

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Blutzucker, Nierenfunktion
und anderen vaskulären Risikofaktoren
auf White Matter Disease und zerebrale Mikroblutungen
bei Patienten mit erstem akutem Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Bastian Richter

aus München

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis	Seiten
Verzeichnis von Abbildungen und Tabellen	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	1
1. Einleitung	
1.1. Epidemiologie	5
1.2. Pathomechanismen und Risikofaktoren	6
1.3. MRT-Bildgebung	10
1.4. Zielsetzung der Arbeit	14
2. Material und Methoden	
2.1. Patientenpopulation	15
2.2. Protokoll der Studie	15
2.3. Magnetresonanztomographie	19
2.4. Datenerfassung und Statistik	23
3. Ergebnisse	
3.1. Population und Altersverteilung	25
3.2. White Matter Disease	30
3.3. Zerebrale Mikroblutungen	36
3.4. Multiple Analyse	39
4. Diskussion	
4.1. Häufigkeit von WMD	42
4.2. Vasculäre Risikofaktoren und der Einfluss auf WMD	42
4.2.1. Nicht modifizierbare Risikofaktoren	43
4.2.2. Modifizierbare Risikofaktoren	44
4.2.3. Störungen des Blutzuckers und WMD	45
4.2.4. Nierenfunktion und WMD	47
4.3. CMB – Einfluss von WMD und anderer vaskulärer Risikofaktoren	48
4.4. Limitationen	50
4.5. Ausblick	51
5. Literaturverzeichnis	52
Eidesstattliche Versicherung	62
Lebenslauf	63
Publikationsliste	64
Danksagung	65

Verzeichnis von Abbildungen und Tabellen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ischämischer Schlaganfall im cMRT	11
Abbildung 2: White Matter Disease im cMRT	12
Abbildung 3: Zerebrale Mikroblutungen im cMRT	13
Abbildung 4: Beispielbilder Punktevergabe Wahlund-Score	21
Abbildung 5: Differentialdiagnosen zerebraler Mikroblutungen	22
Abbildung 6: Flow-Chart zur Gewinnung des Studiendatensatzes	25
Abbildung 7: Infarktlokalisierung	26
Abbildung 8: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung des Wahlund-Scores	30
Abbildung 9: Boxplot-Diagramm zur HbA1c-Verteilung in den WS-Gruppen	34
Abbildung 10: CMB-Verteilung bei steigendem Wahlund-Score	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TOAST-Kriterien und ihre Definition	18
Tabelle 2: TOAST-Häufigkeitsverteilung	27
Tabelle 3: Soziodemographische Daten und Risikofaktoren in der Gesamtpopulation und Verteilung in Altersgruppen	28
Tabelle 4: Univariate Analyse Wahlund-Score	32
Tabelle 5: Lage ausgezählter zerebraler Mikroblutungen	36
Tabelle 6: Univariate Analyse zerebraler Mikroblutungen	37
Tabelle 7: Multiple Analyse der White Matter Disease	40
Tabelle 8: Multiple Analyse der zerebralen Mikroblutungen	41

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anterior Cerebral Artery
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
APOE	Apolipoprotein E
bzw.	beziehungsweise
cCT	Craniale Computertomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
CSB	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
CMB	Cerebral Microbleed
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
f.	folgende
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOV	Field of View
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GRE	Gradient Echo
h	Stunden
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCL	Hypercholesterinämie
HDL	High Density Lipoprotein
HS	Hirnstamm
HTN	Arterielle Hypertonie
ICB	Intracerebrale Blutung
IQR	Interquartile Range
KH	Kleinhirn
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein

MA	Multiple Analyse
MCA	Middle Cerebral Artery
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Magnetresonanz
MRA-TOF	Magnetresonanzangiographie – Time-of-Flight
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRS	modified Rankin-Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PCA	Posterior Cerebral Artery
PWI	Perfusion Weighted Imaging
S.	Seite
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
T	Tesla
TAG	Triacylglycerol
TE	Echo Time
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TR	Repetition Time
VHF	Vorhofflimmern
VIF	Varianzinflationsfaktor
WHO	World Health Organization
WMD	White Matter Disease
WS	Wahlund-Score
z.B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Eine vaskuläre Leukenzephalopathie oder nachfolgend White Matter Disease (WMD; Leukoaraiose) ist mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, Demenz und Sterblichkeit verbunden. WMD hat damit eine über den physiologischen Alterungsprozess hinausreichende klinische Relevanz. Mit einer WMD finden sich bei diesen Patienten häufig cerebrale Mikroblutungen (nachfolgend Cerebral Microbleeds; CMBs). Unter der Annahme mikroangiopathischer Pathomechanismen wird für die Ausprägung und Schwere der Erkrankungen WMD und CMBs der Einfluss bekannter vaskulärer Risikofaktoren diskutiert.

Ziel der Arbeit war es, den Zusammenhang von

- (1) WMD und vaskulären Risikofaktoren, mit besonderem Fokus auf Blutzucker und Nierenfunktion
- (2) vaskulären Risikofaktoren und CMBs sowie
- (3) WMD und CMBs zueinander

zu untersuchen.

Hierfür wurden im Rahmen der prospektiven 1000PLUS Schlaganfall-MRT-Studie 512 Patienten nach erstem akuten ischämischen Schlaganfall untersucht. Binnen 24h nach Infarkt wurde bei den Patienten eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Die WMD wurde mittels Wahlund-Score in der FLAIR-Wichtung bestimmt. CMBs wurden in der T2*-Wichtung ausgezählt. Der Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Laborparametern wurde analysiert.

Es findet sich ein stark positiver Zusammenhang eines erhöhten HbA1c-Wertes mit der WMD-Schwere. Diabetes mellitus und Nüchternblutzucker zeigen keine Assoziation. Eine signifikante Korrelation einer erniedrigten eGFR als Ausdruck einer gestörten Nierenfunktion und WMD kann nicht gefunden werden. In der multiplen Analyse zeigen Alter, arterielle Hypertonie (HTN), HbA1c und CMBs eine Korrelation zur WMD. Der Zusammenhang von CMBs und WMD stellt sich auch im multiplen Modell der CMBs dar. Bei den erhobenen vaskulären Risikofaktoren zeigt einzig die HTN eine Assoziation zu CMBs.

Die Ergebnisse legen einen Zusammenhang zwischen Störungen im Blutzuckermetabolismus und der WMD nahe. HbA1c könnte als dreimonatiges „Blutzucker-gedächtnis“ die geeignetste Kenngröße darstellen. Inhärente Schwächen in der Bestimmung der Nierenfunktion lassen Raum für andere Messmethoden. Die starke Assoziation zwischen WMD und CMBs macht einen gemeinsamen Pathomechanismus abseits des physiologischen Alterns wahrscheinlich.

Prospektive Erfassung, Qualität und Homogenität der MRT-Kohorte, sowie Größe der Stichprobe stellen Stärken, retrospektives Design der Fragestellung und monozentrische Erhebung der Patientenpopulation, Schwächen der Studie dar. Eine Beurteilung des Einflusses relevanter Risikofaktoren im zeitlichen Verlauf sollte künftig in prospektiven multizentrischen Längsschnittstudien untersucht werden.

Abstract

Vascular leukoencephalopathy – or cerebral white matter disease (WMD; leukoaraiosis) – is correlated with an increased risk of stroke, dementia and mortality. Hence WMD may have clinical relevance that goes beyond the process of physiological aging. Along with WMD, Cerebral Microbleeds (CMBs) are often found in these patients. Assuming a microangiopathic pathomechanism, the influence of known vascular risk factors on the occurrence and severity of WMD and CMBs is currently being discussed.

This study was conducted to investigate the association between

- (1) WMD and vascular risk factors, with particular focus on blood glucose and renal function
- (2) vascular risk factors and CMBs, as well as
- (3) WMD and CMBs.

Data from 512 consecutive first ischemic stroke patients was examined in context of the prospective 1000PLUS stroke MRI study. Within 24 hours after infarction, MRI was performed on the patients. WMD was scored on FLAIR-MRI according to the Wahlund score. CMBs were counted in T2*-weighted images. The effect of vascular risk factors and laboratory findings was analysed.

A strong positive correlation was found between an elevated HbA1c and the severity of WMD. Diabetes mellitus and fasting glucose showed no association. Significant correlations of WMD with decreased eGFR as a sign of impaired renal function could not be found. Age, arterial hypertension (HTN), HbA1c and CMBs each correlated independently with the extent of WMD in multiple regression analysis. The correlation between CMBs and WMD was also found in the multiple model of CMBs. Of all the raised vascular risk factors, only HTN showed association with CMBs.

The results suggest a relationship between chronic disturbance of glycemia measured by HbA1c, and WMD. Inherent weaknesses in the assessment of renal function leave room for improvement through the use of other measurement methods. The strong association between WMD and CMBs suggests a common pathogenetic mechanism in addition to physiological aging.

The prospective acquisition, quality and homogeneity of the MRI cohort, as well as sample size, represent the strengths of the survey; the retrospective nature of the investigation, and its monocentric structure, are weaknesses. Further longitudinal studies are needed to investigate the impact of relevant risk factors over time.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Die Erkrankung **Schlaganfall** stellt in den westlichen Industrieländern die häufigste Ursache für eine schwere körperliche Behinderung und Frühinvalidität dar. Sie besitzt in Deutschland eine Inzidenz von 200 Ereignissen/100.000 Einwohner pro Jahr und verursacht Kosten für das Gesundheitssystem von jährlich über sieben Milliarden Euro (Kolominsky-Rabas et al. 2006). Gleichzeitig wird sie nach dem akuten Herzinfarkt als zweithäufigste Todesursache weltweit aufgeführt. In Folge dieser enormen gesellschaftlichen Bedeutung und fortbestehenden Fragen zu verschiedensten Aspekten des Krankheitskomplexes, birgt die Thematik „Schlaganfall“ nach wie vor hohen Forschungsbedarf.

Grundsätzlich lässt sich zwischen ischämischen und hämorrhagischen Formen des Schlaganfalls unterscheiden. Erstere stellen mit etwa 80% die Mehrzahl der Fälle dar (Herold et al. 2012, S. 785f). Zur Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls ist ein neuropathologisches, beziehungsweise bildmorphologisches, Infarktkorrelat oder eine mit einer Ischämie vereinbare Klinik in Form von neurologischen Funktionsausfällen für mindestens 24h nötig (Sacco et al. 2013).

Wissenschaftliche Arbeiten beschreiben ein erhöhtes Risiko des Auftretens ischämischer Schlaganfälle beim Vorliegen einer so genannten Leukoaraiose (griech: Leuko=weiß, araios=Verdünnung) (Buyck et al. 2009; Gerdes et al. 2006; Naka et al. 2006). Der von Hachinski et al. (1987) geprägte Begriff beschreibt rein bildmorphologisch nachweisbare, diffuse bis konfluierende Dichteminderungen des Marklagers. Obwohl Leukoaraiose mit Prävalenzraten von bis zu 95% bei älteren Patienten vorzufinden ist, wurde ihr lange Zeit mit Hinweis auf einen rein physiologischen Alterungsprozess keine klinische Relevanz beigemessen (de Leeuw et al. 2001). Die gegenwärtige Datenlage bringt Leukoaraiose allerdings in positiven Zusammenhang mit erhöhter Sterblichkeit, Demenz und besagtem Schlaganfallrisiko (Debette und Markus 2010). Der Erkenntnis eines möglichen Krankheitswerts Rechnung tragend, wurde der Begriff vaskuläre Leukenzephalopathie, nachfolgend **White Matter Disease (WMD)** geprägt. Da, wie angeführt, WMD für das Auftreten von Schlaganfällen prädisponiert, sollte die WMD-Verteilung in einer Population nach erstem ischämischen Schlaganfall näher untersucht werden.

Ein weiteres häufig bildmorphologisch beschriebenes, aber in seiner Kausalbeziehung ungenügend verstandenes Phänomen stellen **zerebrale Mikroblutungen** bzw. nachfolgend **Cerebral Microbleeds (CMBs)** dar¹. Es handelt sich dabei um in der T2*-gewichteten MRT-Bildgebung sichtbare, fokale, hypointense, rundliche Bereiche im Hirnparenchym mit einem Durchmesser von unter 5mm (Offenbacher et al. 1996). Studienabhängig schwanken ihre Prävalenzraten unter älteren Menschen zwischen 4,7% (64,4 Jahre) und 35,7% (Altersgruppe 80+) (Jeerakathil et al. 2004a; Poels et al. 2010). Ihr Auftreten ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall erhöht. Autoren berichten von Mikroblutungen in 23% bis 50% der Fälle (Werring et al. 2005; Naka et al. 2004). Klinisch werden CMBs – wie die WMD - mit einem gehäuften Auftreten von Demenz, erhöhter Sterblichkeit und einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht (Staekenborg et al. 2009; Bokura et al. 2011; Altmann-Schneider et al. 2011; Naka et al. 2006). Da zudem eine Häufung bei Patienten mit WMD beschrieben wird, stellt sich die Frage nach einer möglichen ursächlichen Beziehung (Yamada et al. 2012; Kwa et al. 1998; Jeong et al. 2004; Alemany et al. 2006; Poels et al. 2010).

1.2. Pathomechanismen und Risikofaktoren

Im Gegensatz zur akuten Minderperfusion des Gewebes bei einem akuten ischämischen Schlaganfall, wird für die WMD eine *chronische Hypoperfusion* als Pathomechanismus diskutiert (Fernando et al. 2006; Pantoni und Garcia 1997, Brown und Thore 2011, Inzitari 2003). Bei der akuten zerebralen Ischämie kommt es nach dem Verschluss des betroffenen Blutgefäßes binnen Minuten im Infarktkern zum Absterben von Neuronen und irreversiblen Nekrosen. Arbeiten, die sich mit der Histologie der Leukoaraiose beschäftigen, beschreiben ebenfalls einen Niedergang von Hirnparenchym. Sie zeigen fortgeschrittene Demyelinisierung, erweiterte perivaskuläre Räume (Spongiose), den Untergang von Axonen und Oligodendrozyten und damit einhergehend eine milde bis reaktive Gliose (Fernando et al. 2006; Brown et al. 2002; Fazekas et al. 1993; Awad et al. 1986).

¹ In der weiteren Arbeit wird der deutsche Begriff „zerebrale Mikroblutung“ gebraucht. Als etablierte Abkürzung soll allerdings die englische Variante Verwendung finden (Singular: CMB; Plural: CMBs).

Rolle der Hypoxie

Ursächlich beim Schlaganfall ist das Absinken des zerebralen Blutflusses unter 10ml/100g/min und damit eine Unterversorgung der Zellen mit Sauerstoff (Fiebach et al. 2003, S.31f). Dass Hypoxie auch bei der WMD ursächlich für vorliegende Gewebsschäden und Funktionseinschränkungen sein könnte, legen verschiedene Indizien nahe. So zeigen von WMD betroffene Patienten eine Verringerung des gesamten zerebralen Blutflusses bei gleichzeitig erhöhter Sauerstoffabschöpfung (Yao et al. 1992). Der Blutfluss in WMD-Arealen scheint im Besonderen vermindert (Markus et al. 2000). Des Weiteren wird eine verstärkte Expression von Hypoxiemarkern beschrieben (Fernando et al. 2006).

Diese Hinweise auf eine chronische Hypoperfusion werden durch die anatomischen Gegebenheiten bestärkt. So wird die Gefäßversorgung der weißen Hirnsubstanz größtenteils durch lange Arteriolen mit kleinem Querschnitt gewährleistet, die sich aus den großen hirnversorgenden Arterien an der Gehirnoberfläche aufzweigen. Es handelt sich um Endarterien, die im Kapillarbett enden und keine Verbindung zu anderen Blutgefäßen aufweisen (Brown und Thore 2011). Dies macht das tiefe Marklager – bevorzugter Ort der WMD – besonders anfällig für eine Hypoxie. Dem gegenüber werden die von Leukoaraiose regelmäßig ausgesparten U-Fasern zusätzlich von Gefäßen des angrenzenden Cortex versorgt (Moody et al. 1990). Mit zunehmendem Alter bilden die langen marklagerversorgenden Gefäße häufig Schlingen, was auch im Bereich der WMD beobachtet wurde (Brown et al. 2002). Dadurch benötigen sie für ihre vollständige Perfusion höhere Ausgangsdrücke, was sie anfällig für eine Ischämie macht. Der ebenfalls im höheren Alter beobachtete Rückgang der zerebralen Gefäßdichte bringt eine Ischämie begünstigende Verkleinerung der Perfusionsreserve mit sich (Moody et al. 2004). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Beobachtungen auf eine Entstehungsursache der WMD in der Region der kleinsten zerebralen Gefäße hindeuten.

Ätiologie von WMD

Welche **mikroangiopathischen Mechanismen** den Rahmen für eine chronische Ischämie schaffen, ist nicht abschließend geklärt. Wie oben beschrieben, zeigen sich histologisch verschiedenste Korrelate einer hypoxischen Gewebsschädigung. Wichtige

Hinweise auf die zugrundeliegende Pathologie stellen die beobachteten Veränderungen an den betroffenen kleinsten Gefäßen dar. So beschreiben Arbeiten bei Leukoaraiose in frühen Stadien Lipohyalinosen bzw. fibrinoide Nekrosen, die eine Wandverdickung mit gleichzeitiger Lumeneinengung nach sich ziehen. Fortgeschrittene Befunde weisen fibrosierte, arteriosklerotisch veränderte Gefäße auf (Fazekas et al. 1991; Fazekas et al. 1993; Awad et al. 1986; Fernando et al. 2006).

Neben chronisch progredienten Gefäßwandverdickungen finden sich in der Literatur auch andere, teils komplementäre Ansätze zur Erklärung der WMD. *Ödeme*, die bildmorphologisch am einfachsten die MRT-Hyperintensitäten erklären, könnten zu einer Schädigung der Bluthirnschranke führen und so den Austritt neurotoxischer Substanzen ermöglichen (Pantoni und Garcia 1997). Brown et al. (2002) hingegen berichten von einer Schädigung des venösen Schenkels des Gefäßbetts. Durch die Bildung *venöser Kollagenosen* sehen sie die venöse Drainagewirkung reduziert, wodurch es zum verminderten Abtransport toxischer Stoffwechselprodukte kommen kann. Abschließend bringen beobachtete erhöhte Serumwerte der Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und C-reaktives Protein (CRP) die Möglichkeit einer *inflammatorischen Genese* ins Spiel (Fornage et al. 2008; Satizabal et al. 2012; van Dijk et al. 2005).

Einfluss von Risikofaktoren auf WMD

Basierend auf dem beobachteten statistischen Zusammenhang des akuten ischämischen Schlaganfalls und der WMD, stellt sich die Frage, welchen Einfluss vaskuläre Risikofaktoren auf die Entstehung von WMD haben. Generell werden beim Schlaganfall und anderen vaskulären Erkrankungen, wie peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Herzinfarkt, nicht modifizierbare Parameter wie Alter und Geschlecht von modifizierbaren Größen wie arterieller Hypertonie, Blutfetten und Blutglukosewerten unterschieden.

Sowohl beim akuten Schlaganfall, als auch bei der WMD stellen das *Patientenalter und arterieller Hypertonus* die wichtigsten bekannten Risikofaktoren dar (Longstreth et al. 1996; Liao et al. 1996; Dufouil et al. 2003; Buyck et al. 2009; Jeerakathil et al. 2004b). Ab dem 55. Lebensjahr verdoppelt sich, ungeachtet des Geschlechts, jede Dekade das Schlaganfallrisiko und das Risiko einen chronischen Hypertonus zu entwickeln steigt bis

auf etwa 90% an (Thom et al. 2006, Goldstein et al. 2001). Da 77% der ersten symptomatischen Schlaganfälle mit vorbestehendem Hypertonus in Zusammenhang gebracht werden können, fällt der antihypertensiven Therapie eine essentielle Rolle zu (Thom et al. 2006). Studien zeigen, dass jede dauerhafte Blutdrucksenkung um 5mmHg diastolisch bzw. 10mmHg systolisch das Schlaganfallrisiko um 30 bis 40 Prozent senkt (Lawes et al. 2004). Bei der WMD verhält es sich ähnlich. So haben Patienten mittleren Alters mit erhöhten systolischen Blutdruckwerten gegenüber einer normotensiven Vergleichsgruppe ein doppelt so hohes Risiko im Alter an WMD zu erkranken (Havlik et al. 2002). Godin et al. (2011) machen an einer großen Population (n=1319) die Beobachtung, dass die Einstellung einer antihypertensiven Medikation das Fortschreiten der WMD signifikant reduziert.

Die Datenlage zu anderen modifizierbaren Einflussgrößen, die nachweislich das Schlaganfallrisiko erhöhen, wie Nikotinabusus und Lipidstoffwechselstörungen, ist in Bezug auf die WMD widersprüchlich (Park et al. 2007; Breteler et al. 1994; Schmidt et al. 1996; Longstreth et al. 2005; Liao et al. 1996; Bokura et al. 2008; van Dijk et al. 2008; Jeerakathil et al. 2004b). Unter Berücksichtigung der jüngsten Forschungsergebnisse wecken besonders zwei Parameter das Interesse.

Anhaltende *Hyperglykämie* kann zu Schädigungen des Gefäßbetts führen. So stellt Diabetes einen anerkannten Risikofaktor für Schlaganfall dar. Selbst bei vermeintlich gut eingestellten Blutzuckerwerten erhöht diese Diagnose das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden um das 1,8- bis 6-fache (Goldstein et al. 2001). Arbeiten, die den Zusammenhang von WMD und Diabetes untersuchen, kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen (Putala et al. 2009; Ylikoski et al. 1995; Ben-Assayag et al. 2012; Steinicke et al. 2012; Liao et al. 1996; Padovani et al. 1997). Möglicherweise wäre ein direkter klinischer Parameter des mittelfristigen Blutzuckerspiegels ein geeigneter Biomarker. Dafür käme HbA1c, eine glykosilierte Form des Hämoglobins in Frage, das einen Hinweis auf den Blutzuckerwert der letzten zwei bis drei Monate geben kann. Murray et al. (2005) konnten diesen mit WMD in positiven Zusammenhang bringen. Diese Ergebnisse gilt es jedoch an einer größeren Patientenpopulation auf ihre Validität zu überprüfen.

Nierenfunktionsstörungen könnten auf Grund der Ähnlichkeit des Gefäßbetts von Gehirn und Niere ebenfalls Hinweise auf eine bestehende Angiopathie geben (Mogi und Horiuchi 2011). Gemäß den Ergebnissen von Olesen et al. (2012) erhöht eine chronische

Niereninsuffizienz das Schlaganfallrisiko. Als Funktionsparameter lässt sich hierfür die eGFR bestimmen. Steinicke et al. (2012) und Ikram et al. (2008) beschreiben eine negative Korrelation zwischen Nierenfunktion und WMD in verschiedenen Patientenkohorten. Wie sich die Parameter bei älteren Patienten nach erstem ischämischen Schlaganfall verhalten, ist bis dato unerforscht.

Zerebrale Mikroblutungen

Wie bereits beschrieben weisen CMBs eine Assoziation mit der WMD auf (Yamada et al. 2012; Kwa et al. 1998; Jeong et al. 2004; Alemany et al. 2006; Poels et al. 2010). Dieser Umstand könnte einem ähnlichen Pathomechanismus geschuldet sein, an dessen Ende Mikroblutungen als anderer Ausdruck einer zerebralen Mikroangiopathie stehen. Eine Verbindung zu den gleichen Risikofaktoren herzustellen fällt bis dato aber schwer. Das Patientenalter und vorliegender Hypertonus werden noch am häufigsten in einen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten von Mikroblutungen gebracht (Werring et al. 2005; Roob et al. 1999; Poels et al. 2010). Einzelne Arbeiten finden ebenfalls signifikante Beziehungen zu Variablen wie Fettleibigkeit und Nikotinabusus (Kim et al. 2012; Hara et al. 2013; Poels et al. 2010). Hinzu kommt bei den CMBs eine gesicherte genetische Komponente, die sich über eine Variante des APOE-Allels äußert (Poels et al. 2010). Als histologisches Korrelat der bildmorphologischen Erscheinung konnten Fazekas et al. (1999) Hämosiderinablagerungen nachweisen. Diese sind auf Ablagerungen in Makrophagen in Folge der Mikroblutung zurückzuführen. Verstärktes Auftreten von Fibrohyalinose deutet auf eine relevante Vorschädigung der betroffenen Gewebe hin (Fazekas et al. 1999).

1.3. MRT-Bildgebung

Sowohl der ***ischämische Schlaganfall***, als auch WMD und Mikroblutungen lassen sich mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) darstellen. Zwar ist die cerebrale Computertomographie (cCT) aufgrund der Verfügbarkeit, schneller Einsatzbereitschaft und kurzen Untersuchungszeiten nach wie vor in den meisten Kliniken das diagnostische Mittel der Wahl beim akuten Schlaganfall, doch ist das cMRT beim Nachweis der frühen zerebralen Ischämie dem cCT in seiner Sensitivität überlegen (Fiebach et al. 2002,

Mitomi et al. 2014). Auch die Lokalisation und Größe, sowie das durch Hypoperfusion gefährdete umgebende Gewebe werden durch das cMRT besser dargestellt, was es bei Ischämien zum Mittel der Wahl in der Erstellung einer bildmorphologischen Differentialdiagnose macht. Ein MRT-Protokoll setzt sich aus den Sequenzen T2*, Diffusionsgewichtung (DWI), MRA-TOF, FLAIR und gegebenenfalls einer kontrastmittelgestützten Perfusionsmessung (PWI) zusammen. Der Zeitbedarf für das komplette Studienprogramm beträgt abhängig von Protokoll und MRT-Gerät bzw. Feldstärke zwischen 10 und 20 Minuten.

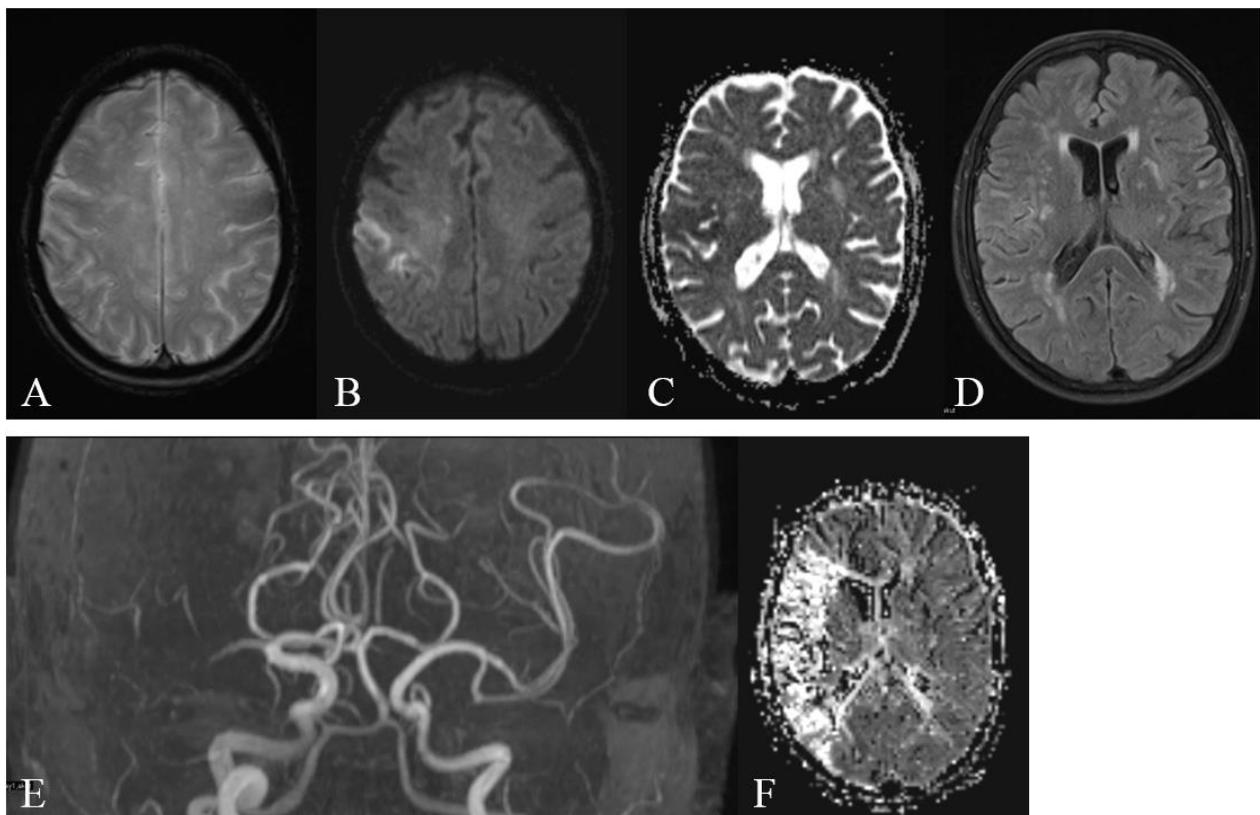


Abbildung 1: Ischämischer Schlaganfall im cMRT: 85jährige Patientin – (A) T2* ohne Hinweis auf ICB; (B) DWI mit frischem Infarkt rechts, Zeitfenster <3h; (C) ADC hypointens; (D) FLAIR nicht demarkiert; (E) MRA TOF MCA-Verschluss rechts; (F) PWI Perfusionsdefizit MCA rechts.

Die **WMD** stellt sich in der kranialen Bildgebung abhängig vom Ausprägungsgrad als fleckig diffuse bis konfluierende Bereiche in der weißen Hirnsubstanz mit unregelmäßiger Begrenzung dar. Physikalisch ist dies durch eine relative Erhöhung des Wassergehalts im betroffenen Gewebe zu erklären (Ovbiagele und Saver 2006). Meist sind dabei beide Hemisphären in ähnlichem Ausmaß betroffen und die subkortikalen Verbindungsfasern (U-Fasern) bleiben ausgespart (Pantoni und Garcia 1997).

In der kranialen Kernspintomographie erscheint die WMD in Form von unscharf abgegrenzten, hypointensen Arealen. In der T2- und FLAIR-Wichtung des cMRT zeigt sie sich hyperintens und deutlicher vom umliegenden Gewebe abgrenzbar.

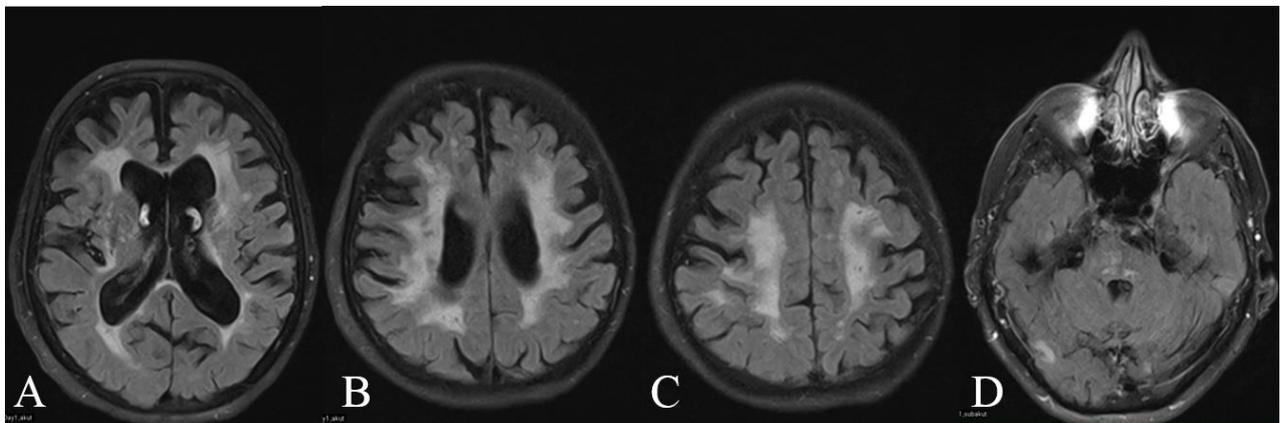


Abbildung 2: White Matter Disease im cMRT: (A-C) 74jährige Patientin – ausgeprägte WMD subkortikal, paraventrikulär; (D) 75jährige Patientin – infratentorielle WMD.

Wahlund et al. (2001) zeigen eine höhere Sensitivität des cMRTs gegenüber dem cCT besonders bei der Diagnose von kleinen Läsionen. Das cMRT hat sich hier als Verfahren der Wahl durchgesetzt.

Wie oben beschrieben, stellen sich **zerebrale Mikroblutungen** als in der T2*-gewichteten MRT-Bildgebung sichtbare, fokale, hypointense, rundliche Bereiche im Hirnparenchym mit einem Durchmesser von unter 5mm dar. Sie unterscheiden sich damit primär in ihrer Größe von Makrohämorrhagien und treten vorzugsweise an kleinen Kapillaren auf (Offenbacher et al. 1996).

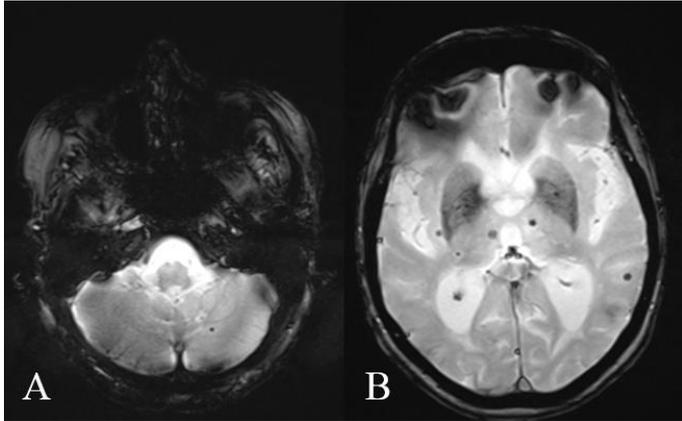


Abbildung 3: Zerebrale Mikroblutungen im cMRT: (A) 84jährige Patientin - CMB infratentoriell links; (B) 67jährige Patientin - multiple CMBs.

Greenberg et al. (2009) definieren Kriterien die bei der Diagnose einer CMB helfen sollen. So besteht in Abgrenzung von hämorrhagischen Infarkten und kavernösen Malformationen keine Hyperintensität in der T1- und T2-Wichtung. Des Weiteren muss die Läsion zu mindestens 50% von Hirnparenchym umgeben sein und nicht im Bereich von Sulci liegen, um eine Verwechslung mit quergeschnittenen Blutgefäßen zu vermeiden. Meist sind CMBs gleichzeitig in verschiedenen Hirnregionen zu finden. Gehäuft treten sie kortikal-subkortikal (38%-39%) und in den Basalganglien und Thalamus (34%-38%) auf (Lee et al. 2004; Roob et al. 2000).

Gegenüber dem herkömmlichen Spine-Echo kann eine vermeintliche Vergrößerung der CMB in der T2*GRE beobachtet werden (Blooming-Effekt). Wichtig in der Differentialdiagnose ist die Abgrenzung von Kalzifizierungen im Globus pallidus, die eher symmetrisch auftreten und selten eine rundliche Form besitzen (Nighoghossian et al. 2002).

1.4. Zielsetzung der Arbeit

Viele Fragen zur Ätiologie und Pathogenese der WMD sind bis dato nicht abschließend geklärt. Von besonderer Bedeutung ist die Untersuchung des Einflusses bekannter **vaskuläre Risikofaktoren** auf die Schwere der WMD.

Zwei Parameter, die einen Hinweis auf die Beschaffenheit des Endothels und somit ein mögliches Vorliegen von Gefäßwandschäden geben, stehen dabei im besonderen Fokus: **HbA1c** als Marker für den Langzeitverlauf des Blutzuckerspiegels und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate **eGFR** als Parameter der Nierenfunktion.

WMD und zerebrale Mikroblutungen könnten pathologische Korrelate einer zerebralen Mikroangiopathie darstellen. Die **Beziehung von WMD und CMBs** unter Berücksichtigung weiterer relevanter Risikofaktoren verdient daher eine genauere Betrachtung.

Ziel der Arbeit ist es, den Zusammenhang von

- (1) WMD und vaskulären Risikofaktoren, mit besonderem Fokus auf Blutzucker und Nierenfunktion
- (2) vaskulären Risikofaktoren und CMBs sowie
- (3) WMD und CMBs zueinander

zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenpopulation

Studienteilnehmer wurden über die 1000PLUS Studie rekrutiert. Dabei handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie des Zentrums für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission (EA4/026/08) bewilligt und kann im Internet unter clinicaltrials.gov (NCT00715533) eingesehen werden. Der Studienteilnahme und der damit verbundenen Datenspeicherung wurde durch den Patienten oder seinen gesetzlichen Vormund in schriftlicher Form zugestimmt (Hotter et al. 2009). Die dieser Arbeit zugrunde liegende Rekrutierung von Studienteilnehmern belief sich auf den Zeitraum von 1.5.2008 bis 15.10.2011. Zwar wurde das 1000-PLUS Programm erst im September 2008 implementiert, doch konnte für die Vormonate auf freigegebene, standardisierte, hausinterne Untersuchungsprotokolle zurückgegriffen werden.

Untersucht wurden alle in die Notaufnahme des Hauses eingelieferten Patienten, bei denen der klinische Verdacht auf ein akutes neurologisches ischämisches Geschehen bestand und die binnen 24 Stunden nach Symptombeginn eine MRT-Bildgebung erhielten. Eingeschlossen wurden die Patienten, bei denen sich im MRT die Diagnose des ersten ischämischen Schlaganfalls bestätigte. Patienten mit TIA nach WHO Definition ohne morphologisches Korrelat im MRT wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Ebenso wurden primäre Hirnblutungen wegen eines anderen Pathomechanismus nicht berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden ferner minderjährige Patienten, schwangere Frauen und Patienten mit MRT-Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Kontrastmittelallergie).

2.2. Protokoll der Studie

Nach Erstversorgung der Patienten wurden ihre Vitalparameter (Blutdruck, EKG, Oxymetrie, zentraler Venendruck, Atemfrequenz, Temperatur, invasive Blutdruckmessung) sowie ihr Bewusstseinszustand abhängig von ihrer Diagnose und klinischem Zustand 24 bis 72 Stunden auf einer Stroke Unit überwacht. Die Behandlung erfolgte nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Bei klinischer und

bildmorphologischer MR-Diagnose eines ischämischen Infarkts wurde bei fehlenden Kontraindikationen in einem Zeitfenster von unter 4,5h (seit 11/2008, davor 3h) seit Symptombeginn nach ECASS3 eine Thrombolyse mit Alteplase durchgeführt (Hacke et al. 2008). Dieses Behandlungsschema wurde auch bei einem Patientenalter von über 80 Jahren, nach ausführlicher Abwägung des Risiko-Nutzen Profils und Aufklärung als Off-Label-Use, (oder als individueller Heilversuch) beibehalten.

Vorerkrankungen

Während des weiteren stationären Aufenthalts wurden Krankenakten erstellt, die größtenteils in elektronischer Form in SAP hinterlegt wurden. Dadurch konnten in der Folge neben der Überprüfung der Stammdaten wie Alter und Geschlecht, auch Begleiterkrankungen nachvollzogen werden. In Einzelfällen mussten dafür Akten aus dem Archiv angefordert werden. Nachstehende Vorerkrankungen und Risikofaktoren wurden dokumentiert.

Zur Diagnose *arterieller Hypertonie* wurde die Definition der WHO herangezogen. Diese stuft systolische Blutdruckwerte – bestimmt durch drei Messungen an zwei verschiedenen Tagen - von 140-149mmHg und/oder diastolische von 90-94 mmHg als Grenzwerthypertonie ein. Diese Schwellenwerte sollten jedoch als flexible Richtwerte angesehen und im Kontext anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren bewertet werden (Chalmers 1999). Von den behandelnden Ärzten wurde in der Folge diese Diagnose vermerkt, falls eine klare Vordiagnose und antihypertensive Medikation bestand, oder gemäß der Leitlinien ein Erstbefund gestellt werden konnte. Auch zur Erhebung der Variable *Diabetes mellitus* wurde die Dokumentation in den Arztbriefen herangezogen. Sie beruht ebenfalls auf der Anamnese der Patienten oder der Erstdiagnose bei Krankenhausaufenthalt nach WHO-Definition (WHO 1999). In der Variable wurde Typ 1- & 2- Diabetes mellitus zusammengefasst. Vorbekannte erhöhte, gegebenenfalls bereits in Behandlung befindliche Cholesterinwerte wurden in der Patientenakte mit *Hypercholesterinämie* erfasst. Mittels einer routinemäßigen EKG-Überwachung auf der Stroke Unit oder Langzeit-EKG, konnte vorhandenes *Vorhofflimmern* (VHF) nachgewiesen werden. Bestehender *Nikotinabusus* wurde bei den Patienten oder ihren Angehörigen erfragt. Auf eine genaue Quantifizierung wurde der Übersichtlichkeitswillen verzichtet.

Laborparameter

Die routinemäßigen Blutentnahmen wurden durch zuständige Studien- und Stationsärzte durchgeführt. Cholesterin, TAG, HDL, LDL, CRP und Kreatinin wurde mit Eintreffen des Patienten in der Rettungsstelle vor der anschließenden MRT-Untersuchung bestimmt. Blutfette, Nüchternzucker und HbA1c wurden am Folgetag nachgereicht. Das Probenmaterial wurde in dem klinisch chemischen Labor der Charité am Campus Benjamin Franklin analysiert, das am 1. Januar 2011 dem „Labor Berlin“ einer Laborkooperation der Charité und Vivantes eingegliedert wurde. Da sowohl die Blutentnahme mit einheitlichen Systemen, als auch die Auswertung DIN-konform an einem Laborstandort durchgeführt wurde, kann von einheitlichen Analysebedingungen ausgegangen werden. Cholesterin, TAG, HDL, LDL und Glucose wurden mittels Photometrie bestimmt. Zur CPR-Messung wurde auf die Immunturbidimetrie, für Kreatinin auf die Jaffé-Methode und für HbA1c auf die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zurückgegriffen. Die übermittelten Ergebnisse wurden aus elektronisch gespeicherten Patientenakten im Krankenhausmanagementsystem SAP ECC 6.0 abgerufen

Die *Kreatinin-Konzentration* (S_{Cr}) im Plasma wurde mittels kinetischem Farbtest mit Pikrinsäure bestimmt. Unter Einbezug des Alters und Geschlechts des jeweiligen Patienten konnte hiermit eine geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) berechnet werden. Hierfür wurde die Methode der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) nach Levey et al. (1999) herangezogen:

$$eGFR_{MDRD} = 186 * S_{Cr}^{-1,154} * Alter^{-0,203} * (0,742 \text{ falls weiblich})$$

Unter der Prämisse eines vernachlässigbar geringen Anteils afroamerikanischer Studienteilnehmer, wurde ein zusätzlicher Faktor zur Berücksichtigung der Hautfarbe nicht verwendet.

Schlaganfall – Ätiologie und Klinik

Nach Begutachtung aller klinischen Untersuchungen und unter Berücksichtigung von Vorbefunden, wurde anhand der *TOAST*-Kriterien die wahrscheinlichste Ätiologie des stattgehabten Schlaganfalls bestimmt (Adams et al. 1993). Es werden dafür die in nachstehender Tabelle aufgeführten Kategorien unterschieden:

Tabelle 1: TOAST-Kriterien und ihre Definition

Kriterium	Definition	Relative Häufigkeit
Makroangiopathie	Verschluss oder über 50% Stenose eines hirnversorgenden Gefäßes	12-15%
Kardioembolisch	Nachweis kardialer Emboliequelle (z.B. VHF, persistierendes Foramen ovale)	25-30%
Mikroangiopathie	Subkortikaler lakunärer Infarkt	24-26%
Andere Ätiologie	Dissektion, Vaskulitis, Bluterkrankungen (z.B. Gerinnungsstörungen)	2%
Unklare Ätiologie	Keine oder konkurrierende Ursachen	37-39%

Relative Häufigkeiten nach Kolominski-Rabas et al. (2001), Dietl et al. (2009).

Sowohl bei Aufnahme in der Rettungsstelle, als auch vor Entlassung des Patienten wurde mittels neurologischer Untersuchung die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) bestimmt. Sie bewertet auf einer Skala von 0 bis 42 (kein bis schwerer Schlaganfall) die Bewusstseinslage, visuelle und linguale Sinnesmodalitäten, sowie motorische und sensible Störungen des Patienten (Brott et al. 1989). Dadurch konnten klinischer Schweregrad und stationärer Verlauf des Schlaganfalls objektiviert werden. Funktionseinschränkungen im Alltagsleben des Patienten wurden zum Entlassungszeitpunkt mittels modified Rankin Scale (mRS) dokumentiert (Rankin 1957). Sie ermöglicht es das Ausmaß der Einschränkung von keine Symptome (Grad 0), über verschiedene Schweregrade der Behinderung (Grad 1-5), bis hin zum Tod (Grad 6) zu objektivieren. Durch telefonische Nachbefragung drei Monate nach dem Ereignis, wurde die mRS im Verlauf erhoben.

2.3. Magnetresonanztomographie

Für alle Untersuchungen wurde dasselbe 3T MR-Gerät (Tim Trio; Siemens AG, Erlangen) verwendet, das dem CSB ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung stand. Die damit erzeugten MRT-Daten wurden auf einem externen Speicher (curaPACS, curasystems GmbH, Karlsdorf) eingelagert, mit dem diagnostischen Bildgebungsprogramm eFilm Workstation V.2.1.2 (Merge Healthcare, Chicago, USA) abgerufen und auf Monitoren der Marke Acer B193D (Acer Inc., Taipeh, Taiwan) dargestellt.

Untersuchungsprotokoll

Das Untersuchungsprotokoll sah MRT-Untersuchungen am Aufnahmetag und im Zeitfenster von 24 Stunden am Folgetag vor. Hierbei wurden folgende Sequenzen gefahren: T2* zum Ausschluss intracerebraler Blutungen (ICB) (TE=20ms; TR=620ms; Schichtdicke=5,0mm; Zwischenschichtabstand=0,5mm; FOV=220ms); DWI zum Infarktnachweis (TE=93ms; TR=7.600ms; Schichtdicke=2,5mm); MRA-TOF zum Nachweis eines akuten Gefäßverschlusses (TE=3,86ms; TR=22,0ms; Schichtdicke=0,65mm; FOV=220ms); FLAIR zur Abklärung von Mikroangiopathien (TE=100ms; TR=8.000ms; Schichtdicke=5,0ms; Zwischenschichtabstand=0,5mm; FOV=220ms); Perfusionsbildgebung zur Abwägung des „tissue at risk“ (TE=29ms; TR=1.390ms; Schichtdicke=5mm; Zwischenschichtabstand=0,5mm). Zur Perfusionsbildgebung wurde Kontrastmittel in Form von Gadovist (Gadobutrol, 1 M, Bayer Schering Pharma AG, Berlin) und nachfolgend 20ml Salzlösung mittels Power Injektor (Spectris, Medrad Inc., Warrendale PA, USA) bei 5ml/s intravenös appliziert. Die Kontrastmittelmenge wurde für Patienten mit einem Körpergewicht von über 100kg auf 6ml, bzw. von unter 50kg auf 4ml adaptiert (Hotter et al. 2009).

Die Bilddaten wurden von zwei erfahrenen Neurologen (Michal Rozanski, Gerhard Jungehülsing) des CSB unabhängig voneinander nach unten beschriebenen Kriterien beurteilt. Diskrepanzen in der Bewertung wurden in der Gruppe und mit einem Neuroradiologen (Jochen B. Fiebach) diskutiert und ein Konsens erarbeitet. Die Beurteilung der MRT-Bilder wurde durch den Rater verblindet und unter Unkenntnis klinischer und laborchemischer Daten durchgeführt. Aus Datenschutzgründen wurden die

Fälle pseudonomisiert.

Ischämischer Schlaganfall

Bei der Begutachtung der MRT-Aufnahmen wurden zunächst die DWI der beiden Untersuchungstage geladen um das Vorhandensein eines Infarkts und seine Lage zu dokumentieren. Als ischämisches Geschehen wurde eine passend zur klinischen Symptomatik auftretende Hyperintensität in der DWI-Gewichtung mit gleichzeitiger ADC (Apparent Diffusion Coefficient) Minderung definiert (Fiebach et al. 2005). Bei der Lokalisation wurde zwischen ACA, MCA - ggf. mit Übergang zur Grenzzone, PCA, Basalganglien/Thalamus, Hirnstamm und Kleinhirn unterschieden. Konnte bildmorphologisch kein Korrelat zu einer über 24 Stunden anhaltenden klinischen Infarktsymptomatik gefunden werden, wurde der Patient dennoch als Schlaganfall gewertet, wenn dies klinisch gut und eindeutig erklärt werden konnte (z.B. sehr kleine Lakunen, die bildmorphologischem Nachweis entgehen).

WMD

Wie vorbeschrieben lassen sich Leukoaraiosen als hyperintense Areale in der T2- und FLAIR-Wichtung des MRT identifizieren. Als Bewertungsmodell wurde für diese Arbeit auf das von Wahlund et al. (2001) entwickelte Ratingsystem zurückgegriffen. Es definiert die WMD als pathologische Hyperintensitäten im T2/FLAIR von einer Größe ≥ 5 mm. Linke und rechte Hemisphäre werden dabei in die fünf Hirnregionen *Frontal* (Frontallappen anterior des Sulcus centralis), *Parieto-Occipital* (Parietal- und Occipitallappen), *Temporal* (Temporallappen), *Infratentoriell* (Hirnstamm, Kleinhirn) und *Basalganglien* (Striatum, Globus pallidus, Thalamus, Capsula interna und externa, Lobus insularis) untergliedert.

Der Schweregrad jeder Region wird nach Ausprägung mit Punkten von null bei keiner Läsion, über einem Punkt bei einem fokalen Defekt und zwei Punkten bei beginnend konfluierenden Läsionen, bis hin zu drei Punkten bei einer diffusen Beteiligung der

gesamten Region bewertet.² In der Summe errechnet sich hieraus ein WMD-Score zwischen null und 30 Punkten. Die MRT-Aufnahmen sollen dabei eine Orientierung geben, wie sich die jeweiligen Schweregrade darstellen.

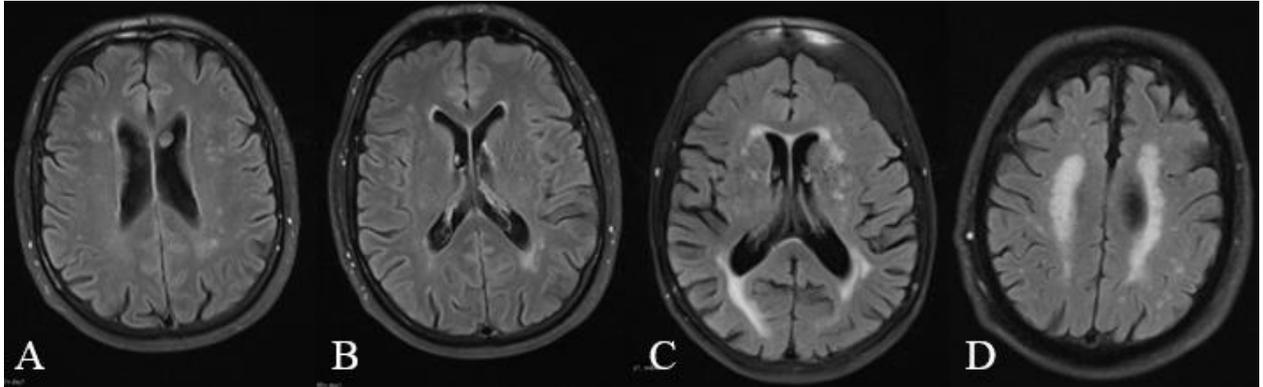


Abbildung 4: Beispielbilder Punktevergabe Wahlund-Score (WS) - (A,B) 58jähriger Patient: okzipital WS2 links, rechts WS0; frontal WS1 links, WS1 rechts; (C) 85jährige Patientin: Basalganglien links WS 2, okzipital rechts WS 3; (D) 67jähriger Patient WS 3 bds. bei MCA-Infarkt links.

² In den Basalganglien wurde nach 0: keine Läsion; 1: eine fokale Läsion; 2: mehrere fokale Läsionen; 3: konfluierende Läsionen unterschieden.

CMB

Mikroblutungen wurden nach den dargelegten Kriterien nach Greenberg et al. (2009) in der T2*-Sequenz auffindig gemacht und bis zu einer Größe von 5mm gewertet. Abbildung 5 soll bei der Diagnose einer CMB nach benannten Kriterien helfen und das Problem der Differentialdiagnose Verkalkung in Basalganglien kenntlich machen.

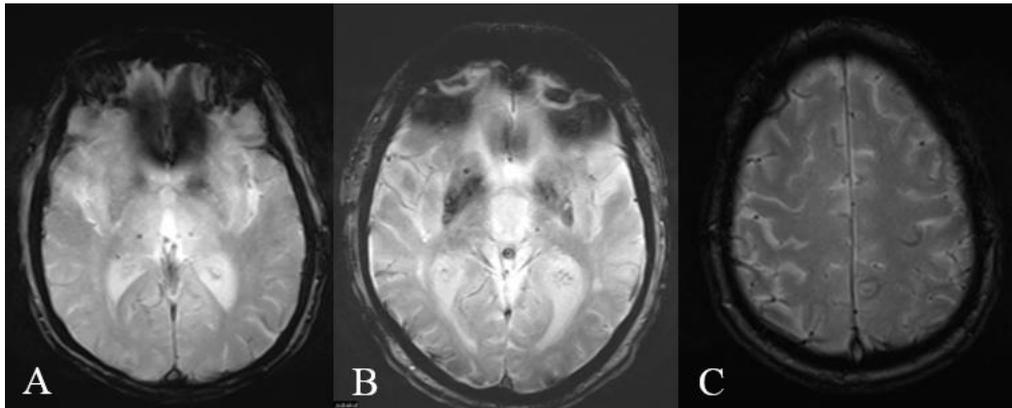


Abbildung 5: Differentialdiagnosen zerebraler Mikroblutungen - (A) 73jährige Patientin - CMB Thalamus rechts; (B) 73jähriger Patient - CMB Basalganglien rechts und Kalzifizierungen; (C) 64jähriger Patient - Gefäße als CMB-Mimics.

Bis zu einer Anzahl von vier CMBs wurden diese ausgezählt und ihre Lage dokumentiert. Bei Blutungen in verschiedenen Hirnregionen wurde Anzahl und Region gesondert erfasst. Bei fünf und mehr Mikroblutungen wurden diese als ≥ 5 notiert. Die Lage der CMBs wurde nach Gregoire et al. (2009) in *infratentoriell* (Hirnstamm, Kleinhirn), *tief* (Basalganglien, Thalamus, Capsula interna und externa, Corpus Collosum, periventriculäre weiße Gehirnsubstanz) und *lobär* (Weiße Gehirnsubstanz in Subkortex und Kortex) unterteilt.

2.4. Datenerfassung und Statistik

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2007 (Microsoft, Redmond, USA) wurden die gewonnenen Daten in eine Tabelle eingepflegt. Die Speicherung erfolgte aus Datenschutzgründen in pseudonomisierter Form auf einem internen Speichermedium des CSB. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden einfache Rechenoperationen wie die Ermittlung der eGFR in Excel durchgeführt. Anschließend wurde der Datensatz in die Statistik-Software SPSS Version 19.0.0.1 (IBM, Armonk, USA) importiert. Diese ermöglicht es nach Definition und Kategorisierung der einzelnen Variablen verschiedenste Analysen durchzuführen. Hierbei wurden für die gesamte im Ergebnisteil beschriebene Statistik folgende Grundprinzipien berücksichtigt.

Bei metrischen Variablen (*Alter, Laborwerte*) mit ausreichender Normalverteilung (unimodal, Betrag der Schiefe <1) wurden Mittelwert und Standardabweichung berichtet. Bei Verteilungen mit einer Schiefe von <-1 oder >1 wurden Median mit 25. und 75. Perzentil berechnet. Nominal (*Geschlecht, Risikofaktoren*) und ordinal (*WMD, CMB*) skalierte Variablen wurden in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit beschrieben. Zur Analyse von Unterschieden bezüglich verschiedener Merkmale in den betrachteten Gruppen wurden mittels ordinaler Regressionen univariat p-Werte für jedes Merkmal bestimmt. Aufgrund des starken Zusammenhanges zwischen Alter und den abhängigen Variablen wurden zusätzlich für signifikante Merkmale altersadjustierte p-Werte berechnet. Statistisch signifikant wurden dabei p-Werte $<0,05$ gewertet. Für den Fall, dass Variablen eine Schiefe außerhalb des oben definierten Bereichs aufwiesen, wurden sie vor der p-Wert Bestimmung mit dem 10er-Logarithmus logarithmiert. Es wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.

Deskriptive Statistiken

Zunächst wurden die Häufigkeit und der Ausprägungsgrad der erhobenen Variablen in der Grundgesamtheit dargestellt (Tabelle 3). Bei vielen der aufgeführten Parameter wurde eine starke Abhängigkeit vom Patientenalter vermutet. Aus diesem Grund wurde in der deskriptiven Statistik die Variablenausprägungen der Studienpopulation in drei Altersgruppen bestimmt. Als Altersgrenzen wurden 60 und 80 Jahre definiert. Zur Bestimmung des p-Wertes der jeweiligen Variablen zwischen den Altersgruppen wurden

ordinale logistische Regressionen sowohl bei metrisch ausreichend normalverteilten Variablen, als auch bei kategoriellen Daten verwendet.

Univariate und Multiple Analyse

Um mögliche Zusammenhänge zwischen dem Ausprägungsgrad der Variablen WMD und CMB zu erkennen wurden für beide Variablen univariate und multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurde in zwei Schritten vorgegangen. Zunächst wurde die Verteilung erhobener Variablen in Abhängigkeit von WMB- und CMB-Score dargestellt (Tabelle 4, Tabelle 6). Anschließend wurden ihre p-Werte mittels ordinaler Regression ermittelt und signifikante Werte in ein multiples Regressionsmodell überführt. Für das multiple Regressionsmodell war bei den Mikroblutungen eine ordinale und bei der WMD eine lineare Regression angedacht. Eine lineare Regression setzt allerdings eine Normalverteilung der abhängigen Variable (hier: WMB) voraus. Hierfür gelten die oben benannten Grenzen für die maximal tolerierbare Schiefe der Verteilungsfunktion. Ist diese Anwendungsvoraussetzung nicht erfüllt, muss die abhängige Variable in Gruppen aufgeteilt und eine ordinale Regression durchgeführt werden. Um Hinweise auf eine mögliche Multikollinearität - der starken gegenseitigen Beeinflussung unabhängiger Variablen - zu erhalten, wurde zusätzlich ihr jeweiliger Varianzinflationsfaktor (VIF) ermittelt. Hedderich und Sachs (2012) schlagen dabei einen Grenzwert von <10 vor.

Modell I der multiplen Analyse (Tabelle 7, Tabelle 8) enthielt folglich alle signifikanten Variablen der univariaten Statistik. Um im nächsten Schritt zu **Modell II** zu gelangen, wurde sukzessive jeweils die Variable mit dem geringsten Aufklärungsvermögen bezüglich der zu erklärenden Varianz im Outcome entfernt, bis nur noch Merkmale mit einem p-Wert $<0,05$ im finalen Modell verblieben. In den Ergebnissen wird für jede Variable neben ihrem p-Wert auch ihr β (=standardisierter Regressionskoeffizient) und der Standardfehler angegeben. Zu dem Gesamtmodell ist sein Bestimmtheitsmaß (R^2), berechnet nach Nagelkerke, vermerkt. Dieses gibt an welchen Bereich der Streuung der abhängigen Variablen durch die Regressionsfunktion erklärt werden kann. Es kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen.

3. Ergebnisse

3.1. Population und Altersverteilung

Der Rohdatensatz enthielt 782 Fälle. Von diesen wurden 27 entfernt, da die Patienten während des Untersuchungszeitraums zu mehreren Zeitpunkten wegen Schlaganfallsymptomatik aufgenommen wurden und so mehrfach in die Studie mit eingegangen wären. Der zeitlich erste Datensatz des jeweiligen Patienten wurde in der Analyse behalten. Bei 71 Patienten (60,6 Jahre; 57,7% Männer; NIHSS-Median 1; IQR [0;2]) lag keine Ischämie vor. Bei ihnen zeigten sich Krankheitsbilder wie Migräne, Schwindel oder Epilepsie. Fünf weitere Datensätze mussten aufgrund einer inkompletten MR-Sequenz ausgeschlossen werden.

Insgesamt wurden 122 Patienten (72,1 Jahre; 63,1% Männer; NIHSS-Median 4; IQR [2;7]) ausgeschlossen, bei denen sich bildmorphologisch oder anamnestisch ein, vor dem Untersuchungszeitraum, stattgehabter Schlaganfall erkunden lies. Wegen einer reinen TIA ohne Infarktnachweis in der Bildgebung wurden 45 Patienten (65,0 Jahre; 57,7% Männer; NIHSS-Median 0; IQR [0;1]) ausgeschlossen.

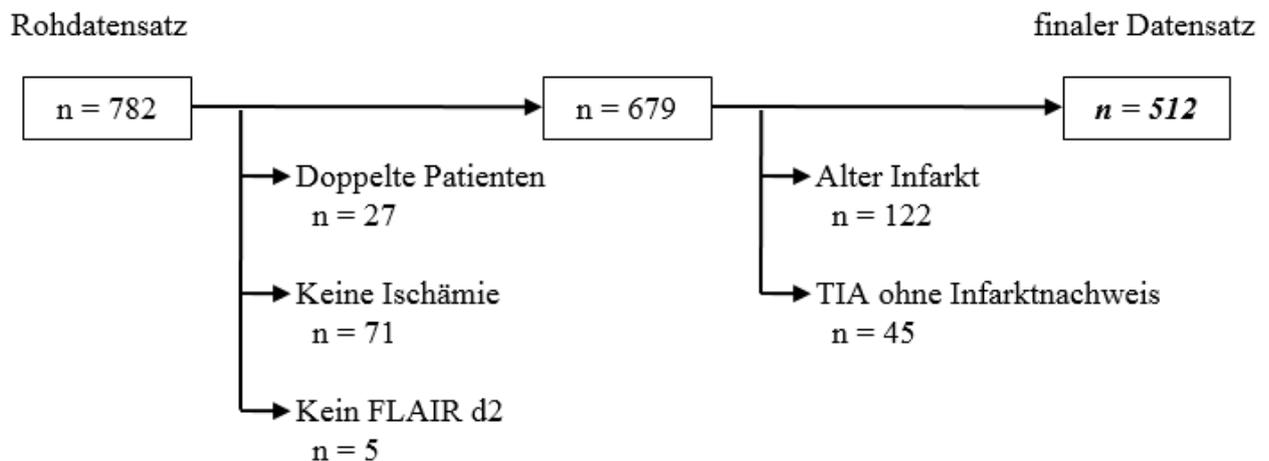


Abbildung 6: Flow-Chart zur Gewinnung des Studiendatensatzes

Männer stellen 62,5% (n=320) der Studienteilnehmer dar. Betrachtet man die Altersverteilung männlicher und weiblicher Studienteilnehmer, so weisen Frauen ein höheres Durchschnittsalter (72 Jahre; SD 14) gegenüber Männern (68 Jahre; SD 13) auf und sind vor allem in der Altersgruppe „80 Jahre und älter“ stärker vertreten (62,1%) (vgl. Tabelle 3).

Ischämischer Schlaganfall

Bei 512 Patienten konnte ein akuter ischämischer Schlaganfall bildmorphologisch diagnostiziert werden. Abbildung 7 zeigt die Lage der Ischämien nach zerebralen Hauptgefäßen und Gehirnregionen.

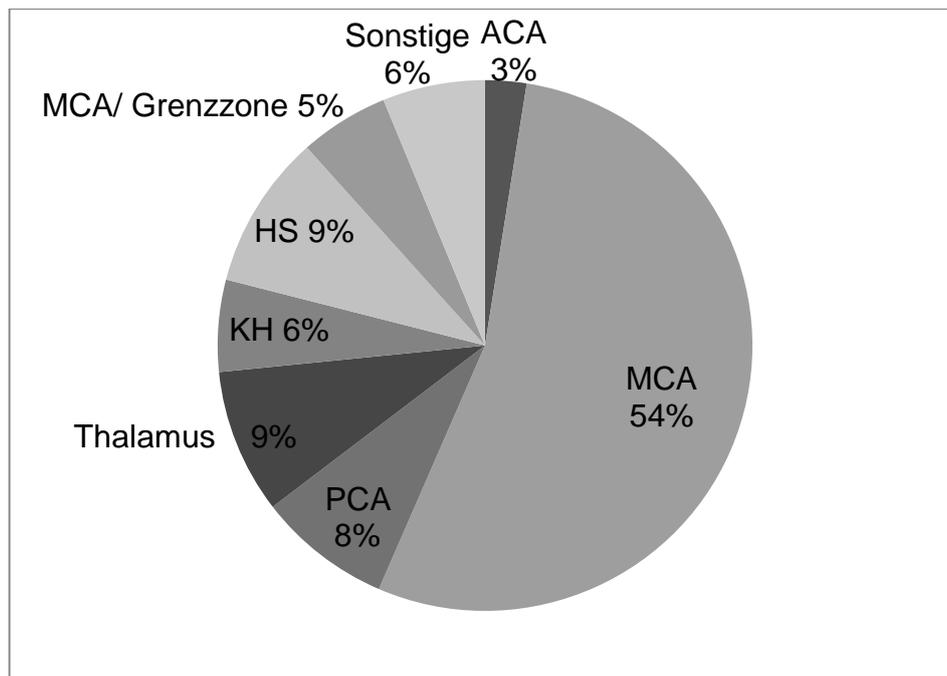


Abbildung 7: Infarktlokalisierung; MCA=Middle Cerebral Artery, PCA=Posterior Cerebral Artery, KH=Kleinhirn, HS=Hirnstamm, ACA=Anterior Cerebral Artery.

Wie aus der Abbildung ersichtlich, betreffen 54% (n=259) der Embolien das Stromgebietes der MCA. Hirnstamm- (n=45) Thalamus- (n=42), und PCA-Infarkte (n=39) folgen auf den Plätzen. In die Kategorie „Sonstige“ (n=30) fallen nicht eindeutig einem Infarktareal zuzuordnende Infarkte. Fälle ohne bildmorphologischen Infarktnachweis (n=32) wurden in der Aufstellung nicht berücksichtigt.

Bedient man sich in der Dokumentation der wahrscheinlichsten *Infarkursache (Ätiologie)* der TOAST-Klassifikation, zeichnet sich folgendes Bild:

Tabelle 2: TOAST-Häufigkeitsverteilung

TOAST Kriterium	n	Relative Häufigkeit
Makroangiopathie	117	22,9%
Kardioembolisch	125	24,4%
Mikroangiopathie	56	10,9%
Andere Ätiologie	14	2,7%
Unklare Ätiologie	200	39,1%

Die *klinische Symptomatik* der Schlaganfälle stellt sich in den durch neurologische Untersuchung erhobenen Parameter NIHSS und mRS dar. Während des Klinikaufenthalts war diese im Median rückläufig ($NIHSS_{Aufnahme}=3$; IQR [1;6]) ($NIHSS_{Entlassung}=1$; IQR [0;3]) ($mRS_{Aufnahme}=2$; IQR [1;3]) ($mRS_{Entlassung}=1$; IQR [0;2]). Bei 205 Patienten wurde zusätzlich die mRS durch eine telefonische Nachbefragung nach drei Monaten in ihrem Verlauf erhoben ($mRS_{3Monate}=1$; IQR [0;2]).

91 der 512 im Datensatz erfassten Patienten erhielten eine nach in Kapitel 2.2. beschriebene thrombolytische Therapie. Lysepatienten hatten einen erhöhten NIHSS bei Aufnahme ($NIHSS=6$; IQR [4;13]) gegenüber Patienten ohne Lyse ($NIHSS=2$; IQR [1;5]). Bei Entlassung verringerte sich die Differenz ($NIHSS_{Lyse}=2$; IQR [0;4]) ($NIHSS_{keine Lyse}=1$; IQR [0;2]).

Nachstehende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der erhobenen Parameter in der Gesamtpopulation. Die Parameter WMD und CMB sind nicht enthalten, da sie in den Folgekapiteln ausführlich untersucht werden. Zusätzlich ist die Aufschlüsselung nach Altersgruppen angegeben.

Tabelle 3: Soziodemographische Daten und Risikofaktoren in der Gesamtpopulation und Verteilung in Altersgruppen

	n	Gesamt		Patientenalter						p-Wert
				unter 60		60 bis 79		80+		
<i>Demographie</i>										
Mann, n (%)	512	320	(62,5)	94	(74,6)	182	(67,4)	44	(37,9)	<0,001
<i>Risikofaktoren, n (%)</i>										
Diabetes	512	120	(23,4)	20	(15,9)	73	(27,0)	27	(23,3)	0,165
Hypertonus	512	394	(77,0)	60	(47,6)	232	(85,9)	102	(87,9)	<0,001
Raucher	508	125	(24,4)	55	(43,7)	63	(23,3)	7	(6,0)	<0,001
Hypercholesterinämie	511	253	(49,5)	49	(38,9)	161	(59,6)	43	(37,4)	0,983
Vorhofflimmern	512	124	(24,2)	7	(5,6)	68	(25,2)	49	(42,2)	<0,001
<i>Laborwerte, Median (IQR)</i>										
Glucose (mg/dl)	447	117	(103-141)	110	(98-129)	119	(103-141)	123	(109-146)	0,008
HbA1c* (%)	459	5,8	(5,4-6,3)	5,5	(5,2-6,0)	5,8	(5,5-6,3)	5,8	(5,4-6,4)	0,028
Kreatinin (mg/dl)	505	0,93	(0,81-1,10)	0,91	(0,81-1,07)	0,92	(0,81-1,10)	1,00	(0,86-1,25)	0,004
eGFR mdrd (ml/min)	505	76,5	(64,1-92,2)	89,6	(72,9-102,9)	77,1	(65,7-88,7)	63,2	(50,6-77,0)	<0,001
Cholesterin (mg/dl)	440	195	(169-223)	198	(177-221)	197	(168-227)	186	(152-216)	0,083
TAG* (mg/dl)	412	110	(86-155)	116	(85-172)	111	(87-156)	100	(84-138)	0,132
HDL (mg/dl)	454	50	(41-60)	49	(38-60)	50	(42-60)	51	(42-60)	0,390
LDL (mg/dl)	471	117	(94-145)	123	(99-147)	118	(97-146)	107	(84-137)	0,011
CRP* (mg/dl)	512	0,21	(0,10-0,52)	0,17	(0,09-0,45)	0,21	(0,10-0,52)	0,28	(0,13-0,65)	0,028

*Regression mit log-Werten, um Schiefe zu beseitigen

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Diabetes mellitus wurde bei 23,4% (n=120) der Studienteilnehmer verzeichnet. In den Altersgruppen zeigen sich dabei Werte zwischen 15,9% und 27,0%, mit einem Gipfel zwischen 60 und 79 Jahren ($p=0,165$). Bei 77,0% (n=394) der Population wurde ein manifester *Hypertonus* dokumentiert. In den Altersgruppen (von I nach III) steigt seine relative Häufigkeit von 47,6% über 85,9% auf 87,9% an ($p<0,001$). Eine vorbekannte *Hypercholesterinämie* wiesen 49,5% (n=253) der Patienten auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen besteht nicht ($p=0,983$). In der Studienpopulation finden sich 125 *Raucher* (24,4%). Zwischen den Altersgruppen sinkt der prozentuelle Anteil von 43,7%, über 23,3% auf 6,0% ($p<0,001$). *Vorhofflimmern* konnte ebenfalls bei annähernd jedem vierten Patienten (24,2%) beobachtet werden. Im Vergleich der gebildeten Subgruppen steigt es in seiner Häufigkeit von 5,6% über 25,2% bis auf 42,2% in Gruppe III an ($p<0,001$).

Laborparameter

Die Variablen *Glucose*, *HbA1c*, *Kreatinin*, *TAG* und *CRP* zeigten in ihren Verteilungskurven eine Schiefe von <-1 bzw. >1 . Konventionsgemäß wurden sie deshalb mittels Median und Perzentile dargestellt. Aus Übersichtlichkeitsgründen wurde dieses Maß für alle Laborwerte übernommen. Während sich bei den *Glukosewerten* von 110 mg/dl, über 119 mg/dl, bis auf 123 mg /dl höhere Werte in höheren Altersgruppen zeigen ($p=0,008$), ist bei *HbA1c* nur ein Anstieg des Median von 5,5% auf 5,8% zwischen Gruppe I und II zu beobachten. Gruppe III weist ebenfalls einen Median von 5,8% auf ($p=0,028$). *Kreatinin* weist einen Median von 0,93 mg/dl (0,81-1,10) auf. Eine stärker altersabhängige Abweichung von diesem Median ist nur bei Patienten von 80 Jahren und älter (1,00 mg/dl) zu beobachten. Der Median der *eGFR* der Studienpopulation liegt bei 76,5 mg/dl (64,1-92,2). Er sinkt dabei zwischen den Altersgruppen von 89,6 ml/min über 77,1 ml/min auf 63,2 ml/min in Gruppe III ($p<0,001$). Betrachtet man die erhobenen Blutfette, ergeben sich für die Parameter *TAG* und *HDL* keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Alter. Der Median über die Gesamtpopulation beträgt dabei für *TAG* 110 mg/dl und für *HDL* 50 mg/dl. Die *Cholesterinwerte* fallen im Median von 198 mg/dl, über 197 mg/dl, auf 186 mg/dl von Altersgruppe I nach III ($p=0,083$). *LDL* fällt von 123 mg/dl, über 118 mg/dl auf 107 mg/dl zwischen den Gruppen ($p=0,011$). Bei einem

Median von 0,21 mg/dl zeigt der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (*CRP*) einen zunehmenden Unterschied zwischen den Altersgruppen ($p=0,028$).

3.2. White Matter Disease

Von den 512 beurteilten Patienten weisen 10,2% ($n=52$) einen Wahlund-Score von 0 Punkten auf. Nachstehend ist die Häufigkeitsverteilung der Wahlund-Score Ergebnisse der Studienpopulation dargestellt. Als Vergleich ist eine Normalverteilung nach Gauß eingezeichnet.

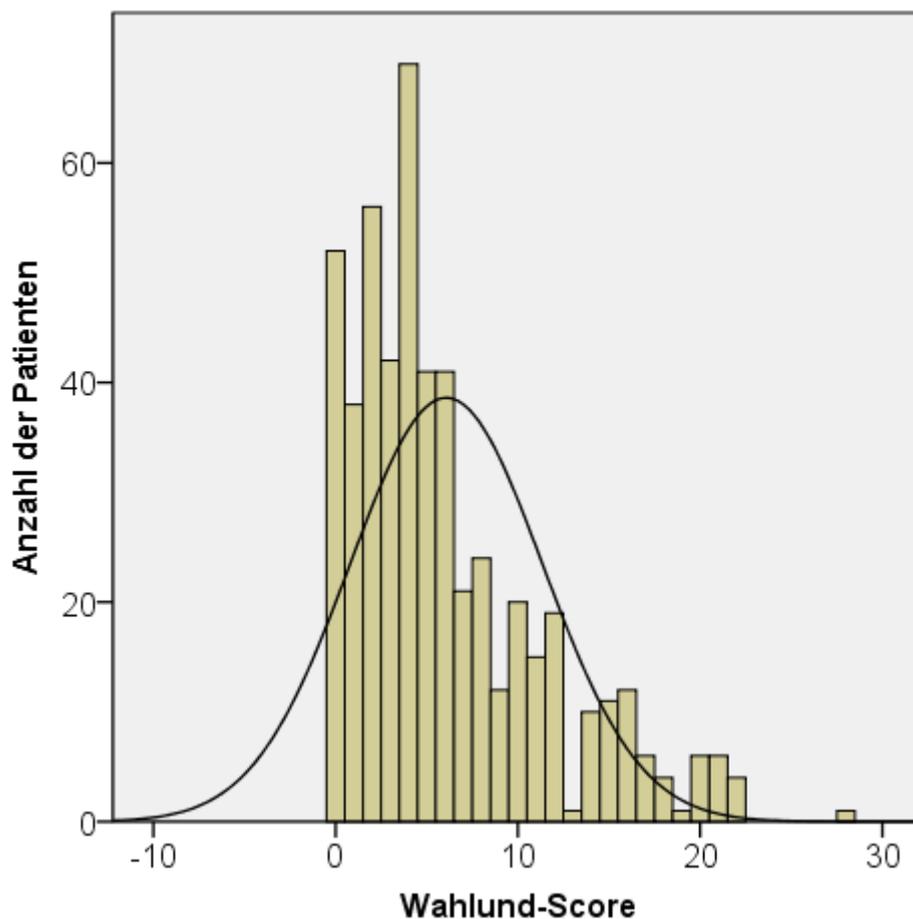


Abbildung 8: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung des Wahlund-Scores

Die Schiefe der Verteilung beträgt 1,192. Auch nach logarithmieren konnte sie nicht in den für eine lineare Regression nötigen Bereich gebracht werden. Folglich wurden unter Einbüßen der Skalierung von 0 bis 30, kleineren Gruppen gebildet und eine ordinale Regression erstellt. Hierfür wurden den Wahlund-Scores (WS) vier Untergruppen zugeordnet. Diese Gruppen werden mit WMD-Score 0 bis 3 bezeichnet. Als untere Grenzen der WMD-Scores 1 bis 3 wurden dabei WS1, WS5 und WS10 definiert. Die relativen Häufigkeiten verteilen sich von WMD-Score 0 nach 3 von 10,2% (n=52), über 40,0% (n=205) und 27,1% (n=139) bis 22,7% (n=116).

Diese Einteilung wurde für die im Weiteren beschriebene univariate Analyse beibehalten. Da auch hier die Variable *Alter* mit einem R^2 von 0,301 den stärksten Zusammenhang zeigt, wurde zusätzlich für signifikante Variablen ein *altersadjustierter p-Wert* bestimmt. Nachstehende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 4: Univariate Analyse Wahlund-Score

	n	Gesamt		White Matter Disease Ausprägung								p-Wert	
				WS 0		WS 1-4		WS 5-9		WS≥10		p	Altersadj.
<i>Demographie</i>													
Alter (y), Mean (SD)	512	68	(13)	52	(15)	65	(12)	73	(9)	76	(9)	<0,001	
Mann, n (%)	512	320	(62,5)	38	(73,1)	137	(66,8)	89	(64,0)	56	(48,3)	0,001	0,361
<i>Risikofaktoren, n (%)</i>													
Diabetes	512	120	(23,4)	5	(9,6)	44	(21,5)	33	(23,7)	38	(32,8)	0,002	0,012
Hypertonus	512	394	(77,0)	19	(36,5)	149	(72,7)	119	(85,6)	107	(92,2)	<0,001	<0,001
Raucher	508	125	(24,4)	17	(32,7)	53	(25,9)	29	(20,9)	26	(22,4)	0,114	
Hypercholesterinämie	511	253	(49,6)	19	(37,3)	101	(49,3)	74	(53,2)	59	(50,8)	0,173	
Vorhofflimmern	512	124	(24,2)	7	(13,5)	46	(22,4)	45	(32,4)	26	(22,4)	0,153	
<i>Laborwerte, Median (IQR)</i>													
Glucose* (mg/dl)	447	117	(103-141)	103	(96-118)	115	(105-137)	121	(103-146)	125	(104-147)	0,035	0,204
HbA1c* (%)	459	5,8	(5,4-6,3)	5,3	(5,1-5,6)	5,7	(5,4-6,1)	5,8	(5,5-6,4)	5,9	(5,6-6,5)	<0,001	0,001
Kreatinin (mg/dl)	505	0,99	(0,81-1,10)	0,94	(0,81-1,05)	0,96	(0,81-1,10)	1,03	(0,83-1,12)	1,00	(0,77-1,16)	0,152	
eGFR mdrd (ml/min)	505	76,5	(64,1-92,2)	83,7	(71,0-100,9)	79,8	(67,2-92,8)	73,7	(61,9-88,2)	70,6	(56,7-88,6)	<0,001	0,400
Cholesterin (mg/dl)	440	195	(169-223)	189	(171-211)	193	(162-223)	195	(162-228)	199	(176-229)	0,135	
TAG* (mg/dl)	412	110	(86-155)	110	(71-123)	121	(89-166)	106	(86-141)	110	(87-150)	0,907	
HDL (mg/dl)	454	50	(41-60)	53	(41-66)	50	(40-59)	51	(41-60)	49	(41-59)	0,919	
LDL (mg/dl)	471	117	(94-145)	107	(88-121)	119	(98-142)	117	(93-148)	119	(98-146)	0,241	
CRP* (mg/dl)	512	0,21	(0,10-0,52)	0,15	(0,09-0,40)	0,18	(0,09-0,52)	0,24	(0,11-0,56)	0,24	(0,24-0,61)	0,165	
<i>Bildgebung, n(%)</i>													
CMB-Score	512											<0,001	<0,001
0		378	(73,8)	49	(94,2)	174	(84,9)	98	(70,5)	57	(49,1)		
1		46	(9,0)	2	(3,8)	13	(6,3)	16	(11,5)	15	(12,9)		
2-4		63	(12,3)	1	(1,9)	17	(8,3)	20	(14,4)	25	(21,6)		
≥5		25	(4,9)	0		1	(0,5)	5	(3,6)	19	(16,4)		

*Regression mit log-Werten, um Schiefe zu beseitigen.

Alter und Geschlecht

Zwischen *Patientenalter* und WMD-Grad ist eine stark positive Assoziation zu beobachten. Ältere Patienten haben höhere WMD-Scores (0 nach 3) ($p < 0,001$). Das Bestimmtheitsmaß beträgt 0,301 (R^2). Der Anteil der *männlichen Patienten* ist in den höheren WMD Score Gruppen geringer (73,1% vs. 48,3%) ($p = 0,001$). Altersbereinigt lässt sich dies nicht bestätigen ($p = 0,361$).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Manifest an *Diabetes* erkrankte Patienten der Studienpopulation sind häufiger von einem hohen WMD-Schweregrad betroffen. Während ihre relative Häufigkeit in der Gruppe mit WMD-Score 0 bei 9,6% liegt, steigt diese bis in Gruppe 3 auf 32,8% an ($p = 0,002$). Auch nach Altersadjustierung bleibt der Zusammenhang bestehen ($p = 0,012$). Ein noch stärkerer, univariater Zusammenhang stellt sich zwischen WMD-Score und Bluthochdruck (*Hypertonus*) dar. Hier steigen die relativen Häufigkeiten von 36,5% in Gruppe 0 über 72,7% und 85,6% bis auf 92,2% in Gruppe 3 an ($p < 0,001$). Das R^2 nach Nagelkerke liegt bei 0,125. Die Variablen *Rauchen* ($p = 0,114$), *Hypercholesterinämie* ($p = 0,173$) und *Vorhofflimmern* ($p = 0,153$) zeigen keine einheitliche Tendenz.

Laborwerte

Bei den Parametern Blutglukose bei Aufnahme und *HbA1c* ist eine Zunahme mit steigenden WMD-Werten zu erkennen. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der HbA1c-Werte in den einzelnen WS-Gruppen.

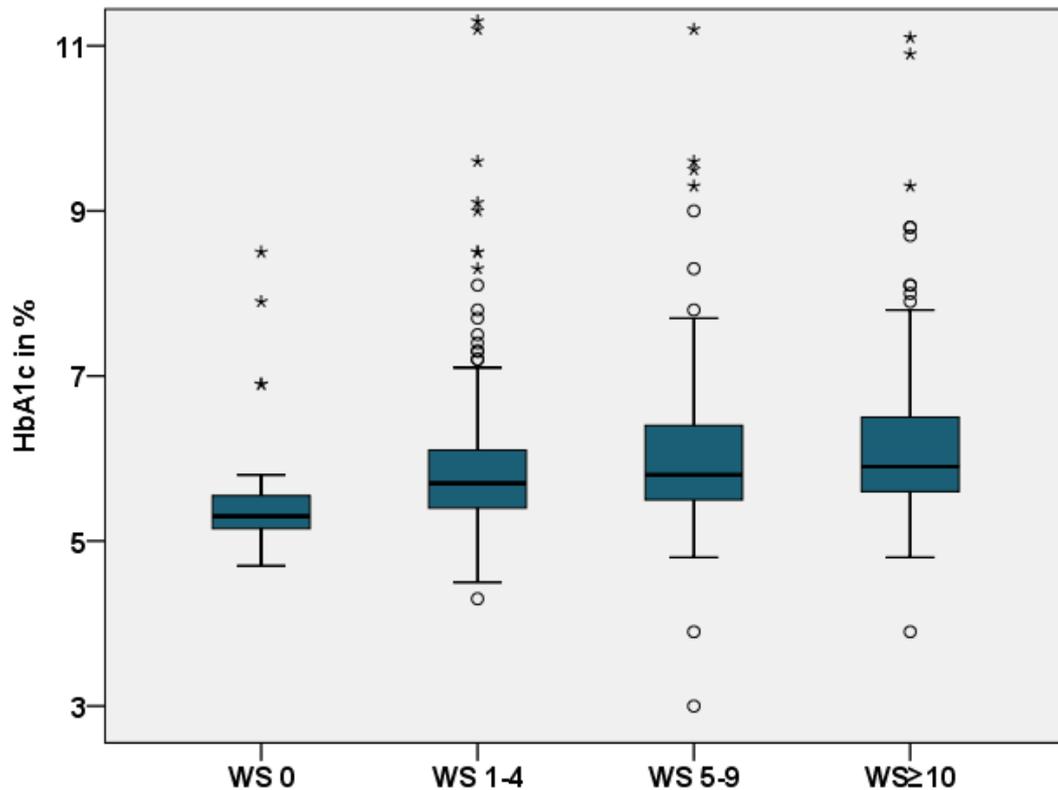


Abbildung 9 : Boxplot-Diagramm zur HbA1c-Verteilung in den WS-Gruppen; Legende: Balken: Median, blauer Bereich: 25. bis 75. Perzentile, o: milder Ausreißer *: extremer Ausreißer ($>3 \cdot \text{IQR}$).

Zwischen WMD-Score 0 und 3 steigt der gruppenspezifische Median für HbA1c von 5,3% auf 5,9%. Bei *Glucose* steigen die Werte von 103mg/dl auf 125mg/dl. Während sowohl *Glucose* als auch HbA1c univariat signifikante Zusammenhänge mit dem WMD-Schweregrad (*Glucose*: $p=0,015$; *HbA1c*: $p<0,001$) verzeichnen, zeigt sich nur für *HbA1c* auch nach Adjustierung für Patientenalter ein signifikanter Zusammenhang zum WMD-Score ($p=0,001$).

Die Nierenfunktionsparameter *Kreatinin* und die nach MDRD-Methode geschätzte GFR zeigen folgende Ergebnisse: Die Höhe des bestimmten Kreatininspiegels weist keinen statistisch relevanten Zusammenhang zum WMD-Score auf ($p=0,152$). Der Median der *eGFR* hingegen nimmt mit zunehmenden WMD-Werten (0 nach 3) von 83,7 ml/min bis auf 70,6 ml/min ab ($p<0,001$). Nach Adjustierung für die Variable *Alter*, ist der Zusammenhang zwischen *eGFR* und WMD-Score allerdings nicht mehr signifikant ($p=0,400$). In der Untersuchung der Blutfette *Cholesterin*, *TAG*, *HDL* und *LDL* ergaben

sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Leukoaraiose. Einzig für das bestimmte *Cholesterin* konnte ein kontinuierlicher Mediananstieg (189 – 193 – 195 – 199 in mg/dl) mit zunehmendem WMD-Score verzeichnet werden ($p=0,135$).

Zerebrale Mikroblutungen

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, zeigt sich auf jedem *CMB*-Niveau ein Anstieg der relativen Häufigkeit von Mikroblutungen mit aufsteigendem WMD-Score. Dies illustriert ebenfalls nachstehende Abbildung 10.

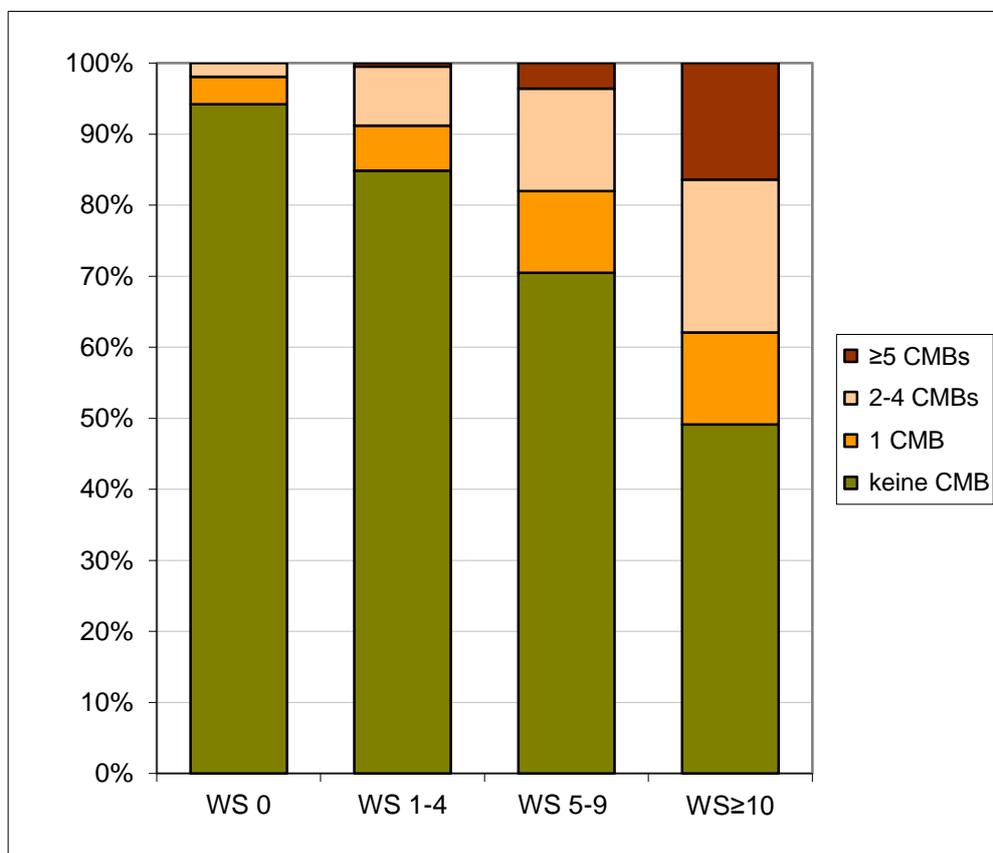


Abbildung 10: CMB-Verteilung bei steigendem Wahlund-Score

Die Betrachtung des am schwersten betroffenen Patientenkollektivs, bei dem fünf und mehr Mikroblutungen in den MRT-Bildern diagnostiziert werden konnten ($n=25$), zeigt folgendes Bild (Tabelle 4): Während in dieser Gruppe kein Patient frei von Leukoaraiose

war, sind 19 Patienten in der höchsten WMD-Gruppe zu finden ($p < 0,001$). Das Bestimmtheitsmaß erreicht mit 0,144 den zweithöchsten Wert der univariaten Untersuchung.

3.3. Zerebrale Mikroblutungen

In der Summe konnten bei 134 der 512 Patienten bildmorphologisch CMBs nachgewiesen werden. Bis zu einer Anzahl von vier Mikroblutungen wurde jeweils ihre Lage dokumentiert. Das Ergebnis ist der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 5: Lage ausgezählter CMBs; Absolute Anzahl (Relative Häufigkeit)

Mikroblutungen	Infratentoriell	Tief	Lobär
1 (n=46)	10 (21,7%)	22 (47,8%)	14 (30,4%)
2 (n=37)	18 (24,3%)	14 (18,9%)	42 (56,8%)
3 (n=16)	15 (31,3%)	16 (33,3%)	17 (35,4%)
4 (n=10)	12 (30,0%)	14 (35,0%)	14 (35,0%)

Auffällig sind die relative Häufigkeit (47,8%) singulärer Mikroblutungen in tiefen Hirnregionen und die lobäre Lage (56,8%) bei Patienten mit einer Anzahl von zwei CMBs. Bei 4,9% ($n=25$) der Patienten konnten fünf und mehr Mikroblutungen diagnostiziert werden. Bei 16 (64,0%) von ihnen verteilten sie sich über alle drei Hirnregionen. Für die weitere Analyse wurden die Mikroblutungen in Gruppen zusammengefasst und dadurch ein vierstufiger CMB-Score gebildet. Als untere Grenzen der CMB-Scores 1 bis 3 wurden dabei eine, zwei und fünf Mikroblutungen definiert.

Die Tabelle auf der nächsten Seite zeigt die univariate Analyse.

Den Ergebnissen vorweggreifend kann berichtet werden, dass die Bestimmtheitsmaße der Variablen viel geringer ausfallen, als es in der WMD-Analyse der Fall war.

Tabelle 6: Univariate Analyse zerebraler Mikroblutungen

	n			Anzahl zerebraler Mikroblutungen								p-Wert	
				CMB 0		CMB 1		CMB 2-4		CMB≥5		p	Altersadj.
<i>Demographie</i>													
Alter (y), Mean (SD)	512	68	(13)	67	(14)	73	(11)	72	(9)	75	(8)	<0,001	
Mann , n (%)	512	320	(62,5)	235	(62,2)	30	(65,2)	44	(69,8)	11	(44,0)	0,960	
<i>Risikofaktoren, n (%)</i>													
Diabetes	512	120	(23,4)	77	(20,4)	12	(26,1)	23	(36,5)	8	(32,0)	0,004	0,012
Hypertonus	512	394	(77,0)	274	(72,5)	39	(84,8)	57	(90,5)	24	(96,0)	<0,001	0,005
Raucher	508	125	(24,4)	99	(26,2)	9	(19,6)	14	(22,2)	3	(12,0)	0,094	
Hypercholesterinämie	511	253	(49,5)	179	(47,5)	26	(56,5)	36	(57,1)	12	(48,0)	0,152	
Vorhofflimmern	512	124	(24,2)	90	(23,8)	16	(34,8)	15	(23,8)	3	(12,0)	0,991	
<i>Laborwerte, Median (IQR)</i>													
Glucose (mg/dl)	447	117	(103-141)	115	(103-140)	115	(108-136)	129	(111-158)	119	(97-141)	0,152	
HbA1c* (%)	459	5,8	(5,4-6,3)	5,7	(5,3-6,2)	5,8	(5,5-6,5)	6,0	(5,6-6,7)	5,9	(5,5-6,5)	0,004	0,010
Kreatinin (mg/dl)	505	0,93	(0,81-1,10)	0,94	(0,81-1,10)	0,91	(0,81-1,04)	0,92	(0,82-1,11)	0,89	(0,72-1,01)	0,752	
eGFR mdrd (ml/min)	505	76,5	(64,1-92,2)	76,2	(63,4-91,6)	79,1	(69,4-90,0)	80,0	(64,7-93,1)	77,9	(62,5-90,9)	0,972	
Cholesterin (mg/dl)	440	195	(169-223)	195	(171-224)	188	(168-222)	189	(157-217)	218	(193-249)	0,636	
TAG* (mg/dl)	412	110	(86-155)	111	(86-157)	106	(89-139)	117	(92-156)	101	(79-127)	0,482	
HDL (mg/dl)	454	50	(41-60)	50	(41-60)	50	(42-59)	43	(38-56)	56	(47-67)	0,399	
LDL (mg/dl)	471	117	(94-145)	118	(94-145)	111	(91-144)	114	(99-136)	136	(110-159)	0,793	
CRP* (mg/dl)	512	0,21	(0,10-0,52)	0,22	(0,10-0,52)	0,19	(0,09-0,40)	0,24	(0,11-0,52)	0,18	(0,14-0,32)	0,870	

*Regression mit log-Werten, um Schiefe zu beseitigen

Alter und Geschlecht

Schwerer betroffene CMB-Patienten waren durchschnittlich älter (75 vs. 67 Jahre) ($p < 0,001$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf den Grad der Mikroblutungen festgestellt werden ($p = 0,960$).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Diabetiker wiesen in 35,8% ($n=43$) der Fälle mindestens eine Mikroblutung auf. In den schwerer betroffenen CMB-Gruppen waren signifikant häufiger Patienten mit Diabetes ($p = 0,004$). Ein Zusammenhang ($p < 0,001$) präsentiert sich bei der Betrachtung der Variable *Hypertonus*. Von Mikroblutungen sind 30,5% ($n=120$) der Hypertoniker betroffen. Dabei finden sich besonders häufig multiple CMBs. So steigt die relative Häufigkeit mit dem *CMB-Score* (0 bis 3) von 72,5%, über 84,8% und 90,5% auf 96,0% an. Nahezu alle Patienten mit einem *CMB-Score* von drei sind damit gleichzeitig von Bluthochdruck betroffen. Die Variablen *Rauchen* ($p = 0,094$), *Hypercholesterämie* ($p = 0,152$) und *Vorhofflimmern* ($p = 0,991$) zeigen keine signifikanten Zusammenhänge mit der Anzahl der gefunden Mikroblutungen.

Laborwerte

In der Betrachtung der erhobenen Laborparameter lassen sich wenig signifikante Zusammenhänge zur Anzahl an Mikroblutungen finden. Bei der ermittelten Blutglucose lässt sich eine leichte Erhöhung bei vorhandenen Mikroblutungen erkennen. Der Median in der CMB-Gruppe mit 2-4 Blutungen liegt mit 129 mg/dl 14 Einheiten höher als der der Gruppen 0 und 1. In Gruppe 3 liegt er mit 119 mg/dl tiefer ($p = 0,152$). In der univariaten Analyse zeigt sich ein positiver Zusammenhang der Variable *HbA1c*, deren Mittelwerte bei Patienten mit bildmorphologischen Mikroblutungen erhöht ist ($p = 0,004$). Sowohl die Nierenfunktionsindikatoren *Kreatinin* und *eGFR* als auch Blutfette (*Cholesterin*, *TAG*, *HDL*, *LDL*) und das *C-reaktive Protein* weisen keine signifikanten p -Werte auf.

WMD

Wie sich bereits in der univariaten Analyse der WMD zeigte, besteht ein starker Zusammenhang zwischen Leukoaraiose und zerebralen Mikroblutungen ($p < 0,001$). Die genauen Verteilungswerte sind Tabelle 4 zu entnehmen. Unterstrichen wird das Ergebnis durch das höchste Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,156$) der univariaten CMB-Analyse.

3.4. Multiple Analyse

Basierend auf den dargelegten Ergebnissen der univariaten Analyse, wurden für WMD und CMB multiple Regressionsmodelle erstellt. In beide Modelle gingen zur Prüfung die Variablen *Alter*, *Diabetes*, *Hypertonus* und *HbA1c* mit ein. Das WMD-Modell enthielt zusätzlich die Faktoren *Geschlecht*, *eGFR* und *Glucose*. WMD und CMB waren gegenseitig enthalten.

WMD

Die aus der univariaten Analyse übernommenen Variablen in **Modell I** wurden auf Multikollinearität geprüft. Der VIF zeigte seinen Maximalwert bei 2,51 für *HbA1c*. Das Problem einer Multikollinearität kann damit zurückgewiesen werden. Auch die Gefahr einer Autokorrelation ist nicht gegeben, da keine Zeitreihendaten erfasst wurden. Wie sich in Tabelle 7 erkennen lässt, weisen einige Variablen in Modell I Standardfehler von mehr als 100% des β -Wertes auf. P-Werte jenseits des maximal tolerierbaren Signifikanzniveaus von 5% deuten ebenfalls darauf hin, dass einige Parameter keine zusätzliche Varianz in Bezug auf das Outcome erklären. Im Vergleich zum univariaten Trend vollziehen die β -Werte der Variable *Glucose* einen Vorzeichenwechsel. Ein p-Wert von 0,789 weist jede Signifikanz dieses Zusammenhangs zurück.

In der Erstellung des **Modell II** wurden der Reihenfolge nach *Diabetes* ($p = 0,833$), *Glucose* ($p = 0,820$), *eGFR* ($p = 0,401$) und *Geschlecht* ($p = 0,116$) aus der Analyse entfernt. In Modell II bleiben somit das *Alter* und *CMB* mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) enthalten. Auch *Hypertonus* ($p = 0,011$) und *HbA1c* ($p = 0,033$) tragen zum finalen Modell bei. Ein hohes Lebensalter ($\beta = 0,076$), viele zerebrale Mikroblutungen ($\beta = 0,677$), bekannter Bluthochdruck ($\beta = 0,605$), und erhöhte HbA1c-Werte (nach log: $\beta = 2,858$) stehen damit in

statistischem Zusammenhang mit einem erhöhten WMD-Score. Das R^2 des Gesamtmodells beträgt 0,367.

Tabelle 7: Multiple Analyse der White Matter Disease

Variablen	Modell I			Modell II		
	β	SE	p-Wert	β	SE	p-Wert
<i>Demographie</i>						
Alter	,074	,010	,000	,076	,009	,000
Geschlecht	,433	,217	,046	/	/	/
<i>Risikofaktoren</i>						
Diabetes	,066	,313	,833	/	/	/
Hypertonus	,639	,268	,017	,605	,238	,011
<i>Laborwerte</i>						
Glucose*	-,271	1,012	,789	/	/	/
HbA1c*	3,261	2,167	,132	2,858	1,342	,033
eGFR mdrd	,003	,005	,493	/	/	/
<i>Bildgebung</i>						
CMB	,385	,107	,000	,677	,109	,000
R ² nach						
Nagelkerke	0,331			0,367		

*Regression mit log-Werten, um Schiefe zu beseitigen; SE=Standard Error.

Für die Multiple Analyse der zerebralen Mikroblutungen wurden in **Modell I** die oben benannten, in der univariaten Analyse signifikanten, Variablen mit einbezogen. Um zu **Modell II** zu gelangen wurden ebenfalls schrittweise Variablen mit nicht signifikanten p-Werten entfernt. Trotz eines p-Wertes außerhalb des definierten Signifikanzniveaus wurde die Variable *Alter* in das Modell II gezwungen, um Kovariaten zu identifizieren, die nach Altersadjustierung signifikant bleiben. Der Reihenfolge nach wurden HbA1c ($p=0,602$) und Diabetes ($p=0,122$) entfernt. Hypertonus ($p=0,038$) und WMD ($p<0,001$) können damit altersadjustiert auch in der multiplen Analyse in positiven Zusammenhang mit der Anzahl an Mikroblutungen gebracht werden. Das R^2 des Gesamtmodells beträgt 0,167. Nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der multiplen Analyse der ordinalen Regression.

Tabelle 8: Multiple Analyse der zerebralen Mikroblutungen

Variablen	Modell I			Modell II		
	β	SE	p-Wert	β	SE	p-Wert
<i>Demographie</i>						
Alter	,006	,011	,581	,003	,010	0,767
<i>Risikofaktoren</i>						
Diabetes	,297	,313	,342	/	/	/
Hypertonus	,584	,347	,092	0,690	0,332	,038
<i>Laborwerte</i>						
HbA1c*	1,058	2,031	,602	/	/	/
<i>Bildgebung</i>						
WMDScore	,858	,141	,000	,865	,135	<0,001
R ² nach						
Nagelkerke	0,179			0,167		

*Regression mit log HbA1c-Werten, um Schiefe zu beseitigen; SE=Standard Error.

4. Diskussion

4.1. Häufigkeit von WMD

Die ermittelte Häufigkeit des Vorliegens von WMD in der vorliegenden Arbeit beträgt 89,8% (n=460) der Studienteilnehmer. Zur Einordnung dieses Wertes sind die Charakteristika der Studienpopulation entscheidend. Zum einen handelt es sich um Patienten nach *erstem ischämischem Infarkt*, was sich positiv auf die WMD-Prävalenz auswirkt. Padovani et al. (1997) beobachten unter diesen Leukoaraiose in einer ähnlichen Anzahl (82,0%). Dem gegenüber stehen 30,0% in der neurologisch unauffälligen Vergleichsgruppe. Zum anderen liegt der Erhebung eine *Kohorte älterer Patienten* (68,5 Jahre) zugrunde. Unsere Ergebnisse bestätigen dabei das sehr häufige Auftreten relevanter cMRT-Hyperintensitäten bei älteren Menschen. In groß angelegten Studien (60-90 Jahre) finden sie sich sogar in 92,0% bis 98,6% der Fälle (Dufouil et al. 2003; de Leeuw et al. 2001; Longstreth et al. 1996). Zum Vergleich finden Hopkins et al. (2006) und Kruit et al. (2004) bei gesunden, jungen Patienten (37 bzw. 48 Jahre) WMD bei 5,3% bzw. 38,6% der Teilnehmer.

Stellt man der Häufigkeitsverteilung des Wahlund-Scores, Arbeiten mit vergleichbarem Patientenkollektiv (68-74 Jahre) gegenüber, ergibt sich ein ähnliches Verteilungsmuster. Fu et al. (2005), Dufouil et al. (2003) und Gouw et al. (2008) finden bei 38,5% bis 44,9% der Patienten keine oder eine milde Form der Leukoaraiose. Eine starke Ausprägung zeigt sich bei 17,0% bis 30,3%. Grenzt man zum Vergleich die WMD-Scores 0-1 gegen WMD-Score 3 unserer Erhebung ab erhält man 50,2% gegenüber 22,7%. Besonders Fu et al. (2005), die eine unserer Erfassung ähnliche Population älterer Patienten nach erstem ischämischen Infarkt beschreiben, dokumentieren bei einer WMD-Prävalenz von 86,4% eine ähnliche Häufigkeitsverteilung. Wir kommen damit in unserer Kohorte zu vergleichbaren Ergebnissen wie sie bereits in anderen Studien angedeutet wurden.

4.2. Vaskuläre Risikofaktoren und der Einfluss auf WMD

Der gängigste Erklärungsansatz sieht in der WMD den Ausdruck einer zerebralen Mikroangiopathie, die sich durch chronische Hypoperfusion und Hypoxie des betroffenen Gewebes äußert. Im Folgenden sollen die dabei ins Spiel gebrachten und in dieser Arbeit erhobenen Risikofaktoren diskutiert werden.

4.2.1. Nicht modifizierbare Risikofaktoren

Das **Patientenalter** zeigt in univariater und multipler Analyse einen positiven, hoch signifikanten Zusammenhang zur Inzidenz und Schwere der WMD. Mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,301 trägt die Variable das Hauptgewicht in der aufgestellten Regressionsfunktion. In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass ein hohes Patientenalter am stärksten mit dem WMD-Grad korreliert (Dufouil et al. 2003; Longstreth et al. 1996; Liao et al. 1996; Buyck et al. 2009; Jeerakathil et al. 2004b). Längsschnittstudien weisen übereinstimmend das Fortschreiten der WMD mit zunehmendem Lebensalter nach (Gouw et al. 2008; Maillard et al. 2012; van Dijk et al. 2008). Mit ansteigendem Alter könnte sich einerseits das Auftreten potentieller Risikofaktoren erhöhen und diese andererseits über einen längeren Zeitraum schädigend auf das Gewebe einwirken. Beispielhaft sei die Hypertonie genannt, deren prozentualer Anteil in unserer Population mit steigendem Patientenalter wächst und deren gefäßschädigende Wirkung über die Zeit kumuliert (Thom et al. 2006 Goldstein et al. 2001).

Für den Einfluss des **Geschlechts** lässt sich folgendes beobachten: In der univariaten Analyse zeigen Frauen signifikant höhere Prävalenzen und einen stärkeren Schweregrad der WMD. Dies wurde ebenfalls von Longstreth et al. (1996), de Leeuw et al. (2001) und Putaala et al. (2009) beschrieben. Es steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Park et al. (2007) die von einem gegenteiligen Effekt zu Ungunsten männlicher Studienteilnehmer berichten. In der multiplen Analyse ließen sich diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen. Die Mehrheit der einschlägigen Literatur weist einen signifikanten Zusammenhang ebenso explizit zurück (Ben-Assayag et al. 2012; Dufouil et al. 2003; Hopkins et al. 2006; Bokura et al. 2008). So verliert die Variable Geschlecht auch in unserer Erhebung bereits nach Adjustierung für die Variable Alter ihre Signifikanz. Dies liegt in Altersunterschieden der Studienteilnehmer begründet. Während Frauen ein Alter von 72 (SD 14,5) aufweisen, liegt es bei Männern bei 66 Jahren (SD 12). Simoni et al. (2012) führen diese Scheinkorrelation ebenfalls auf überproportional stark vertretene ältere Frauen zurück.

4.2.2. Modifizierbare Risikofaktoren

In der vorliegenden Stichprobe ist bei 77,0% (n=394) der Teilnehmer eine arterielle **Hypertonie** dokumentiert. Diesem außerordentlich hohen Anteil liegt zweifelsohne ein möglicher Selektionsbias zugrunde. So rekrutiert sich das Kollektiv aus Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall.

Gleichzeitig findet sich in der Literatur arterieller Hypertonus als sicherer Risikofaktor für WMD (Dufouil et al. 2003; Longstreth et al. 1996; Liao et al. 1997; Buyck et al. 2009; Jeerakathil et al. 2004b; Park et al. 2007; Steinicke et al. 2012). Unsere Arbeit kann diesen Zusammenhang bestätigen. Augenfällig ist dabei die nahezu obligat vorliegende Hypertonie bei hohem Wahlund-Score (WS5-9: 85,6%; WS \geq 10: 92,2%) und das hohe Bestimmtheitsmaß 0,125. Da in die vorliegende Arbeit keine Zeitreihendaten einfließen, kann keine Aussage über die Entwicklung der WMD getroffen werden. Andere Studien kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass die zeitliche Dauer, Höhe und medikamentöse Therapie des Hypertonus den WMD-Schweregrad beeinflussen (van Dijk et al. 2008; Godin et al. 2011; Havlik et al. 2002). Veldink et al. (1998) sehen in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren ein signifikant stärkeres Fortschreiten der WMD bei Hypertonikern gegenüber Patienten mit normalen Blutdruckwerten.

Äußerst kontrovers wird der Einfluss von **Blutfetten** auf das Auftreten von WMD diskutiert. Es ist bekannt, dass lang bestehende Lipidstoffwechselstörungen sich negativ auf den Gefäßstatus auswirken und somit einen wichtigen Risikofaktor in der Entstehung von Makroangiopathien darstellen. Ob dies auch für Erkrankungen der kleinen Gefäße zutrifft, ist umstritten. Park et al. (2007) bringen in einer multiplen Analyse erhöhte Triacylglycerol-Werte mit WMD in Zusammenhang. Demgegenüber finden sie für HDL keine signifikante Assoziation. Breteler et al. (1994) berichten von signifikant erhöhten Cholesterinwerten bei älteren WMD-Patienten (65-74 Jahre). Schmidt et al. (1996) finden dagegen für den gleichen Parameter eine negative Korrelation. Longstreth et al. (2005) proklamieren bei der Untersuchung von Zeitreihendaten ebenfalls eine scheinbar protektive Wirkung erhöhter LDL und erniedrigter HDL-Werte. Unsere Arbeit kann weder für die Kenngröße Hypercholesterinämie, noch für die Laborparameter Cholesterin, TAG, HDL und LDL einen signifikanten Zusammenhang zur WMD herstellen. Damit schließt sie sich den Ergebnisse von Liao et al. (1996) und Steinicke et al. (2012) an.

Zum Zeitpunkt der Messung bestehender **Nikotinabusus** zeigt in der Studie keine signifikante Korrelation zur WMD. Dies steht im Einklang mit anderen Veröffentlichungen, die ebenfalls das Rauchverhalten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme dokumentieren (Park et al. 2007; Longstreth et al. 1996; Bokura et al. 2008; Liao et al. 1997). Dem gegenüber sehen Longstreth et al. (2005) und van Dijk et al. (2008) einen positiven Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der WMD und positiver Nikotinanamnese. Basile et al. (2006) bestätigen dies mit der Einschränkung auf schwere WMD. Jeerakathil et al. (2004b) die explizit die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten eruieren, postulieren ebenfalls einen positiven Zusammenhang. So kann argumentiert werden, dass unsere - rein dichotome Definition der Variable - die zeitliche und quantitative Dimension des Nikotinkonsums vernachlässigt. Allerdings können auch andere Arbeiten, die das lebenszeitliche Rauchverhalten und die Menge an täglich konsumierten Zigaretten berücksichtigen, keine signifikante Korrelation zur WMD herstellen (Ben-Assayag et al. 2012; Putaala et al. 2009; Dufouil et al. 2003). Der Einfluss der Variable bleibt folglich weiterhin umstritten.

Die unter dem Aspekt einer möglichen inflammatorischen Genese der WMD diskutierte Korrelation zu einem erhöhten **CRP-Wert** konnte nicht bestätigt werden. Damit widerspricht unsere Arbeit den Ergebnissen von Fornage et al. (2008), Satizabal et al. (2012) und van Dijk et al. (2005).

4.2.3. Störungen des Blutzuckers und WMD

Die wichtigste Erkenntnis dieser Arbeit stellen die Ergebnisse zur Beziehung von gestörtem Blutzuckermetabolismus und WMD dar. So konnte ein Zusammenhang der WMD-Ausprägung zu erhöhten HbA1c-Werten beobachtet werden, der sich bereits durch die Vorarbeiten anderer Autoren andeutete, bis dato aber noch durch keine größere Studienpopulation bestätigt werden konnte (Rozanski et al. 2014).

In zwei Publikationen wird von erhöhten **Nüchtern-Blutzuckerwerten** bei Probanden mit schwerer WMD berichtet (Park et al. 2007; Bokura et al. 2008). Dies konnte unsere Arbeit nicht bestätigen. Eine signifikante Assoziation der WMD zu vorbestehendem **Diabetes mellitus** konnte, im Einklang mit anderen Arbeiten, nicht gezeigt werden (Steinicke et al. 2012; Liao et al. 1996; Padovani et al. 1997). Ein stärkeres Fortschreiten der WMD unter

Diabetikern konnte in einer Publikation mit einem Zeitfenster von drei Jahren nicht beobachtet werden (van Elderen et al. 2010). Dem gegenüber beschreiben Putaala et al. (2009) ein erhöhtes WMD-Auftreten bei jungen Patienten mit kongenitalem Typ 1 Diabetes. Ylikoski et al. (1995) sehen gehäufte periventriculäre Hyperintensitäten bei Typ 2 Diabetikern (DM2) der Altersgruppe 55 bis 75 Jahre. Ben-Assayag et al. (2012) finden ebenfalls eine schwache Korrelation in der univariaten Analyse.

Auf Grund dieser widersprüchlichen Ergebnisse steht ein Zusammenhang zwischen WMD und Glukosemetabolismus weiter zur Diskussion. Gleichzeitig deuten sie aber darauf hin, dass die Kenngrößen Nüchtern-Blutzuckerspiegel und vorbekannter DM nicht die aussagekräftigsten Variablen zur Klärung des Einflusses von chronischer Hyperglykämie darstellen. So ist der Wert des Nüchternzuckers das Ergebnis einer singulären Messung und kann naturgemäß nicht den Langzeitverlauf des Blutzuckerspiegels erfassen. Ein diagnostizierter Diabetes spricht zwar für eine chronische Störung des Glukosemetabolismus, seine gefäßschädigende Wirkung ist jedoch in starkem Maße abhängig von individuellem Lebensstil und Medikation des jeweiligen Patienten.

Der klinische Verlaufsparemeter **HbA1c**, der einen aussagekräftigen Richtwert zur Einschätzung der Serumglukose der letzten drei Monate liefert, findet in der WMD-Literatur hingegen nur wenig Berücksichtigung. Allerdings geben Arbeiten, die ihn in ihre Liste untersuchter Risikofaktoren aufnehmen, erste positive Hinweise auf einen Zusammenhang zur WMD. Manschot et al. (2006) konnten eine schwache Beziehung von erhöhtem HbA1c und WMD unter DM2-Patienten beschreiben. Auch Heo et al. (2010) finden diese Korrelation in einer vergleichbaren Subgruppe bei einer größeren Studienpopulation (n=639) nach ischämischem Schlaganfall. In einem multiplen Regressionsmodell können sie den Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. Einzig bei Murray et al. (2005) hält die Korrelation für tief liegende Hyperintensitäten auch der multiplen Analyse stand. Diese Ergebnisse müssen in ihrer Aussagekraft allerdings relativiert werden, da sie auf einem ausgesprochen kleinen Patientenkollektiv (n=106) beruhen.

Unsere Arbeit konnte sowohl in der univariaten als auch in der multiplen Analyse eine signifikante Korrelation von erhöhten HbA1c-Werten und WMD beschreiben. Der mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit diagnostizierter WMD lag dabei im Bereich von 5,7% bis

5,9%. Damit liegt er im unteren Bereich der durch die American Diabetes Association definierten Grenzen für Prädiabetes die sich von 5,7% bis 6,4% erstrecken (Inzucchi 2012). Dieses Ergebnis legt nahe, dass gerade hyperglykämische Patienten mit bis dato nicht diagnostiziertem Diabetes und dementsprechend ohne eine adäquate medikamentöse Therapie, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von WMD aufweisen. Auch die Wahl des HbA1c-Wertes als Parameter mit der stärksten Aussagekraft bezüglich langfristig erhöhter Blutzuckerwerte ist schlüssig. So ist dies das Endprodukt einer nicht enzymatischen Glykosylierung und lässt dadurch Rückschlüsse auf die Höhe des Blutzuckers der letzten Monate zu, ohne gleichzeitig selbst zu mikrovaskulären Gefäßveränderungen beizutragen (Inzucchi 2012).

Die beschriebene Korrelation von HbA1c mit dem verstärkten Auftreten von WMD könnte einen indirekten Hinweis auf die Pathogenese der WMD geben. Es ist bekannt, dass Hyperglykämie zu einer Schädigung der Gefäße führt. Nervengewebe und vaskuläre Endothelzellen sind in besonderem Maße anfällig für erhöhte Blutzuckerwerte, da diese ihren intrazellulären Glucosespiegel an ihre extrazelluläre Umgebung angleichen. Dies kann zu glukoseinduzierter Toxizität in Form von oxidativem Stress führen (Campos 2012, Orasanu und Plutzky 2009). Ursächlich dafür sind Änderungen diverser Signalkaskadewege. Neben anderen Effekten könnte es dadurch zu einer Proliferation glatter Muskelzellen in der Wand zerebraler Gefäße kommen. Eine Verdickung des Endothels ist die Folge. Dies stellt den ersten Schritt in der Entstehung einer Lipohyalinose dar (Munoz 2003). Durch ebenfalls dem oxidativen Stress geschuldete endotheliale Dysfunktion könnten Plasmaproteine in die Gefäßwand immigrieren und ihr Lumen weiter verengen (Hink et al. 2001). Im Endstadium ersetzen dann Fibroblasten die glatten Muskelzellen und Kollagen lagert sich in die Gefäßwand ein. Chronische Ischämie durch Hypoperfusion bis hin zur vollständigen Okklusion wären die Folgen für das angrenzende Gewebe.

4.2.4. Nierenfunktion und WMD

Gestörte Nierenfunktion und WMD konnten in unserer Studie in keinen Zusammenhang miteinander gebracht werden. Die univariate Analyse zeigt bei hohem WMD-Grad einen hoch signifikanten Rückgang der eGFR von 83,7ml/min (WS 0) bis auf 70,6 ml/min (WS≥10). Diese Beziehung ist nach Adjustierung für die Variable Alter nicht mehr

darstellbar. Dies kann dadurch erklärt werden, dass in die MDRD-Formel zur Berechnung der eGFR das Alter mit einfließt und dieses das Ausmaß von WMD beeinflusst. Das Ergebnis steht im Widerspruch zu anderen Arbeiten. Ikram et al. (2008) beschreiben bei gesunden älteren Patienten (73,4 Jahre) eine WMD-Häufung mit Abnahme der GFR, die auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen bleibt. Steinicke et al. (2012) und Oksala et al. (2010) bestätigen diese Ergebnisse für junge (44,6 Jahre) und ältere (70,7 Jahre) Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall.

Zunehmendes Alter stellt sowohl für eine verminderte Nierenfunktion, als auch für den WMD-Schweregrad einen wesentlichen Risikofaktor dar (Longstreth et al. 1996; Musso und Oreopoulos 2011). Das generell hohe Durchschnittsalter unserer Kohorte könnte daher eine mögliche altersbedingte GFR-Veränderung abschwächen. Außerdem tendiert die verwendete MDRD-Formel dazu, die Nierenfunktion systematisch zu unterschätzen. Verhave et al. (2005) zeigen, dass diese Abweichung von der tatsächlichen GFR bei jüngeren Menschen stärker ausgeprägt ist als bei älteren. Dadurch wird der Betrag der eGFR-Reduktion mit zunehmendem Lebensalter abgeschwächt. Abschließend sei zudem darauf hingewiesen, dass der verwendete Blutparameter Kreatinin zwar den wichtigsten klinischen Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion darstellt, aber aufgrund diverser Störgrößen nur begrenzt zu einer genauen GFR-Bestimmung geeignet ist (Agarwal 2005).

4.3. CMB – Einfluss von WMD und anderer vaskulärer Risikofaktoren

In der vorliegenden Erhebung, wurden bei 26,2% (n=134) der Probanden Mikroblutungen registriert. Zur Interpretation dieses Wertes muss sowohl die Studienpopulation als auch die verwendete Bildgebung berücksichtigt werden. Die groß angelegte Rotterdam Scan Studie (60,3 Jahre; n=3979) beschreibt unter gesunden Probanden eine stetige, *altersabhängige Zunahme der Prävalenz*. So weisen 6,5% der 45-50jährigen und 35,7% in der Altersgruppe der über 80jährigen Mikroblutungen auf (Poels et al. 2010).

Patienten nach Schlaganfall haben deutlich häufiger CMBs. Koennecke (2006) liefert in einer Übersichtsarbeit dazu studienübergreifend Richtwerte. Während von einer durchschnittlichen Prävalenz von 5,7% in gesunden Älteren (n=1027) berichtet wird, findet sich in der Gruppe mit ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung in 40%

(n=1346) und in der mit Hirnblutungen sogar in 68% (n=943) der Fälle entsprechende bildmorphologische Korrelate.

Auch die *Feldstärke des Magnetresonanztomographen* beeinflusst die Diagnosehäufigkeit von Mikroblutungen. Das für unsere Erhebung verwendete MRT-Gerät zeigt sich mit einer Feldstärke von 3,0T gegenüber einem 1,5T-MRT überlegen. So dokumentieren Scheid et al. (2007) bei einer Erhöhung der Feldstärke von 1,5T auf 3,0T doppelt so viele Mikroblutungen innerhalb derselben Studienpopulation. Die von uns mit 3,0T an älteren Patienten mit Zustand nach erstem ischämischen Infarkt bestimmte CMB-Prävalenz von 26,2% liegt damit im unteren Bereich. Nicht klar von Fehldiagnosen wie Kalzifizierungen abgrenzbare Korrelate wurden nach Diskussion bewusst nicht gewertet. Des Weiteren lässt sich die dargestellte Häufigkeit aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus schwer mit anderen Arbeiten vergleichen. Ein ähnliches Studiendesign bei etwas jüngerer Patienten (62,1 Jahre) zeigen Werring et al. (2005). Sie berichten von einer CMB-Prävalenz von 23% und kommen damit nah an den von uns gemessenen Wert.

Betrachtet man die **Beziehung von WMD und CMBs** lässt sich ein gehäuftes gemeinsames Auftreten erkennen. So sind beispielsweise 76% der multiplen CMBs (≥ 5) bei höchsten Wahlund-Scores ($WS \geq 10$) zu finden. Dabei ist hervorzuheben, dass insbesondere bei der Analyse der CMBs, der WMD-Grad die stärkste Korrelation in der multiplen Analyse aufweist. Auch andere Autoren finden eine signifikant positive Assoziation von WMD und CMBs. Während jedoch Kwa et al. (1998), Jeong et al. (2004) und Alemany et al. (2006) nur auf vergleichsweise kleine Kohorten zurückgreifen können ($n_{\max} = 221$), bleiben Poels et al. (2010) ($n=3979$) eine multiple Analyse schuldig. Nur Yamada et al. (2012) stützen ihre Ergebnisse auf einem multiplen Regressionsmodell an einem großem Patientenkollektiv ($n=389$). Unsere Arbeit bestätigt diese Beobachtungen an einer großen, homogenen Studienpopulation ($n_{MA(CMB)}=512$; $n_{MA(WMD)}=459$). Diese ist von besonderem klinischen Interesse, da es sich um Patienten nach erstem ischämischen Infarkt handelt, eine Subpopulation, in der gehäuft WMD und CMBs zu beobachten sind. Vorliegende Daten bekräftigen die Vermutung, dass es Einflussfaktoren geben muss, die gleichsam das Auftreten von WMD und Mikroblutungen beeinflussen.

Betrachtet man das Auftreten der **Mikroblutungen in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren**, lassen sich einige wenige Anhaltspunkte für gemeinsame

Einflussgrößen ausmachen. So zeigt das Patientenalter in der univariaten Analyse, wie in anderen Publikationen, eine hoch signifikante Korrelation zur Anzahl der Mikroblutungen (Werring et al. 2005, Roob et al. 1999). Im multiplen Modell lässt sich dies allerdings nicht bestätigen. Wie Yamada et al. (2012), kommt unsere Studie zu dem Ergebnis, dass CMBs stärker in ihrem Auftreten und Ausprägung mit der WMD korrelieren als mit der Variable Alter. Dies legt die Vermutung nahe, dass es andere Faktoren geben könnte, die in einen gemeinsamen Pathomechanismus münden. Den Ergebnissen von Hara et al. (2013) folgend, zeigt eine manifeste arterielle Hypertonie einen, auch in der multiplen Analyse fortbestehenden, signifikanten Zusammenhang zum Auftreten von Mikroblutungen. Besonders interessant ist die univariate Assoziation der Parameter Diabetes und HbA1c mit Inzidenz und Anzahl der erfassten Mikroblutungen. Wie oben für die WMD beschrieben, könnte HbA1c eine geeignete Kenngröße für das Risiko des Auftretens von Mikroangiopathie darstellen. In der multiplen Analyse lässt sich der Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. Alle anderen erhobenen Variablen zeigten keine relevanten Korrelationen zu den dokumentierten Mikroblutungen.

4.4. Limitationen

Zur Bewertung der Ergebnisse und für mögliche Schlussfolgerungen, sei auf die Limitationen der Arbeit hingewiesen. Diese beziehen sich insbesondere auf die Bereiche *Population*, *erhobene Messgrößen* und *Studiendesign*.

Durch die Festlegung von Einschlusskriterien für die *Studienpopulation* ist wie leider häufig ein Selektionsbias unvermeidbar. Die Auswahl der Patienten mit akutem erstem ischämischen Infarkt hat den gewünschten Effekt einer homogenen Studiengruppe zur Folge. Andererseits macht es das überdurchschnittliche Auftreten typischer Risikofaktoren eines Schlaganfalls unter den Teilnehmern wahrscheinlicher. Diesem Umstand ist beispielsweise das hohe Durchschnittsalter geschuldet. Der relativ große Stichprobenumfang stellt eine Stärke der Erhebung dar.

Ein Anspruch auf Vollständigkeit der erfassten *Messgrößen* kann nicht erhoben werden. Verzerrungen und Scheinkollinearitäten sind daher möglich. Allerdings wurden die gängigsten Laborparameter und die wichtigsten vorbekanntesten Einflussgrößen der WMD in die Analyse miteinbezogen.

Der *Aufbau der Studie* als retrospektive Querschnittserhebung erlaubt keine Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der erfassten Variablen. Aussagen zur Entwicklung und zum Fortschreiten der WMD in Bezug auf relevante Risikofaktoren sind daher nicht möglich. Das monozentrische Design stellt eine standardisierte Datenerhebung sicher. So gewährleistet beispielsweise die Auswertung aller Laborproben in einem Zentrallabor einheitliche Analysemethoden. Das leistungsstarke 3T-MRT-Gerät und die unabhängige Beurteilung der MRT-Bilder durch zwei erfahrene Neurologen sprechen für eine gute Bild- und reproduzierbare Datenqualität.

4.5. Ausblick

Das häufige Auftreten und ihre klinische Relevanz machen die White Matter Disease zu einem interessanten Forschungsgebiet. Ihr nicht abschließend geklärt Entstehungsmechanismus lässt Raum für eine Vielzahl offener Forschungsfragen, die sich diesem auf direktem oder indirektem Wege nähern. Die vorliegende Dissertationsschrift liefert hierzu mit ihren Ergebnissen zum Einfluss eines gestörten Blutzuckermetabolismus einen Beitrag. Zukünftigen Arbeiten bleibt es vorbehalten die beobachtete Beziehung zwischen WMD, erhöhten HbA1c-Werten und anderen Einflussgrößen in großen epidemiologischen Längsschnittstudien zu überprüfen. Dadurch könnten Zeitreihendaten Erkenntnisse zum Verlauf der WMD unter Berücksichtigung von Risikofaktoren liefern. Auch die in dieser Arbeit untersuchten und möglicherweise einem gemeinsamen mikroangiopathischen Pathomechanismus geschuldeten zerebralen Mikroblutungen könnten in einem solchen Studienformat Berücksichtigung finden.

Von Interesse bleiben dabei Patienten nach ischämischem Schlaganfall, da sich bei diesen eine besondere Häufung ausgeprägter WMD finden lässt (Padovani et al. 1997). Könnten spätere Längsschnitterhebungen eine abgeschwächte WMD-Progression durch Kontrolle einfacher Laborparameter wie beispielsweise des Blutzuckers nachweisen, wäre ein erster Schritt zur Erstellung von Leitlinien im Umgang mit WMD getan.

5. Literaturverzeichnis

- Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, *Stroke*, Vol. 24, 35-41.
- Agarwal R. (2005): Estimating GFR from serum creatinine concentration: Pitfalls of GFR-estimating equations, *Am J Kidney Dis*, Vol. 45, 610-613.
- Alemanly M., Stenborg A., Terent A., et al. (2006): Coexistence of Microhemorrhages and Acute Spontaneous Hemorrhage: Correlation with Signs of Microangiopathy and Clinical Data, *Radiology*, Vol. 238, 240-247.
- Altmann-Schneider I., Trompet S., Craen de A.J.M., et al. (2011): Cerebral Microbleeds Are Predictive of Mortality in the Elderly, *Stroke*, Vol. 42, 638-644.
- Awad I.A., Johnson P.C., Spetzler R.F., Hodak J.A. (1986): Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. Postmortem pathological correlations, *Stroke*, Vol. 17, 1090-1097.
- Basile A.M., Pantoni L., Pracucci G. (2006): Age, Hypertension, and Lacunar Stroke Are the Major Determinants of the Severity of Age-Related White Matter Changes, *Cerebrovasc Dis*, Vol. 21, 315-322.
- Ben-Assayag E., Mijajlovic M., Shenhar-Tsarfaty S. (2012): Leukoaraiosis Is a Chronic Atherosclerotic Disease, *The Scientific World Journal*, Vol. 2012, Issue 5, 1-6.
- Bokura H., Yamaguchi S., Iijima K., et al. (2008): Metabolic Syndrome is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions, *Stroke*, Vol. 39, 1607-1609.
- Bokura H., Saika R., Yamaguchi T., Nagai A., et al. (2011): Microbleeds Are Associated With Subsequent Hemorrhagic and Ischemic Stroke in Healthy Elderly Individuals, *Stroke*, Vol. 42, 1867-1871.
- Breteler M.M., Swieten van J.C., Bots M.L., et al. (1994): Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study, *Neurology*, Vol. 44, 1246-1252.

- Brott T., Adams H.P., Olinger C.P., et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale, *Stroke*, Vol. 20, 864-870.
- Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R., et al. (2002): Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis, *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 203, 159-163.
- Brown W.R., Thore C.R. (2011): Review: Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration, *Neuropathology and Applied Neurobiology*, Vol. 37, 56-74.
- Buyck J.-F., Dufouil C., Mazoyer B. (2009): Cerebral White Matter Lesions Are Associated With the Risk of Stroke But Not With Other Vascular Events: The 3-City Dijon Study, *Stroke*, Vol. 40, 2327-2331.
- Campos C. (2012): Chronic Hyperglycemia and Glucose Toxicity: Pathology and Clinical Sequelae, *Postgraduate Medicine*, Vol. 124, Issue 6, 1-8.
- Chalmers J. (1999): 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, *Journal of Hypertension*, Vol. 17, 151-183.
- Debette S., Markus H.S. (2010): The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, Vol. 341:c3666.
- Dijk van E.J., Prins N.D., Vermeer S.E., et al. (2005): C-Reactive Protein and Cerebral Small-Vessel Disease: The Rotterdam Scan Study, *Circulation*, Vol. 112, 900-905.
- Dijk van E.J., Prins N.D., Vrooman H.A., et al. (2008): Progression of Cerebral Small Vessel Disease in Relation to Risk Factors and Cognitive Consequences, *Stroke*, Vol. 39, 2712-2719.
- Dietl M., Pohle R., Weingärtner M., et al. (2009): Schlaganfallursachen und Pflegebedürftigkeit im Langzeitverlauf, *Fortschr Neurol Psychiat*, Vol. 77, 714-719.
- Dufouil C., Alpérovitch A., Tzourio C. (2003): Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition, *Neurology*, Vol. 60, 831-836.
- Elderen van S.G., Roos de A., Craen de A.J. (2010): Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus, *Neurology*, Vol. 75, 997-1002.

- Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H., et al. (1991): The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images, *AJNR*, Vol. 12, 915-921.
- Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H., et al. (1993): Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities, *Neurology*, Vol.43, No. 0, 1683.
- Fazekas F., Kleinert R., Roob G., et al. (1999): Histopathologic Analysis of Foci of Signal Loss on Gradient-Echo T2*-Weighted MR Images in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Evidence of Microangiopathy-Related Microbleeds, *AJNR*, Vol. 20, 637-642.
- Fernando M.S., Simpson J.E., Matthews F., et al. (2006): White Matter Lesions in an Unselected Cohort of the Elderly: Molecular Pathology Suggests Origin From Chronic Hypoperfusion Injury, *Stroke*, Vol. 37, 1391-1398.
- Fiebach J., Schellinger P., Jansen O., et al. (2002): CT and Diffusion-Weighted MR Imaging in Randomized Order: Diffusion-Weighted Imaging Results in Higher Accuracy and Lower Interrater Variability in the Diagnosis of Hyperacute Ischemic Stroke, *Stroke*, Vol. 33, 2206-2210.
- Fiebach J., Schellinger P., Sartor K., et al. (2003): *Stroke MRI*, 1. Auflage, Darmstadt, S. 31f.
- Fiebach J., Schlamann M., Schellinger P (2005): MR-Diffusion und –Perfusion beim Schlaganfall, *Radiologe*, Vol. 45, 412-419.
- Fornage M., Chiang A., O'Meara E.S., et al. (2008): Biomarkers of Inflammation and MRI-Defined Small Vessel Disease of the Brain: The Cardiovascular Health Study, *Stroke*, Vol. 39, 1952-1959.
- Fu J.H., Lu C.Z., Hong Z., et al. (2005): Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 76, 793-796.
- Gerdes V.E., Kwa V.I., Cate ten H., et al. (2006): Cerebral white matter lesions predict both ischemic strokes and myocardial infarctions in patients with established atherosclerotic disease, *Atherosclerosis*, Vol. 186, 166-172.

- Godin O., Tzouio C., Maillard P., et al. (2011): Antihypertensive Treatment and Change in Blood Pressure Are Associated With the Progression of White Matter Lesion Volumes, *Circulation*, Vol. 123, 266-273.
- Goldstein L.B., Adams R., Becker K., et al. (2001): Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association, Vol. 103, 163-182.
- Gouw A.A., Flier van der W.M., Fazekas F., et al. (2008): Progression of White Matter Hyperintensities and Incidence of New Lacunes Over a 3-Year Period: The Leukoaraiosis and Disability Study, *Stroke*, Vol. 39, 1414-1420.
- Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cardonnie C., et al. (2009): Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation, *Lancet Neurology*, Vol. 8, 165-174.
- Gregoire S.M., Chaudhary U.J., Brown M.M., et al. (2009): The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): Reliability of a tool to map brain microbleeds, *Neurology*, Vol. 73, 1759-1766.
- Hedderich J., Sachs L. (2012): *Angewandte Statistik – Methodensammlung mit R*, 14.Auflage, Berlin-Heidelberg, S.702f.
- Heo S.H., Lee S.-H., Kim B.J., et al. (2010): Does glycated hemoglobin have clinical significance in ischemic stroke patients?, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Vol. 112, 98-102.
- Hachinski V.C., Potter P., Merskey D.M. (1987): Leuko-Araiosis, *Arch Neurol*, Vol. 44, 21-23.
- Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., et al. (2008): Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke, *NEJM*, Vol. 359, 1317-1329.
- Hara M., Yakushiji Y., Nannri H., et al. (2013): Joint effect of hypertension and lifestyle-related risk factors on the risk of brain microbleeds in healthy individuals, *Hypertens Res*, Vol. 36, 789-794.
- Havlik R.J., Foley D.J., Sayer B., et al. (2002): Variability in Midlife Systolic Blood Pressure Is Related to Late-Life Brain White Matter Lesions – The Honolulu-Asia Aging Study, *Stroke*, Vol. 33, 26-30.

- Herold G. und Mitarbeiter (2012): Innere Medizin, Auflage 2012, Köln, S.785f.
- Hink U., Li H., Mollnau H., et al. (2001): Mechanisms Underlying Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus, *Circulation Research*, Vol. 88, 14-22.
- Hopkins R.O., Beck C.J., Burnett D.L., et al. (2006): Prevalence of White Matter Hyperintensities in a Young Healthy Population, *J Neuroimaging*, Vol. 16, 243-251.
- Hotter B., Pittl S., Ebinger M., et al. (2009): Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset – 1000Plus study, *BMC Neurology*, Vol. 9, 60-68.
- Ikram M.A., Vernooij M.W., Hofman A., et al. (2008): Kidney Function Is Related to Cerebral Small Vessel Disease, *Stroke*, Vol. 39, 55-61.
- Inzitari D. (2003): Leukoaraiosis: An Independent Risk Factor for Stroke?, *Stroke*, Vol. 34, 2067-2071.
- Inzucchi S.E. (2012): Diagnosis of Diabetes, *NEJM*, Vol. 367, 542-550.
- Jeerakathil T., Wolk P.A., Beiser A., et al. (2004a): Cerebral Microbleeds: Prevalence and Associations With Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Study, *Stroke*, Vol. 35, 1831-1835.
- Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A., et al. (2004b): Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity Volume – The Framingham Study, *Stroke*, Vol. 35, 1857-1861.
- Jeong S.W., Jung W.J., Chu K., et al. (2004): Clinical and Radiologic Differences Between Primary Intracerebral Hemorrhage With and Without Microbleeds on Gradient-Echo Magnetic Resonance Images, *Arch Neurol*, Vol. 61, 905-909.
- Kim C.K., Kwon H.M., Lee S.H., et al. (2012): Association of obesity with cerebral microbleeds in neurologically asymptomatic elderly subjects, *J Neurol*, Vol. 259, 2599-2604.
- Koennecke H.-C. (2006): Cerebral microbleeds on MRI – Prevalence, associations, and potential clinical implications, *Neurology*, Vol. 66, 165-171.

- Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundoerfer B., Heuschmann P.U. (2001): Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study, *Stroke*, Vol. 32, 2735-2740.
- Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U., Marschall D., et al. (2006): Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project, *Stroke*, Vol. 37, 1179-1183.
- Kruit M.C., Buchem van M.A., Hofmann P.A.M. (2004): Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions, *JAMA*, Vol. 291, No.4, 427-434.
- Kwa V.I., Franke C.L., Verbeeten B.J., Stam J. (1998): Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. Amsterdam Vascular Medicine Group, *Ann Neurol*, Vol. 44 (3), 372-377.
- Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. (2004): Blood Pressure and Stroke: An Overview of Published Reviews, *Stroke*, Vol. 35, 1024-1033.
- Lee S.H., Bae H.J., Ko S.B., et al. (2004): Comparative analysis of the spatial distribution and severity of cerebral microbleeds and old lacunes, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 75, 423-427.
- Leeuw de F.E., Groot de J.C., Achten E., et al. (2001): Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol.70, 9-14.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. (1999): A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 130, No. 6, 461-470.
- Liao D., Cooper L., Cai J., et al. (1996): Presence and Severity of Cerebral White Matter Lesions and Hypertension, Its Treatment, and Its Control, *Stroke*, Vol. 27, 2262-2270.
- Longstreth W.T. Jr., Manolio T.A., Arnold A., et al. (1996): Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study, *Stroke*, Vol. 27 (8), 1274-1282.

- Longstreth W.T. Jr., Arnold A.M., Beauchamp N.J. Jr. (2005): Incidence, Manifestations, and Predictors of Worsening White Matter on Serial Cranial Magnetic Resonance Imaging in the Elderly: The Cardiovascular Health Study, *Stroke*, Vol. 36, 56-61.
- Maillard P., Carmichael O., Fletcher E., et al. (2012): Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly, *Neurology*, Vol. 79, 442-448.
- Manschot S.M., Brands A.M., Grond van der J., et al. (2006): Brain Magnetic Resonance Imaging Correlates of Impaired Cognition in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes*, Vol. 55, 1106-1113.
- Markus H.S., Lythgoe D.J., Ostegaard L., et al. (2000): Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 69, 48-53.
- Mitomi M., Kimura K., Aoki J., Yasuyuki I. (2014): Comparison of CT and DWI Findings in Ischemic Stroke Patients within 3 Hours of Onset, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 23, 37-42.
- Moody D.M., Bell M.A., Challa V.R. (1990): Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study, *AJNR*, Vol. 11, 431-439.
- Moody D.M., Thore C.R., Anstrom J.A., et al. (2004): Quantification of Afferent Vessels Show Reduced Brain Vascular Density in Subjects with Leukoaraiosis, *Radiology*, Vol. 233, 883-890.
- Mogi M., Horiuchi M. (2011): Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease, *Cardiology Research and Practice*, 2011:306189.
- Munoz D.G. (2003): Small Vessel Disease: Neuropathology, *International Psychogeriatrics*, Vol. 15, 67-69.
- Murray A.D., Staff R.T., Shenkin S.D., et al. (2005): Brain White Matter Hyperintensities: Relative Importance of Vascular Risk Factors in Nondemented Elderly People, *Radiology*, Vol. 237, 251-257.
- Musso C.G., Oreopoulos D.G. (2011): Aging and Physiological Changes of the Kidneys Including Changes in Glomerular Filtration Rate, *Nephron Physiol*, Vol.119, 1-5.

- Naka H., Nomura E., Wakabayashi S., et al. (2004): Frequency of Asymptomatic Microbleeds on T2*-Weighted MR Images of Patients with Recurrent Stroke: Association with Combination of Stroke Subtypes and Leukoaraiosis, *AJNR*, Vol. 25, 714-719.
- Naka H., Nomura E., Takahashi T., et al. (2006): Combinations of the Presence or Absence of Cerebral Microbleeds and Advanced White Matter Hyperintensity as Predictor of Subsequent Stroke Types, *AJNR*, Vol. 27, 830-835.
- Nighoghossian N., Hermier M., Adeleine P., et al. (2002): Old Microbleeds Are a Potential Risk Factor for Cerebral Bleeding After Ischemic Stroke: A Gradient-Echo T2*-Weighted Brain MRI Study, *Stroke*, Vol. 33, 735-742.
- Offenbacher H., Fazekas F., Schmidt R., et al. (1996): MR of Cerebral Abnormalities Concomitant with Primary Intracerebral Hematomas, *AJNR*, Vol. 17, 573-578.
- Oksala N.K., Salonen T., Strandberg T., et al. (2010): Cerebral Small Vessel Disease and Kidney Function Predict Long-Term Survival in Patients With Acute Stroke, *Stroke*, Vol. 41, 1914-1920.
- Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.-L., et al. (2012): Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease, *NEJM*, Vol. 367, 625-635.
- Orasanu G., Plutzky J. (2009): The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease, *JACC*, Vol. 53, Issue 5, 35-42.
- Ovbiagele B., Saver J.L. (2006): Cerebral White Matter Hyperintensities on MRI: Current Concepts and Therapeutic Implications, *Cerebrovasc Dis*, Vol. 22, 83-90.
- Pantoni L., Garcia J.H. (1997): Pathogenesis of Leukoaraiosis – A Review, *Stroke*, Vol. 28, 652-659.
- Padovani A., Di Piero V., Bragoni M. (1997): Correlates of leukoaraiosis and ventricular enlargement on magnetic resonance imaging: a study in normal elderly and cerebrovascular patients, *European Journal of Neurology*, Vol. 4, 15-23.
- Park K., Yasuda N., Toyonaga S., et al. (2007): Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects, *Neurology*, Vol. 69, 974-978.

- Poels M.F., Vernooij M.W., Ikram M.A., et al. (2010): Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study, *Stroke*, Vol. 41, 103-106.
- Putaala J., Kurkinen M., Tarvos V., et al. (2009): Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke, *Neurology*, Vol. 72, 1823-1829.
- Rankin J. (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age 60. II., *Scott Med J*, Vol. 5, S.200-215.
- Roob G., Schmidt R., Kapeller P., et al. (1999): MRI evidence of post cerebral microbleeds in healthy elderly population, *Neurology*, Vol. 52, 991-994.
- Roob G., Lechner A., Schmidt R., et al. (2000): Frequency and Location of Microbleeds in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage, *Stroke*, Vol. 31, 2665-2669.
- Rozanski M., Richter T.B., Grittner U., Endres M., Fiebach J.B., Jungehulsing G.J. (2014): Elevated levels of hemoglobin a1c are associated with cerebral white matter disease in patients with stroke, *Stroke*, Vol. 45, 1007-1011.
- Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., et al. (2013): An Updated Definition of Stroke for the 21st Century – A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association, *Stroke*, Vol. 44, 2064-2089.
- Satizabal C.L., Zhu Y.C., Mazoyer B., et al. (2012): Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: The 3C-Dijon Study, *Neurology*, Vol. 78, 720-727.
- Schmidt R., Hayn M., Fazekas F., et al. (1996): Magnetic Resonance Imaging White Matter Hyperintensities in Clinically Normal Elderly Individuals, *Stroke*, Vol. 27, 2043-2047.
- Scheid R., Ott D., Roth H., et al. (2007): Comparative Magnetic Resonance Imaging at 1.5 and 3 Tesla for the Evaluation of Traumatic Microbleeds, *Journal of Neurotrauma*, Vol. 24, 1811-1816.
- Simoni M., Li L., Paul N., et al. (2012): Age- and sex-specific rates of leukoaraiosis in TIA and stroke patients – Population-based study, *Neurology*, Vol. 79, 1215-1222.

- Staekenborg S.S., Koedam E.L., Henneman W.J., et al. (2009): Progression of Mild Cognitive Impairment of Dementia: Contribution of Cerebrovascular Disease Compared With Medial Temporal Lobe Atrophy, *Stroke*, Vol. 40, 1269-1274.
- Steinicke R., Gaertner B., Grittner U., et al. (2012): Kidney Function and White Matter Disease in Young Stroke Patients – Analysis of the Stroke in Young Fabry Patients Study Population, *Stroke*, Vol. 43, 2382-2388.
- Thom T., Haase N., Rosamond W., et al. (2006): Heart Disease and Stroke Statistics--2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation*, Vol. 113, 85-151.
- Veldink J.H., Scheltens P., Jonker C., Launer L.J. (1998): Progression of cerebral white matter hyperintensities on MRI is related to diastolic blood pressure, *Neurology*, Vol. 51, 319-320.
- Verhafe J.C., Fesler P., Ribstein J., du Cailar, G., Mimran A. (2005): Estimation of Renal Function in Subjects With Normal Serum Creatinine Levels: Influence of Age and Body Mass Index, *Am J Kidney Dis*, Vol. 46, 233-241.
- Wahlund L.O., Barkof F., Fazekas F., et al. (2001): A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT, *Stroke*, Vol. 32, 1318-1322.
- Werring D.J., Coward L.J., Losseff N.A., et al. (2005): Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA, *Neurology*, Vol. 65, 1914-1918.
- WHO (1999): Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications – Part 1, Report of a WHO Consultation, 1-59.
- Yao H., Sadoshima S., Ibayashi S., et al. (1992): Leukoaraiosis and Dementia in Hypertensive Patients, *Stroke*, Vol.23; 1673-1677.
- Yamada S., Saiki M., Satow T., et al. (2012): Periventricular and deep white matter leukoaraiosis have a closer association with cerebral microbleeds than age, *European Journal of Neurology*, Vol. 19, 98-104.
- Ylikoski A., Erkinjuntti T., Raininko R., et al. (1995): White Matter Hyperintensities on MRI in the Neurologically Nondiseased Elderly, *Stroke*, 1171-1177.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Tobias Bastian Richter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einfluss von Blutzucker, Nierenfunktion und anderen vaskulären Risikofaktoren auf White Matter Disease und zerebrale Mikroblutungen bei Patienten mit erstem akutem Schlaganfall* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Tobias Bastian Richter hatte Anteil an folgender Publikation:

Rozanski M., Richter T.B., Grittner U., Endres M., Fiebach J.B., Jungehulsing G.J. (2014): Elevated levels of hemoglobin a1c are associated with cerebral white matter disease in patients with stroke, *Stroke* Vol. 45, 1007-1011.

Beitrag: Datenerhebung und –auswertung sowie inhaltliche Mitgestaltung der Publikation

Datum

Unterschrift und Stempel des betreuenden Hochschullehrer

Datum

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1:

Rozanski M., Richter T.B., Grittner U., Endres M., Fiebach J.B., Jungehulsing G.J. (2014)

Elevated levels of hemoglobin a1c are associated with cerebral white matter disease in patients with stroke

Stroke Vol. 45, 1007-1011.

Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Erhebung und Auswertung der Forschungsdaten tatkräftig unterstützt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Allen voran gebührt dabei der Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Gerhard Jan Jungehülsing und meinem weiteren Betreuer Dr. med. Michal Rozanski, die mir zu jeder Zeit fachlich, motivierend und auf persönlicher Ebene eine große Stütze waren. Ein großer Dank auch an das gesamte Team des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin, im speziellen Dr. phil. Ulrike Grittner, Melanie Krüger und PD Dr. med. Jochen B. Fiebach.

Des Weiteren danke ich meiner Mitdotorandin Tabea Schäfer für die gute Zusammenarbeit.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mir in allen Lebenslagen mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Abschließend danke ich meinen Freunden für die breite Unterstützung und die Kraft, die ich aus dem gemeinsam Erlebten ziehe.