusch auffällig. Die Auskultation der A. carotis ist jedoch nur ein schwacher Prädiktor für das tatsächliche Vorhandensein einer klinisch relevanten CS. Der positiv prädiktive Wert kam in einer Studie an 331 PatientInnen, von denen ein Drittel ein Carotis-Geräusch aufwies, nur auf 37% für mittelgradige und hochgradige Stenosen.⁷⁴ Dennoch sind Stenosegeräusche an der A. carotis ein guter Indikator für eine generalisierte Atherosklerose und mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und Herzinfarkte assoziiert. Die Carotis-Auskultation wird daher als einfache Screening-Methode für asymptomatische CS empfohlen.⁷⁵

Das am häufigsten verwendete bildgebende Verfahren in der Diagnostik der Halsgefäße ist die Duplexsonographie. Weitere nichtinvasive Methoden sind die CT-Angiographie und Magnetresonanztomographie (MRA).⁸

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt den Goldstandard in der Diagnostik der Carotisgefäße dar. Mit ihr gelingt die genaueste Darstellung von Gefäßstenosen und sie hat vor allem bei höchstgradigen Stenosen und Gefäßverschlüssen einen klaren Vorteil gegenüber den anderen bildgebenden Techniken. Außerdem kann in der gleichen Sitzung bei pathologischen Auffälligkeiten eine vaskuläre Intervention angeschlossen werden. Da es sich jedoch um ein invasives Verfahren mit zahlreichen potentiell punktionsassoziierten Komplikationen, wie etwa lokalen Nachblutungen, Hämatomen, AV-Fisteln, Gefäßdissektionen handelt und insbesondere weil das Schlaganfallrisiko bei Kathetermanipulationen an den Halsgefäßen rund 1% beträgt, wird die DSA seit jüngster Vergangenheit, wegen der Verfügbarkeit zuverlässiger nichtinvasiver Methoden immer weniger eingesetzt.^{8,76} Bei Diskrepanzen zwischen nichtinvasiven bildgebenden Verfahren, wenn zum Beispiel in der Magnetresonanztomographie (MRA) ein Stenosegrad von über 70% detektiert wird und die Duplexsonographie dafür keinen Anhalt liefert, sollte die DSA nach wie vor zur Diagnosesicherung eingesetzt werden.⁷⁴

Die Duplexsonographie hat sich als Screening-Instrumentarium in der Diagnostik der Halsgefäße durchgesetzt. Sie ist eine Kombination von B-Scan-Sonographie mit einer Dopplereinheit und liefert somit neben dem morphologischen Schnittbild auch wertvolle Informationen über das Strömungsprofil und die Flusseigenschaften im Gefäßlumen. Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) stellt eine Weiterentwicklung der

Duplexsonographie dar. Hierbei werden alle im B-Bild vorhandenen Flussinformationen in einer Farbskala kodiert. Die Phasenverschiebung und Frequenzdifferenz zwischen ausgesendetem und reflektiertem Signal geben dann die Richtung und Geschwindigkeit der Blutströmung an und erlauben die direkte Abbildung von Strömungsturbulenzen und Flussbeschleunigungen. Die Duplexsonographie stellt ein nichtinvasives, risikoloses, ubiquitär vorhandenes, kostengünstiges Echtzeit-Verfahren ohne jegliche Strahlenbelastung dar und kann untersucherabhängig eine hohe Treffsicherheit mit einer Sensitivität und Spezifität von an die 90% für hochgradige Stenosen erreichen. Ein weiterer Vorteil liegt in der Beurteilung der Hämodynamik, die mit den anderen nichtinvasiven Verfahren nicht möglich ist. Die größten Nachteile sind die lange Lernkurve, die Untersucherabhängigkeit und die sich daraus ergebende fehlende Objektivität.^{74,76}

Mit der MRA gelingt es durch eine vollständige Erfassung aller Gefäße inklusive des vertebrobasilären Systems sowohl die extrakranielle als auch die intrakranielle Gefäßsituation übersichtlich abzubilden und sie stellt somit eine nichtinvasive Alternative zur Angiographie dar. Ein weiterer großer Vorteil liegt in der Möglichkeit aus dem gewonnenen Bilddatensatz sekundär Projektionen in beliebigen Ebenen zu erzeugen. Das Hauptproblem der MRA besteht neben dem Kostenfaktor vor allem darin, dass sie nur den Blutfluss, nicht aber die anatomische Struktur der Gefäßwand, wiedergibt. Dadurch kommen Stenosen, wo der Blutfluss langsam oder turbulent werden kann und nur ein schwaches Signal abgegeben wird, übertrieben zur Darstellung und werden regelmäßig überschätzt. Durch eine neue Technologie, die kontrastmittelverstärkte MRA (englisch „Contrast-Enhanced MRA“, CE-MRA) ist es jedoch neben deutlich verkürzten Messzeiten auch gelungen die Wertigkeit der Stenosegraduierung deutlich zu verbessern.^{1,76}

Ein systematischer Review von 63 Publikationen hat sich zum Ziel gesetzt die diagnostische Wertigkeit der beiden nichtinvasiven Verfahren, Duplexsonographie (DUS) und MRA, für Carotisstenosen gegenüberzustellen (siehe **Tabelle 7**). Die MRA zeigte dabei eine bessere Trennschärfe für die Diagnostik von hochgradigen Stenosen (70-99%) verglichen mit Stenosen < 70%. Für die Detektion von Gefäßverschlüssen (100%) versus < 100% Stenosegrad gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede und beide Verfahren erreichten eine nahezu 100%ige Treffsicherheit. Für bei Vergleiche wurde die DSA als Goldstandard herangezogen.⁷⁷

	Pooled Sensitivity, % (95% CI)		Pooled Specificity, % (95% CI)	
	MRA	DUS	MRA	DUS
70%–99% vs <70%	95 (92–97)	86 (84–89)	90 (86–93)	87 (84–90)
<100% vs 100%	98 (94–100)	96 (94–98)	100 (99–100)	100 (99–100)

Tabelle 7: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Duplexsonographie und MRA⁷⁷

MRA = Magnetresonanztangiographie

DUS = Duplexsonographie

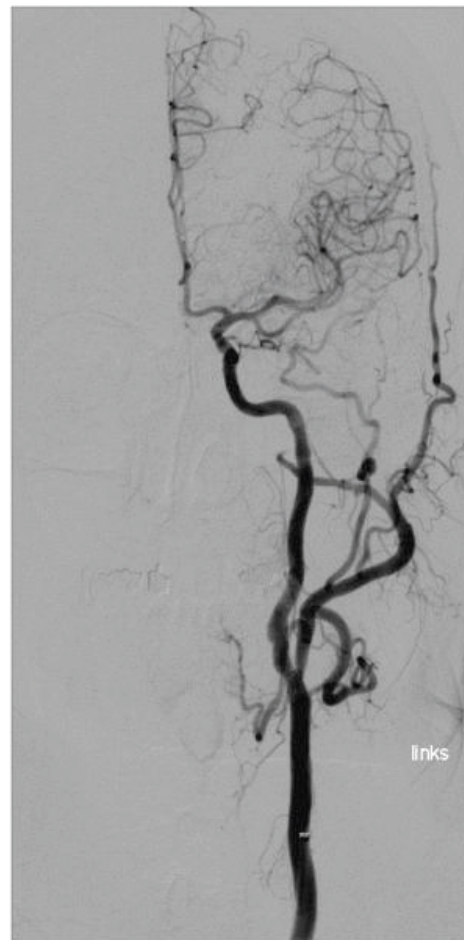


Abbildung 10: CE-MRA der supraaortalen Gefäße (linkes Bild) und selektive Angiographie der linken A. carotis (rechtes Bild)⁷⁸

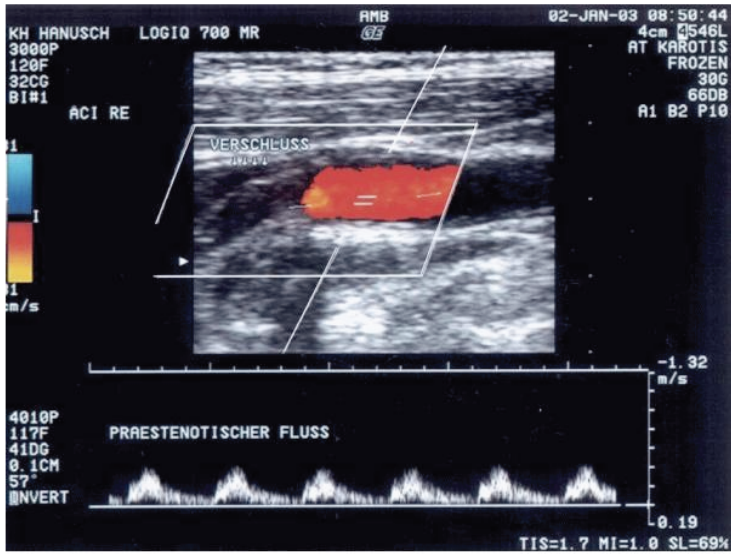
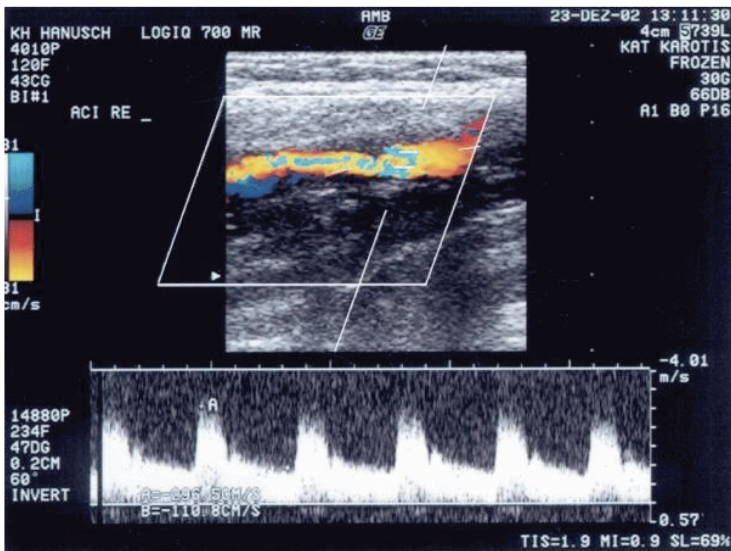
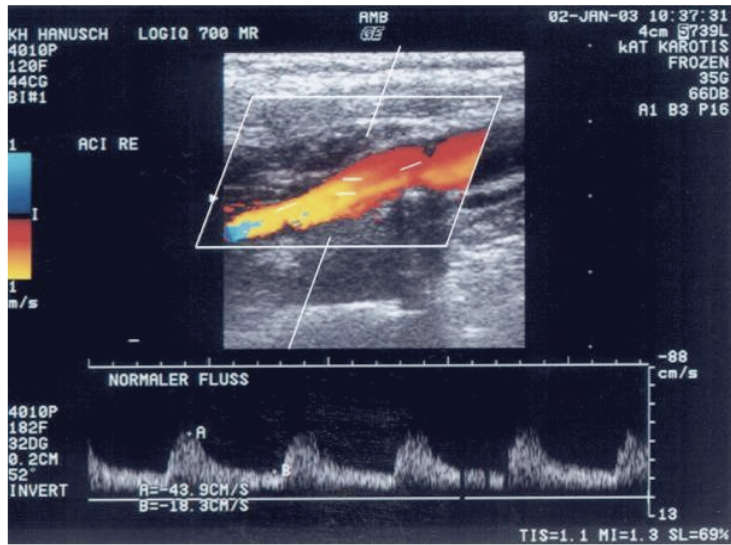


Abbildung 11: Duplex-Sonographie der ACI mit Normalbefund (oben), hochgradiger Stenose (Mitte) und Verschluss (unten)⁷⁹

2.2.4 Therapie

Eine CS tritt häufig gemeinsam mit einer koronaren Herzerkrankung und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit auf und kann als Marker einer systemischen Atherosklerose angesehen werden. Bei allen PatientInnen mit einer CS sollte daher, unabhängig von der Symptomatik und einer eventuell weiterführenden Revaskularisationstherapie, ein aktives therapeutisches Vorgehen und aggressives Management der bestehenden Risikofaktoren gewählt werden.^{8,61}

Neben allgemeinen Maßnahmen wie gesunder Ernährung, Nikotinkarenz und ausreichender körperlicher Aktivität, stellen diverse medikamentöse Therapiestrategien eine wichtige Säule in der Behandlung atherosklerotischer Zustandsbilder dar. Für CS sollten dabei in erster Linie folgende medikamentöse Maßnahmen in Betracht gezogen werden:⁸

- Thrombozytenaggregationshemmung (ASS)
- Lipidsenkung (Statine)
- Blutdrucksenkung (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker)

ASS zeigte in einer großen Metaanalyse eine allgemeine Risikoreduktion von 16% für letale und von 28% für nichtletale Schlaganfälle und wird allen PatientInnen mit einer CS empfohlen.⁸⁰ Die Kombination von ASS mit Clopidogrel oder Dipyridamol ist sowohl für PatientInnen mit asymptomatischen als auch symptomatischen Stenosen nicht gesichert. Der Nutzen von Statinen in der Therapie von systemischer Atherosklerose ist allgemein anerkannt. Neben der Lipidsenkung haben Statine zusätzliche günstige Effekte auf die Plättchenadhäsion, die endotheliale Funktion, die Plaquestabilität und auch auf inflammatorische Prozesse. Sie werden ebenfalls bei allen CS-PatientInnen angeraten. Gerade für die Schlaganfallreduktion konnten neueste Studien einen großen Benefit in der Verwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern nachweisen. Neben der Blutdrucksenkung könnten noch andere pleiotrope Effekte dieser beiden Substanzklassen zur Schlaganfallprävention beitragen.^{8,75}

Für die rekanalisierende Therapie stehen mit der Carotis-Thrombendarierktomie (CEA) eine chirurgische und mit der stentgestützten perkutanen transluminalen Angioplastie (Stent-PTA), als interventionelle Alternative, zwei Möglichkeiten zur Verfügung.

Zwei große prospektiv randomisierte Multicenterstudien, die nordamerikanische NASCET-Studie und die europäische ECST-Studie konnten in den 90er Jahren den klaren Vorteil der chirurgischen Therapie gegenüber konservativen medikamentösen Maßnahmen für hochgradige symptomatische CS zeigen. So konnte in der NASCET-Studie, in der 2226 PatientInnen mit symptomatischer CS eingeschlossen wurden, das ipsilaterale Schlaganfall-Risiko von 26% auf 9% im Zeitraum von 2 Jahren gesenkt werden. Auch für Stenosegrade zwischen 50-69%, also mittelgradige Stenosen, wurde ein Benefit nachgewiesen. Dieser war jedoch mit einer Risikoreduktion von 22,2% auf 15,7% im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nicht so eindrucksvoll, jedoch ebenfalls statistisch signifikant. Im European Carotid Surgery Trial (ECST) mit 3024 TeilnehmerInnen gelang es diese Ergebnisse in ähnlicher Form zu bestätigen und aus einer gemeinsamen Analyse der beiden Studien geht hervor, dass symptomatische PatientInnen ab einem Stenosegrad von 50% von einer CEA profitieren. Für Stenosen unter 50% wurde kein Nutzen nachgewiesen, bei unter 30%igen Stenosen hat die CEA sogar das Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko signifikant erhöht.^{8,81,82}

Das jährliche Schlaganfallrisiko für asymptomatische CS wird in der Literatur unterschiedlich zwischen 1-4% angegeben.^{61,83} Studien konnten zeigen, dass diese Risikozahlen abhängig vom Stenosegrad zu sehen sind und es mit zunehmender Lumenreduktion zu einem signifikanten Anstieg der Schlaganfallraten kommt.⁷⁴

Für asymptomatische CS hat sich mittlerweile die operative Therapie bei hochgradigen Stenosen etabliert. Dennoch sollten diese Empfehlungen mit Vorsicht zur Kenntnis genommen werden, da in den großen CEA-Studien bei asymptomatischen Stenosen optimale und neueste medikamentöse Therapiestrategien größtenteils nicht berücksichtigt wurden.⁷⁵ In der ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) Studie ist es erstmals gelungen die CEA mit einem zeitgemäßen medikamentösen Therapieregime bei insgesamt 3120 asymptomatischen PatientInnen (mit Stenosen zwischen 60-99%) zu vergleichen. Das 5 Jahres-Risiko für Schlaganfälle oder Tod betrug in der CEA-Gruppe 6,4% und in der medikamentös behandelten Kontrollgruppe 11,8%. Dieser Effekt wurde jedoch nur für PatientInnen jünger als 75 Jahre nachgewiesen. Für ältere PatientInnen konnte kein statistisch signifikanter Benefit der CEA ermittelt werden.^{8,82}

Neueste Guidelines der European Society for Vascular Surgery vom Jahr 2008 geben für die CEA folgende Empfehlungen ab (in Klammer sind die jeweiligen Evidenzgrade angeführt):²²

- CEA wird empfohlen bei symptomatischen PatientInnen mit > 50%igen Stenosen bei perioperativen Schlaganfall- / Mortalitätsraten von < 6% (A), möglichst innerhalb von 2 Wochen nach der Symptomatik (A).
- CEA ist bei Stenosen < 50% kontraindiziert (A).
- CEA wird empfohlen bei unter 75 jährigen asymptomatischen Männern mit 70-99% Stenosen bei perioperativen Schlaganfall- / Mortalitätsraten von < 3% (A).
- Der Benefit für die CEA bei asymptomatischen Frauen ist signifikant niedriger als bei Männern (A). CEA sollte daher eher bei jüngeren, „gesunden“ Frauen in Betracht gezogen werden (A).
- Aspirin in einer Dosierung von 75-325 mg/Tag und Statine sollen vor, während und nach einer CEA gegeben werden (A).
- Eine Stent-PTA sollte nur bei PatientInnen mit einem hohen Risiko für eine CEA in einem Zentrum und unter Studienbedingungen durchgeführt werden (C).
- Eine Stent-PTA sollte unter einer dualen Thrombozytenaggregationstherapie mit Aspirin und Clopidogrel durchgeführt werden (A).
- Bei Hochrisiko-PatientInnen mit vielen Komorbiditäten stellt eine optimale medikamentöse Therapie die beste Option dar (C).

Evidenzgrad A: basierend auf den Erkenntnissen mindestens einer lege artis durchgeführten randomisierten kontrollierten klinischen Studie.

Evidenzgrad B: basierend auf lege artis durchgeführten nicht randomisierten klinischen Studien.

Evidenzgrad C: basierend auf Meinungen und Erfahrungen von ExpertInnen und ExpertInnen-Komitees, ohne dem Vorhandensein von geeigneten anwendbaren Studien.

Die Stent-PTA wird in letzter Zeit immer öfter als echte Alternative zur etablierten CEA ins Spiel gebracht. Die Vorteile der Stent-PTA ergeben sich aus der nur milden Sedierung, der geringeren Invasivität, dem fehlenden Risiko für Hirnnervenverletzungen und den geringeren kardiovaskulären Komplikationen. Der Stellenwert dieser Methode ist jedoch noch nicht endgültig gesichert und wird gerade aktuell in mehreren randomisierten klinischen Multicenter-Studien untersucht. Die bisherigen Studien waren von der Industrie gesponsert oder wiesen andere methodische Schwächen auf. Dennoch konnte für PatientInnen, die ein hohes perioperatives Risiko haben, eine mögliche Primärindikation für die Stent-PTA gefunden werden. Weitere Einsatzmöglichkeiten der Stent-PTA umfassen derzeit auch Re-Stenosen nach einer CEA und Revaskularisierungen der ACI bei PatientInnen mit bevorstehenden offenen Herzoperationen. Die European Society for Vascular Surgery sieht in ihren aktuellen Guidelines bei kontralateralen Rekurrensparesen, stattgehabten Neck-Dissections, sowie operativ schlecht zugänglichen hohen ACI-Stenosen weitere mögliche Indikationsfelder für die Stent-PTA.^{8,22,75}

Ein Algorithmus zur Therapie und Diagnostik soll dieses Kapitel in einer übersichtlichen Zusammenschau abschließen (**Abbildung 12**).

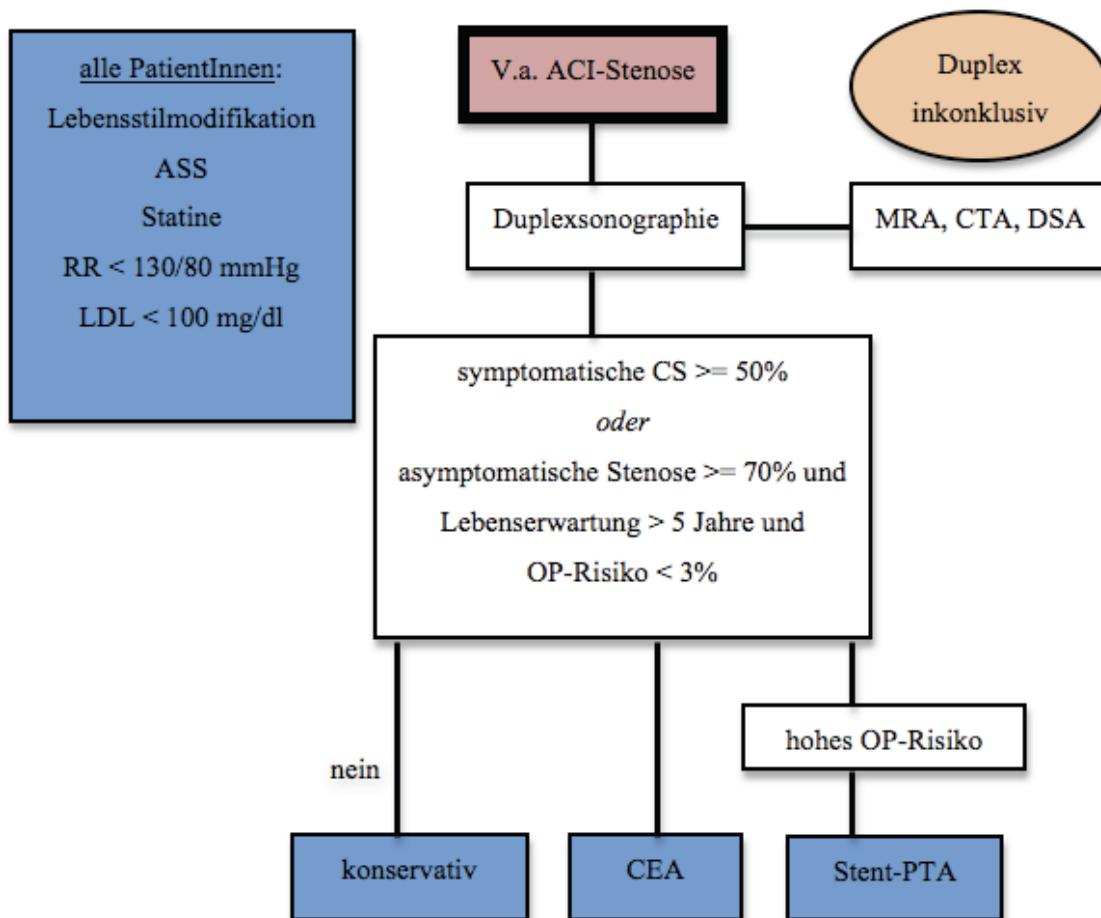


Abbildung 12: Algorithmus zum Management von CS^{8,22}

2.2.5 Hypoperfusion, kognitive Beeinträchtigung und Atrophie

Stenosen der extrakraniellen zuführenden Hirnarterien führen über zwei verschiedene Mechanismen zu Gehirnfarkten:

- atheroembolisch
- hämodynamisch.

Neben dem Herz als Emboliequelle, stellt eine arterio-arterielle Embolie aus thrombotisch gelösten Plaques der extrakraniellen Gefäße mit nachfolgendem Verschluss einer Hirnarterie die häufigste Ursache für einen Schlaganfall dar. Hämodynamisch verursachte Gehirnfarkte entstehen bei signifikanter Minderung des zerebralen Perfusionsdruckes in den nichtkollateralisierten „letzten Wiesen“ der Gefäßperipherie (Endstrominfarkte) oder in Grenzbereichen zwischen den Versorgungsgebieten zweier Hirnarterien (Grenzzonen- oder Wasserscheideninfarkte). In der Regel werden durch Stenosen bedingte Minderdurchblutungen über die besonders günstig angelegte Kollateralisierung der Gehirnarterien und die Mechanismen der zerebralen Autoregulation kompensiert und nicht hämodynamisch, im Sinne von Gehirnfarkten, wirksam. Dieser Zustand ändert sich jedoch, wenn mehrere extrakranielle Hirnarterien kritisch eingeengt sind, eine systemische Hypotension vorhanden ist oder die zerebrale Autoregulation etwa bei chronisch arterieller Hypertonie hochgradig eingeschränkt ist.⁵⁸

Doch welche Folgen haben höhergradige Stenosen der großen hirnversorgenden Arterien, die vorerst ohne begleitende ipsilaterale neurologische Symptomatik im Sinne von Schlaganfällen oder transienten ischämischen Attacken auftreten?

Diese Frage lässt sich zum Einen damit beantworten, dass CS als genereller Marker einer systemischen Atherosklerose angesehen werden können und solche PatientInnen ein erhöhtes Gesamtrisiko haben an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. Diese Erkenntnis wurde erst kürzlich in einer im Jahr 2009 erschienenen REACH-Substudie eindrucksvoll belegt. In dieser Studie mit insgesamt 33 493 TeilnehmerInnen wurden PatientInnen mit asymptomatischen Carotisstenosen (ACAS) über 70% in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr prospektiv einer Vergleichsgruppe ohne CS gegenüber gestellt. Die Ein-Jahres-Raten hinsichtlich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse waren dabei in der ACAS-Gruppe signifikant höher. So konnte beispielsweise in der zusammengesetzten Analyse der

Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall gezeigt werden, dass PatientInnen mit asymptomatischen hochgradigen Stenosen mit 6,03% verglichen mit 4,29% in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) nach einem Jahr ein deutlich höheres Risiko aufwiesen.⁸³

Neben dem Risiko für die Entstehung von Gehirnfarkten haben zahlreiche große Studien symptomatische wie auch asymptomatische CS mit schlechteren neuropsychologischen Testergebnissen und kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht. Verschiedenste Domänen kognitiver Funktionen wurden dabei als beeinträchtigt identifiziert. Zumeist scheinen frontale exekutive Funktionen, die Aufmerksamkeit, die Psychomotorik und die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung betroffen zu sein.^{9,10,84,85}

Während ischämische oder seltener hämorrhagische Schlaganfälle anerkannte Ursachen von kognitiven Defiziten und vaskulären Demenzen darstellen, sind die genauen Mechanismen, wie asymptomatische CS zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können jedoch noch nicht hinreichend verstanden.⁸⁶ Mögliche Erklärungsansätze für die Pathogenese inkludieren hämodynamische Ursachen, chronisch zerebrale Hypoperfusion und mikroangiopathische Veränderungen mit mikrozirkulatorischen Störungen, ebenso wie strukturelle oder atrophische Prozesse.^{9,12,54,84,85}

Es gibt Hinweise, dass CS unabhängig von begleitenden atrophischen oder strukturellen Gehirnläsionen zu kognitiven Einbußen führen können. In der Tromsø-Studie konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit asymptomatischen CS ohne begleitende vaskuläre Gehirnläsionen (lakunäre Infarkte, WML) in der zerebralen Magnetresonanztomographie signifikant niedrigere neuropsychologische Testergebnisse erzielten als die Kontrollgruppe ohne Stenosen der ACI.⁹

Ähnliche Studienergebnisse berichten zwei weitere Arbeiten, die kognitive Beeinträchtigungen bei ACAS ebenfalls unabhängig von ischämischen Gehirnläsionen nachweisen konnten.^{84,85} Die Autoren dieser Studien machen eine chronische Gewebhypoperfusion dafür verantwortlich, die nicht ausreicht um sichtbare strukturelle Veränderungen hervorzurufen, jedoch auf funktionellem Wege kognitive Prozesse zu stören im Stande ist.^{9,84,85}

Andererseits gibt es wissenschaftliche Erkenntnisse, die ACAS, zerebrale Minderperfusion und einen reduzierten CBF mit subklinischen strukturellen Läsionen in der zerebralen MRT (wie etwa WML oder lakunären Infarkten) und Gehirnatrophie assoziieren konnten. In der

Cardiovascular Health Study wurden WML und atrophische Veränderungen in Form von Erweiterungen der inneren und äußeren Liquorräume, hervorgerufen durch den Verlust von Gehirnparenchym, mit dem Stenosegrad der ACI in Verbindung gebracht.¹⁵

In einer japanischen Studie, durchgeführt an 142 älteren PatientInnen ohne neurologische Erkrankungen, wurden CS ebenso mit einer erhöhten Rate an Gehirnatrophie in Zusammenhang gebracht. Die Autoren dieser Studie erklären sich diese Veränderungen mit einem chronisch reduzierten zerebralen Blutfluss durch die atherosklerotisch eingengten Carotiden und die damit verbundene Unfähigkeit den metabolischen Grundbedarf des alternden Gehirns langfristig zu gewährleisten.¹²

Auf die Zusammenhänge der chronisch zerebralen Hypoperfusion und der frühen Alzheimer-Pathogenese wurde schon zuvor in einem Kapitel mit der CATCH-Theorie von de la Torre eingegangen. Diese Theorie geht ebenso davon aus, dass eine chronische Hypoperfusion langfristig zu einem verminderten Sauerstoff- und Glukoseangebot für Gehirnzellen führt und sich dadurch zerebrale Energiekrisen und reaktive Sauerstoffverbindungen entwickeln. Diese Mechanismen führen wiederum zu molekularen und zytopathologischen Veränderungen und schließlich zum Untergang von Gehirnzellen.⁷

Auch in der Rotterdam Scan Study konnte bei knapp 900 StudienteilnehmerInnen mit einem reduzierten CBF eine Verminderung kognitiver Funktionen nachgewiesen werden. Diese Assoziation verschwand jedoch, nachdem die zerebralen Perfusionsverhältnisse nicht mehr absolut, sondern relativ auf das Gehirnvolumen bezogen wurden. Es konnte somit in dieser Studie gezeigt werden, dass kognitive Beeinträchtigungen bei zerebraler Hypoperfusion möglicherweise vom Gehirnvolumen abhängig sind. Fraglich bleibt jedoch der kausale Zusammenhang, ob eine zerebrale Hypoperfusion zu atrophischen Veränderungen führt oder ob umgekehrt das atrophische Gehirn durch einen verminderten metabolischen Bedarf den CBF negativ beeinflusst.¹⁰

Die Einflüsse des reduzierten CBF auf die Entwicklung von Läsionen der weißen Hirnsubstanz (WML) und die Assoziation mit der subkortikalen Form der vaskulären Demenz wurden in dieser Arbeit schon illustriert. In der SMART-MR-Studie zeigte sich ein reduzierter zerebraler Blutfluss mit einer höheren Rate an subkortikaler Gehirnatrophie vergesellschaftet, aber nur in Verbindung mit mittel- bis hochgradigen WML, welche somit ebenfalls am komplexen Geschehen der zerebralen Hypoperfusion und den damit assoziierten atrophischen Veränderungen ursächlich beteiligt sein könnten.¹⁶

Zahlreiche weitere Studien konnten eine Assoziation zwischen Gehirnatrophie und WML nachweisen. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von Appelman et al hat sich zum Ziel

gesetzt die Zusammenhänge zwischen WML und Gehirnatrophie zu untersuchen. Der systematische Review inkludierte 48 verschiedene Studien, von welchen 37 eine statistisch signifikante Relation zwischen WML und Gehirnatrophie zeigen konnten. Es ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar ob WML Auswirkungen auf das zerebrale Volumen haben oder ob beide Erscheinungen lediglich die gleichen vaskulären Risikofaktoren aufweisen und somit Komorbiditäten darstellen.¹¹

Zum besseren Verständnis der chronisch zerebralen Hypoperfusion und deren Auswirkungen auf das Gehirn könnten tierexperimentelle Untersuchungen beitragen. Die Problematik in der Forschung an menschlichen Gehirnen liegt darin, dass häufig verschiedene begleitende Faktoren wie subtile neurodegenerative Prozesse, das Altern, stille embolische Mikroinfarkte oder episodische Hypotensionen konkomitant auftreten, die Studienergebnisse konfundieren und somit die Beantwortung kausaler Zusammenhänge schwierig erscheinen lassen. Mit experimentellen Studien an Tieren scheint es möglich zu sein pure/reine Modelle von Stenosen bis hin zu Verschlüssen der Carotiden mit begleitender moderater zerebraler Minderperfusion zu entwickeln und deren Auswirkung auf die Kognition und die zerebralen Strukturen zu untersuchen. Primaten würden hierbei aufgrund ihrer dem Menschen sehr ähnlichen vaskulären und zerebralen Architektur wohl die authentischsten Modelle darstellen. Trotzdem stammen die meisten Erkenntnisse aus Experimenten mit Mäusen, die besser verfügbar sind und ethisch eine höhere Akzeptanz gewährleisten.⁵⁴

In einer neuropathologischen Studie an mongolischen Rennmäusen wurden artifiziell mit Hilfe von Clips zeitlich versetzt beide Carotisgefäße operativ eingeengt (jedoch nicht verschlossen) und mit einer Kontrollgruppe von scheinoperierten Mäusen verglichen. Nach 12 Wochen wurden die Rennmäuse getötet und einer neuropathologischen Exploration unterzogen. Dabei zeigten die Gehirne der Stenosegruppe, die einer chronischen Hypoperfusion ausgesetzt waren, eine kortikale Atrophie, ausgeweitete Ventrikel und eine Rarefizierung der weißen Gehirns substanz.¹⁷

Weitere Modelle von bilateralen Stenosen bei Mäusen und Ratten konnten diese Ergebnisse in ähnlicher Form bestätigen und ebenfalls durch eine chronische Hypoperfusion Läsionen von subkortikalen Strukturen induzieren.^{18,19,20}

Es existiert in der Literatur lediglich ein einziges Mausmodell, welches die Auswirkungen von unilateralen Okklusionen der Arteria carotis untersucht hat. In diesem Experiment wurde erwachsenen Mäusen nur die rechte ACC operativ ligiert. Der mittels Laser-Doppler-

Flowmetrie gemessene CBF war dabei nur in der rechten, ipsilateral der Stenose gelegenen Gehirnhemisphäre signifikant niedriger. Die einseitige chronisch milde Hypoperfusion führte in dieser Studie zu ebenso lediglich ipsilateral nachgewiesenen verspätet aufgetretenen Läsionen und Rarefizierungen der weißen Gehirnschubstanz im Corpus callosum. Als Kontrollen dienten neben den kontralateralen Hemisphären weiters noch scheinoperierte Mäuse in einer eigenen Kontrollgruppe.¹⁴

All diese Forschungserkenntnisse aus tierexperimentellen und bildgebenden Studien geben Hinweise darauf, dass asymptotische CS über verschiedenste Mechanismen, etwa durch eine chronisch zerebrale Hypoperfusion an vielfältigen und komplexen bisher noch nicht hinreichend verstandenen pathologischen Prozessen am Gehirn beteiligt sein könnten. Mit den angeführten tierexperimentellen Beiträgen ist es zwar gelungen adäquate Modelle von chronisch moderater zerebraler Hypoperfusion, ohne begleitende beeinflussende vaskuläre Faktoren, zu entwickeln und deren Zusammenhang mit WML und subkortikalen vaskulären Demenzen zu identifizieren. Differenzierte und quantitative Messungen von Gehirnvolumina wurden jedoch in keiner der angeführten tierexperimentellen Studien durchgeführt.

Zunehmende Erkenntnisse der letzten Jahre geben jedoch Anhalt dafür, dass Erkrankungen, welche primär die weiße Gehirnschubstanz betreffen, stärker über atrophische Gehirnveränderungen mit kognitiven Einbußen und Demenzen assoziiert sind als über die Läsionslast der typischen WML. Viele Experten empfehlen daher weiterführende Studien mit zuverlässigen quantitativen Analysen von WML und Gehirnvolumina, um diese Forschungsfrage besser verstehen zu können.^{11,38,87}

Die **Tabelle 8** fasst noch einmal die in diesem Kapitel beschriebenen Zusammenhänge zwischen CS, zerebraler Minderperfusion und nachfolgenden kognitiven Beeinträchtigungen und zerebraler Atrophie zusammen.

Das nachfolgende Kapitel soll einen kurzen Überblick geben, wie es möglich ist atrophische Veränderungen am Gehirn zu detektieren und in weiterer Folge zuverlässig quantitativ zu messen.

Carotisstenosen, kognitive Beeinträchtigungen und strukturell-atrophe Veränderungen

Arbeit	Zusammenhänge	Erklärungen
Silvestrini et al, 2009 ⁸⁴	Direkter Zusammenhang zwischen ACAS und kognitiven Defiziten	Hämodynamische Alterationen → ipsilaterale Beeinträchtigung kognitiver Prozesse auf funktioneller Basis
Kim et al, 2007 ⁸⁵	Unilaterale hochgradige CS → frontale exekutive Störungen	CS als Marker einer intrazerebralen Atherosklerose mit Mikrozirkulationsstörungen und Hypoperfusion
Mathiesen et al, 2004 ⁹	ACAS unabhängig von stillen MRT-Läsionen → reduzierte neuropsychologische Testleistung	Keine direkten hämodynamischen Auswirkungen. CS als Marker einer generalisierten und intrazerebralen Atherosklerose
Manolio et al, 1999 ¹⁵	Grad der CS assoziiert mit atrophischen Veränderungen (ventrikuläre und sulcale Erweiterungen) und WML	CS als Marker einer systemischen Atherosklerose
Kin et al, 2007 ¹²	Plaque Score bei ACAS → unabhängiger Risikofaktor von Gehirnatrophie	CS → reduzierter CBF → metabolischer Grundbedarf kann nicht mehr gedeckt werden → Atrophie
de la Torre et al, 2008 ⁷	Chronisch zerebrale Hypoperfusion (etwa bei CS) → CATCH → zerebrale Energiekrise → Neurodegeneration	AD als zerebrovaskuläre Erkrankung mit neurodegenerativen Konsequenzen
Appelman et al, 2008 ¹⁶	Reduzierter CBF → subkortikale Gehirnatrophie	Konfluierende WML → atrophische Veränderungen
Kudo et al, 1993 ¹⁷	Bilaterale artifizielle CS bei Mäusen → Dilatation Ventrikel, kortikale Atrophie, Rarefizierung der weißen Substanz	Chronische Hypoperfusion → Veränderungen im Zytoskelett von Dendriten, Axonen und Gliazellen → Untergang von Neuronen

Yoshizaki et al, 2007 ¹⁴	Unilateraler artifizierlicher Verschluss der ACC bei Mäusen → ipsilat. subkortikale Atrophie	Reduzierter CBF nur ipsilateral (direkter Effekt) → strukturelle Schäden der weißen Substanz und Aktivierung von inflammatorischen Prozessen
--	--	--

Tabelle 8: bekannte Zusammenhänge aus der Literatur

CS = Carotisstenose

ACAS = asymptomatische Carotisstenose

CBF = Cerebral Blood Flow (zerebraler Blutfluss)

AD = Alzheimer Demenz

CATCH = Critically Attained Threshold of Cerebral Hypoperfusion („kritische Schwelle der zerebralen Hypoperfusion“)

WML = White matter lesions

ACC = Arteria carotis communis

2.3 Messung zerebraler Volumina mittels moderner Bildgebung

Die bildgebende Methode der Wahl in der Diagnostik von dementiellen Erkrankungen ist die zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT). Sie gewährleistet die bestmögliche räumliche Auflösung und die detaillierteste Darstellung regionaler Atrophiemuster und zerebrovaskulärer Veränderungen am Gehirn.⁸⁸

Eine wesentliche Herausforderung für den Neuroradiologen ist dabei die Differenzierung zwischen normalen altersbedingten Erscheinungen und pathologischen dementiell-atrophischen Zustandsbildern. Das Gehirnvolumen nimmt mit zunehmendem Alter physiologischerweise durch fehlende Regeneration von Nervenzellen und Reduktion des Wassergehaltes ab. Wie bei allen Alterungsprozessen ist die Variationsbreite dafür sehr groß und der Untersucher ist neben der Einbeziehung seiner Erfahrung vor allem auch auf anamnestische und klinische PatientInnen-daten angewiesen.⁸⁹

Allgemeine Zeichen der Gehirnalterung in der zerebralen Bildgebung inkludieren:⁸⁹

- Erweiterung der äußeren Liquorräume (kortikale Atrophie)
- Erweiterung der inneren Liquorräume = Ventrikel (subkortikale Atrophie)
- Erweiterung der perivaskulären Räume (Virchow Robin Räume) und Fortsetzung des Subarachnoidalraumes entlang der penetrierenden Hirngefäße
- Parenchymatöse Alterungsprozesse in Form von punktförmigen Signalerhöhungen subkortikal und zentral im Marklager (WML)
- Eisenablagerungen in den Basalganglien.

Anhaltspunkte für einen pathologischen Abbau von Hirnparenchym sind:⁹⁰

- Diffuse, das Altersmaß überschreitende, atrophische Veränderungen
- Missverhältnis zwischen der Weite der inneren und äußeren Liquorräume (kortikal oder subkortikal betonte Gehirnatrophie)
- Stark fokal betonte Substanzdefekte
- Ausgeprägte Signalveränderungen in Form von großflächigen konfluierenden peri- oder paraventriculären WML

Neben der Detektion der oben genannten Auffälligkeiten existieren verschiedenste Methoden zur Einschätzung und Messung von atrophischen und strukturellen Veränderungen im Zerebrum. Diese reichen von einfachen visuellen Rating Skalen, manuellem Einzeichnen ausgewählter relevanter Gehirnregionen und nachfolgender Volumetrie bis hin zu neuen zuverlässigen automatisierten quantitativ volumetrischen Ansätzen.⁹¹

Visuelle Rating Skalen gewährleisten schnelle standardisierte semiquantitative Informationen und werden schon seit vielen Jahren in der neurologischen Forschung eingesetzt. Diese von Experten festgelegten Beurteilungsskalen dienen als Maßstab für die Einschätzung bestimmter Alterationen wie WML oder atrophischen Prozessen in Form von sulcalen oder ventrikulären Erweiterungen in der zerebralen Bildgebung. Sie haben jedoch die Nachteile der fehlenden Objektivität, der damit verbundenen Untersucherabhängigkeit und der fehlenden Reproduzierbarkeit. Zudem erfordert die Beurteilung von zerebralen Veränderungen anhand von visuellen Rating Skalen die Verfügbarkeit von erfahrenen, in der jeweiligen Methode trainierten UntersucherInnen.^{44,92,93}

Semiautomatische Methoden stellen eine Weiterentwicklung der manuellen Segmentierung von Läsionen oder Gehirnstrukturen in axialen Schichtbildern dar. Mithilfe sogenannter Edge Voxel-Algorithmen ist es möglich bestimmte benachbarte Bildpunkte anhand ihrer Helligkeit zu unterscheiden und somit Grenzen zwischen verschiedenen Gehirnstrukturen festzulegen. Der Untersucher markiert dabei per Mausklick eine bestimmte Struktur oder Läsion. Die Begrenzung dieser Läsion vom umliegenden Gewebe wird dann automatisch von der Software definiert. In einem weiteren Schritt wird die Fläche der somit umrandeten Areale berechnet und mittels Multiplikation mit dem Schichtabstand und der Schichtdicke ein Volumen estimiert. Diese Verfahren erfordern aber klar ersichtliche Läsionen in der Bildgebung oder eine genaue Kenntnis über die Lokalisation eines pathologischen Geschehens, was jedoch beides nicht immer der Fall ist. Weitere Limitationen umfassen wiederum die subjektiven Einschätzungen der AnwenderInnen und die damit assoziierte mangelnde Vergleichbarkeit. Zudem sind diese Messmethoden in großen Untersuchungsserien als sehr zeitaufwendig einzustufen.^{91,92}

Durch aktuelle technische Fortschritte in den letzten Jahren ist es möglich geworden diverse voll automatisierte Messmethoden zur zuverlässigen, präzisen und reproduzierbaren Quantifizierung zerebraler Volumina zu entwickeln. Die Messung von atrophischen

Veränderungen ist mit Hilfe solcher Ansätze schon bei neurodegenerativen Erkrankungen (wie dem Morbus Alzheimer), subkortikalen vaskulären Demenzen und auch für die Multiple Sklerose erfolgreich in Studien angewendet worden.^{21,38}

Für die Analyse der Gehirnvolumina werden MRT-Bilder in axialen Schichten herangezogen und mit Hilfe von automatisierten Algorithmen quantifiziert. Es kann dabei das gesamte Gehirnvolumen oder nur ein bestimmtes Teilvolumen, wie etwa die graue oder weiße Substanz, ermittelt werden. Dies gelingt indem solche „Regions of Interest“ (ROI; „Bereiche von Interesse“) von den restlichen anatomischen Strukturen, die nicht zum Gehirngewebe gehören oder keine Bedeutung für die Analyse haben, vollautomatisch von der Software extrahiert werden. Typischerweise handelt es sich hierbei um die Bulbi, die Nervi optici, den Gehirnstamm, den Skalp und den Liquor cerebrospinalis.^{21,91}

Unter den verschiedenen verfügbaren Softwarepaketen und Techniken sind von der FMRIB (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain) Analysis Group der Universität Oxford (UK) zwei frei erhältliche Verfahren für unterschiedliche Forschungszwecke entwickelt worden. Das Programm SIENA (Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy) ist für longitudinale Analysen, also für die Untersuchung von atrophischen Veränderungen im zeitlichen Verlauf, konzipiert worden. Longitudinale Methoden vermessen dabei in der Regel Bilddaten von zwei verschiedenen Zeitpunkten und identifizieren Regionen, die sich in Folge verändert haben. Mit der Weiterentwicklung dieser Software ist es der Forschungsgruppe aus Oxford mit SIENAX (Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy for cross-sectional measurement) gelungen auch eine Methode für Querschnittsanalysen von Gehirnvolumina zu entwickeln. Um unterschiedliche Kopfgrößen in der Bevölkerung zu berücksichtigen, verwenden Querschnittsmethoden relative Gehirnvolumina indem sie für gewöhnlich das Gehirngewebe (graue und weiße Substanz) auf einen Normalisierungsfaktor, entweder das Volumen des Gehirngewebes inklusive dem Volumen der Ventrikel oder das gesamte intrakranielle Volumen beziehen. Die Methoden der FMRIB Group werden als sehr zuverlässig eingeschätzt. Die Fehleranfälligkeit für Ermittlung exakter Volumina wird für SIENA mit 0,15% und für SIENAX mit 0,5-1% angegeben.²¹

In der nachfolgenden Beschreibung dieser Methodik (**Kapitel 3.4**) wird noch detaillierter auf technische Prinzipien der automatisierten quantitativen Volumetrie und die Funktionsweise von SIENAX eingegangen.

2.4 Zielsetzung und Hypothese

Basierend auf bereits vorgestellten wissenschaftlichen Beobachtungen, die Carotisstenosen und zerebrale Minderdurchblutung sowohl in tierexperimentellen Modellen als auch in der bildgebenden neurologischen Forschung mit einer Gehirnatrophie in Verbindung gebracht haben, hat sich diese Arbeit das Ziel gesetzt, einen Beitrag zum besseren Verständnis der noch nicht hinreichend begriffenen Mechanismen der vaskulären Atrophie zu leisten.

Die Hypothese dieser Arbeit beinhaltet die Vorstellung, dass einseitige hochgradige Stenosen der ACI, unabhängig von zerebralen Makroinfarkten, über eine chronische Hypoperfusion zu einem fortschreitenden Untergang von nachgeschaltetem Gehirngewebe und damit einhergehender Hemiatrophie der betroffenen Seite führen.

Diese Annahmen sollen mit Hilfe der Modifikation einer bereits etablierten Methode quantitativ volumetrisch überprüft werden. Dafür wird das Softwarepaket SIENAX derart umprogrammiert, dass eine seitengetrennte quantitative Beurteilung der beiden Gehirnhemisphären ermöglicht wird.

Zusätzlich werden die vorliegenden MRT-Sequenzen nach einer standardisierten visuellen Rating Skala hinsichtlich des Vorhandenseins von WML beurteilt und diese anschließend mit einer semiautomatischen Methode ebenfalls hemisphäriell getrennt volumetriert.

3 Methodik

3.1 PatientInnen-Selektion

In dieser Studie wurde retrospektiv mit Hilfe des Institutes für medizinische Informatik (IMI) der Medizinischen Universität Graz (MUG) nach PatientInnen mit unilateralen hochgradigen (70-99% nach NASCET) Stenosen der extrakraniellen Arteria carotis interna gesucht. Als Suchorte dienten am LKH Universitätsklinikum Graz Befunde der Magnetresonanztomographie (MRA) der klinischen Abteilung für Neuroradiologie (Universitätsklinik für Radiologie) und Befunde der Neurosonographie der Universitätsklinik für Neurologie. Folgende Suchkriterien wurden dabei an das IMI übermittelt:

Suche I: 1.1.2003-30.9.2008

Suchort: 1.5 Tesla MR Angiographie der extrakraniellen Gefäße (Neuroradiologie)

UND

Zuweisungsdiagnose: "Carotisstenose" oder "Carotis-Stenose" oder "ACI-Stenose" oder "ACI Stenose"

ODER

Befundtext: "Stenose" UND "mittelgradig" oder "hochgradig" UND "ACI" oder "A. carotis interna" oder "Arteria carotis interna"

Suche II: 14.12.2004-9.10.2008

Suchort: Neurosonographie (Univ. Klinik für Neurologie)

NK-Sono-Dokument: ACI-Stenose ($\geq 70\%$) und zusätzliches Vorliegen einer MR-Schädel Untersuchung

Für beide Suchorte wurde als weiteres Kriterium das Vorhandensein einer kraniellen Magnetresonanztomographie (cMRT) festgelegt und in die Suche integriert. Das IMI stellte die Ergebnisse in Form von Microsoft Excel-Sheets zur Verfügung und lieferte insgesamt 1313 Untersuchungsbefunde (MRA: 1137, Sonographie: 176). Nach Durchsicht dieser Befunde und Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe **Kapitel 3.2**) konnten zunächst 492 PatientInnen (MRA: 424, Sonographie: 68) identifiziert werden.

In einem weiteren Schritt wurden die mittels MRA eingeschlossenen 424 PatientInnen auf Zuweisungen der Universitätsklinik für Neurologie beschränkt, um in weiterer Folge klinische Daten der PatientInnen erheben zu können. Schließlich war es nach Durchsicht der jeweiligen MRA- oder Sonographiebefunde und der dazugehörigen cMRT-Befunde möglich 201 PatientInnen (MRA: 133, Sonographie: 68) primär einzuschließen.

Die cMRT-Bilder wurden in Form von T2-gewichteten Sequenzen aus dem Archiv der Universitätsklinik für Radiologie digital auf einen Server, zur Durchsicht und weiteren Bearbeitung mit dem Programm Xexplorer, eingespielt. Mit der Software Xexplorer konnten die Datensätze in ein entsprechendes Analyseformat konvertiert werden.

Die cMRT-Bilder dieser 201 PatientInnen wurden gemeinsam mit einem Experten (Priv. Doz. Enzinger) auf das Vorhandensein von Infarkten $> 1,5\text{cm}$ Durchmesser oder von anderwärtigen morphologisch-pathologischen Läsionen (wie etwa Tumoren) überprüft. Dabei wurden 101 PatientInnen ausgeschlossen (in überwiegender Mehrheit aufgrund von größeren Infarkten, die die Volumsmessungen verfälscht hätten), sodass eine Kohorte von 100 StudienteilnehmerInnen für die weiterführenden volumetrischen Analysen zur Verfügung stand.

Klinische Diagnosen der PatientInnen wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems MEDOCS (MEDical DOcumentation and Communications System) in den Kategorien „Historie / Befunde / Diagnosen“ erhoben. Dabei wurde neben möglichen Ausschlusskriterien vor allem nach vaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen gefahndet. Der Zeitraum für die Berücksichtigung der Diagnosen wurde aufgrund eines eventuellen Dokumentationsverzuges mit bis zu maximal 8 Wochen nach der stattgehabten cMRT-Untersuchung festgelegt. Dabei wurde bei einem Patienten die Diagnose „Carotidisdissektion“ entdeckt und dieser aufgrund der MR angiographisch falsch positiv klassifizierten CS aus der Studie ausgeschlossen.

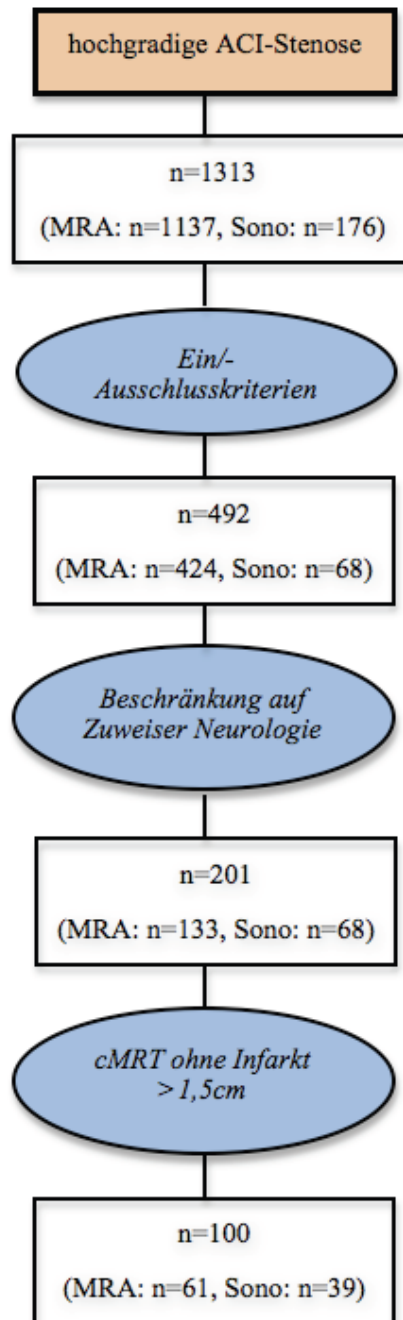


Abbildung 13: Übersicht der PatientInnenselektion

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie sind in **Tabelle 9** aufgelistet. Beidseitige hochgradige Stenosen und stattgehabte Interventionen der Arteria carotis, wie eine Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA) oder eine stentgestützte perkutane transluminale Angioplastie (Stent-PTA) wurden mit Hilfe der jeweiligen radiologischen oder sonographischen Befunde identifiziert und als Exklusionskriterien festgelegt. Um andere konfundierende Einflüsse auf das Gehirnvolumen zu minimieren, wurden des Weiteren PatientInnen mit anamnestisch bekannten neurodegenerativen Syndromen und chronischem Substanzmittelabusus oder auffälligen Befunden in der zerebralen Bildgebung ausgeschlossen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Hochgradige unilaterale ACI-Stenose • cMRT 1.5 Tesla verfügbar (T2 axial) • cMRT-Intervall zur MRA / Sonographie < 6 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale hochgradige Stenosen • St.p. CEA oder Stent-PTA • Supratentorielle Infarkte > 1,5cm • Anderwärtige pathologische morphologische Befunde (Tumor...) • Bekanntes / klinisch manifestes dementielles neurodegeneratives Syndrom (Mb. Alzheimer...) • Chron. Substanzmittelmissbrauch (Alkohol, Benzodiazepine...)

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien

3.3 Magnetresonanztomographie

Die zerebrale Magnetresonanztomographie wurde mit 1,5 Tesla Geräten (Siemens Symphony, Siemens Erlangen, Deutschland; Philipps Gyroscan NT und Gyroscan ACS, Philipps Eindhoven, Niederlande) an der klinischen Abteilung für Neuroradiologie durchgeführt. Die PatientInnen durchliefen dabei ein standardisiertes MRT-Protokoll der Klinik, wie es bei Verdacht auf ein zerebrovaskuläres Geschehen eingesetzt wird. Dieses Protokoll besteht aus einer axialen T2-Spin-Echo-Sequenz (TR/TE 2700/120ms), einer axialen FLAIR-Sequenz (TR/TE/TI 6000/130/1900ms), einer sagittalen T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenz (TR/TE 612/13ms) und einer diffusionsgewichteten single shot EPI (echo planar imaging) Sequenz.

3.4 Analyse des Gehirnvolumens

Zur Quantifizierung der Gehirnvolumina wurde das Softwarepaket SIENAX²¹ (Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy for cross-sectional measurement) verwendet. Dafür wurden T2-gewichtete MRT-Scans in axialer Schichtführung herangezogen. Diese wurden zuvor mit der Software Xexplorer in ein entsprechendes Analyseformat konvertiert. SIENAX ist ein Programm der FMRIB (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain) Analysis Group der Universität Oxford (UK) und unter der Url: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/> frei erhältlich. Als eine Weiterentwicklung von SIENA (Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy) ist SIENAX für die Querschnittsanalyse konzipiert worden und schon erfolgreich zur automatisierten Berechnung von Gehirnvolumina mittels T2-gewichteten axialen MRT-Scans verwendet worden.⁵⁰ Die Fehleranfälligkeit für die Ermittlung exakter Volumina wird für die SIENAX-Methode mit 0,5-1% angegeben.²¹

In einem ersten Schritt führt SIENAX mit Hilfe des Tools BET (Brain Extraction Tool) eine Segmentierung durch, trennt dabei das Gehirngewebe von anderen Strukturen und schätzt anschließend die äußere Schädeloberfläche. Die damit generierten getrennten Abbilder vom Gehirn und der äußeren Schädelkontur werden nun paarweise mit räumlich standardisierten Gehirn- und Schädelaufnahmen in Übereinstimmung gebracht (Bildregistrierung). Diese Standardvorlagen entstammen einem aus 152 MRT-Scans von gesunden PatientInnen gemittelten Datensatz (MNI152), der in einem anatomischen Standardraum (Talarach space) ermittelt worden ist. Mithilfe dieses Registrierungsprozesses wird das Gehirnvolumen auf die Schädelgröße bezogen normalisiert. Die enge Beziehung zwischen normalem Schädel- und Gehirnwachstum macht die im Erwachsenenalter beständige Schädelgröße zu einem

zuverlässigen Normalisierungsfaktor. Dadurch wird also ein relatives Gehirnvolumen ermittelt, welches Variationen von Kopfgrößen berücksichtigt und die Sensitivität der Querschnittsanalyse erhöht. Als nächstes wird eine Standardmaske verwendet, welche den Hirnstamm abschneidet und gewährleistet, dass bestimmte Strukturen, wie die Augen und die Nervi optici, nicht in die Berechnung der Gehirnvolumina miteinbezogen werden. Im letzten Schritt wird das Gehirngewebe in unterschiedliche Kompartimente aufgeteilt und einzelne Volumina der grauen Substanz, der weißen Substanz, der Ventrikel und des gesamten Gehirnvolumens werden berechnet. Dieser Segmentierungsvorgang basiert auf der Klassifikation der einzelnen Voxel verschiedener Gewebearten und der Trennung dieser nach deren Intensität. Der FMRIB-Gruppe ist es mit dem Verfahren FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) gelungen Segmentierungsprobleme, in Form von Bildrauschen oder Bias-Feldern (d. h. Inhomogenitäten im Radiofrequenzfeld verursachen Intensitätsschwankungen) zu minimieren.²¹

Die **Abbildung 14** gibt einen Überblick über die gesamte Methodik von SIENAX. Für nähere technische und methodische Details sei an dieser Stelle auf die Homepage der FMRIB Analysis Group verwiesen.

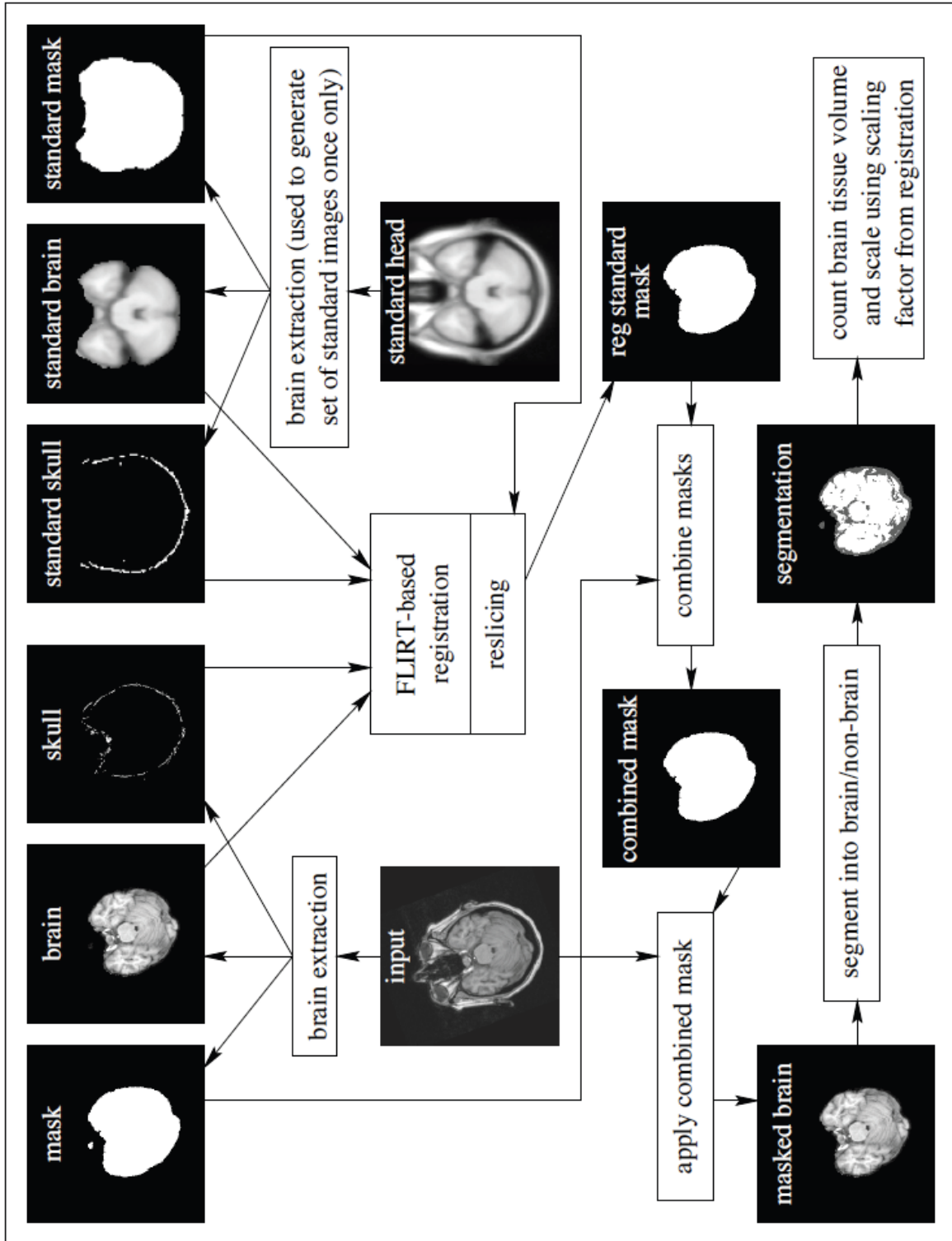


Abbildung 14: Überblick über die Methodik von SIENAX²¹

3.4.1 Modifikationen der SIENAX-Methode

Für diese Arbeit wurden mit Hilfe eines technischen Experten (Doz. Ropele) mehrere Modifikationen und Optimierungsvorgänge von SIENAX durchgeführt:

- Hemisphärentrennung
- Konversion in isotrope Bilder
- Reskalierung
- Modifikation der Schichtdicke
- Beschränkung auf die zentralen 9cm in der Z-Achse

Da sich die Kernhypothese dieses Projektes auf das eventuelle Vorhandensein von interhemisphärischen Volumensunterschieden bezog, war es notwendig beide Gehirnhälften gesondert voneinander beurteilen zu können. Dafür wurde die MNI152 Standard-Gehirnmaske entlang der Mittellinie getrennt und eine rechte und linke Gehirnmaske angefertigt (**Abbildung 15**).

Bei der Durchsicht der ersten SIENAX-Analysen fielen zum Teil fehlerhafte Registrierungen der MRT-Scans in die Standardgehirnmaske auf. Durch lineare Interpolation und Umwandlung der T2-Sequenzen in Bilder mit isotropen Voxel (d. h. Voxel, die in jeder Dimension gleich groß sind) und durch Reskalierung dieser auf eine Voxelgröße von 1mm konnte das Problem behoben und ein exakterer Registrierungsprozess gewährleistet werden (**Abbildung 16**).

Die Korrektheit der derart automatisch durchgeführten SIENAX-Analysen wurde gemeinsam mit einem technischen Experten (Doz. Ropele) visuell überprüft.

Durch eine weiterführende Modifikation der Schichtdicke der MRT-Scans konnten die Segmentierungsvorgänge weiter optimiert werden (**Abbildung 17**). Dafür wurden alle SIENAX-Ergebnisse einzeln durchgesehen und individuell angepasst.

Für die finale Berechnung der hemisphäriell getrennten Gehirnvolumina wurde die Standardmaske derart modifiziert, dass nur die zentralen 9cm in der kranio-kaudalen Achse berücksichtigt wurden. Dieser Schritt wurde gewählt, da nicht alle Scans das Kranium in Richtung Schädelkalotte vollständig abgebildet haben. Dadurch ergaben sich Segmentierungsprobleme in Form einer ungleichmäßigen Übersegmentierung in den

kranialsten Anteilen. Die Volumina wären auf diese Weise zum Teil überschätzt worden (siehe **Abbildung 18**).

Mit diesen beschriebenen Maßnahmen war es nun möglich automatisierte, reproduzierbare und exakte Gehirnvolumina von jeweils beiden Gehirnhälften gesondert zu berechnen. Die Ergebnisse der SIENAX-Analysen lieferten separate Volumswerte für die weiße Substanz, die graue Substanz, die Ventrikel und schlussendlich absolute und normalisierte Gehirnvolumina für die rechte und linke Gehirnhemisphäre in Form eines HTML-Dokuments.

Die **Abbildung 19** soll exemplarisch einen SIENAX-Abschlussreport zeigen und noch einmal zusammenfassend die wichtigsten methodischen Schritte erklären.

Alle Segmentierungsvorgänge und Ergebnisse wurden gemeinsam mit dem erwähnten technischen Experten visuell, ohne Kenntnis der stenotisch betroffenen Seite, überprüft.

Dabei wurden die Bilder von zwei PatientInnen als problematisch identifiziert und diese aufgrund mangelnder Bildqualität und Bewegungsartefakten aus der Studie ausgeschlossen.

Dies resultierte in einer finalen Kohorte von 97 PatientInnen (68 Männer und 29 Frauen) für die SIENAX-Analysen. Die demographischen und klinischen Details der Kohorte sind in **Tabelle 11** im Kapitel 4 (Ergebnisse) ersichtlich.

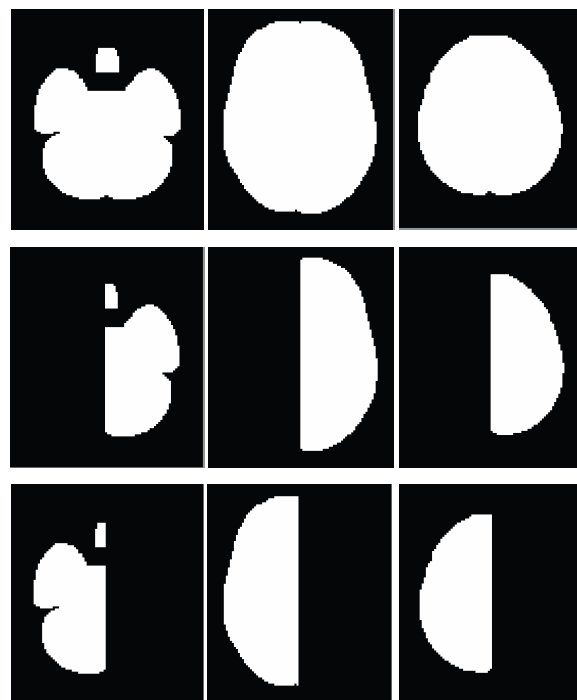
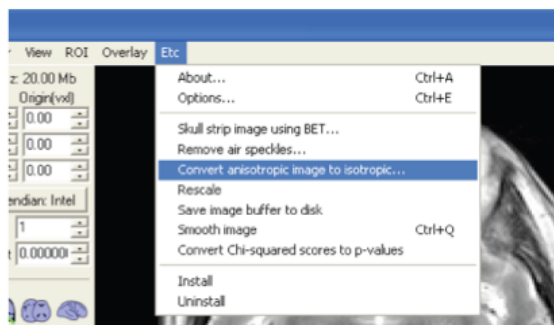
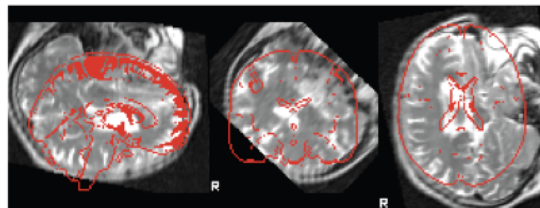


Abbildung 15: Hemisphärentrennung der Standardmaske

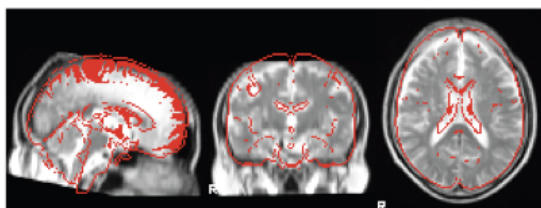
FLIRT standard space registration results



FLIRT standard space registration results



FLIRT standard space registration results



FLIRT standard space registration results

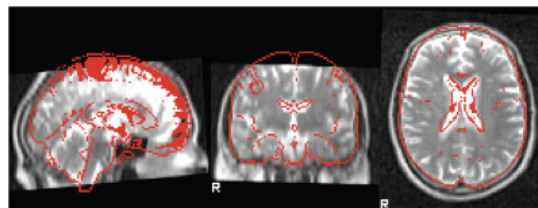
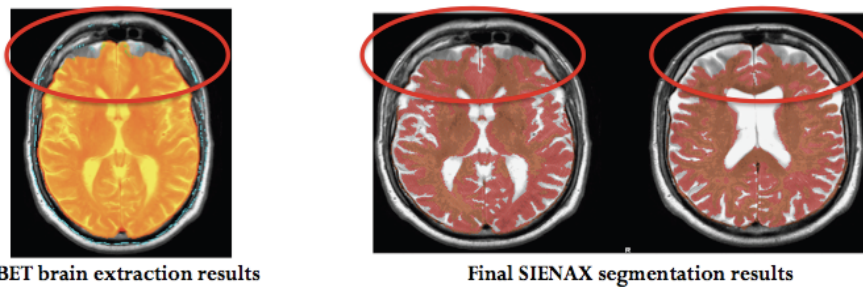


Abbildung 16: fehlerhafte (oben) und korrekte (unten) Bildregistrierung nach Umwandlung in isotrope Voxel



Modifikation der Schichtdicke

`-B -f 0.4`

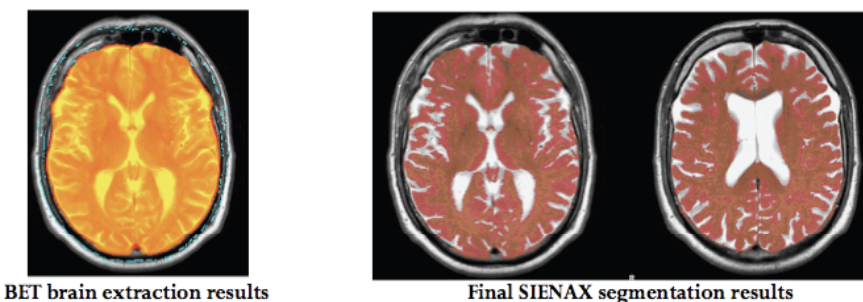


Abbildung 17: Optimierung der Segmentierung durch Modifikation der Schichtdicke

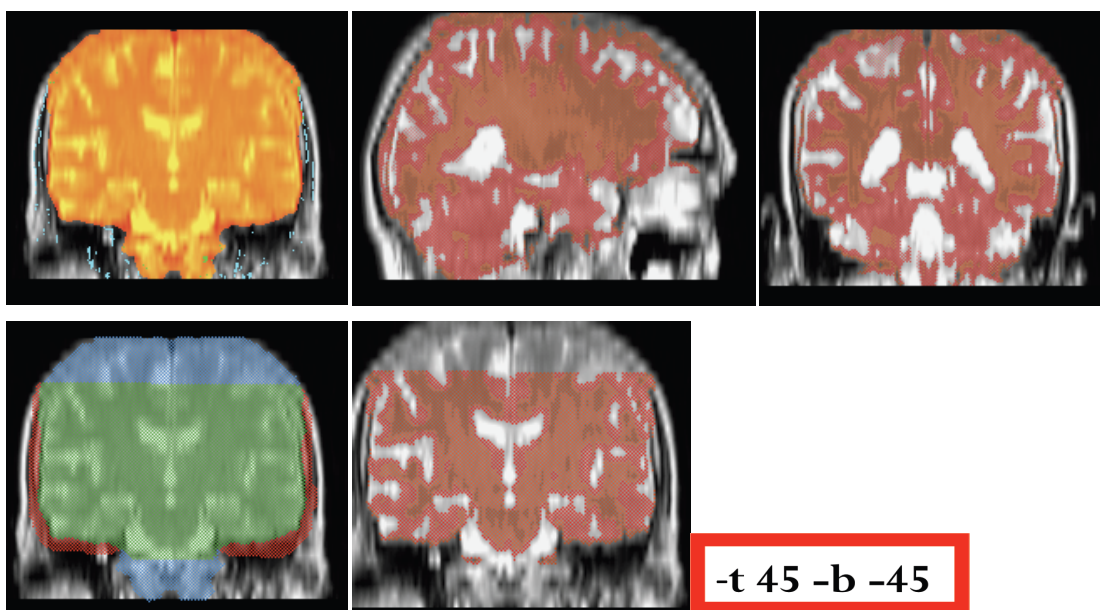
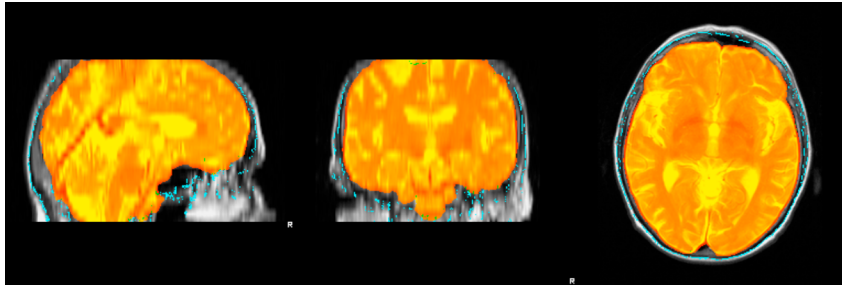
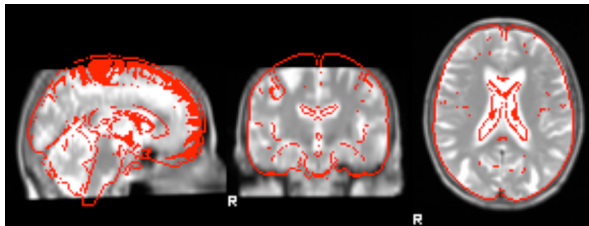


Abbildung 18: Übersegmentierung im Bereich der Schädelkalotte

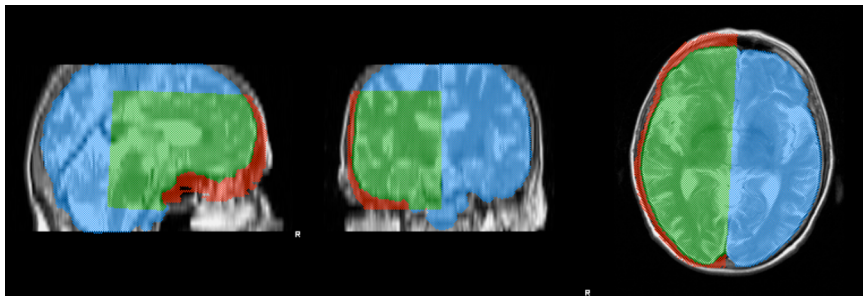
Die Funktion „-t 45 -b -45“ gibt dem Programm den Befehl vom Zentrum der kranio-kaudalen Achse 45mm nach oben und nach unten zu segmentieren, also nur die zentralen 9cm zu berücksichtigen.



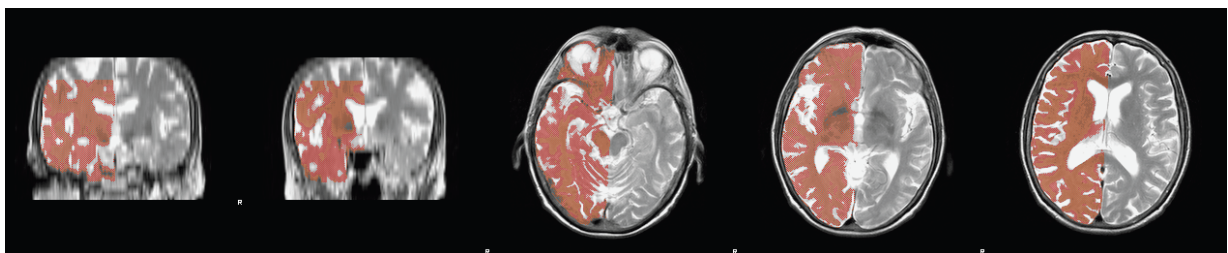
BET (Brain Extraction Tool): Trennung von Gehirn und Schädelknochen



FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool): Registrierungsprozess



Anwendung der Standardgehirnmasken: Rot zeigt die MNI152-Standardmaske für die zentralen 9cm der rechten Hemisphäre. Blau zeigt die mittels BET gewonnene Maske des gesamten Gehirns. Die Schnittfläche dieser beiden Masken (grün) wurde für Volumsanalyse herangezogen.



finale SIENAX-Segmentation

Estimated volumes:

tissue	volume	unnormalised-volume
GREY	199867.47	159705.87
WHITE	318252.71	254302.64
BRAIN	518120.18	414008.51

Ergebnisse der Volumsberechnungen für die rechte Hemisphäre dieser Patientin

Abbildung 19: finaler SIENAX-Analysebericht

Dieser SIENAX-Report zeigt die volumetrische Analyse der rechten Gehirnhälfte (rot). In den beiden unteren Schritten ist zudem ersichtlich, dass dafür nur die zentralen 9cm in der Z-Achse herangezogen wurden.

3.5 Beurteilung der White Matter Lesions und sulcalen Atrophie

Für die Bereitstellung von ausgedruckten axialen T2-Schichtbildern zur visuellen Beurteilung von WML wurden zuerst die vorhandenen MRT-Datensätze auf eine Sun Microsystems-Workstation eingespielt. In einem weiteren Schritt wurde eine Bildbearbeitung durchgeführt um möglichst hochwertige Printouts für das Rating der WML zu generieren. Die Printouts wurden anschließend einem Experten (Priv. Doz. Enzinger) vorgelegt und blind semiquantitativ nach der modifizierten Fazekas-Skala⁹⁴ geratet. Diese teilt WML nach ihrem Ausmaß in vier Schweregrade von 0 bis 3 in fehlend (Grad 0), punktförmig (Grad 1), beginnend konfluierend (Grad 2) und konfluierend (Grad 3) ein (siehe **Abbildung 20**).

In der **Tabelle 10** sind die Richtlinien für die Beurteilung der WML nach dieser Methode angeführt. Die Kriterien beziehen sich dabei auf die Durchmesser der jeweils ausgeprägtesten Läsionen, auch wenn diese nur in einem Schichtbild nachweisbar sind.

Graduierung	Ausmaß	Kriterien
Grad 0	fehlend	Keine WML nachweisbar
Grad 1 („geringgradig“)	punktförmig	Einzelne Läsionen < 10mm Gruppierte Läsionen < 20mm
Grad 2 („mittelgradig“)	beginnend konfluierend	Einzelne Läsionen zwischen 10 und 20mm Gruppierte Läsionen > 20mm Maximal „Verbindungsbrücken“ zwischen Einzelläsionen
Grad 3 („hochgradig“)	konfluierend	Einzelne Läsionen oder konfluierende Hyperintensitäten > 20mm

Tabelle 10: Richtlinien für das Rating von WML nach der modifizierten Fazekas-Skala⁹⁴

Da die automatisierte Gehirnvolumetrie mittels SIENAX nur für die zentralen 9cm in der Z-Achse vorgesehen wurde, ist vom selben Experten auch ein kortikales Rating zur Bestimmung einer etwaigen sulcalen Atrophie durchgeführt worden. Auch hierbei wurden die Hemisphären getrennt voneinander beurteilt und nach einer eventuellen Asymmetrie Ausschau gehalten.

Dieses validierte Schema (**Abbildung 21**) beurteilt die Weite der Gehirnfurchen anhand dreier aufeinanderfolgender Schichten oberhalb der Pars centralis der Seitenventrikel (= Cella media) von Grad 1 (normale Weite) bis Grad 8 (maximal ausgeprägte sulcale Atrophie).⁹⁵

3.6 Läsionsvolumetrie

Um den Beitrag von CS auf die Entwicklung von WML und deren Einfluss auf zerebrale Volumina zu untersuchen, wurde eine Volumetrie der WML durchgeführt.

Die vom Experten auf den T2-gewichteten Sequenzen identifizierten und auf den Printouts eingezeichneten WML wurden dafür als Vorlage herangezogen.

In einem weiteren Schritt wurden die Läsionen mittels einer hauseigenen selbstentwickelten Software für beide Hemisphären getrennt auf jedem Schichtbild als „Region of interest“ (ROI) markiert und von der Software DispImage semiautomatisch segmentiert.

DispImage nutzt dabei das Prinzip des sogenannten Region Growing. Bei diesem Verfahren klickt der/die AnwenderIn auf eine bestimmte Anfangsregion, etwa den Randbereich einer WML. Diese wird nun mit den benachbarten Bildelementen in Bezug auf deren Signalintensität verglichen. Falls diese sich ähnlich sind, werden sie zu Regionen zusammengefügt. Wenn keine benachbarten homogenen Bildelemente mehr gefunden werden, ist eine Region identifiziert.⁹⁶ Da die Software für FLAIR konzipiert wurde, war es notwendig die entsprechenden Sequenzen aus der Bilddatenbank zu gewinnen.

Die **Abbildung 22** zeigt die im Programm DispImage markierten WML in einem FLAIR-Schichtbild der linken Hemisphäre und links unten das berechnete Läsionsvolumen für die gesamte linke Gehirnhälfte.

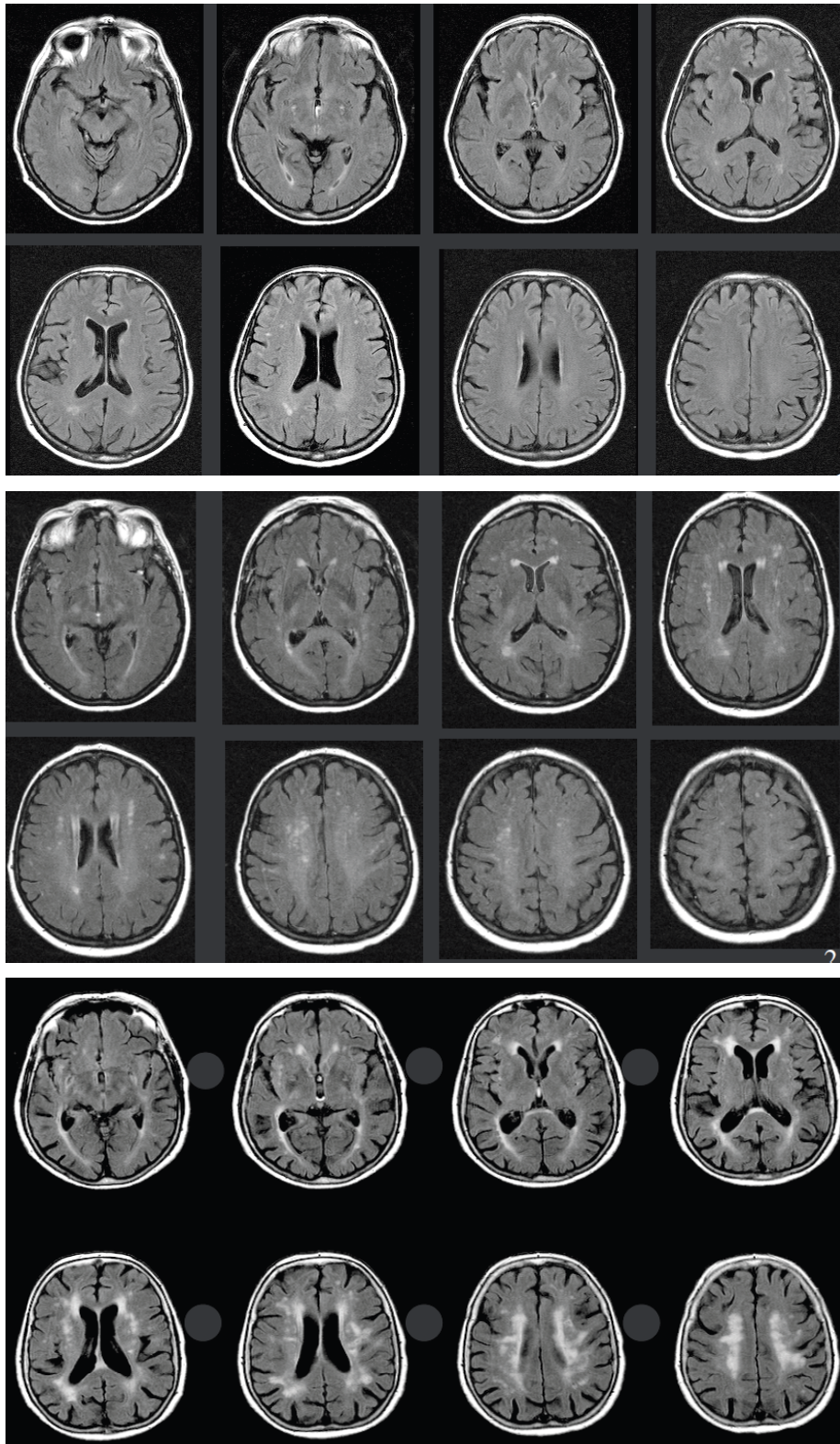
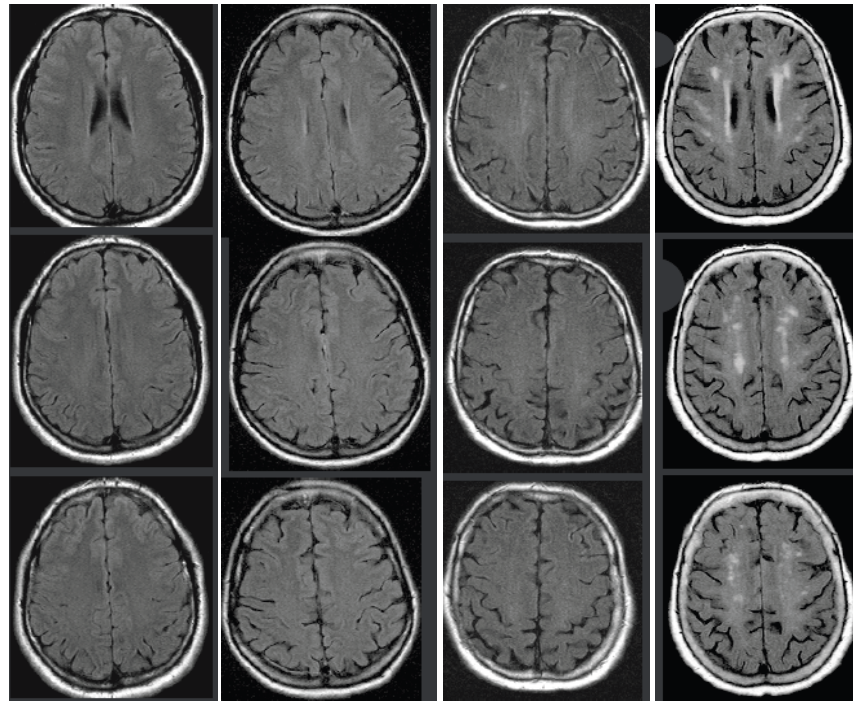


Abbildung 20: visuelles Rating-Schema der WML (Grad 1-3 von oben nach unten)

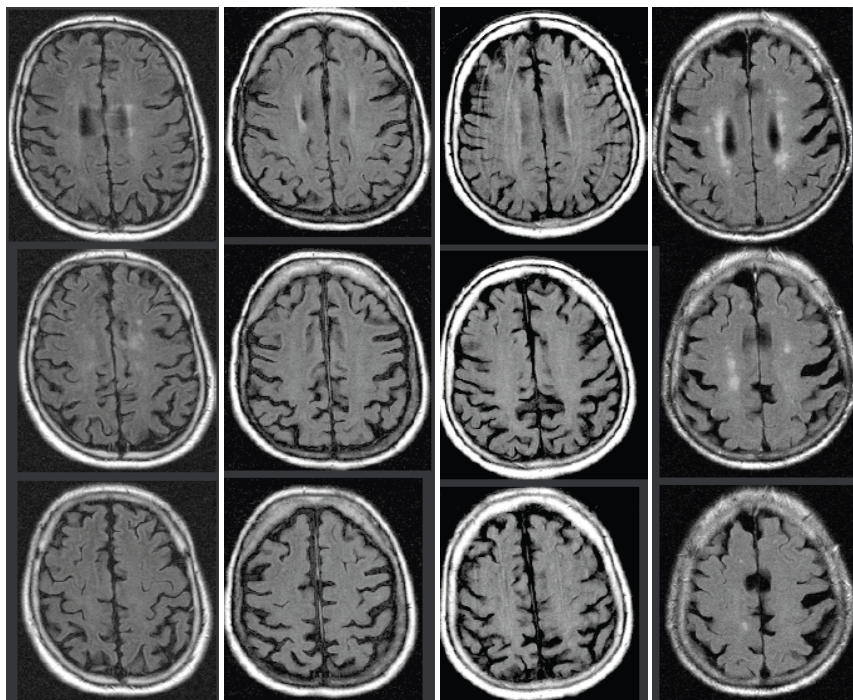


S1

S2

S3

S4



S5

S6

S7

S8

Abbildung 21: visuelles Rating-Schema der sulcalen Atrophie (Grad 1-8)

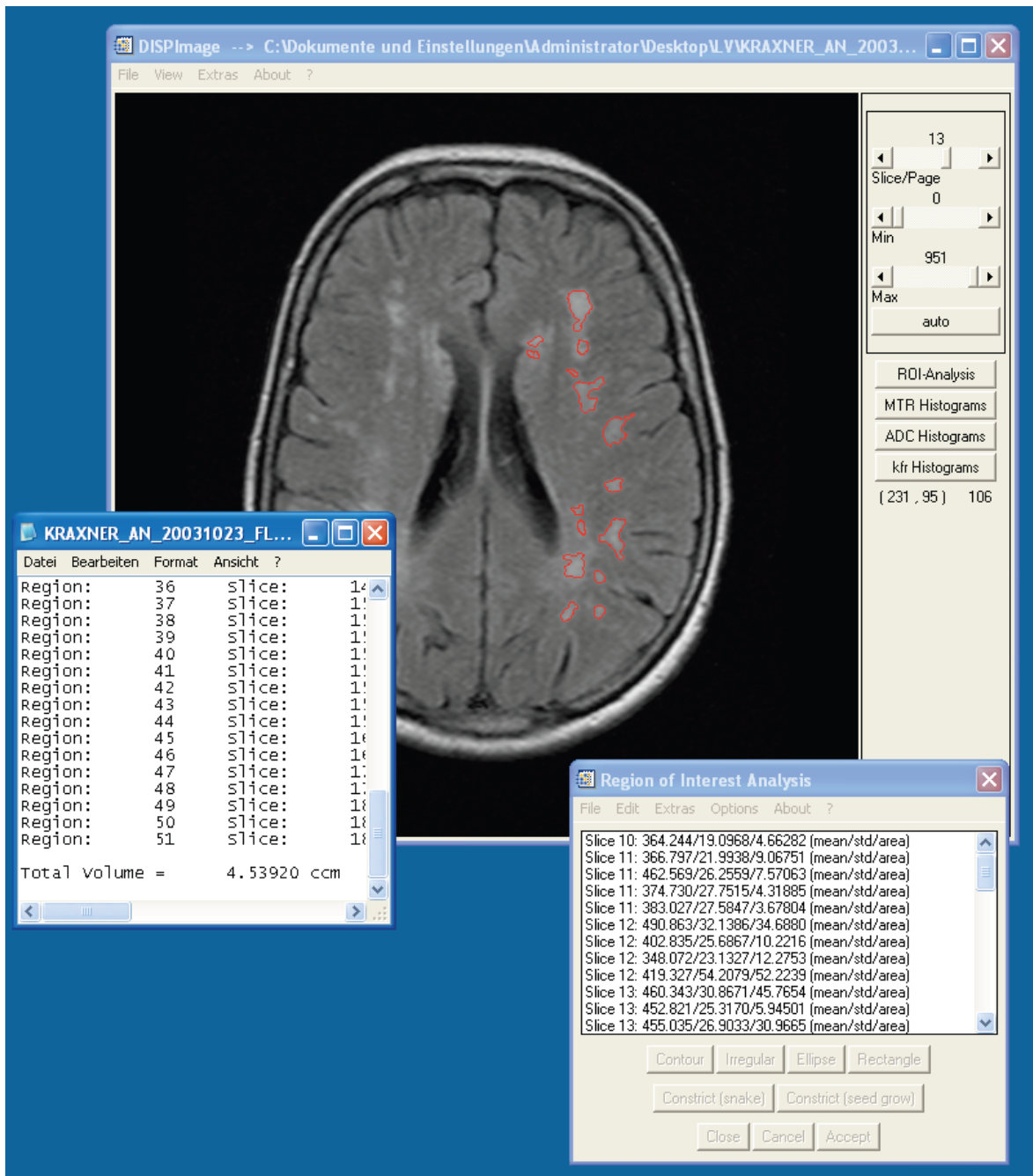


Abbildung 22: WML-Volumetrie der linken Hemisphäre

3.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Datenanalyse wurde die Software SPSS (Statistical Package of Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL) in der Version 17.0 verwendet.

Kategorische (qualitative) Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (Vierfeldertest) nach Pearson getestet. Im Falle von weniger als 5 Beobachtungen pro Feld in der Kontingenztafel wurde Fishers exakter Test für 2x2 Tafeln verwendet. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors wurde überprüft ob stetige (kontinuierliche) Variablen normalverteilt sind. Normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden in weiterer Folge mit dem Students t-Test für verbundene Stichproben oder der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA (Analysis of Variance) verglichen.

Als nichtparametrische Testverfahren wurden in analoger Weise der gepaarte Wilcoxon Rangtest und der Kruskal-Wallis-Test als Varianzanalyse für zwei unabhängige Stichproben verwendet.

Die Stärke eines monotonen statistischen Zusammenhanges wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson (Rangkorrelation) berechnet. Ein multivariates lineares Regressionsmodell wurde verwendet um den unabhängigen Effekt zuvor definierter Variablen auf interhemisphärische Volumensunterschiede zu testen.

Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 festgelegt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte ± 1 Standardabweichung oder als Median angegeben.

4 Ergebnisse

In **Tabelle 11** sind die demographischen und klinischen Merkmale der Studienkohorte dargestellt.

Die Studienkohorte setzte sich aus 97 PatientInnen mit einem mittleren Alter von 69,1 Jahren (Spannweite 37-89 Jahre) zusammen. Davon hatten 48 eine linksseitige und 49 eine rechtsseitige hochgradige extrakranielle Carotisstenose.

Die erhobenen vaskulären Risikofaktoren sind in **Tabelle 11** aufgelistet. Arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie waren mit 68% (66 PatientInnen) beziehungsweise mit 60,8% (59 PatientInnen) die zwei häufigsten Diagnosen.

Kleine Gehirnfarkte (< 1,5cm) im Gefäßterritorium der Arteria cerebri media, welches von der stenosierten ACI versorgt wird, konnten bei 13 PatientInnen (13,4%) in der zerebralen MRT gefunden werden. Zumeist waren diese im Grenzzonenbereich lokalisiert.

Vier PatientInnen (4,1%) hatten alte abgelaufene Infarkte in anderen arteriellen Versorgungsgebieten. Alle von ihnen waren im vertebrobasilären Stromgebiet zu finden.

Läsionen der weißen Gehirnsubstanz (WML) waren bei 81 StudienteilnehmerInnen (84,5%) in der zerebralen Bildgebung nachzuweisen. Deren Verteilung in Bezug auf den Schweregrad kann ebenfalls aus **Tabelle 11** entnommen werden.

Die genaue Ermittlung des Stenosegrades war leider nur beschränkt möglich, da die Graduierung in den jeweiligen Befunden oftmals nur deskriptiv („hochgradig, höchstgradig“) beschrieben wurde.

Der SIENAX-Analysealgorithmus hat dank der angeführten Optimierungsschritte zuverlässig funktioniert. Nach visueller Kontrolle aller 97 Analysen musste jedoch ein weiterer Patient wegen hemisphäriell unterschiedlicher Berücksichtigung von ausgeprägten periventrikulären WML ausgeschlossen werden.

Die **Abbildung 23** zeigt das Segmentierungsergebnis dieses Patienten. Dabei ist zu erkennen, dass die WML in der rechten Gehirnhälfte (linkes Bild) anders als in der linken Gehirnhälfte (rechtes Bild) zum Gehirngewebe gerechnet wurde. Dies konnte nicht korrigiert werden.

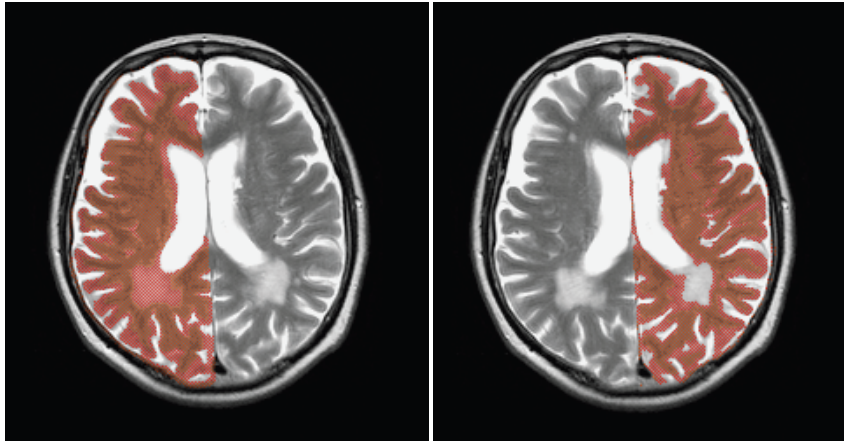


Abbildung 23: hemisphäriell unterschiedliche Segmentierung konfluierender WML

Die getrennt berechneten gemittelten Gehirnvolumina beider Hemisphären sind in **Tabelle 12** ersichtlich. Beim Vergleich der Gehirnvolumina zwischen der ipsilateral zu der Stenose gelegenen Gehirnhälfte mit der kontralateralen Gehirnhälfte, die von einem nicht-stenosierte Gefäß versorgt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Beschränkung der volumetrischen Analysen auf die zentralen 9cm in der kranio-kaudalen Achse konnte zwar die Genauigkeit des Segmentierungsalgorithmus und die Standardabweichung verbessern, änderte jedoch nichts an der fehlenden statistischen Signifikanz derartiger Vergleiche (**Abbildung 25**).

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen CS und subkortikaler Gehirnatrophie aufzudecken, wurden die Ventrikelvolumina (CSF-Volumina) ebenfalls zwischen der „betroffenen“ und der „nicht betroffenen“ Gehirnhälfte verglichen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe **Tabelle 12**).

Die visuelle Beurteilung der sulcalen Weite als kortikales Atrophiezeichen wurde gleichermaßen für beide Gehirnhälften getrennt und verblindet, ohne Kenntnis der stenotischen Seite, durchgeführt. Interhemisphärische Unterschiede wurden hierbei in 17 Fällen (17,5%) nachgewiesen. Diese waren jedoch meistens nur geringgradig ausgeprägt, das heißt nur um einen Grad differenzierbar. Vor allem aber hatten sie keinen Bezug zur betroffenen stenotischen Seite.

Für das Volumen der WML (Median 1,91cm³) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied (siehe dazu **Tabelle 12**) zwischen den beiden Gehirnhemisphären, mit höheren WML-Volumswerten in der von einer eingegengten ACI versorgten Gehirnhälfte, ermittelt werden (Median 1,13 cm³ versus 0,77 cm³ in der kontralateral zur Stenose gelegenen Hemisphäre; p = 0,005).

Um eine mögliche Interaktion zwischen Stenosen und dem WML-Volumen auf das ipsilaterale Gehirnvolumen zu überprüfen, wurden bivariate Korrelationsanalysen zwischen dem WML- und dem gleichseitigen Gehirnvolumen für beide Hemisphären durchgeführt. Diese Korrelation war stärker für die Hemisphäre ipsilateral zur CS (r = -0,19, p = 0,05) als für die Hemisphäre ipsilateral zur nicht-stenosierten ACI (r = -0,15, p = 0,14), wenn auch insgesamt schwach. Das totale WML- und Gehirnvolumen konnte ebenso schwach miteinander in Korrelation gesetzt werden (r = -0,32, p = 0,02).

In einem weiteren Schritt wurden Sensitivitätsanalysen bei PatientInnen mit höhergradigen WML, kleinen Infarkten in der MRT oder zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese durchgeführt.

In der Subgruppe von PatientInnen mit WML-Grad 2 oder 3 (n=41) war das normalisierte Gehirnvolumen und die Brain Parenchymal Fraction (= Volumen des Gehirngewebes bezogen auf das gesamte intrakranielle Volumen) in der von einem stenotischen Gefäß versorgten Gehirnhälfte signifikant niedriger und das Ventrikelvolumen signifikant höher als in der kontralateralen „Kontroll“-Hemisphäre (**Tabelle 13**).

Die Subanalysen der PatientInnen mit einem im Krankenhausinformationssystem dokumentierten zerebrovaskulären Geschehen oder einem Infarkt in der Bildgebung konnten bei der Gegenüberstellung der beiden Gehirnhälften keine statistisch signifikanten Volumensunterschiede zeigen.

Bei PatientInnen mit höchstgradiger CS ($\geq 80\%$; n=31) war ein Trend in Richtung einer höheren Rate an innerer Atrophie (größere Ventrikelvolumina) in der „betroffenen“ Gehirnhemisphäre abzuleiten (**Tabelle 13**).

Um einen unabhängigen Beitrag von demographischen und klinischen Faktoren sowie von WML auf Volumsverluste der von einer stenosierte(n) ACI versorgten Hemisphäre zu testen, wurde eine Regressionsanalyse mit interhemisphärischen Volumensunterschieden als abhängige Variable durchgeführt. Dafür wurde ein Lateralitätsindex für das Gehirnvolumen berechnet:

$$\frac{\text{Hemisphärenvolumen}_{\text{ipsilateral zur nsACI}} - \text{Hemisphärenvolumen}_{\text{ipsilateral zur CS}}}{\text{Hemisphärenvolumen}_{\text{ipsilateral zur nsACI}} + \text{Hemisphärenvolumen}_{\text{ipsilateral zur CS}}}$$

Abbildung 24: Berechnung des Lateralitätsindex

nsACI = nicht stenosierte Arteria carotis interna

Im Falle einer perfekten Symmetrie zwischen den beiden Gehirnhälften würde der Index 0 ergeben. Positive Werte (maximal bis 1) würden einen Volumsverlust der ipsilateral zur CS gelegenen Hemisphäre anzeigen, wohingegen negative Werte (maximal bis -1) auf ein größeres Volumen in dieser Hemisphäre hindeuten würden. Dieser Lateralitätsindex wurde in einer multivariaten linearen Regressionsanalyse, bestehend aus vaskulären Risikofaktoren, Geschlecht, Alter und WML-Grad, als abhängige Variable betrachtet. Dabei zeigte sich nur für den WML-Grad ein unabhängiger Effekt auf eine Asymmetrie des Hemisphärenvolumens (WML $\beta = 0,31$, $p = 0,006$).

Definitive PatientInnen-Kohorte (n=97)		
Alter		
Mittelwert		69,1
Range		37-89
	n	%
Geschlecht		
M	68	70,1
W	29	29,9
Seite Stenose		
L	48	49,5
R	49	50,5
WMH (0-3)		
0	16	16,5
1	40	41,2
2	19	19,6
3	22	22,7
Risikofaktoren		
Adipositas	14	14,4
Hypertonie	66	68
Hyperlipidämie	59	60,8
Diabetes mellitus	25	25,8
Nikotin	15	15,5
Vorhofflimmern	11	11,3
KHK	27	27,8
PAVK	12	12,4
Zerebrovask.	36	37,1
Geschehen		
Stenosegrad (%)		
70-80	14	14,4
≥ 80	31	32
Nicht verfügbar	52	53,6

Tabelle 11: Demographische und klinische Daten der Studienkohorte

Variable	Hemisphäre ipsilateral zur CS	Hemisphäre contralateral zur CS	p-Wert
Normalised brain volume, total, cm ³	664.44 ± 41.75	667.58 ± 43.21	0.16
Normalised brain volume, zentrale 9cm*, cm ³	548.63 ± 26.22	549.40 ± 28.24	0.59
CSF Volumen, cm ³	161.99 ± 30.93	160.41 ± 29.05	0.19
Brain Parenchymal Fraction	0.753 ± 0.031	0.755 ± 0.030	0.19
Sulcale Weite (1-8), median	5	5	
Sulcaler Grad 1	0	0	
Sulcaler Grad 2	2 (2.1%)	2 (2.1%)	
Sulcaler Grad 3	15 (15.5%)	15 (15.5%)	
Sulcaler Grad 4	24 (24.7%)	24 (24.7%)	
Sulcaler Grad 5	25 (25.8%)	26 (26.8%)	
Sulcaler Grad 6	15 (15.5%)	15 (15.5%)	
Sulcaler Grad 7	8 (8.2%)	10 (10.3%)	
Sulcaler Grad 8	8 (8.2%)	5 (5.2%)	0.46
White matter Hyperintensitäten, cm ³ (Median)	1.13	0.77	0,005

* n=96 (Exklusion eines Patienten wegen technischer Probleme).

Tabelle 12: Ergebnisse der Analysen

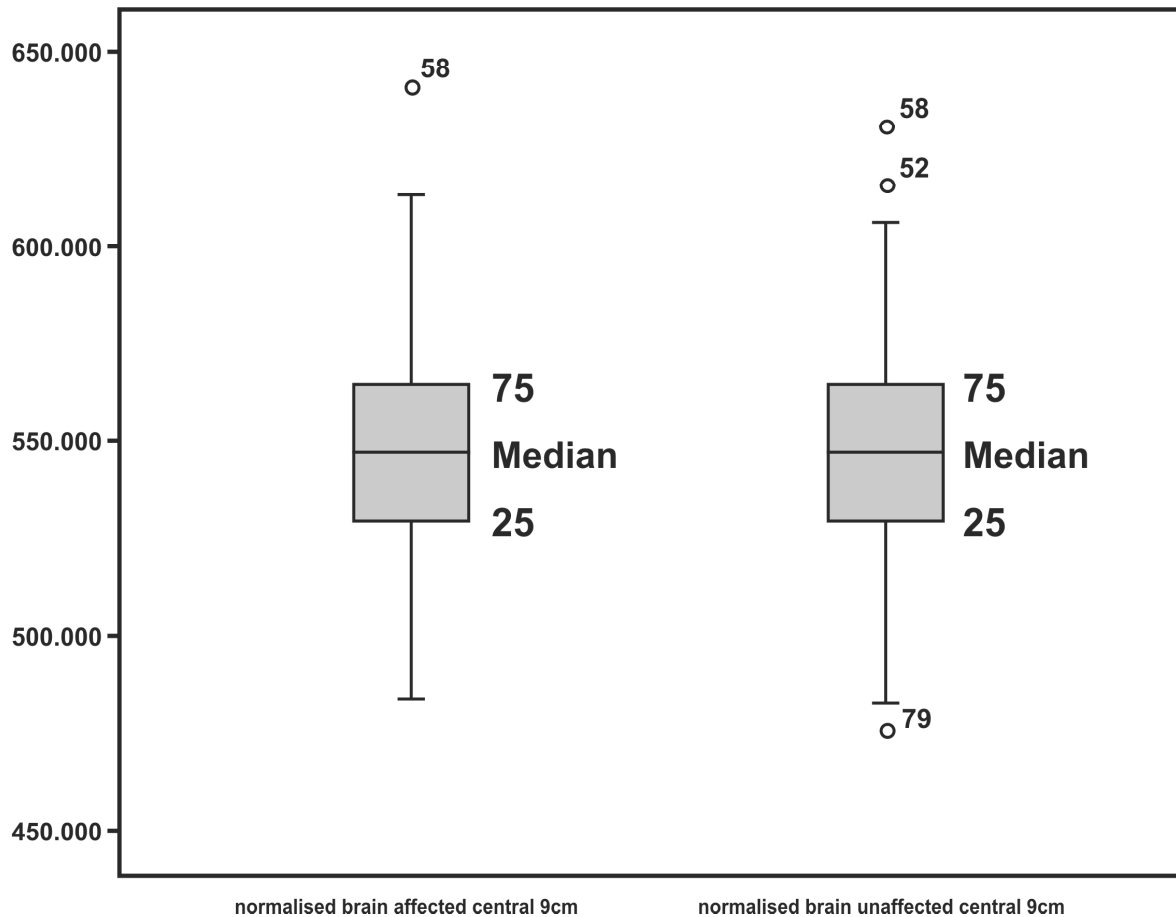


Abbildung 25: Boxplotdarstellung der Gehirnvolumina (betroffene vs. nicht betroffene Hemisphären)

Die Boxplots zeigen den fehlenden statistischen Zusammenhang zwischen den Gehirnvolumina der Hemisphäre ipsilateral (linker Boxplot) und kontralateral (rechter Boxplot) zur Carotisstenose. Die Box entspricht dabei dem Bereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen und repräsentiert die Werte von der 25. zur 75. Perzentile. Die horizontale Linie in der Mitte der Box entspricht dem Median. Die Whisker („Fühler“ oder „Antennen“) stellen die minimalen und maximalen Werte dar. Die Werte außerhalb der Whisker sind Ausreißer.

Subanalyse	Betroffene Hemisphäre	Nicht betroffene Hemisphäre	p-Wert
Subkohorte mit WML Grad 2 / 3 (n = 41)	<i>NBV (cm³), zentrale 9cm</i> 543,46±22,17	<i>NBV (cm³), zentrale 9cm</i> 548,66±26,7	0,03
	<i>BPF</i> 0,747±0,03	<i>BPF</i> 0,752±0,028	0,02
	<i>CSF-Volumen (cm³)</i> 165,33±32,26	<i>CSF-Volumen (cm³)</i> 162,29±30,31	0,04
Subkohorte mit Stenosen ≥ 80% (n = 31)	<i>CSF-Volumen (cm³)</i> 159,39±27,53	<i>CSF-Volumen (cm³)</i> 156,64±25,92	0,06

Tabelle 13: Sensitivitätsanalysen (nur signifikante Ergebnisse angeführt)

5 Diskussion

Extrakranielle Carotisstenosen (CS) werden für 10-20% aller Schlaganfälle verantwortlich gemacht.⁸ Ein Gehirnfarkt wiederum stellt einen anerkannten ursächlichen Faktor für die Entwicklung von kognitiven Beeinträchtigungen und dementiellen Zustandsbildern dar.²⁴

Die Tatsache, dass CS an sich, unabhängig von begleitenden symptomatischen oder asymptomatischen Gehirnfarkten, zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können, ist jedoch weniger gut bekannt. Die Mechanismen, die hinter diesen kognitiven Defiziten stehen, werden aktuell allerdings nur unzureichend verstanden.⁸⁶ Diskutiert werden unter vielen möglichen Ursachen auch strukturelle (z. B. White matter lesions, WML) und atrophische Veränderungen am Gehirn. In der Cardiovascular Health Study und einer Framingham-Substudie, zwei großen Populationsstudien mit insgesamt mehreren tausend StudienteilnehmerInnen, wurden atherosklerotische Prozesse und Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) mit WML, Gehirnatrophie und verminderter kognitiver Leistung assoziiert.^{15,97} Auch tierexperimentelle Beobachtungen und andere kleine Studien legen ähnliche Zusammenhänge nahe und haben unterschiedliche mögliche Mechanismen diskutiert, die hinter diesen Veränderungen stehen könnten. Bislang sind die Kenntnisse zur zugrundeliegenden Pathophysiologie jedoch limitiert.^{7,9,12,13,14}

In diesem Zusammenhang könnte insbesondere auch eine chronisch moderate zerebrale Minderperfusion durch eine eingeengte ACI negative Auswirkungen auf die Volumina der nachgeschalteten zerebralen Kompartimente haben.^{7,12,14} Diese Vorstellung könnte eine weitere Ursache für eine vaskulär bedingte Gehirnatrophie, welche schon seit längerem in Verbindung mit WML diskutiert wird, darstellen.^{11,98,99}

Basierend auf diesen Hintergründen hat sich die vorliegende Arbeit das Ziel gesetzt einen weiteren Beitrag zum verbesserten Verständnis der komplexen vaskulären Wechselwirkungen am Gehirn zu leisten. In einem neuen Ansatz wurde untersucht, ob eine einseitige hochgradige ($\geq 70\%$ ige) Stenose der extrakraniellen ACI mit regionaler Atrophie in den nachgeschalteten ipsilateralen Gewebeabschnitten vergesellschaftet ist. Die kontralaterale, von einem nicht-stenosierten Gefäß versorgte Gehirnhälfte, wurde zum Vergleich herangezogen. Die Hypothese wurde mit Hilfe einer automatisierten Methode zur quantitativen Analyse zerebraler Volumina mittels T2-gewichteter MRT-Sequenzen überprüft.

Durch weitreichende und sorgfältige Modifikation einer bestehenden etablierten Software²¹ (SIENAX) wurde es möglich, das Volumen beider Gehirnhälften getrennt voneinander zu berechnen und damit etwaige Hemisphärenasymmetrien aufzudecken. Mit SIENAX wurden das normalisierte Gehirnvolumen, das normalisierte Gehirnvolumen für die zentralen 9cm in der kranio-kaudalen Achse und auch das Ventrikelvolumen, als Marker einer subkortikalen Gehirnatrophie, für jede Hemisphäre einzeln analysiert. In einem weiteren Schritt wurde auch ein visuelles kortikales Rating der sulcalen Weite, getrennt für jede Gehirnhälfte, durchgeführt.

All diese Analysen zeigten beim Vergleich beider Gehirnhemisphären global keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtkohorte (siehe **Tabelle 12**). Damit konnte die Kernhypothese dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Diese Hauptergebnisse in der Gesamtkohorte deuten darauf hin, dass die in der Literatur berichteten Zusammenhänge zwischen Carotisstenosen (CS) und Gehirnatrophie nicht auf direktem Wege über den Schweregrad der Stenose und damit potentiell einhergehenden hämodynamischen Beeinträchtigungen vermittelt werden.

Diese Folgerung ist in Übereinstimmung mit einer aktuellen Analyse aus der Framingham Studie zu sehen. In dieser Studie wurden asymptotische CS mit dem Verlust von globalem Gehirngewebe in Verbindung gebracht. Da nur eine Minderheit der PatientInnen Stenosen über 50% aufwies, ist es unwahrscheinlich, dass ein hämodynamisch verminderter zerebraler Blutfluss (CBF) für diese Gehirnatrophie verantwortlich war.⁹⁷

Eher dürften CS Marker einer systemischen Atherosklerose darstellen und über komplexe Wechselwirkungen multipler vaskulärer Risikofaktoren mit begleitenden Störungen der zerebralen Mikrozirkulation mit einer globalen Gehirnatrophie und kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung stehen.^{9,97}

Epidemiologische Studien haben eine Gehirnatrophie mit verschiedenen vaskulären Risikofaktoren assoziiert. Zu nennen sind an dieser Stelle vor allem Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, Alkohol, Hyperlipidämie und Übergewicht.¹² In Anbetracht der vorliegenden PatientInnen-Kohorte, die großteils und erwartungsgemäß ein ausgeprägtes vaskuläres Risikoprofil (**Tabelle 11**) aufweist, könnten auch hier atherosklerotische Prozesse das globale Gehirngewebe beeinträchtigen, ohne dass die Stenose direkt und somit regional hemisphäriell bezogen zu einer Atrophie führt. Um diese Annahme zu bestätigen, wäre es notwendig gewesen, die Studienkohorte einer gesunden Kontrollgruppe gegenüber zu stellen und die globalen Gehirnvolumina zu vergleichen. Da dies in mehreren Studien^{4,50,97} belegt ist

und diese Arbeit die Zielsetzung hatte etwaige interhemisphärische Unterschiede im Gehirnvolumen und von WML aufzudecken, ist diese Fragestellung hier nicht weiter untersucht worden.

Unter diesem Aspekt können die aus der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse nicht als Argument für eine großzügigere Indikationsstellung für invasiv rekanalisierende Maßnahmen bei asymptomatischen CS zur Protektion vor dementiell-atrophischen Zustandsbildern herangezogen werden, wenngleich hier nicht das Vorhandensein (auch subtilerer) funktioneller Störungen (wie z. B. kognitiver Beeinträchtigungen) untersucht wurde. Vielmehr scheint eine optimale, evidenzbasierte konservative medikamentöse Therapie der vaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren entscheidend zu sein.¹⁰⁰ Dies steht im Einklang mit der Betrachtungsweise, dass eine medikamentöse Therapie im Gegensatz zur CEA am gesamten Gefäßbett systemisch ansetzt und darüber hinausgehende Wirkungen haben dürfte. Dafür spricht auch der Umstand, dass die Atherosklerose in den letzten Jahren zunehmend als generalisierter chronisch inflammatorischer Prozess angesehen wird und mit proinflammatorischen Biomarkern assoziiert werden konnte. Dies scheint dahingehend von besonderem Interesse zu sein, da erhöhte Entzündungsparameter auch mit Gehirnatrophie in Verbindung gebracht wurden und somit einen weiteren möglichen Erklärungsansatz darstellen, wie asymptomatische CS neuronale Strukturen atrophisch verändern könnten. Unter diesem Aspekt könnte in Zukunft eine antiinflammatorische Therapie eine besondere Bedeutung erlangen.^{70,101}

Weiterführende Subanalysen haben jedoch interessante Ergebnisse geliefert. So konnten bei PatientInnen mit höheren Graden von WML (Grad 2 und 3 nach der modifizierten Fazekas-Skala⁹⁴) signifikante interhemisphärische Volumensunterschiede mit einem niedrigeren normalisierten Gehirnvolumen und höheren Raten an subkortikaler Gehirnatrophie (Ventrikelerweiterungen) auf der Seite der hochgradigen ACI-Stenose nachgewiesen werden. Eine im Anschluss für jede Hemisphäre getrennt durchgeführte Volumetrie der WML lieferte des Weiteren eine höhere Läsionslast für die ipsilateral zur Stenose gelegene Gehirnhälfte. Entsprechend zeigte sich nur zwischen dem WML-Volumen und dem hemisphäriellen Gehirnvolumen in der von einem stenotischen Gefäß versorgten Gehirnhälfte eine signifikante Korrelation. Eine multivariate Regressionsanalyse zur Ermittlung von unabhängigen Effekten von vaskulären Risikofaktoren (Rauchen, arterielle Hypertonie, Übergewicht, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus), demographischen Faktoren (Alter und Geschlecht), stattgehabten zerebrovaskulären Ereignissen, kleinen Gehirnfarkten in der

cMRT und dem WML-Grad belegte ausschließlich für den WML-Grad unabhängige Effekte auf interhemisphärische Volumsasymmetrien.

Für diese Beobachtungen könnte es verschiedene Erklärungen geben. Das höhere WML-Volumen in der Hemisphäre ipsilateral zur CS weist darauf hin, dass WML als sensitiver Marker einer subtilen (möglicherweise vorerst ohne Volumseffekte einhergehenden) Hirngewebsschädigung bei hochgradiger CS betrachtet werden könnten. Unter diesem Aspekt erscheint die zusätzliche Beobachtung von signifikant niedrigeren Gehirnvolumina in der Hemisphäre ipsilateral zur CS bei PatientInnen mit WML Grad 2 und 3 besonders erwähnenswert und bedeutsam. Dies belegt einen Zusammenhang zwischen ausgeprägten WML und Gehirnatrophie in der Hemisphäre, welche von einer hochgradig stenosierte(n) ACI versorgt wird, wenngleich die vorliegende Studie nicht klären kann, welche dieser Veränderungen primär oder sekundär sind, eine Kausalität besteht, oder ob diese interagieren. Das Vorhandensein höhergradiger konfluierender WML in der zerebralen Bildgebung könnte in diesem Zusammenhang die Folgen einer chronischen zerebralen Hypoperfusion anzeigen und „häodynamische Signifikanz“ der CS indizieren. Neben aktuellen Forschungserkenntnissen, die einen reduzierten CBF als entscheidenden ersten Schritt in der Alzheimer-Pathogenese identifiziert haben,⁷ könnten CS somit unter bestimmten Voraussetzungen sehr wohl über eine zerebrale Minderperfusion in direkter und indirekter Weise das Gehirnvolumen negativ beeinflussen.

Sensitivitätsanalysen bei PatientInnen mit „höchstgradigen“ ($\geq 80\%$) Stenosen stärken diese Überlegungen. Hier haben sich zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Volumina der beiden Hemisphären ergeben, jedoch konnte ein Trend in Richtung einer höheren Rate an subkortikaler innerer Atrophie in der betroffenen Gehirnhälfte abgeleitet werden (siehe **Tabelle 13**). Als Einschränkung muss hierbei festgehalten werden, dass bei einem Großteil der Stenosen jedoch die MRA-Befundung nur deskriptiv und nicht quantitativ klassifiziert war, wobei eine Quantifikation in der MRA generell als schwierig zu betrachten ist. Dies limitiert die Aussagekraft dieser Beobachtung, da nur ein Teil der PatientInnen (n=45) für diese Subanalyse herangezogen werden konnte.

Ergebnisse aus einer weiteren Studie legen ähnliche Assoziationen nahe und konnten zeigen, dass das Ausmaß der WML in der MRT mit dem Schweregrad der CS korreliert.¹⁰² WML sind das Ergebnis einer (subkritischen) inkompletten Ischämie. In histopathologischen Studien konnte gezeigt werden, dass diese „vaskulären“ Läsionen je nach deren Schweregrad in der zerebralen MRT in unterschiedlicher Weise und Größenordnung mit einer ischämischen Gewebsschädigung der weißen Substanz einhergehen. Während punktförmige

Läsionen geringfügigen perivaskulären Demyelinisierungen rund um hyalinosch verdickte Arteriolen entsprechen und als eher benigne Alteration gesehen werden, stellt sich die Situation bei höhergradigen WML anders dar. Früh konfluierende und konfluierende Marklagerveränderungen repräsentieren in zunehmendem Maße demyelinisierende Prozesse, Verlust von Nervenfasern und Rarefizierungen von Gehirnparenchym. Als verantwortliche Faktoren dafür wurden unter anderem stenotische Prozesse der hirnersorgenden Gefäße und begleitende reduzierte CBF-Werte identifiziert.^{103,104}

Auch in der Rotterdam Scan Study wurde eine chronische zerebrale Hypoperfusion mit einem verminderten Gehirnvolumen und kognitiver Dysfunktion in Verbindung gebracht. Es konnte jedoch nicht geklärt werden, ob eine zerebrale Minderdurchblutung zu atrophischen Prozessen führt, oder ob vice versa das atrophe Gehirn durch einen verminderten metabolischen Bedarf mit einem erniedrigten CBF einhergeht.¹⁰ Interventionsstudien, die kognitive Leistungen vor und nach Carotis-Thrombendarteriektomie verglichen haben und eine Verbesserung derselben feststellten, weisen ebenfalls darauf hin, dass eine zerebrale Hypoperfusion eine wichtige Rolle in der Entwicklung von kognitiven Beeinträchtigungen spielen könnte.⁸⁶

Diese Überlegungen stehen im Einklang mit tierexperimentellen Studien, die über experimentell verursachte hochgradige Stenosen und Verschlüsse der ACI eine nachfolgende chronisch zerebrale Hypoperfusion induzieren konnten. Lediglich mäßig reduzierte Perfusion führte hierbei in unterschiedlicher Ausprägung zu kortikaler und subkortikaler Atrophie, Rarefizierung der weißen Gehirns substanz und kognitiven Defiziten.^{14,17,18,19}

Yoshizaki et al konnten im Mausmodell (Stamm C57/BL6) direkte Effekte einer unilateralen Okklusion der ACI auf die ipsilaterale Gehirnhemisphäre feststellen. So zeigte sich nur dort ein chronisch reduzierter zerebraler Blutfluss (CBF) und eine nachfolgende Rarefizierung der weißen Gehirns substanz, während die kontralaterale Gehirnhälfte keine strukturellen Veränderungen und normale Perfusionsverhältnisse aufwies. In diesem Kontext sollte jedoch im Auge behalten werden, dass sich die zeitliche Dynamik (d. h. die Schnelligkeit der Entwicklung der Carotispathologie) im Tiermodell anders als in vivo darstellt. Während die ACI im Mausmodell operativ ligiert und somit akut verschlossen wurde, stellt die atherosklerotische CS einen chronischen Prozess dar. Die Effekte von langsam sich entwickelnden Stenosen können potentiell unter physiologischen Bedingungen über zerebrale Kollateralen kompensatorisch über andere intakte Stromgebiete hämodynamisch ausgeglichen werden. Außerdem verfügen C57/BL6-Mäuse über eine andere zerebrovaskuläre Architektur als Menschen. Mäuse haben einen schwächer ausgebildeten Anastomosenkreislauf, da bei

ihnen die Arteria communicans posterior nur sehr schlecht entwickelt ist. Fehlende Zusammenhänge in der Gesamtkohorte könnten somit eventuell auch durch Aspekte der Kollateralisierung erklärt werden.¹⁴

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen deuten jedoch darauf hin, dass es eine bestimmte „Gruppe“ von Stenosen gibt, bei denen Auswirkungen auf das zerebrale Volumen auftreten können. So könnten etwa die Akuität, der zeitliche Verlauf, der Stenosegrad, die Intaktheit und Anastomosierung anderer zerebraler Gefäße oder die Dauer der CS wichtige Einflussgrößen auf die zerebrale Perfusion darstellen und beeinflussen ab welcher Schwelle zerebrale Hypoperfusion zu chronisch progredienten Gewebeschäden führt. Außerdem scheint die höhere Läsionslast von WML ipsilateral zur Stenose auf signifikante Unterschiede im CBF zwischen den beiden Gehirnhälften hinzuweisen.¹⁰⁴

Eine Limitation dieser Arbeit ist jedoch die fehlende Ermittlung der Durchblutungsverhältnisse im Gehirn. Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, war es nicht möglich die Auswirkungen der CS auf die zerebrale Perfusion zu ermitteln und die beiden Hemisphären unter diesem Gesichtspunkt miteinander zu vergleichen. Aus anderen Studien kann jedoch angenommen werden, dass einseitige hochgradige CS, egal ob symptomatisch oder asymptomatisch, mit Hemisphärenasymmetrien in Bezug auf den CBF vergesellschaftet sein können.¹⁰⁵

Als alternatives Erklärungsmodell ist zu beachten, dass andererseits auch ausgeprägte WML über einen Verlust von Myelin, Axonen, Oligodendrozyten und anderen Gliazellen einen ursächlichen Faktor für Gehirnatrophie darstellen könnten.^{11,103} In der SMART-MR-Studie wiederum war ein reduzierter CBF mit einer höheren Rate an subkortikalen Volumsverlusten assoziiert, aber nur in Verbindung mit ausgeprägten WML.¹⁶ Somit könnten reduzierte Perfusionsverhältnisse über komplexere Wechselwirkungen auch auf dem Wege einer WML-Progression zu einer Gehirnatrophie führen. Ein aktueller systematischer Review von Appelman et al widmete sich der Fragestellung dieser Interaktion zwischen WML und zerebralen Volumsverlusten. In einem Großteil der untersuchten Studien konnte ein Zusammenhang zwischen WML und Gehirnatrophie gezeigt werden. Ob WML zu einer Gehirnatrophie führen oder ob beide Erscheinungen lediglich über gemeinsame vaskuläre Risikofaktoren in Kombination auftreten, konnte jedoch auch in dieser Übersichtsarbeit nicht beantwortet werden.¹¹ Schmidt et al konnten in einer 6-Jahres-Follow-up-Studie an neuropsychiatrisch unauffälligen StudienteilnehmerInnen ein Fortschreiten der WML-Last mit einem Untergang von Gehirngewebe und kognitiven Beeinträchtigungen korrelieren.⁹⁸

Ähnlich wurden in einem Regressionsmodell dieser Studie hochgradige WML als unabhängiger Faktor mit einer größeren interhemisphärischen Volumensasymmetrie assoziiert. Es kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die hochgradigen CS zusätzliche fokale ischämische Infarkte in der weißen Gehirnschicht verursacht haben, welche methodisch nicht von WML abgegrenzt werden konnten. Der fehlende interhemisphärische Volumensunterschied bei PatientInnen mit einem zerebrovaskulären Ereignis in der Anamnese spricht allerdings gegen diese Annahme.

Der besondere Stellenwert dieser Arbeit liegt darin, dass es anhand einer objektiven quantitativen Analysemethode erstmals beim Menschen gelungen ist, die direkten Zusammenhänge zwischen CS, WML und Gehirnvolumen an einer großen Studienkohorte von knapp 100 PatientInnen zu untersuchen. Bisher sind in der medizinischen Literatur nur wenige derartige Studien zu finden. Zwar wurden in einigen Arbeiten CS und zerebrale Minderdurchblutung mit WML und/oder Gehirnatrophie in Verbindung gebracht, diese bezogen sich jedoch auf das gesamte Gehirnvolumen und waren durch begleitende neurodegenerative Komponenten oder symptomatische Gehirninfrakte konfundiert. Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war es, solche Einflussgrößen möglichst klein zu halten und regionale und somit direkte Einflüsse von CS zu untersuchen. Um den Einfluss von MR-sichtbaren zerebralen Makroinfarkten auf das Gehirnvolumen zu minimieren, sollten ursprünglich nur PatientInnen mit asymptomatischen CS eingeschlossen werden. Da es sich bei PatientInnen mit stenotischen Prozessen an der ACI, im Rahmen der Systemerkrankung Atherosklerose, jedoch zum Großteil um Individuen mit einem multivaskulären Risikoprofil handelt, wurden Infarkte bis zu einer Größe von 1,5cm Durchmesser toleriert. Bei einer derartigen Größe kann ein wesentlicher verfälschender Effekt auf die Ermittlung der Volumina durch ödematöse Schwellung, Infarktnarben, Gliose oder fokale Atrophie weitgehend ausgeschlossen werden. So ergaben auch Subanalysen von PatientInnen mit sichtbaren Gehirninfrakten im MRT keine Hinweise auf interhemisphärische Asymmetrien.

Der objektive und reproduzierbare Ansatz unter Stützung auf eine zuverlässige, automatisierte Software zur quantitativen Analyse des Gehirnvolumens kann zweifelsfrei als weitere Stärke dieser Arbeit betrachtet werden. Auch die volumetrische Berechnung und die visuelle Beurteilung differenzierter zerebraler Volumina ist als Vorzug zu nennen. So wurden neben den hemisphäriell getrennten Gesamtvolumina, auch die Ventrikelweite, als subkortikales Atrophiezeichen und die sulcale Weite, als kortikales Atrophiezeichen, ermittelt. Somit konnten potentielle Auswirkungen der CS auf verschiedene zerebrale Kompartimente

detailliert und differenziert betrachtet werden. Die aufwendigen visuellen Analysen der WML mit nachfolgender Volumetrie stellen einen weiteren wichtigen Schritt dar, komplexe vaskuläre Veränderungen am Gehirn verstehen zu lernen.

Die Fehleranfälligkeit für die Ermittlung exakter Gehirnvolumina wird für die SIENAX-Methode mit 0,5-1% angegeben. Obwohl SIENAX für verschiedene MRT-Sequenzen inklusive der in der Studie verwendeten T2-Sequenz erprobt wurde, wären T1-Bilddaten die ideale Wichtung gewesen, da sie die besten anatomischen Informationen liefern. Da die T2-Sequenz in den klinischen Protokollen jedoch die konsistentesten Daten liefern konnte (axiale Schichtführung, Sequenzparameter) wurden diese für die Analysen herangezogen.

Weitere Studien auf diesem Gebiet sind notwendig um die komplexen Mechanismen und Interaktionen von stenotischen Veränderungen an der ACI, WML und Gehirnatrophie noch besser verstehen zu können. Um den zeitlichen Verlauf und kausale Zusammenhänge dieser Veränderungen beurteilen zu können, wäre es notwendig ein prospektives und longitudinales Studiendesign zu wählen. Diese Studien sollten, wie die vorliegende Arbeit, möglichst quantitativ volumetrische Verfahren zur zuverlässigen und differenzierten Beurteilung zerebraler Kompartimente verwenden. Zur weiteren Optimierung sollten jedoch hochauflösende Volumsscans herangezogen werden. Des Weiteren wäre es für ein verbessertes pathophysiologisches Verständnis, insbesondere der Relevanz von Stenosen in Bezug auf die zerebrale Durchblutung, von großer Bedeutung, wenn künftig zusätzlich nichtinvasive zerebrale Perfusionmessungen integriert werden würden (wie es z. B. durch die MR-Perfusionsbildgebung möglich wäre). Um die funktionell-neuropsychologischen Auswirkungen der beschriebenen Veränderungen zu ermitteln, sollten auch detaillierte kognitive Testungen in die Bewertung mit einbezogen werden. Außerdem empfiehlt es sich für nachfolgende Arbeiten auf diesem Gebiet eine möglichst genaue Ermittlung und Quantifikation des Stenosegrades zu inkludieren. An dieser Stelle wäre es sinnvoll alle StudienteilnehmerInnen mit einem gleichartigen diagnostischen Verfahren zu untersuchen. Die Duplexsonographie und/oder die MRA würden sich hierbei als zuverlässige nichtinvasive Verfahren anbieten. Um den zu erwartenden Einfluss von komplexen Wechselwirkungen zwischen WML, Gehirnatrophie und gemeinsamen Risikofaktoren zu detektieren, sollten idealerweise klinische Daten, inklusive vaskulärer Risikofaktoren (Blutdruck, BMI, Labor...) der PatientInnen sorgfältig und anhand definierter Kriterien erhoben werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit keine Evidenz für einen direkten Effekt von hochgradigen CS auf das ipsilaterale Gehirnvolumen in der Gesamtkohorte nachgewiesen werden. Subanalysen deuten jedoch darauf hin, dass manche PatientInnen mit hochgradigen CS unter nicht näher charakterisierbaren Umständen anfällig für die Entwicklung einer inkompletten Ischämie mit ausgeprägten WML sein dürften. Diese ausgeprägten WML könnten eine Gewebeschädigung durch eine chronisch zerebrale Minderperfusion repräsentieren oder über komplexere Wechselwirkungen mit einem konsekutiven Verlust von Gehirnvolumen einhergehen. Wenngleich entsprechende Hinweise aus der Literatur vorliegen, bedarf es noch weiterführender Untersuchungen, inwieweit diese Konstellation zu kognitiven Beeinträchtigungen und zerebralen Funktionsstörungen führen kann. Derartige Erkenntnisse wären bedeutsam, da sie eine verfeinerte Ansicht der Folgen subtilerer Hirnschäden auf die Aufrechterhaltung der Integrität der Struktur und Funktion des Gehirns über die offenkundigen Zeichen und Effekte einer zerebralen Ischämie hinaus als Grundlage haben. Auf diese Weise könnten CS zu einem chronisch progredienten Verlust von Hirngewebe führen und in bisher unbekanntem Ausmaß eine kognitive Beeinträchtigung und dementielle Zustandsbilder hervorrufen.

6 Literaturverzeichnis

- ¹ Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie. 12th rev. ed. Stuttgart: Thieme; 2008. 310-321 p.
- ² Masur KF, Neumann M. Neurologie. Duale Reihe. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2007. 191, 289 p.
- ³ Förstl H. Was ist Demenz. In: Förstl H, Editor. Demenzen in Theorie und Praxis. 2nd edition. Heidelberg: Springer; 2009. 4-7 p.
- ⁴ O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Sep;14(9):724-33.
- ⁵ Gauthier S, Erkinjuntti T. Treatment of cognitive changes. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 195-199.
- ⁶ Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):169-75.
- ⁷ de la Torre JC. Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):126-32.
- ⁸ Roffi M, Lüscher TF. Management of patients with carotid artery stenosis. *Herz*. 2008 Nov;33(7):490-7.
- ⁹ Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):695-701.
- ¹⁰ Poels MM, Ikram MA, Vernooij MW, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MM. Total cerebral blood flow in relation to cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Oct;28(10):1652-5.
- ¹¹ Appelman AP, Exalto LG, van der Graaf Y, Biessels GJ, Mali WP, Geerlings MI. White matter lesions and brain atrophy: more than shared risk factors? A systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(3):227-42.
- ¹² Kin T, Yamano S, Sakurai R, Kajitani M, Okahashi Y, Nishiura N, Saito Y, Ueno S. Carotid atherosclerosis is associated with brain atrophy in Japanese elders. *Gerontology*. 2007;53(1):1-6.
- ¹³ Erbay S, Han R, Aftab M, Zou KH, Polak JF, Bhadelia RA. Is intracranial atherosclerosis an independent risk factor for cerebral atrophy? A retrospective evaluation. *BMC Neurol*. 2008 Dec 22;8:51.

-
- ¹⁴ Yoshizaki K, Adachi K, Kataoka S, Watanabe A, Tabira T, Takahashi K, Wakita H. Chronic cerebral hypoperfusion induced by right unilateral common carotid artery occlusion causes delayed white matter lesions and cognitive impairment in adult mice. *Exp Neurol*. 2008 Apr;210(2):585-91.
- ¹⁵ Manolio TA, Burke GL, O'Leary DH, Evans G, Beauchamp N, Knepper L, Ward B. Relationships of cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Feb;19(2):356-65.
- ¹⁶ Appelman AP, van der Graaf Y, Vincken KL, Tiehuis AM, Witkamp TD, Mali WP, Geerlings MI; SMART Study Group. Total cerebral blood flow, white matter lesions and brain atrophy: the SMART-MR study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Mar;28(3):633-9.
- ¹⁷ Kudo T, Takeda M, Tanimukai S, Nishimura T. Neuropathologic changes in the gerbil brain after chronic hypoperfusion. *Stroke*. 1993 Feb;24(2):259-64; discussion 265.
- ¹⁸ Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Kimura J. Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol*. 1994;87(5):484-92.
- ¹⁹ Hattori H, Takeda M, Kudo T, Nishimura T, Hashimoto S. Cumulative white matter changes in the gerbil brain under chronic cerebral hypoperfusion. *Acta Neuropathol*. 1992;84(4):437-42.
- ²⁰ Shibata M, Ohtani R, Ihara M, Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*. 2004 Nov;35(11):2598-603.
- ²¹ Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, De Stefano N. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):479-89.
- ²² Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Apr;37(4 Suppl):1-19. Review.
- ²³ Österreichische Alzheimer Gesellschaft. Zahlen und Statistik. Available at: <http://www.alzheimer.mcw-portal.com/index.php?id=46>, Accessed August 5, 2009.
- ²⁴ Jellinger KA. Morphologic diagnosis of „vascular dementia“- a critical update. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15;270(1-2):1-12.
- ²⁵ Erkinjuntti T, Gauthier S. Diagnosing vascular cognitive impairment and dementia: concepts and controversies. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 3-10.
- ²⁶ Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci*. 2007 Jun 15;257(1-2):80-7.

-
- ²⁷ Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008; 7: 246–55.
- ²⁸ Schmidt R. [Vascular dementia]. *Wien Med Wochenschr.* 2002;152(3-4):85-91. German.
- ²⁹ Pantoni L, Pescini F, Poggesi A. Physiopathology of large-vessel vascular dementia. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 95-117.
- ³⁰ Schmidt R, Havas D, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. MRI in Dementia. *Neurol Clin.* 2009 Feb;27(1):221-36.
- ³¹ Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971 Jul;30(3):536-50.
- ³² Schlegel J. Neuropathologie der Demenzen. In: Wallesch CW, Förstl H, editors. *Demenzen*. Stuttgart: Thieme; 2005. p. 43-59.
- ³³ Haberl RL, Schreiber AK. Vaskuläre Demenzen. In: Wallesch CW, Förstl H, editors. *Demenzen*. Stuttgart: Thieme; 2005. p. 221-229.
- ³⁴ Kalara RN, Erkinjuntti T. Small-vessel diseases of the brain. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 118-130.
- ³⁵ Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002 Nov;1(7):426-36.
- ³⁶ Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F; LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke.* 2008 Nov;39(11):2921-2.
- ³⁷ van der Flier WM, Steakeborg SS, Barkhof F, Scheltens P. Structural neuroimaging: CT and MRI. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 58-69.
- ³⁸ O'Sullivan M, Jouvent E, Saemann PG, Mangin JF, Viswanathan A, Gschwendtner A, Bracoud L, Pachai C, Chabriat H, Dichgans M. Measurement of brain atrophy in subcortical vascular disease: a comparison of different approaches and the impact of ischaemic lesions. *Neuroimage.* 2008 Nov 1;43(2):312-20.
- ³⁹ Qiu C, Fratiglioni L. Role of vascular risk factor in dementia. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 155-165.
- ⁴⁰ Staekenborg SS, van Straaten EC, van der Flier WM, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Small vessel versus large vessel vascular dementia: risk factors and MRI findings. *J Neurol.* 2008 Nov;255(11):1644-51.

-
- ⁴¹ Lopez OL, Wolk AD. Clinical evaluation: a systemic but user-friendly approach. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 32-45.
- ⁴² 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.
- ⁴³ Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. *Stroke*. 2000 Dec;31(12):2952-7.
- ⁴⁴ Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P, Schmidt R. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:31-6.
- ⁴⁵ Sorrentino G, Migliaccio R, Bonavita V. Treatment of vascular dementia: the route of prevention. *Eur Neurol*. 2008;60(5):217-23.
- ⁴⁶ Gustafson D, Skoog I. Control of vascular risk factors. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 220-233.
- ⁴⁷ Martínez-Vila E, Murie-Fernández M, Gállego Pérez-Larraya J, Irimia P. Neuroprotection in vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21 Suppl 2:106-17.
- ⁴⁸ Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group: Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–1075.
- ⁴⁹ Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, PROGRESS MRI Substudy Investigators: Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS MRI substudy. *Stroke* 2005;112:1644–1650.
- ⁵⁰ Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S, Schmidt R. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology*. 2005 May 24;64(10):1704-11.
- ⁵¹ Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2007. 644 p.
- ⁵² American Heart Association. Control your risk factors for high blood pressure. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=581>, Accessed June 17, 2009.
- ⁵³ Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfallgesellschaft. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie: Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). 2008. Available at: <http://www.dsg-info.de/>, Accessed June 17, 2009.

-
- ⁵⁴ Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, Inzitari D. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models. *J Neurol Sci.* 2002 Nov 15;203-204:263-6.
- ⁵⁵ Bähr M, Frotscher M. Duus' Neurologisch-topische Diagnostik. 8th rev. ed. Stuttgart: Thieme; 2003. 420-436 p.
- ⁵⁶ Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 4th rev. ed. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2008. 296-315 p.
- ⁵⁷ Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 17th ed. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 2003. 443-50 p.
- ⁵⁸ Poeck K, Hacke W. Neurologie. 12th ed. Berlin: Springer; 2006. 166-177 p.
- ⁵⁹ Oertel WH. Zerebrale Ischämie. In: Siegenthaler W, Blum HE editors. *Klinische Pathophysiologie.* 9th ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2006. p. 1080-1091.
- ⁶⁰ Österreichische Gesellschaft für Schlaganfall-Forschung (ÖGSF). Zahlen und Fakten zum Thema Schlaganfall. Available at: <http://www.stroke.at/info/fakten.html>, Accessed August 13, 2009.
- ⁶¹ Lee VH, Brown Jr RD. Epidemiology of carotid atherosclerosis. In: Sangiorgi G, Holmes Jr DR, Rosenfield K, Hopkins LN, Spagnoli LG, editors. *Carotid atherosclerotic disease: pathologic basis for treatment.* London: Informa Healthcare; 2008. p. 1-15.
- ⁶² Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology.* 1994 Jun;44(6):1046-50.
- ⁶³ O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992 Dec;23(12):1752-60.
- ⁶⁴ Mathiesen EB, Joakimsen O, Bønaa KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12(1):44-51.
- ⁶⁵ Hillen T, Nieczaj R, Münzberg H, Schaub R, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E. Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *J Intern Med.* 2000 Jun;247(6):679-88.
- ⁶⁶ de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1105-13.
- ⁶⁷ Singh N, O'Donnell SD, Gillespie DL, Goff JM. Atherosclerotic disease of the carotid artery. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/463147-overview>, Accessed: August 9, 2009.

-
- ⁶⁸ Begelman SM, Olin JW. Nonatherosclerotic arterial disease of the extracranial cerebrovasculature. *Semin Vasc Surg.* 2000 Jun;13(2):153-64.
- ⁶⁹ Mauriello A. Risk factors and the morphology of atherosclerotic carotid plaque. In: Sangiorgi G, Holmes Jr DR, Rosenfield K, Hopkins LN, Spagnoli LG, editors. *Carotid atherosclerotic disease: pathologic basis for treatment.* London: Informa Healthcare; 2008. p. 103-26.
- ⁷⁰ Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, Hoeks SE, Flu WJ, van Kuijk JP, Goei D, Verhagen HJ, Neskovic AN, Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Oct;38(4):435-40.
- ⁷¹ Takahashi W, Ohnuki T, Ohnuki Y, Kawada S, Takagi S. The role of high-sensitivity C-reactive protein in asymptomatic intra- and extracranial large artery diseases. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(5):549-55.
- ⁷² Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, Taylor LM Jr, Lee RW, Cummings CA, Porter JM. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg.* 1993 Jan;17(1):152-7; discussion 157-9.
- ⁷³ Mathias K. [Endovascular treatment of carotid artery stenosis]. *J Kardiol* 2004; 11: 217–24.
- ⁷⁴ Meschia JF, Brott TG, Hobson RW 2nd. Diagnosis and invasive management of carotid atherosclerotic stenosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul;82(7):851-8.
- ⁷⁵ Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD Jr. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clin Proc.* 2009 Apr;84(4):362-87.
- ⁷⁶ Reuter P. Gefäßsystem und interventionelle Radiologie. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J, editors. *Radiologie. Duale Reihe.* 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 386-437.
- ⁷⁷ Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2003 May;34(5):1324-32.
- ⁷⁸ Böhm G, Gschwendtner M. Präinterventionelle Diagnostik vor Karotisstenosing. *Z Gefäßmed.* 2008;5(4):12-20.
- ⁷⁹ Katzenschlager R. Duplexsonographie der extrakraniellen Halsgefäße. In: Katzenschlager R, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A, editors. *Duplexsonographie der Gefäße.* 3rd edition. Gablitz: Krause und Pachernegg Verlag; 2007. p. 21-31.
- ⁸⁰ Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
- ⁸¹ North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991 Aug 15;325(7):445-53.

-
- ⁸² Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 May 8;363(9420):1491-502.
- ⁸³ Aichner FT, Topakian R, Alberts MJ, Bhatt DL, Haring HP, Hill MD, Montalescot G, Goto S, Touzé E, Mas JL, Steg PG, Röther J; REACH Registry Investigators. High cardiovascular event rates in patients with asymptomatic carotid stenosis: the REACH Registry. *Eur J Neurol*. 2009 Aug;16(8):902-8.
- ⁸⁴ Silvestrini M, Paolino I, Vernieri F, Pedone C, Baruffaldi R, Gobbi B, Cagnetti C, Provinciali L, Bartolini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2009 Mar 24;72(12):1062-8.
- ⁸⁵ Kim JE, Lee BR, Chun JE, Lee SJ, Lee BH, Yu IK, Kim S. Cognitive dysfunction in 16 patients with carotid stenosis: detailed neuropsychological findings. *J Clin Neurol*. 2007 Mar;3(1):9-17.
- ⁸⁶ Sztrihá LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L. Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):36-40.
- ⁸⁷ Cavalieri M, Enzinger C, Petrovic K, Pluta-Fuerst A, Homayoon N, Schmidt H, Fazekas F, Schmidt R. Vascular dementia and Alzheimer disease - are we in a dead-end road? *Neurodegener Dis*. Forthcoming.
- ⁸⁸ van der Flier WM, Staekenborg SS, Barkhof F, Scheltens P. Structural neuroimaging: CT and MRI. In: Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 58-69.
- ⁸⁹ von Smekal U, Mielke R. Strukturelle bildgebende Diagnostik. In: Wallesch CW, Förstl H, editors. *Demenzen*. Stuttgart: Thieme; 2005. p. 117-133.
- ⁹⁰ Uhlenbrock D. ZNS. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J, editors. *Radiologie. Duale Reihe*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 558-614.
- ⁹¹ Bozzali M, Cercignani M, Caltagirone C. Brain volumetrics to investigate aging and the principal forms of degenerative cognitive decline: a brief review. *Magn Reson Imaging*. 2008 Sep;26(7):1065-70.
- ⁹² Gouw AA, van der Flier WM, van Straaten EC, Pantoni L, Bastos-Leite AJ, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Ryberg C, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P, Barkhof F; LADIS study group. Reliability and sensitivity of visual scales versus volumetry for evaluating white matter hyperintensity progression. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(3):247-53.
- ⁹³ Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, Poirier V, O'Leary DH, Gardin JM, Fried LP, Steinberg EP, Bryan RN. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1994 Feb;25(2):318-27.

-
- ⁹⁴ Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351-6.
- ⁹⁵ Ryberg C, Rostrup E, Sjöstrand K, Paulson OB, Barkhof F, Scheltens P, van Straaten EC, Fazekas F, Schmidt R, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Basile AM, Pantoni L, Inzitari D, Waldemar G; LADIS study group. White matter changes contribute to corpus callosum atrophy in the elderly: the LADIS study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Sep;29(8):1498-504.
- ⁹⁶ Plummer D. DispImage: a display and analysis tool for medical images. *Rev Neuroradiol* 1992;5:489-95.
- ⁹⁷ Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, Au R, DeCarli C, Wolf PA. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study. *Stroke*. 2009 May;40(5):1590-6.
- ⁹⁸ Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, Matthews PM, Fazekas F. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):610-6.
- ⁹⁹ Kobari M, Meyer JS, Ichijo M. Leuko-araiosis, cerebral atrophy, and cerebral perfusion in normal aging. *Arch Neurol*. 1990 Feb;47(2):161-5.
- ¹⁰⁰ Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis. Results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009: Oct;40(10):e573-83.
- ¹⁰¹ Jefferson AL, Massaro JM, Wolf PA, Seshadri S, Au R, Vasan RS, Larson MG, Meigs JB, Keaney JF Jr, Lipinska I, Kathiresan S, Benjamin EJ, DeCarli C. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2007 Mar 27;68(13):1032-8.
- ¹⁰² Saba L, Sanfilippo R, Pascalis L, Montisci R, Mallarini G. Carotid artery abnormalities and leukoaraiosis in elderly patients: evaluation with MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Feb;192(2):W63-70.
- ¹⁰³ Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1683-9.
- ¹⁰⁴ Patankar T, Widjaja E, Chant H, McCollum C, Baldwin R, Jeffries S, Sutcliffe C, Burns A, Jackson A. Relationship of deep white matter hyperintensities and cerebral blood flow in severe carotid artery stenosis. *Eur J Neurol*. 2006 Jan;13(1):10-6.
- ¹⁰⁵ Telman G, Kouperberg E, Nitecki S, Karram T, Schwarz HA, Sprecher E, Hoffman A, Yarnitsky D. Cerebral hemodynamics in symptomatic and asymptomatic patients with severe unilateral carotid stenosis before and after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Oct;32(4):375-8.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Thomas GATTRINGER
Geboren am 01. März 1984 in Kirchdorf a. d. Krems (OÖ)
Kontakt Glacisstraße 47/4B; 8010 Graz
0650 4660642; tg@gmx.at

Hochschulausbildung

seit 10/2009 Praktisches 6. Studienjahr (3. Studienabschnitt)
09/2009 Abschluss des 2. Studienabschnittes
06/2005 Abschluss des 1. Studienabschnittes
10/2004 Beginn Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
03/2004 - 07/2004 Studium der Wirtschaftswissenschaften, Johannes Kepler Universität Linz

Famulaturen (20 Wochen)

07/2009 Auslandsfamulatur Neurologie, Charité Berlin (4 Wochen)
02/2009 Pflichtfamulatur Anästhesie u. Intensivmedizin, LKH Kirchdorf (2 Wochen)
09/2008 Pflichtfamulatur Neurologie, LNK Wagner Jauregg Linz (2 Wochen)
08/2008 Pflichtfamulatur Neurochirurgie, LNK Wagner Jauregg Linz (2 Wochen)
02/2008 Pflichtfamulatur Unfallchirurgie, LKH Kirchdorf (2 Wochen)
09/2007 Pflichtfamulatur Innere Medizin, LKH Kirchdorf (4 Wochen)
08/2006 Pflichtfamulatur Allgemeinchirurgie, LKH Kirchdorf (4 Wochen)

Vertiefte Ausbildungen und spezielle Studienmodule (Auswahl)

SS 09 Kardiologie in der Praxis (Prof. Gasser)
WS 08/09 Notfallmedizin (Prof. Prause)
WS 08/09 EKG Seminar (Prof. Zweiker)

SS 08	Pädiatrische Infektiologie - Bedside teaching (Prof. Zenz)
SS 08	Klinische Endokrinologie interdisziplinär (Prof. Dobnig)
WS und SS 07/08	Innere Medizin: Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen (Prof. Skrabal)
WS 07/08	Cased-based learning in Klinik und Praxis (Prof. Smolle)
WS 06/07	Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide (Prof. Weiglein)
WS 05/06	Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten (Prof. Anderhuber)

Schulbildung

09/1994 - 06/2002 Bundesrealgymnasium Kirchdorf a. d. Krems mit Schwerpunkt
Naturwissenschaften (Physik und Biologie)

Zivildienst

02/2003 - 02/2004 Zivildienst am LKH Kirchdorf

besondere Fähigkeiten und Kenntnisse

Sprachen: Englisch (Gut in Wort und Schrift), Französisch (Maturaniveau)

IT: Microsoft Office, Windows, Linux, Internet, SPSS (Grundkenntnisse)

Führerschein der Klasse B (seit 2002)

Hobbies und Interessen

Laufen, Fußball, Reisen, Kino und Theater, Computer, Internet

Graz, im Januar 2010