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

DISSERTATION

Korrelation klinischer und paraklinischer Parameter mit dem bildmorphologischen Schweregrad zerebraler Mikroangiopathie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne-Katrin Strempel

aus Bad Oeynhausen

Gutachter : 1. Priv.-Doz. Dr. B.-M. Mackert

2. Priv.-Doz. Dr. A. Hartmann

3. Priv.-Doz. Dr. F. Klostermann

Datum der Promotion: 03.06.2012

1. Einleitung 6
2. Wissenschaftliche Grundlagen 9
2.1. Neuropathologie und Pathophysiologie der zerebralen Mikroangiopathie 9
2.1.1. Manifestationsformen der zerebralen Mikroangiopathie 9
2.2. Epidemiologie 12
2.2.1. Häufigkeit 12
2.2.2. Geschlechterverteilung 12
2.2.3. Patientenalter 13
2.3. Prognose 14
2.3.1. Kurzzeitprognose 14
2.3.2. Wiederholungsrisiko/Schlaganfallrisiko 14
2.3.3. Langzeitprognose 15
2.4. Kognitive Funktion 17
2.5. Risikofaktoren 18
2.6. Lakunare Syndrome 19
2.7. Bildgebende Verfahren (cCT/cMRT) 21
3. Fragestellung der Arbeit 22
4. Methoden 23
4.1. Population 23
4.2. Datenerfassungsbogen 24
4.3. Definition des lakunaren Schlaganfalls 26
4.4. Körperliche Beeinträchtigung 27
4.5. Zerebrale Bildgebung 30
4.5.1. Lakunen 30
4.5.2. Leukoaraiose 30
4.6. Kardiovaskuläre Risikofaktoren 31
4.6.1. Body Mass Index (BMI) 31
4.6.2. Blutdruck 31
4.6.3. Blutwerte 31
4.6.4. Alkoholkonsum 32
4.6.5. Rauchen 32
4.7. Kopfschmerzen und Migräne 33

4.8. Kognitive Merkmale.....34
4.8.1. Emotionale Inkontinenz.....34
4.8.2. Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach ICD-10 und DSM-IV (SIDAM).....34
4.8.3. Mini-Mental State Examination (MMSE) 36
4.8.4. Beck Depression Index (BDI).....36
4.9. Untersuchung des Augenhintergrundes.....38
4.10. Transcranielle Dopplersonographie 39
4.11. Duplex-Sonographie der A. carotis zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke.....40
4.12. Elektrokardiogramm (EKG).....41
4.13. Statistik 42
5. Ergebnisse.....43
5.1. Studienpopulation 43
5.2. Ergebnisse der Bildgebung.....46
5.2.1. Leukoaraiose 47
5.2.2. Lakunen 48
5.3. Leukoaraiose - klinische und paraklinische Parameter 49
5.3.1. Leukoaraiose und Patientenalter 50
5.3.2. Leukoaraiose und kognitive Funktion.....51
5.3.3. Leukoaraiose und Retinopathie 52
5.3.4. Leukoaraiose - klinische und paraklinische Parameter nach Dichotomisierung 53
5.3.5. Leukoaraiose - Uni- und Multivariate Analyse nach Dichotomisierung.....56
5.3.6. Zusammenfassung der Korrelationen von Leukoaraiose mit klinischen und paraklinischen Parametern 57
5.4. Lakunare Läsionen und klinische und paraklinische Parameter 58
5.4.1. Lakunen und Patientenalter 59
5.4.2. Lakunen und Migräne 60
5.4.2.1. Migräne bei Männern und Frauen.....61
5.4.3. Lakunen – klinische und paraklinische Parameter nach Dichotomisierung..62
5.4.4. Zusammenfassung der Korrelationen von lakunaren Läsionen mit klinischen und paraklinischen Parametern.....63

6. Diskussion.....64
6.1. Risikoprofil Leukoaraiose.....67
6.1.1. Leukoaraiose und Alter.....67
6.1.2. Leukoaraiose und kognitive Funktion.....68
6.1.3. Leukoaraiose und retinale Veränderungen.....70
6.1.4. Leukoaraiose und Hyperlipidämie.....72
6.2. Risikoprofil lakunarer Infarkte.....74
6.2.1. Lakunen und funktionelles Outcome.....75
6.2.2. Lakunen und Migräne.....77
7. Zusammenfassung.....79
8. Lebenslauf - Anne-Katrin Strempel.....81
9. Publikationsliste.....82
10. Literaturverzeichnis.....83
11. Erklärung.....91
12. Danksagung.....92

1. Einleitung

In Deutschland erleiden jährlich ca. 262000 Menschen einen Schlaganfall, ca. 63000 Menschen sterben daran [Heuschmann PU, Akt Neurol 2010]. Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache erworbener Behinderung im Erwachsenenalter. In Deutschland weisen ca. 17 % der Patienten drei Monate nach erstmaligem Schlaganfall mittelschwere bis schwere Funktionsstörungen (Rankin-Skala 4-5) auf [Schneider K, Nervenheilkunde 2009].

Es wird vermutet, dass die Zahl der Patienten, die von einem Schlaganfall akut getroffen werden oder an den chronischen Folgen leiden, in den nächsten Jahren aufgrund der veränderten Altersstruktur kontinuierlich ansteigen wird. In einer exemplarischen Untersuchung mit Prognose für Hessen wird bezüglich der Entwicklung der Gesamtzahl von Schlaganfallpatienten ein Anstieg um 70 % bis 2050 erwartet [Foerch C, Dtsch Arztebl 2008]. Bis 2025 werden voraussichtlich insgesamt 1,5 Millionen Männer und 1,9 Millionen Frauen neu am ischämischem Schlaganfall erkranken [Kolominsky-Rabas PL, Stroke 2006]. In einer Untersuchung in Dijon von 2001-2006 hat die Inzidenz des Schlaganfalls die des Herzinfarktes bei Menschen über 65 Jahre überholt [Gentil A, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009]. Gleichermaßen werden auch die Kosten dieser Patientengruppe in Deutschland steigen. Der Kostenaufwand bis zum Jahr 2025 wird insgesamt auf 51,5 Milliarden (Männer) und 57,1 Milliarden (Frauen) Euro geschätzt [Kolominsky-Rabas PL, Stroke 2006]. Die Schlaganfallprävention und damit die Reduktion sowohl von Schlaganfall-Inzidenz als auch von Schlaganfall verursachten Behinderungen sollten daher als ein wichtiges gesundheitspolitisches Ziel formuliert werden [Kolominsky-Rabas PL, Stroke 2006]. Die Kenntnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen des Schlaganfalls ist hierfür von entscheidender Bedeutung.

Dem Schlaganfall liegen unterschiedliche Ursachen zugrunde. Prinzipiell wird der Schlaganfall entweder durch eine intrazerebrale Blutung (hämorrhagischer Schlaganfall) oder eine Minderdurchblutung bestimmter Hirnareale (ischämischer Schlaganfall) verursacht. Intrazerebrale Blutungen treten, je nach Erhebung, in 9-19 % auf, ischämische Schlaganfälle in 41-91% [Kunitz SC, Stroke 1984; Mohr JP, Neurology 1978; Bogousslavsky J, Stroke 1988; Leoo T, Cerebrovasc Dis 2008].

Die drei wichtigsten Ursachen des ischämischen Schlaganfalls sind: eine Arteriosklerose der größeren extra- und intrakraniellen Gefäße (15-43%), eine kardioembolische Ursache infolge von Herzerkrankungen (17-31%) oder eine hypertensive Arteriolopathie / zerebrale Mikroangiopathie (16-25%), also eine Schädigung der kleinsten Hirngefäße. Bei ca. 1-20% bleibt die Ursache ungeklärt [Kunitz SC, Stroke 1984; Mohr JP, Neurology 1978; Bogousslavsky J, Stroke 1988; Bamford J, Stroke 1987; Petty GW, Stroke 1999; Leoo T, Cerebrovasc Dis 2008].

Im cMRT stellt sich die zerebrale Mikroangiopathie in Form von lakunaren Infarkten und als Leukoaraiose dar [Pantoni L, Stroke 1995; Arauz A, Stroke 2003; van der Flier WM, Stroke 2005; van Dijk EJ, Stroke 2008].
Beide Gruppen der zerebralen Mikroangiopathie sind verbunden mit einem erhöhten Risiko, zukünftig einen Schlaganfall zu erleiden. Vermeer et al. stellten zudem fest, dass ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, selbst nach Beseitigung der kardiovaskulären Risikofaktoren, unverändert blieb [Vermeer SE, Stroke 2003]. Zerebrale Mikroangiopathie ist mit 34% die häufigste Ursache bei rezidivierenden ischämischen Schlaganfällen [Leoo T, Cerebrovasc Dis 2008].

Eine Vielzahl von großen populations-basierten Studien hat spezifische klinische Risikofaktoren für die Entwicklung einer zerebralen Mikroangiopathie identifiziert. So konnte für eine Vielzahl von Einzelfaktoren, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie ein Zusammenhang mit der zerebralen Mikroangiopathie gezeigt werden [Tuszynski MH, Stroke 1989; Arboix A, Stroke 1990; Grau J, Stroke 2001; Mohr JP, Neurology 1978]. Retinale mikrovaskuläre Veränderungen sind ebenfalls mit zerebraler Mikroangiopathie vergesellschaftet. [Wong TY, JAMA 2002].

Dennoch muss man in Analogie zu vielen anderen Erkrankungen bei der Entstehung zerebraler Mikroangiopathie eher von einem komplexen Gefüge multipler Risikofaktoren ausgehen, als von einem einzigen spezifisch verursachenden Faktor. Ein verbessertes Verstehen der zugrundeliegenden Pathophysiologie ist somit von großer Bedeutung für die primäre und sekundäre Prävention sowie Behandlung von Schlaganfällen.

Um das Krankheitsbild der zerebralen Mikroangiopathie besser verstehen und evtl. einen Ansatz für eine geeignete Prävention speziell für diese Untergruppe des ischämischen Schlaganfalls entwickeln zu können, wurde in der vorliegenden Studie untersucht, inwieweit Risikofaktoren, isoliert oder koinzident, sowie klinische und paraklinische Parameter mit dem bildmorphologischen Schweregrad zerebraler Mikroangiopathie korrelieren.

2. Wissenschaftliche Grundlagen

2.1. Neuropathologie und Pathophysiologie der zerebralen Mikroangiopathie

2.1.1. Manifestationsformen der zerebralen Mikroangiopathie

Der Begriff der zerebralen Mikroangiopathie (im englischsprachigem Raum: small vessel disease) wurde kreiert in einer Aachener Arbeitsgruppe. Zerebrale Mikroangiopathie umfasst zwei neuropathologische Entitäten, die sog. lakunaren Infarkte und die Leukoaraiose (Morbus Binswanger/subkortikale Enzephalopathie) [Ringelstein EB, Nervenarzt 1990]. Auch andere auf Bildgebung- und Autopsie-basierte Studien schlagen zwei Arten der zerebralen Mikroangiopathie vor. Sie unterscheiden Patienten mit einzelnen lakunaren Läsionen ohne Leukoaraiose mit den üblichen vaskulären Risikofaktoren von Patienten mit multiplen Lakunen und Leukoaraiose mit einer höheren Frequenz arterieller Hypertonie [Boiten J, Stroke 1993; Khan U, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007].

Pathoanatomisch betroffen sind bei der zerebralen Mikroangiopathie die kleinen sogenannten langen, penetrierenden, subkortikalen Arterien (Typ der Aa. lenticulostriatae oder rami ad pontem). Diese Arterien sind am Ende kaum kollateralisiert und stellen somit Endarterien dar. Typisch sind deswegen für die Mikroangiopathie zirkumskripte subkortikale Infarkte und aufgrund der generalisierten, diffusen Erkrankung der kleinen Arterien das multifokale Auftreten solcher Hirnläsionen [Ringelstein EB, Klin Neuroradiol 2003].

Lakunen

Der Begriff Lakunen beschreibt kleine 5 bis 15 mm durchmessende, typischerweise kreisrunde oder ovoide Hirninfarkte (siehe Abb. 1 und 2). Lakunen kommen in subkortikalen Hirnarealen, wie Stammganglien, Hirnstamm und im Marklager, nie jedoch im zerebralen Kortex vor. In der Regel treten sie multipel auf [Ringelstein EB, Nervenarzt 1990]. Pathophysiologisch zugrunde liegt eine akute Gefäßokklusion durch eine Mikroatheromatose der kleinen Gefäße (200-900µm Durchmesser) [Fisher CM, Neurology 1982; Khan U, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007].

Abb. 1: lakunare Läsionen im cCT

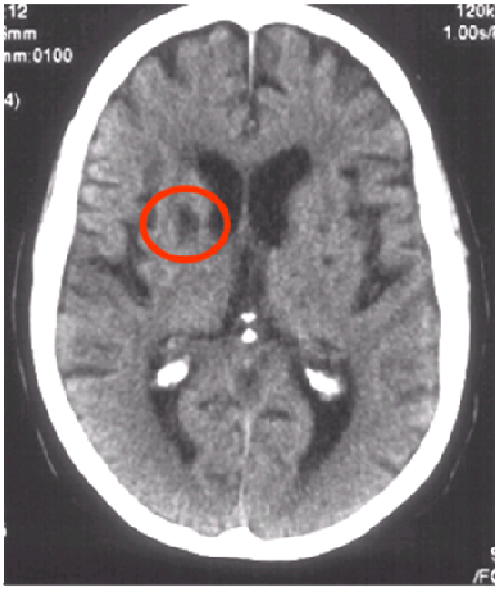
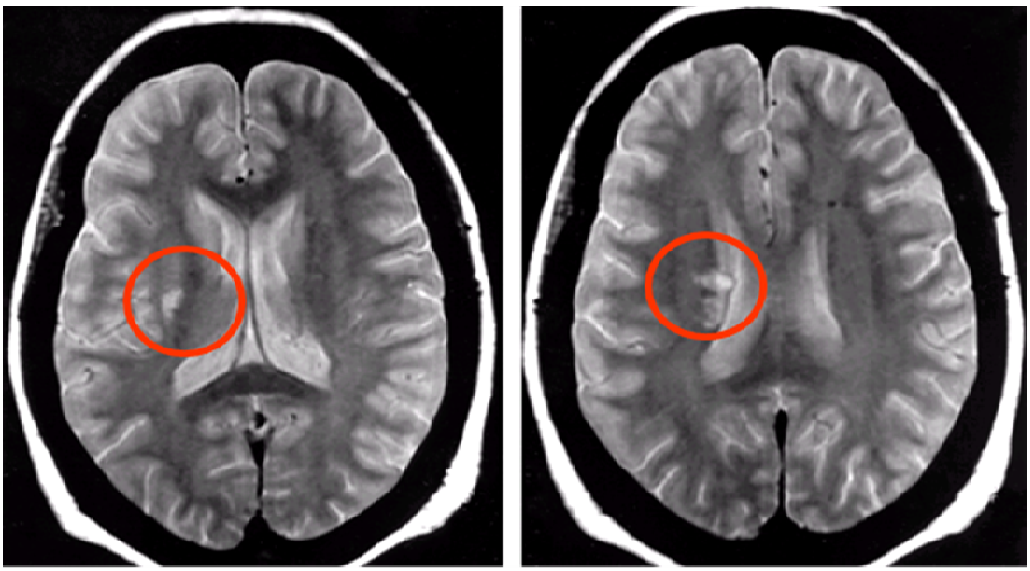


Abb. 2: lakunare Läsionen im cMRT



Leukoaraiose

Der Begriff der Leukoaraiosis wurde geprägt durch Hachinski und lässt sich zurückführen auf die griechischen Wortwurzeln *leuko-* und *araiosis*. Der Wortteil *leuko* bezeichnet das weisse Mark des zentralen Nervensystems, während *araiosis* den Prozess der Dichteverminderung beschreibt [Hachinski V, Arch Neurol 1987]. Als Synonyme zu diesem Begriff sind bekannt: Leukenzephalopathie, Leukodystrophie, Morbus Binswanger, subkortikale Enzephalopathie, etc..

Eine Leukoaraiosis zeigt sich in den bildgebenden Verfahren als beidseits in den Hemisphären auftretende fleckige oder diffuse Marklagerläsion (siehe Abb. 3 und 4). Diese Schädigung der weissen Hirnsubstanz erscheint hypodens in der cerebralen Computertomographie (cCT) und hyperintens in der T2-gewichteten cerebralen Magnetresonanztomographie [Pantoni L, Stroke 2002].

Pathophysiologisch liegen diesen Läsionen eine eher chronische Gefäßokklusion, im Sinne einer chronischen Minderdurchblutung, durch eine Lipohyalinose der sehr kleinen Hirngefäßen (< 200µm Durchmesser) zugrunde [Fisher CM, Neurology 1982; Khan U, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; Markus HS, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000].

Abb. 3: Leukoaraiose im cCT

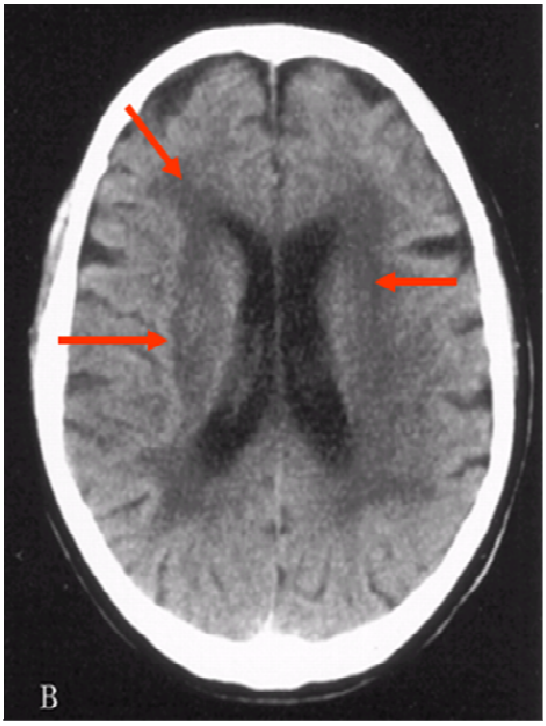
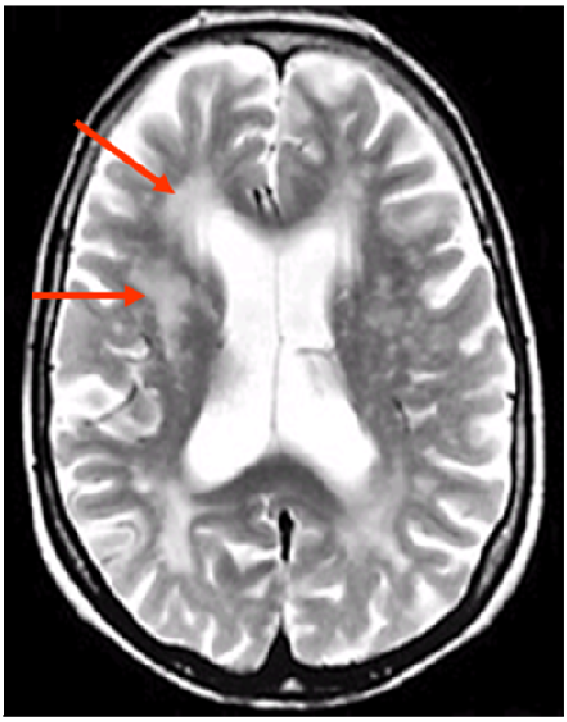


Abb. 4: Leukoaraiose im cMRT



2.2. Epidemiologie

2.2.1. Häufigkeit

Lakunen

Lakunare Infarkte machen etwa 16-25% aller zerebralen Schlaganfälle aus [Petty GW, Stroke 1999; Mohr JP, Neurology 1978; Bamford J, Stroke 1987].

Die Inzidenz lakunarer Infarkte in Europa beträgt 25,8/100000 [Kolominsky-Rabas PL, Stroke 2001].

Leukoaraiose

Die Häufigkeit der Leukoaraiose in der Normalbevölkerung variiert in Abhängigkeit vom Alter zwischen 27% (65-84 Jahre), 85 % (55-72 Jahre) und 95,6% (65 Jahre und älter) [Breteler MMB, Neurology 1994; Liao D, Stroke 1996; Longstreth WT, Stroke 1996].

2.2.2. Geschlechterverteilung

Lakunen

Mit 58 % sind Männer häufiger als Frauen von einem lakunaren Schlaganfall betroffen [Jackson CA, Stroke 2010].

Auch in der von Kolominsky-Rabas auf population-basierter Studie konnte bei Frauen eine geringere Inzidenz bezüglich lakunarer Infarkte festgestellt werden als bei Männern (19,8/100000 versus 35,3/100000) [Kolominsky-Rabas PL, Stroke 2001].

Leukoaraiose

Frauen sind von einem höheren Schweregrad der Leukoaraiose betroffen als Männer (Gesamtvolumen 1,45 ml vs. 1,29 ml). Im Vergleich des Volumens der Leukoaraiose Frauen vs. Männer in den drei Altersgruppen 60-70 Jahre (0,72 ml vs. 0,49 ml), 70-80 Jahre (1,38 ml vs. 1,31 ml) und 80-90 Jahre (3,31 ml vs. 3,18 ml) wurde bei Frauen durchgehend ein größeres Volumen festgestellt [de Leeuw FE, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001].

2.2.3. Patientenalter

Lakunen

Die Inzidenz lakunarer Infarkte steigt steil mit zunehmendem Alter an und nimmt auch unter der ältesten Patientengruppe weiter kontinuierlich zu. Dies zeigten Bamford et al. in ihrem Oxfordshire Community Stroke Project. Sie untersuchten 515 Patienten mit erstmaligem Schlaganfallereignis, 21 % davon mit lakunarem Schlaganfall. In der Altersgruppe 55-64 Jahre zeigte sich eine jährliche Inzidenz von 0,3-0,5/1000 (Frauen/ Männer), in der Gruppe der 65-74 jährigen 1,3-1,4/1000 (Männer/Frauen), bei den 75-84 jährigen 2,2-2,6/1000 (Männer/Frauen) und bei den über 85 Jahre alten Patienten 2,5-4,5/1000 (Männer/Frauen) pro Jahr [Bamford J, Stroke 1987].

Leukoaraiose

Leukoaraiose zeigt einen signifikanten Zusammenhang zum Alter. 95,6% der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter zeigten im cMRT Zeichen einer Leukoaraiose. Zudem konnten Longstreth et al. einen höheren Schweregrad der Leukoaraiose mit zunehmendem Alter nachweisen [Longstreth WT, Stroke 1996].

Die Prävalenz und das Volumen der Leukoaraiose steigen mit zunehmendem Alter. In der Gruppe der 60-70 jährigen ist das durchschnittliche Volumen der Leukoaraiose 0,6 ml und steigt in der Gruppe der 80-90 jährigen auf 3,2 ml an [de Leeuw FE, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001]. Die Prävalenz der Leukoaraiose beträgt im Alter zwischen 65-69 Jahren 11 % und in der Altersgruppe von 80-84 Jahren 54%. Auch das globale Ausmaß der Leukoaraiose nimmt mit zunehmendem Alter zu, schwere Leukoaraiose macht 25% aller Läsionen in der Altersgruppe 65-69 Jahre aus und 50% in der Gruppe der 80-84 Jährigen aus [Breteler MMB, Neurology 1994].

2.3. Prognose

2.3.1. Kurzzeitprognose

Mortalität

Lakunen

Die Mortalitätsrate bei einem lakunaren Schlaganfall liegt nach 1 Monat bei 0-2%, nach 1-12 Monaten bei ca. 8% und nach einem Jahr bei 9,8% [Jackson C, Brain 2005; Bamford J, Stroke 1987]. Diese liegt damit niedriger als bei Patienten anderer Schlaganfall-Ursache, deren Sterblichkeitsrate nach einem Monat bei 10-20% und nach 1-12 Monaten bei ca. 20% liegt [Jackson C, Brain 2005].

Leukoaraiose

Die Datenlage zur Mortalität bei Leukoaraiose ist nicht ausreichend genug, um hier eine Aussage treffen zu können.

2.3.2. Wiederholungsrisiko/Schlaganfallrisiko

Lakunen

Das Risiko eines wiederholten Schlaganfalls nach lakunarem Schlaganfall erreicht nach einem Monat 0-4% und nach 1-12 Monaten ca. 5-8%. Bei Patienten mit anderer Schlaganfall-Ursache ist dieses Risiko mit 5% Wiederholungsrisiko nach 1 Monat und ca. 10 % nach 1-12 Monaten ähnlich hoch [Jackson C, Brain 2005]. In einer anderen Studie kam es innerhalb des ersten Jahres bei 11,8% zum wiederholten Schlaganfall [Bamford J, Stroke 1987].

Leukoaraiose

Ein Fortschreiten der Leukoaraiose zeigte sich bei 27% der Probanden der Rotterdam Scan Studie im cMRT bei einer Folge-Untersuchung nach durchschnittlich 3,4 Jahren [van Dijk EJ, Stroke 2008].

Mit zunehmendem Schweregrad der Leukoaraiose steigt das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, signifikant. Das relative Schlaganfallrisiko liegt bei einem höheren Schweregrad der Leukoaraiose bei 2,8% pro Jahr, während bei einem geringen Schweregrad der Leukoaraiose das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, nur bei 0,6% liegt [Kuller LH, Stroke 2004]. In einer anderen Studie erlitten 36% der Patienten mit

fortschreitender Leukoaraiose innerhalb von durchschnittlich sechs Jahren einen oder mehrere Schlaganfälle. Der Anteil lakunarer Infarkte zeigte sich hier mit 29% signifikant höher vertreten als mit 21,1% bei den Patienten ohne Leukoaraiose mit Schlaganfall während dieser Zeit [Streiffler JY, Stroke 2003].

2.3.3. Langzeitprognose

Mortalität

Lakunen

Patienten mit lakunarem Infarkt haben auf lange Sicht im Vergleich mit der Normalbevölkerung ein höheres Mortalitätsrisiko. Staaf et al. untersuchten 180 Patienten bis zu 10 Jahren nach lakunarem Schlaganfall und verglichen die Überlebensrate mit der der Normal-Bevölkerung in Schweden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem lakunaren Schlaganfall beträgt 93% nach einem Jahr, 68 % nach 5 Jahren und 40 % nach 10 Jahren. Die Überlebensrate innerhalb der ersten 5 Jahre unterscheidet sich damit nicht von der der Normalbevölkerung. Nach 5 Jahren und länger ist jedoch die Überlebensrate nach lakunarem Schlaganfall mit 10-15% Unterschied pro Jahr signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung. Nach 10 Jahren sind 60 % der Patienten mit lakunarem Schlaganfall gestorben [Staaf G, Stroke 2001].

Leukoaraiose

Die Überlebensrate von Patienten mit erstmaligem Schlaganfall und Leukoaraiose verglichen mit der Überlebensrate von Patienten ohne Leukoaraiose ist niedriger. Nach einem Jahr ist die Überlebensrate von Patienten mit Leukoaraiose gegenüber Patienten ohne Leukoaraiose 92,5% versus 98,9%, nach zwei Jahren 90,5% versus 97,3% und nach drei Jahren 87,2% versus 97,8% [Miyao S, Stroke 1992].

Morbidität

Lakunen

Unter den Patienten, die das erste Jahr nach dem Schlaganfallereignis überlebt hatten, waren 34% nicht mehr in der Lage, unabhängig ohne fremde Hilfe zu leben [Bamford J, Stroke 1987].

Leukoaraiose

Die Prävalenz von Demenz ist mit 15,8% bei Patienten mit Leukoaraiose einen Monat nach erstmaligem Schlaganfall höher als bei Patienten ohne Leukoaraiose mit 1,7%. Nach ca. zwei Jahren erreicht diese Prävalenz bei Patienten mit Leukoaraiose 22,1% im Vergleich zu Patienten ohne Leukoaraiose mit 2,5% [Miyao S, Stroke 1992].

Partiell oder vollständig abhängig in den Aktivitäten des täglichen Lebens waren einen Monat nach erstmaligem Schlaganfall 30,5% der Patienten mit Leukoaraiose im Vergleich zu Patienten ohne Leukoaraiose, bei denen nur 8,3% in ihrer Selbstversorgung eingeschränkt waren. Nach ca. 2 Jahren erhöht sich der Anteil bei Patienten mit Leukoaraiose auf 38,9% im Vergleich zu Patienten ohne Leukoaraiose mit nur 10,8% [Miyao S, Stroke 1992].

2.4. Kognitive Funktion

Das Fortschreiten zerebraler Mikroangiopathie und der Abbau kognitiver Funktion zeigen einen parallelen Verlauf [van Dijk EJ, Stroke 2008].

Leukoaraiose und lakunare Infarkte beeinflussen unabhängig voneinander die kognitive Funktion [van der Flier WM, Stroke 2005]. Leukoaraiose spielt zudem eine Rolle im Demenz-Prozess und beschleunigt den kognitiven Abbau bei Personen mit geringer kognitiver Beeinträchtigung [Wolf H, Int J Psychiatry 2000].

Der Begriff „geringe kognitive Beeinträchtigung“ (mild cognitive impairment/MCI) beschreibt ein Intermediärstadium kognitiver Funktion, in der eine kognitive Beeinträchtigung vorhanden, aber nicht schwer genug ist, um die Kriterien einer Demenz zu erfüllen [Zaudig M, Int Psychoger 1992].

Ca. 24,3 Millionen Menschen leiden weltweit an einer Demenz, jährlich erkranken 4,6 Millionen neu an Demenz [Ferri CP, Lancet 2005].

Leukoaraiose wurde bei 57 % der an Alzheimer erkrankten Patienten gefunden [Blennow K, Acta Neurol Scand 1991]. In einer anderen Studie zeigten 96% der Patienten mit vaskulärer Demenz und 89% der Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ Anzeichen einer Leukoaraiose im MRT [Barber R, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999].

2.5. Risikofaktoren

Lakunen

Die arterielle Hypertonie stellt den wichtigsten und häufigsten Risikofaktor für die Entwicklung eines lakunaren Schlaganfall dar. Die Häufigkeit von arterieller Hypertonie als Risikofaktor ist in verschiedenen Studien mit 64-79% beschrieben [Tuszynski MH, Stroke 1989; Arboix A, Stroke 1990; Grau J, Stroke 2001; Mohr JP, Neurology 1978]. Als weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entstehung lakunarer Läsionen ist Diabetes mellitus beschrieben mit einer Häufigkeit von 28-36% [Tuszynski MH, Stroke 1989; Arboix A, Stroke 1990; Grau J, Stroke 2001; Mohr JP, Neurology 1978].
Rauchen ist mit einer Häufigkeit von 46% als Risikofaktor beschrieben [Tuszynski MH, Stroke 1989]. Hyperlipidämie als Risikofaktor für lakunaren Schlaganfall ist mit einer Häufigkeit von 44% vertreten [Grau J, Stroke 2001].

Leukoaraiose

Ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Leukoaraiose ist das Alter [Khan U, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007]. Die Häufigkeit und der Schweregrad von Leukoaraiose steigen mit zunehmendem Alter [Breteler MMB, Neurology 1994]. Ein weiterer starker Risikofaktor für Leukoaraiose ist die arterielle Hypertonie mit einer Häufigkeit von 93,4% [Khan U, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007].

2.6. Lakunare Syndrome

Fünf klassische Syndrome des lakunaren Infarktes wurden von Fisher in den sechziger und siebziger Jahren beschrieben.

1) Rein motorische Hemiparese

Die rein motorische Hemiparese wurde als erstes lakunares Syndrom identifiziert und beschrieben [Fisher CM, Arch Neurol 1965]. Es ist das am häufigsten vorkommende lakunare Syndrom mit 31-55% aller lakunarer Syndrome [Tuszynski MH, Stroke 1989; Bamford J, Stroke 1987; Arboix A, Stroke 1990] und beinhaltet ein einseitiges motorisches Defizit [Fisher CM, Arch Neurol 1965]. Die Symptomatik betrifft mindestens zwei der drei Regionen (Kopf, Arm und Bein). Sensible Störungen können beim Schlaganfallereignis zusätzlich vorhanden sein, sollten aber bei der klinischen Untersuchung im Hintergrund stehen bzw. nicht als sensorisches Defizit objektiviert werden [Fisher CM, Arch Neurol 1965; Bamford J, Stroke 1987].

2) Rein sensorische Hemiparese

Die Häufigkeit des hemisensorischen Schlaganfalls liegt bei 6-18% aller lakunarer Schlaganfälle [Bamford J, Stroke 1987; Arboix A, Stroke 1990]. Dieses lakunare Syndrom ist eine rein sensorische Störung einer Körperhälfte, die alle sensorischen Modalitäten beinhalten kann. Die Symptomatik betrifft mindestens zwei der drei Regionen (Kopf, Arm und Bein). Wenn eine brachiofaciale oder brachiocrurale Betonung vorliegt, sollte die gesamte Extremität betroffen sein [Fisher CM, Neurology 1965; Bamford J, Stroke 1987].

3) Ataktische Hemiparese

Die Häufigkeit der ataktischen Hemiparese beträgt 3-10 % aller lakunarer Schlaganfälle [Arboix A, Stroke 1990; Bamford J, Stroke 1987].

Dieses lakunare Syndrom ist gekennzeichnet durch eine einseitige Ataxie mit ipsilateraler beinbetonter Hemiparese [Fisher CM, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1965; Bamford J, Stroke 1987].

4) Sensorimotorischer Schlaganfall

Der sensorimotorische Schlaganfall ist mit einer Häufigkeit von 11-38 % aller lakunarer Schlaganfälle vertreten [Tuszynski MH, Stroke 1989; Arboix A, Stroke 1990; Bamford J, Stroke 1987]. Mohr et al. beschrieb 1977 den sensorimotorischen Schlaganfall und ordnete ihn als Symptomenkomplex den lakunaren Syndromen hinzu [Mohr JP, Arch Neurol 1977].

Dieses lakunare Syndrom beinhaltet eine Halbseitenstörung mit motorischen und sensorischen Symptomen und betrifft ebenfalls mindestens zwei von drei Regionen (Kopf, Arm, Bein). Das sensorische Defizit kann alle Modalitäten gleichwertig betreffen oder die Propioception aussparen. Bei Patienten mit brachiofacialem oder brachiocrural betontem Defizit, sollte die gesamte Extremität betroffen sein [Bamford J, Stroke 1987].

5) „Dysarthria-clumsy hand“-Syndrom

Bei diesem lakunaren Syndrom besteht eine Häufigkeit von 2-14% aller lakunarer Schlaganfälle [Arboix A, Stroke 1990; Arboix A, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; Kaul S, Neurol India 2000]. Dieses lakunare Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Dysarthrie und eine zentrale Schwäche auf einer Seite des Gesichtes mit gleichseitiger Ungeschicklichkeit der Hand im Sinne einer Ataxie vom cerebellaren Typ (Dysmetrie, Dysrhythmie, Dysdiadochokinese, Gangataxie) oder mit geringer oder fehlender Schwäche. Fehlend sind bei diesem Syndrom Schwindel, Diplopie, Gesichtsfelddefekte, Taubheit, sensorische Veränderungen, Dysphasie und Apraktognosie [Fisher CM, Neurology 1967; Arboix A, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004].

2.7. Bildgebende Verfahren (cCT/cMRT)

Die Diagnose einer zerebralen Mikroangiopathie wird klinisch vermutet und dann in der cerebralen Computertomographie (cCT) und/oder cerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) gesichert [Ringelstein EB, Der Nervenarzt 1990].
Die Methode der Wahl zur Darstellung und Diagnose von Lakunen ist das cMRT.
In der Studie von Arboix et al. wurden 44% der Fälle im cCT und 78% der lakunaren Schlaganfälle im cMRT nachgewiesen. Die Magnetresonanztomographie zeigte sich damit signifikant besser geeignet, d.h. ist sensitiver für die Darstellung lakunarer Schlaganfälle als die Computertomographie ($p < 0.001$) [Arboix A, Stroke 1990].

3. Fragestellung der Arbeit

Aufgrund der veränderten Altersstruktur in Deutschland, aber auch weltweit, werden der Schlaganfall und seine Folgen ein immer größer werdendes gesundheitspolitisches Thema. Umso wichtiger ist es, Risikoprofile für die Subtypen des Schlaganfalles genauer zu kennen, um spezifischere Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Die zerebrale Mikroangiopathie macht mit ca. 25 % einen Großteil aller Schlaganfälle aus.
Wünschenswert wäre es deswegen, dem Schlaganfall vorausgehende Faktoren frühzeitig zu erkennen. Am geeignetsten wären klinische oder paraklinische Parameter, die einfach und kostengünstig in der Praxis zu erfassen sind.
Daraus ergab sich die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Frage:
„Korrelieren bestimmte klinische oder paraklinische Parameter mit dem bildmorphologischen Schweregrad einer zerebralen Mikroangiopathie?“

4. Methoden

4.1. Population

64 konsekutive Patienten mit akutem symptomatischem mikroangiopathischem Schlaganfall wurden in dieser Studie untersucht.

Die Patienten waren im Zeitraum von Februar 2001 bis Juli 2002 in der Stroke Unit des Universitätsklinikums Benjamin Franklin in stationärer Behandlung.

Einschlusskriterien für diese Studie waren Patienten mit

(i) klinisch definiertem lakunarem Syndrom,
(ii) korrespondierender ischämischer Läsion (Lakune oder Leukoaraiose) im cMRT und
(iii) Aufklärungsfähigkeit und Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren hämorrhagisch bedingte Schlaganfälle und andere nicht-mikroangiopathische Hirnläsionen im cMRT, sowie Patienten mit Kommunikationsproblemen (schwere Dysarthrie, Aphasie) oder nicht-Aufklärungsfähigkeit von Patienten (z.B. wegen Demenz).

Die teilnehmenden Patienten wurden ausführlich über Hintergrund und Ziele der Studie sowie über die mit den Untersuchungen verbundenen Risiken aufgeklärt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

4.2. Datenerfassungsbogen

Mit Hilfe eines standardisierten Datenerfassungsbogen wurden die Patienten befragt. Der Datenerfassungsbogen setzt sich aus mehreren Teilen zusammen.

Persönliche Daten

- Vorname, Name, Geschlecht
- Geburtsdatum
- Wohnanschrift / Telefonnummer

Aktueller Hirninfarkt

- Erfassung der National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS), des Barthel-Index (BI), der modifizierten Rankin-Skala (RS) am stationären Aufnahmetag der Patienten
- Symptomatik des Schlaganfalls

Medikamenten - und Krankheitsanamnese / Familienanamnese

- Medikamentenanamnese
- Anamnese von Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, Fettstoffwechselstörung, Alkoholkonsum, Vorhofflimmern, persistierendem Foramen ovale (PFO), Herzinfarkt, Angina pectoris, anderen Herzerkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Venenthrombosen, Epilepsie, anderen Schlaganfällen, anderen Erkrankungen
- Anamnese von Schlaganfall, arterieller Hypertonie, Herzinfarkt, Fettstoffwechselstörung, Migräne und sonstigen Erkrankungen in der Familie.

Kopfschmerzen / Migräne - Anamnese

- Kopfschmerzen (ja/nein)
- Migräne (ja/nein)
- Schmerzanamnese
    1. Dauer (unbehandelt 4-72 Stunden)
    2. Charakteristika (einseitig, pulsierend, Ruhebedürfnis, Intensität)

3. Begleitsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Lärmscheu, Geruchsempfindlichkeit)
4. Weiteres (Regel-Assoziation, Aura, Attackenfrequenz pro Monat, Beginn, wieviel Jahre im Leben, aktuell)

Emotionale Inkontinenz

- Pathologisches Lachen
- Pathologisches Weinen

Ausbildungsstand

- Schuljahre
- Beruf

Klinische Untersuchungen

- Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI)
- Blutdruck / Puls an 3 Tagen (bei Aufnahme, am 3.Tag, am Entlassungstag)
- Laboruntersuchungen (Blut, Urin)
- Kognitive Merkmale (Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach ICD-10 und DSM-IV (SIDAM)/ Mini-Mental State Examination (MMSE), Beck Depression Index (BDI))
- Bildgebung (cMRT, transkranielle Dopplersonographie, extracranielle Duplexsonographie der Carotiden, FKDS der hirnversorgenden Halsarterien, Untersuchung des Augenhintergrundes)

4.3. Definition des lakunaren Schlaganfalls

Der akute mikroangiopathische Schlaganfall kann sich entsprechend der Syndromatologie (s.o.) wie folgt klinisch manifestieren: rein motorische Halbseitenlähmung, rein sensible Halbseitenstörung, sensorimotorische Halbseitenstörung, „Dysarthria-clumsy hand“-Syndrom und ataktische Halbseitenstörung.

Zusätzlich schlossen wir auch die selten auftretenden mikroangiopathischen Läsionen in Hirnstamm und Kleinhirn ein.

4.4. Körperliche Beeinträchtigung

Das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung wurde nach der NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [Brott T, Stroke 1989], der modifizierten Rankin-Skala (RS) [van Swieten JC, Stroke 1988] und dem Barthel-Index (BI) [Mahoney FI, Maryland State Med J 1965] standardisiert erfasst.

National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS)

Die NIHSS [Brott T, Stroke 1989] beinhaltet 15 Bereiche, bei denen der Patient je nach Beeinträchtigung eine unterschiedliche Anzahl von Punkten erhalten kann.

Es wird die Summe der Punkte aus den Bereichen 1-15 gebildet, maximal können 42 Punkte erreicht werden. Innerhalb dieser Skala werden bewertet:

1. Bewusstseinslage (Vigilanz) (0= wach, 1= schläfrig, aber erweckbar durch geringe Stimulation, 2= somnolent oder soporös, 3= Koma)
2. Orientierung (Frage nach Monat und Alter) (0= zwei korrekte Antworten, 1= eine korrekte Antwort, 2= keine korrekte Antwort)
3. Befolgung von Aufforderungen (Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen) (0= beide korrekt befolgt, 1= eine korrekt befolgt, 2= keine korrekt befolgt)
4. Augenbewegungen (Okulomotorik) (0= normal, 1= partielle Blickparese, 2= forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese)
5. Gesichtsfeld (0= keine Einschränkung, 1= partielle Hemianopsie, 2= komplette Hemianopsie, 3= bilaterale Hemianopsie)
6. Motorik des Gesichtes (Fazialisparese) (0= normale, symmetrische Bewegungen, 1= geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen), 2= partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts), 3= vollständige Parese)
7. motorische Funktion des rechten Armes (0= kein Absinken / Arm wird 10 Sekunden gehalten, 1= Absinken innerhalb von 10 Sekunden, 2= sinkt auf das Bett ab, kann gegen Schwerkraft angehoben werden, 3= Extremität fällt, kann nicht gegen Schwerkraft angehoben werden, 4= keine Bewegung)
8. motorische Funktion des linken Armes (analog zur Funktionsprüfung des rechten Armes, s.o.)

9. motorische Funktion des rechten Beines (0= kein Absinken / Bein wird 5 Sekunden gehalten, 1=Absinken innerhalb von 5 Sek., 2= Bein sinkt auf das Bett, kann gegen die Schwerkraft angehoben werden, 3= Bein fällt auf das Bett, kann nicht gegen Schwerkraft angehoben werden, 4= keine Bewegung)
10. motorische Funktion des linken Beines (analog zur Funktionsprüfung des rechten Beines, s.o.)
11. Ataxie der Extremitäten (0= fehlend, 1= in einer Extremität vorhanden, 2= in zwei Extremitäten vorhanden; betr. Extremität re. / li. Arm, re. / li. Bein
12. Sensibilität (0= normal, 1= leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust, 2= schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust)
13. Sprache (0= keine Aphasie, 1= leichte bis mittelschwere Aphasie, 2= schwere Aphasie, 3= stumm, globale Aphasie)
14. Dysarthrie (0= normal, 1= leicht bis mittelschwer (verwaschene Aussprache einiger Wörter), 2= schwer (verwaschene Sprache ist unverständlich oder Patient ist stumm / anarthrisch)
15. Auslöschung / Nichtbeachtung (Neglect) (0= keine Abnormalität, 1= partieller Neglect: visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit, 2= kompletter Neglect: schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität).

Modifizierte Rankin-Skala

Die modifizierte Rankin-Skala [van Swieten JC, Stroke 1988] beinhaltet null bis fünf Einstufungsbereiche.

0 - keine Symptome vorhanden

1 - keine wesentliche Behinderung trotz klinischer Symptome: alle gewöhnlichen Aufgaben und Aktivitäten können selbständig ausgeführt werden

2 - geringe Behinderung: es können nicht mehr alle bisherigen Aktivitäten ausgeführt werden, jedoch unabhängige Lebensführung ohne Hilfe möglich

3 - mäßige Behinderung: auf Hilfe angewiesen, jedoch gehen ohne Unterstützung möglich

4 - schwere Behinderung: körperliche Verrichtungen ohne Hilfe nicht möglich, gehen ohne Unterstützung nicht möglich

5 - sehr schwere Behinderung: bettlägerig, inkontinent und auf ständige pflegerische Fürsorge angewiesen

Barthel-Index

Der Barthel-Index [Mahoney FI, Maryland State Med J 1965] dient zur Bewertung von alltäglichen Fähigkeiten und der systematischen Erfassung von Selbstständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit. Bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 100 besteht Selbständigkeit, bei einer Punktzahl von 0 besteht eine komplette Pflegebedürftigkeit.

Innerhalb dieses Index werden 10 Bereiche bewertet:

1. Essen (unabhängig = 10, Hilfe beim Schneiden = 5, mehr Hilfe = 0)
2. Transfer Rollstuhl - Bett (unabhängig = 15, wenig Hilfe = 10, alleine Sitzen = 5, mehr Hilfe = 0)
3. Körperpflege (unabhängig = 5, braucht Hilfe = 0)
4. Toilettenbenutzung (unabhängig = 10, braucht Hilfe = 5, abhängig = 0)
5. Badbenutzung (unabhängig = 5, abhängig = 0)
6. Gehen 50m eben (unabhängig = 15, mit Hilfe = 10, Rollstuhl 50m = 5, nicht möglich = 0)
7. Treppensteigen (unabhängig = 10, mit Hilfe = 5, nicht möglich = 0)
8. Anziehen (incl. Schuhe) (unabhängig = 10, mit Hilfe = 5, abhängig = 0)
9. Darminkontinenz (kontinent = 10, gelegentlich inkontinent = 5, inkontinent = 0)
10. Blaseninkontinenz (kontinent = 10, gelegentlich inkontinent = 5, inkontinent = 0)

4.5. Zerebrale Bildgebung

Das cMRT-Protokoll beinhaltete axiale T2 gewichtete Bilder und coronar geschichtete Dark fluid Sequenzen in 6 mm Schnitten vom Vertex bis zum Foramen ovale.
Die Bilder wurden mit einem MRT Siemens 5, 1.5T erstellt.

Zwei unabhängige Untersucher, ein Neuro-Radiologe und ein erfahrener Schlaganfall-Neurologe, die keine Kenntnisse der klinischen Daten hatten, beurteilten jeweils die Bilder.
Bewertet wurden mikroangiopathische Hirnläsionen (microangiopathic brain lesions / MBL) hinsichtlich des Schweregrades. Diese wurden unterteilt in fokale Läsionen (Lakunen) und diffuse Läsionen (Leukoaraiose).

4.5.1. Lakunen

Als Lakunen wurden beurteilt, wenn der Durchmesser der entsprechenden Läsionen 5-15 mm betrug und es sich um eine typische Lokalisation handelte (Basalganglien, Marklager, Pons). Die Anzahl der Läsionen wurde unterteilt in eine, zwei bis fünf und mehr als fünf Lakunen.

4.5.2. Leukoaraiose

Leukoaraiose zeigte sich im bildgebenden Verfahren als beidseits in den Hemisphären auftretende fleckige oder diffuse Bereiche, hypodens im cCT und hyperintens im T2 gewichteten cMRT unter Einbeziehung der periventrikulären und der im Bereich des Centrum semiovale liegenden weissen Hirnsubstanz [Pantoni L, Stroke 2002].
Der Schweregrad der Leukoaraiose wurde unterteilt in geringe, mäßige und schwere Veränderungen [Blennow K, Acta Neurol Scand 1991]. Personen mit diskreter Leukoaraiose wurden nicht berücksichtigt.

4.6. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden Übergewicht, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, erhöhte Blutzuckerwerte, eingeschränkte Nierenfunktion, vermehrter Alkoholkonsum und erhöhter Nikotinkonsum erfasst.

4.6.1. Body Mass Index (BMI)

Als Maß für Übergewicht verwendeten wir den Body Mass Index (BMI, kg/m²) [Keys A, J Chronic Dis 1972]. Der BMI wird berechnet aus dem Gewicht in Kilogramm im Verhältnis zum Quadrat der Größe des Patienten in Meter.

4.6.2. Blutdruck

Der Blutdruck wurde an drei unterschiedlichen Tagen nach Riva Rocci mit einem halbautomatischem Sphygmomanometer nichtinvasiv gemessen.
Der mittlere Blutdruck wurde aus dem Durchschnitt der ermittelten Messwerte berechnet. Definitionsgemäß lag ein Bluthochdruck vor, wenn wiederholt ein systolischer Blutdruck > 160 mmHg und / oder ein diastolischer Blutdruck > 95 mmHg vorlag [Mast H, Nervenarzt 1997] und / oder bereits die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten erfolgte.

4.6.3. Blutwerte

Eine venöse Blutprobe wurde nüchtern entnommen. Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, HbA1c, Serum-Kreatinin und Urin-Albumin wurden mit Hilfe handelsüblicher Enzym-Kits (Boehringer-Mannheim) in dem Zentrallabor des Klinikums bestimmt.
Eine Hyperlipidämie definierten wir bei einem Gesamt-Cholesterin $\geq$ 6,5 mmol/l, Triglyzeride $\geq$ 2,3 mmol/l, HDL $\leq$ 1,0 mmol/l und/oder bei der Einnahme von fettsenkenden Medikamenten.

Diabetes wurde angenommen bei einem HbA1c $\geq$ 6% und/oder der Einnahme von oralen blutzuckersenkenden Medikamenten oder Insulin.

Albumin im Urin wurde mittels immunturbimetrischer Untersuchungen bestimmt (Boehringer-Mannheim). Eine Proteinurie wurde bei einem Urinalbumin >20 mg/l definiert. Eine Niereninsuffizeinz wurde bei einem Serum-Kreatinin >120 µmol/l angenommen [Simons PCG, Circulation 1999].

4.6.4. Alkoholkonsum

Der Alkoholkonsum wurde erfasst durch Befragung der Patienten nach ihrem gewöhnlichen Alkoholkonsum in Gläsern bzw. Flaschen. Diese Mengenangabe wurde in den Konsum von Alkohol in Gramm pro Monat umgerechnet.

4.6.5. Rauchen

Die Patienten wurden unterteilt in Nichtraucher, ehemalige Raucher ($\geq$ 5 Jahre) und aktuelle Raucher.

Zusätzlich erfassten wir die Packungsjahre/pack years (py). Ein pack year ist definiert als ein Jahr in dem an jedem Tag eine Schachtel mit 24 Zigaretten geraucht wurde.

4.7. Kopfschmerzen und Migräne

Innerhalb des standardisierten Datenerfassungsbogens wurden die Patienten nach Symptomen von Kopfschmerzen und Migräne befragt.

Bezüglich der Kopfschmerzen wurden die Patienten nach Lokalisation, Qualität, Dauer, Einseitigkeit, pulsierender Qualität, Lichtscheu, Lärmscheu, Geruchsscheu Ruhebedürftigkeit, Intensität, Übelkeit, Erbrechen und bei weiblichen Patienten nach der Regel-Assoziation gefragt. Erfüllten die Patienten die Haupt- und Nebenkriterien in Anlehnung an die IHS-Kriterien für Migräne [Headache Classification Committee of the International Headache Society, Cephalalgia 1988] gruppierten wir die Patienten unter dieser Rubrik ein.

a) Hauptkriterien: Kopfschmerzen haben wenigstens 2 der folgenden Charakteristika
   1. Einseitige Lokalisation
   2. Pulsierende Qualität
   3. Mäßige oder schwere Intensität (unterbrechen oder vermeiden täglicher Aktivitäten)
   4. Beschwerdezunahme bei körperlicher Aktivität oder ähnlicher körperlicher Anstrengung

b) Nebenkriterien: während des Kopfschmerzes ist wenigsten eines der folgenden Charakteristika vorhanden:
   1. Übelkeit und/oder Erbrechen
   2. Photophobie und Phonophobie

Erfüllten die Patienten die Haupt-und Nebenkriterien und / oder wurde eine Migräne bejaht, folgten die Fragen nach Attacken/Monat, Beginn in Lebensjahren, Aura und aktuell bestehender Migräne.

4.8. Kognitive Merkmale

Innerhalb des standardisierten Datenerfassungsbogens wurde der Ausbildungsstand anhand der vollendeten Schuljahre erfasst.
Die kognitiven Merkmale wurden innerhalb von zwei Bereichen erfasst, einmal innerhalb des standardisierten Fragebogens als emotionale Inkontinenz und des weiteren innerhalb des Tests nach SIDAM als Demenz oder kognitive Beeinträchtigung.
Alle Patienten wurden persönlich befragt.

4.8.1. Emotionale Inkontinenz

Emotionale Inkontinenz (unangemessenes oder übermässiges Lachen oder Weinen ereignet sich bei Situationen, die für gesunde Menschen nicht besonders lustig oder traurig sind, wie z.B. Unterhalten, Zuhören, Treffen von Leuten, Fernsehen). Die Patienten wurden befragt, ob sie zu mehr als 2 Gelegenheiten übermäßiges oder unpassendes Lachen und/oder Weinen gezeigt haben [Kim JS, Neurology 2000].

4.8.2. Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach ICD-10 und DSM-IV (SIDAM)

Kognitive Funktionen wurden mittels des strukturierten Interviews zur Diagnose von Demenzen: vom Alzheimer Typ, Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie (SIDAM) in Übereinstimmung mit DSM-III-R und ICD-10 beurteilt [Zaudig M, Int Psychogeriatr 1992].
Das SIDAM ist ein Instrumentarium, das sowohl in Form eines halbstrukturierten Interviews differentialdiagnostische Informationen als auch in Form eines kognitiven Testteils die kognitive Leistungsfähigkeit erfasst und zu einem diagnostischen Gesamturteil verbindet. Den Leitfaden stellen dabei die Diagnosekriterien aus der ICD-10 dar.
Der SIDAM ist wie folgt aufgebaut:

- Kurzer Überblick über die Beschwerden des Patienten und die medizinische Anamnese
- Kognitiver Testanteil

- Klinische Beurteilung von Persönlichkeitsveränderungen
- Einschätzung der Alltagsbeeinträchtigung
- Schweregradeinschätzung der Demenz
- Differentialdiagnosen mit Schwerpunkt auf vaskuläre Demenz

Der kognitive Testanteil kann isoliert durchgeführt und ausgewertet werden und ist geeignet, keine kognitive Beeinträchtigung von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung und von einer Demenz abzugrenzen [Zaudig M, SIDAM-Handbuch 1996, 2000].

Der kognitive Test-Teil des SIDAM (SISCO) enthält eine Testreihe von Fragen, welche unter anderem die Mini-Mental-Score-Examination (MMSE) Punkte und eine Anzahl von zusätzlichen Punkten enthält [Wolf H, Int J Geriatr Psychiatry 2000].

Im Fragenteil 1-5 und 7-11 wird die Orientiertheit (OR) überprüft, maximal sind 10 Punkte zu erlangen. Mit den Fragen 6, 16-25 und 27-28 wird das Gedächtnis (ME) erfasst, maximal möglich sind 20 Punkte. Das Gedächtnis (ME) lässt sich unterteilen in die unmittelbare Wiedergabe (RE) mit den Fragen 3, 17, 25 (max. 5 Punkte), das Kurzzeitgedächtnis (SM) mit den Fragen 16, 27, 28 (max. 8 Punkte) und das Langzeitgedächtnis (LM) mit den Fragen 18-24 (max. 7 Punkte). Weiterhin gibt es mittels der Fragen 29-32 eine Aussagemöglichkeit über die intellektuelle Leistungsfähigkeit (IN) (max. 5 Punkte). Höhere kortikale Fähigkeiten (HI) werden mit den Fragen 12-16 und 33-40 erfasst (max. 20 Punkte). Die Fragen 12, 13, 26 spiegeln verbale/rechnerische Fähigkeiten (VC) (max. 7 Punkte) wieder, mit den Fragen 15, 33, 34 wird ein Einblick in die Konstruktionsfähigkeit (optisch-räumlich) (VS) (max. 3 Punkte) gegeben und schliesslich wird eine Aphasie / Apraxie (AA) mit den Fragen 14 und 35-40 (max. 10 Punkte) erfasst.

40 Aufgaben mit unterschiedlichem Punktwert können addiert werden, hieraus ergibt sich der SIDAM-Score (SISCO) mit maximal erreichbaren 55 Punkten. Ein Punktwert von 0 entspricht der schwersten kognitiven Einschränkung, ein Punktwert von 55 wird als keine kognitive Einschränkung gewertet. Die Cut-offs im Bereich von 33/34 und 51/52 des SISCO dienen für eine optimale Beschreibung und Abgrenzung der Testpersonen mit Demenz und geringer kognitiver Beeinträchtigung von denen mit normaler kognitiver Funktion [Wolf H, Int J Geriatr Psychiatry 2000; Zaudig M, Int Psychogeriatr 1992]. Der SISCO umfasst einen breiteren Bereich kognitiver Funktionen als die MMSE und ist nützlicher bei der Aufdeckung von sogar sehr leichter kognitiver

Einschränkung [Zaudig M, Int Psychogeriatr 1992; Wolf H, Int J Geriatr Psychiatry 2000].

4.8.3. Mini-Mental State Examination (MMSE)

Die Mini-Mental State Examination (MMSE) [Folstein MF, J Psychiatr Res 1975] ist Bestandteil des SIDAM. Der Test erfasst mit insgesamt 30 Punkten die kognitive Leistungsfähigkeit und ermöglicht eine Einschätzung des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung. Folgende Bereiche werden durch die MMSE wiedergespiegelt:

1) Zeitliche und örtliche Orientierung (10 Punkte)
2) Merk- und Erinnerungsfähigkeit (6 Punkte)
3) Aufmerksamkeit und Flexibilität (5 Punkte)
4) Sprache (3 Punkte)
5) Anweisungen befolgen (3 Punkte)
6) Lesen, Schreiben Nachzeichnen (je 1 Punkt)

Die Auswertung erfolgt mittels einfacher Addition der vergebenen Punkte, maximal sind 30 Punkte möglich. Zwischen 27 und 23 Punkten liegt ein Hinweis auf eine leichte kognitive Beeinträchtigung vor. Bei Werten unter 23 besteht ein starker Demenzverdacht. Eine Punktzahl von 10-17 weist auf eine mittelschwere Demenz und bei unter 10 Punkten auf eine schwere Demenz hin.

4.8.4. Beck Depression Index (BDI)

Weiterhin wurden die Patienten darum gebeten, den Beck Depression Inventory (BDI) [Beck AT, Arch Gen Psychiatry 1961] auszufüllen. Der BDI gehört zu den weltweit meist verwendeten Selbsteinschätzungs-Tests zur Erhebung von Depression. Hiermit sollte eine eventuell bereits bestehende Depression von einer durch den Schlaganfall ausgelöste Depression abgegrenzt werden.

Der Test beinhaltet 21 Themen, die Hauptmerkmale der Depression aufdecken, wie sie auch in psychiatrischen Einrichtungen beobachtet wurden.

Diese 21 Punkte beinhalten Fragen bezüglich Traurigkeit, Zukunftsperspektive, Versagen, Genussfähigkeit, Schuldgefühle, Strafe, Enttäuschung, Fehler, Selbstmordgedanken, Weinen, Reizbarkeit, Interesse an Mitmenschen,

Entschlussfreudigkeit, Attraktivität, Arbeitsfähigkeit, Schlaf, Ermüdung, Appetit, Gewichtsabnahme, Sorge über die Gesundheit, Interesse an Sex. Pro Themenbereich können vier mögliche Antworten gegeben werden mit Punktewerten von 0-3. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 63.

Ein Ergebnis von weniger als 10 Punkten ist im allgemeinen die annehmbare Schwelle eines Hinweises für eine mögliche Depression. Der gewöhnliche Schnitt für geringe, mäßige und schwere Depression ist im Bereich von 10-19, 20-29 und >30 Punkten anzusiedeln [Beck AT, Arch Gen Psychiatry 1961].

4.9. Untersuchung des Augenhintergrundes

Bei den Patienten wurde in der Hochschulambulanz der Klinik für Ophtalmologie des Charité Campus Benjamin Franklin eine Untersuchung des Augenhintergrundes durchgeführt. Der Befund des Augenhintergrundes wurde nach fünf Minuten Dunkel-Adaptation mit erweiterten Pupillen erhoben. Der Ophthalmologe bewertete den Augenhintergrund nach einem standardisierten Protokoll, ohne Kenntnis weiterer klinischer Daten des Patienten.

Retinopathie wurde definiert, wenn Mikroaneurysmen, retinale Hämorrhagien, Cotton-wool-spots (weiche Exsudate) und andere weniger allgemeine Kriterien wie harte Exsudate, Makulaödem und Sehnervschwellung nachweisbar waren [Wong TY, Lancet Neurol 2004; Hubbard LD, Ophthalmology 1999].

4.10. Transcranielle Dopplersonographie

Der Pulsatilitätsindex beider Arteriae cerebri mediae wurde mit einem pulsed-wave Doppler-Gerät (Multi-Dop X4, DWL) bestimmt. Die Patienten wurden liegend mittels einer 2-MHz-Dopplersonde im Bereich des transtemporalen Fensters zwischen Tragus des Ohres und dem Kiefergelenk untersucht. Die Dopplersignale vom Hauptstamm der Arteria cerebri media wurden auf diese Weise in einer Tiefe von 50-55 mm gemessen. Drei Messungen wurden von jeder Seite in gleicher Tiefe erhoben, der durchschnittliche Wert wurde verwendet.

4.11. Duplex-Sonographie der A. carotis zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke

Die linke und rechte Arteria carotis communis (ACC) wurden mit einem Standard-Duplexsonographie-Gerät untersucht. Die Patienten wurden liegend mit dem um 45° abgewendetem Kopf mittels eines 7,5-MHz-Schallkopfes untersucht. Als Bezugspunkt für die Messungen der Intima-Media-Dicke (IMT - Intima-Media-Thickness) wurde der Beginn der Erweiterung des Bulbus der A. carotis communis verwendet [Simons PCG, Circulation 1999]. Es erfolgte die Längsdarstellung und Querdarstellung der ACC 1 cm proximal der Referenzstelle. Bei optimalen Bildausschnitten wurde die Messung der IMT mittels manueller Platzierung der Messkreuze an der Gefäßlumen-Intima-Grenze und der Media-Adventitia-Grenze durchgeführt. Sechs Messungen (3 längs / 3 quer) der Intima-Media-Dicke von jeder Arteria carotis communis wurden vorgenommen und für jeden Patienten der Durchschnittswert berechnet.

4.12. Elektrokardiogramm (EKG)

Das Standard-EKG beinhaltet folgende Ableitungen:

1) die Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III),

2) die Ableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF),

3) die Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6).

Diese Ableitungen wurden erfasst und ausgewertet. Das EKG wurde in Bezug auf eine linksventrikuläre Hypertrophie am Herzen (LVH) sowie eine ST-Streckensenkung begutachtet.

In Anlehnung an die LIFE-Studie [Dahlöf B, Hypertension1998] verwendeten wir zur Erfassung einer linksventrikulären Hypertrophie geschlechtsspezifisch das Cornell voltage duration Produkt: (RaVL+SVlll) x QRS >2440mm x ms bei Männern und (RaVL+SVlll+8mm) x 2440mm x ms bei Frauen. Zusätzlich verwendeten wir den allgemein anerkannten geschlechtsunspezifischen Sokolow-Lyon-Index (SV1+RV5 oder RV6) > 38mm.

Vorhofflimmern wurde ebenfalls im EKG bestimmt und / oder bereits in der Vorgeschichte als bestehend erfasst.

4.13. Statistik

Die Daten wurden als Durchschnitt ± der Standardabweichung bei stetigen Variablen und als Prozent bei kategorischen Variablen dargestellt. Für diese Studie wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken und Hypothesen zu entwickeln. Bedingt durch die kleine Anzahl der Patientenkohorte, jedoch sehr vielen möglichen Risikofaktoren und Patientencharakteristiken wurden p-Werte (Fisher's exact Test) nur unbereinigt dokumentiert, um zu mindestens einen Hinweis auf mögliche Assoziationen zwischen klinischen Merkmalen und dem Schweregrad der zerebralen Mikroangiopathie zu bekommen. Ebenfalls bedingt durch die kleine Anzahl der Patienten, wurden die Variablen „Leukoaraiose" und „lakunare Läsionen" dichotomisiert, um eine geeignete Gruppengröße für den Gruppenvergleich sicher zu stellen. Die Variable „Leukoaraiose" wurde dichotomisiert in „keine Leukoaraiose" und „geringe Leukoaraiose" versus „mäßige Leukoaraiose" und „schwere Leukoaraiose". Die Variable „lakunare Läsionen" wurde dichotomisiert in „keine Lakunen" und „eine lakunare Läsion" versus „zwei - fünf lakunare Läsionen" und „mehr als fünf lakunare Läsionen".

Bei kleinen Stichprobengrößen kann die Verwendung multivariabler Methoden problematisch sein. Um den kumulativen Einfluss der vorher mittels der univariaten Analyse als Risikofaktoren ausgewählten Variablen auf die Wahrscheinlichkeit für mindestens mäßige Leukoaraiose zu untersuchen und dabei auf das Alter zu adjustieren, wurden Modelle der logistischen Regression angepasst. Die Variable Alter wurde in alle Modelle der logistischen Regression zur Adjustierung mit eingeschlossen. Neben der Variable Alter wurden noch jeweils zwei weitere mögliche Einflussfaktoren ausgewählt und für diese eine Modellauswahl durchgeführt. Die „besten" ausgewählten Modelle sollten gute Eigenschaften bezüglich folgender Kriterien aufweisen: möglichst wenige aus der Analyse ausgeschlossene Fälle, signifikante erklärende Variablen, Anpassungsgüte (Kalibrierung, Hosmer- Lemeshow-Test), Zweckmäßigkeit bei der Vorhersage des Outcome (Nagelkerke R^2) und der Diskriminierungsfähigkeit (AUCROC).

Mit Vorbehalt gegenüber der kleinen Studiengrösse und daher rein empririscher Auswahl entsprachen zwei Modelle annähernd allen diesen Kriterien. Diese Modelle sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt.

5. Ergebnisse

5.1. Studienpopulation

In den folgenden Tabellen und Diagrammen sind die Charakteristika der Studienpopulation aufgeführt.

Tabelle 1: Klinische und paraklinische Daten der Patientenkohorte (n=64)

Parameter	Klinische Daten
Durchschnittsalter (Jahre), MW±SA	64±11
Weibliches Geschlecht, n (%)	25 (39)
Lakunen, n (%)	56 (88)
Leukoaraiose, n (%)	49 (77)
Hydrocephalus, n (%)	4 (6)
vorheriger Schlaganfall (anam.), n (%)	21 (33)
vorheriger Schlaganfall (Bildgebung), n (%)	52 (81)
NIHSS, MW±SA	3,5±1,8
Barthel-Index, MW±SA	91,8±18,9
Rankin-Skala, MW±SA	2,2±1,2
SISCO, MW±SA	48,3±6,3
MMSE, MW±SA	27,7±2,9
ME, MW±SA	15,7±3,0
Retinopathie, n (%)	35 (55)
Migräne, n (%)	20 (31)
Hypertonie (anamn.), n (%)	45 (70)
Hypertonie (anamn.+ Werte), n (%)	47 (73)
RR syst. [mmHg], MW±SA	147±17,3
RR diast. [mmHg], MW±SA	82,4±8,7
Diabetes mellitus (anamn.), n (%)	19 (30)
Diabetes mellitus (anamn.+ Werte), n (%)	27 (42)
Hyperlipidämie (anamn.), n (%)	29 (45)
Hyperlipid.(anamn.+ Werte), n (%)	43 (67)
Rauchen, n (%)	23 (36)
Packungsjahre, MW±SA	19,0±27,8
BMI, MW±SA	26,9±4,56
LVH im EKG, n (%)	4 (6)
Vorhofflimmern, n (%)	8 (13)
Persistierendes Foramen ovale, n (%)	7 (11)
KHK, n (%)	6 (9)
pAVK, n (%)	7 (11)
Alkohol (g/Monat), MW±SA	232±492
Pulsatilitäts-Index, MW±SA	1,09±0,20
Intima-Media-Dicke, MW±SA	0,08±0,02
BDI, MW±SA	8,1±5,9
Em. Inkontinenz, n (%)	6 (9)
Schuljahre, MW±SA	9,9±2,0
Fam. Belastung Schlaganfall, n (%)	21 (33)
Ges.-Chol. [mmol/l], MW±SA	5,7±1,2
Triglyceride [mmol/l], MW±SA	1,8±0,8
HbA1c [%], MW±SA	6,6±1,5
Serum-Krea. [mmol/l], MW±SA	85,4±21,0
Proteinurie, n (%)	8 (13)

In unserer Studienpopulation wurden 64 Patienten untersucht (39 Männer und 25 Frauen).

Tabelle 2 : Risikofaktorverteilung Männer und Frauen (n=64)

Parameter	**Männer (39)**	**Frauen (25)**
Hypertonie, n (%)	30 (76)	17 (68)
Diabetes mellitus, n (%)	20 (51)	7 (28)
Hyperlipidämie, n (%)	25 (64)	18 (72)
Rauchen, n (%)	15 (39)	8 (32)
Vorhofflimmern, n (%)	5 (13)	3 (12)
PFO, n (%)	3 (8)	4 (16)

Abb.5 prozentuale Risikofaktorverteilung Männer und Frauen

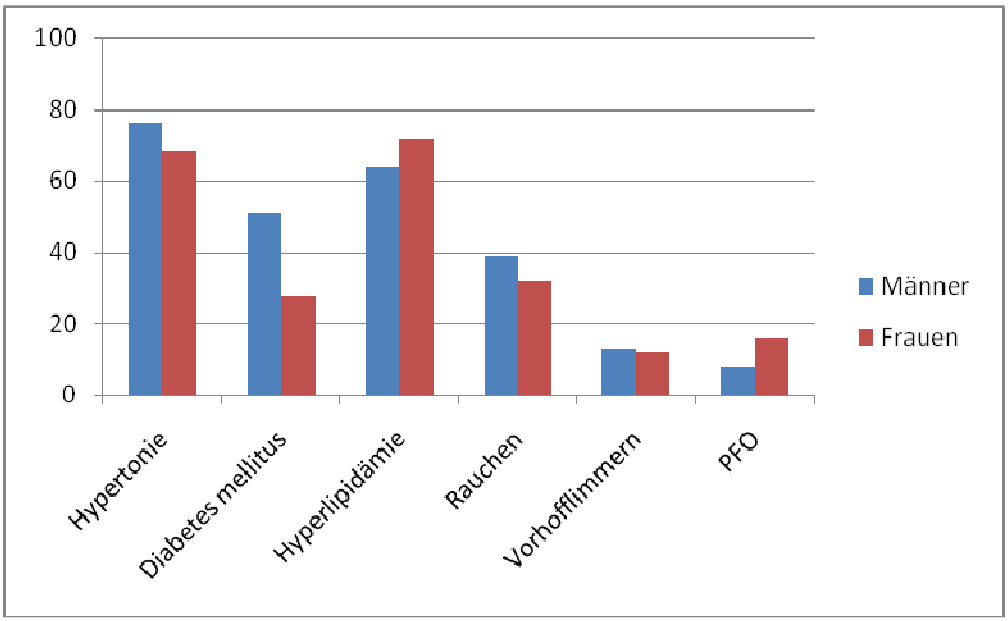
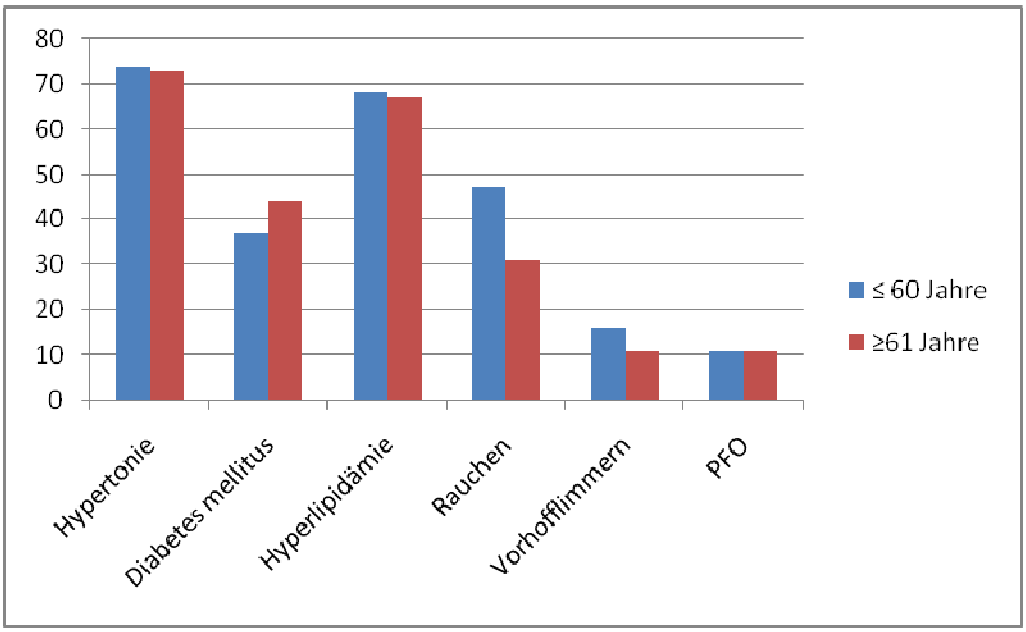


Tabelle 3 : Risikofaktorverteilung nach Alter der Patienten

Risikofaktoren	**≤ 60 Jahre (19)**	**≥61 Jahre (45)**
Hypertonie, n (%)	14 (74)	33 (73)
Diabetes mellitus, n (%)	7 (37)	20 (44)
Hyperlipidämie, n (%)	13 (68)	30 (67)
Rauchen, n(%)	9 (47)	14 (31)
Vorhofflimmern, n (%)	3 (16)	5 (11)
PFO, n (%)	2 (11)	5 (11)

Abb. 6: Risikofaktorverteilung ≤ 60 Jahre versus ≥ 61 Jahre



5.2. Ergebnisse der Bildgebung

Bildgebend wurden bei 56 Patienten Lakunen im cMRT nachgewiesen werden, bei 49 Patienten zeigte sich eine Leukoaraiose.

Wir unterteilten die Patienten nach dem Vorhandensein von Lakunen und Leukoaraiose in zwei Gruppen. Die Gruppen „Leukoaraiose“ und „Lakunen“ wurden noch einmal subklassifiziert nach dem Ausmaß der jeweiligen Entität. Diese Charakteristika sind in den Tabellen 6 und 14 zu finden.

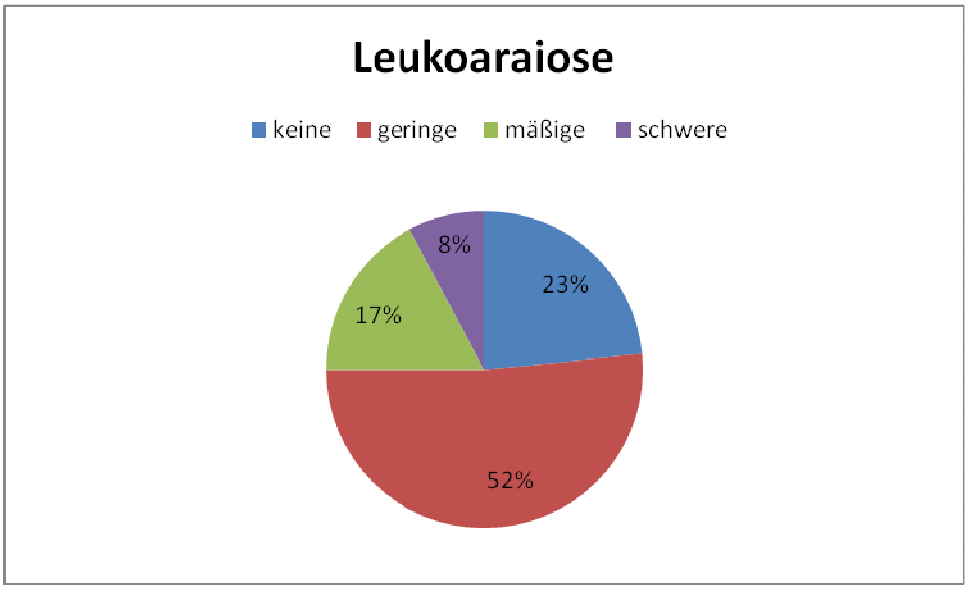
5.2.1. Leukoaraiose

Leukoaraiose wurde unterteilt in „keine“, „geringe“, „mäßige“ und „schwere Leukoaraiose“. Hier zeigten sich 15 Patienten in der Gruppe „keine Leukoaraiose“, in der Gruppe „geringe Leukoaraiose“ 33 Patienten, in der Gruppe der „mäßigen Leukoaraiose“ 11 Patienten und 5 Patienten hatten eine „schwere Leukoaraiose“.

Tabelle 4: Schweregrad der Leukoaraiose

Schweregrad der Leukoaraiose	**Patientenanzahl (n= 64)**
keine, n (%)	15 (23)
geringe, n (%)	33 (52)
mäßige, n (%)	11 (17)
schwere, n (%)	5 (8)

Abb. 7: prozentuale Verteilung des Schweregrades der Leukoaraiose



5.2.2. Lakunen

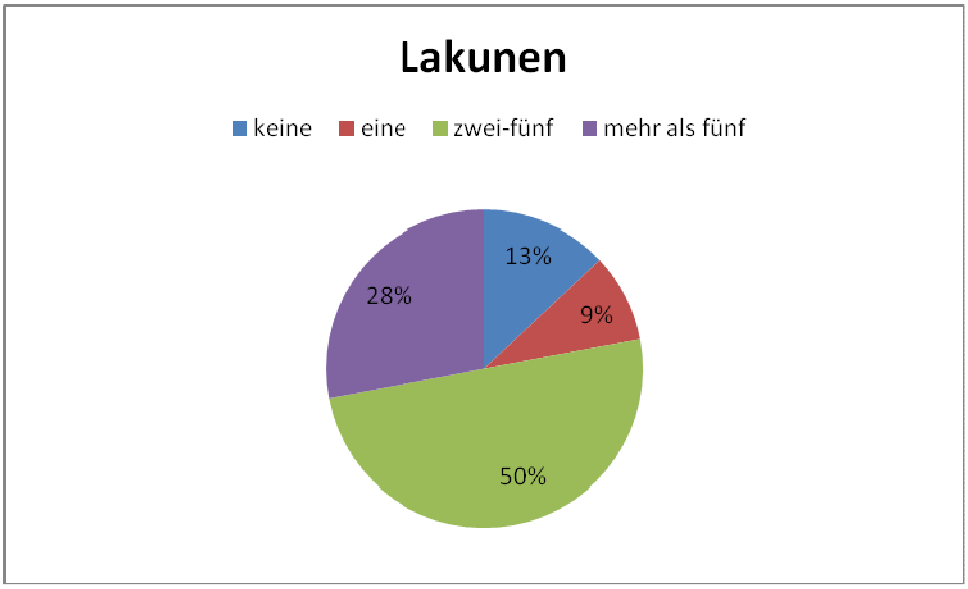
Die lakunaren Läsionen wurden gruppiert in „keine Lakunen“, „eine Lakune“, „2-5 Lakunen“ und „> 5 Lakunen“.

Hier zeigten sich 8 Patienten in der Gruppe „keine Lakunen“, 6 Patienten waren in der Gruppe „eine Lakune“, in der Gruppe „2-5 Lakunen“ fanden sich 32 Patienten wieder und in der Gruppe „ > 5 Lakunen“ 18 Patienten.

Tabelle 5: Anzahl der lakunaren Läsionen

Anzahl der Lakunen	**Patientenanzahl (n= 64)**
keine, n (%)	8 (13)
eine, n (%)	6 (9)
zwei-fünf, n (%)	32 (50)
mehr als fünf, n (%)	18 (28)

Abb. 8: prozentuale Verteilung des Schweregrades lakunarer Läsionen



5.3. Leukoaraiose - klinische und paraklinische Parameter

In den folgenden Tabellen und Diagrammen sind die klinischen und paraklinischen Parameter im Hinblick auf das Ausmaß der Leukoaraiose dargestellt.

Tabelle 6: Klinische und paraklinische Parameter im Hinblick auf das Ausmaß der Leukoaraiose

Parameter	**Leukoaraiose**			
	keine (15)	**geringe (33)**	**mäßige (11)**	**schwere (5)**
Durchschnittsalter (Jahre), MW±SA	55±12	67±8	69±9	66±10
Weibliches Geschlecht, n (%)	7 (47)	14 (42)	4 (36)	0 (0)
Lakunare Läsionen, n (%)	12 (80)	28 (85)	11 (100)	5 (100)
Vorher. Schlaganfall (anamn.), n (%)	3 (20)	9 (27)	8 (73)	1 (20)
Vorher. Schlaganfall (Bildgebung), n (%)	11 (73)	25 (76)	11 (100)	5 (100)
Hydrocephalus, n (%)	0 (0)	1 (3)	2 (18)	1 (20)
NIHSS, MW±SA	2,8±1,3	3,6±1,9	3,4±1,3	4,6±3,0
Barthel-Index, MW±SA	97±10	91±20	96±9	76±36
Rankin-Skala, MW±SA	1,8±0,9	2,3±1,2	2,1±1,1	2,8±1,6
SISCO, MW±SA	50±4	50±4	48±3	37±14
MMSE, MW±SA	28±2	28±2	28±1	22±6
ME, MW±SA	16±3	17±2	14±2	11±4
Retinopathie, n (%)	5 (33)	18 (55)	8 (73)	4 (80)
Migräne, n (%)	4 (27)	10 (30)	5 (45)	1 (20)
Hyperlipidämie (anamn.), n (%)	10 (67)	16 (48)	1 (9)	2 (40)
Hyperlipidämie (anamn.+Werte), n (%)	12 (80)	22 (67)	6 (55)	3 (60)
Hypertonie (anamn.), n (%)	12 (80)	22 (67)	7 (64)	4 (80)
Hypertonie(anamn.+Werte), n (%)	12 (80)	23 (70)	8 (73)	4 (80)
Diabetes mellitus (anamn.), n(%)	4 (27)	10 (30)	5 (45)	0 (0)
Diabetes mellitus (anamn.+Werte), n (%)	6 (40)	13 (40)	7 (64)	1 (20)
Hyperlipidämie (anam.), n (%)	10 (67)	16 (48)	1 (9)	2 (40)
Hyperlipidämie (anamn.+Werte), n (%)	12 (80)	22 (67)	6 (55)	3 (60)
Rauchen, n (%)	5 (33)	13 (40)	4 (37)	1 (20)
Packungsjahre, MW±SA	17±16	25±35	10±13	8±9
Alkohol (g/Monat), MW±SA	122±188	323±625	178±425	100±117
BMI, MW±SA	29±6	26±4	26±4	27±2
LVH im EKG, n (%)	0 (0)	3 (9)	1 (9)	0 (0)
Vorhofflimmern, n (%)	3 (20)	3 (9)	1 (9)	1 (20)
Persistierendes Foramen ovale , n (%)	2 (13)	4 (12)	1 (9)	0 (0)
Pulsatilitäts-Index, MW±SA	0,99±0,15	1,10±0,22	1,16±0,19	1,13±0,21
Intima-Media Dicke, MW±SA	0,08±0,02	0,08±0,02	0,08±0,01	0,08±0,02
BDI, MW±SA	7±8	8±4	9±8	10±2
Emotionale Inkontinenz, n (%)	1 (7)	2 (6)	3 (27)	0 (0)
Schuljahre, MW±SA	10,2±2,0	10,0±2,2	8,9±1,4	10,2±1,8
Fam. Belastung Schlaganfall, n (%)	5 (33)	11 (33)	3 (27)	2 (40)
Ges.-Chol. [mmol/l], MW±SA	5,9±1,3	5,8±1,2	5,3±1,1	5,5±0,6
Triglyceride [mmol/l], MW±SA	1,8±0,6	1,9±1,0	1,6±0,7	1,9±0,8
HbA1c [%], MW±SA	6,0±1,0	7,2±1,7	7,0±1,5	5,7±0,6
Serum-Krea. [mmol/l], MW±SA	86,1±31,3	81,8±13,8	92,4±19,3	92,8±27,3
Proteinurie, n (%)	2 (13)	5 (15)	1 (10)	0 (0)

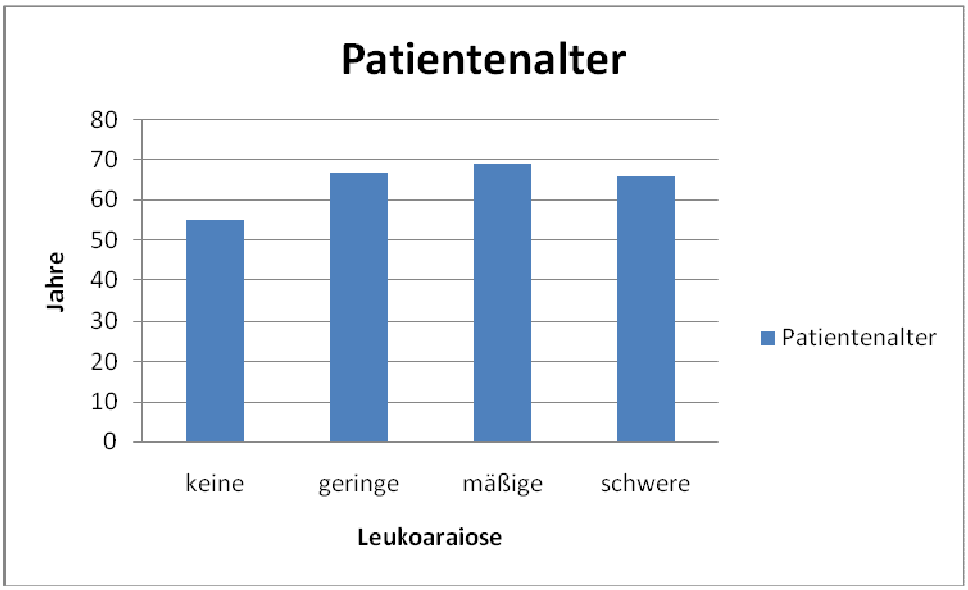
5.3.1. Leukoaraiose und Patientenalter

Das Durchschnittsalter in der Gruppe „keine Leukoaraiose“ betrug 55±12 Jahren, in der Gruppe „geringe Leukoaraiose“ 67±8 Jahren, in der Gruppe „mäßige Leukoaraiose“ 69±9 Jahre und in der Gruppe „schwere Leukoaraiose“ 66±10 Jahre.

Tabelle 7: Leukoaraiose und Patientenalter

Leukoaraiose	**Patientenalter, MW±SA (Jahre)**
keine	55±12
geringe	67±8
mäßige	69±9
schwere	66±10

Abb. 9: Leukoaraiose und Patientenalter



5.3.2. Leukoaraiose und kognitive Funktion

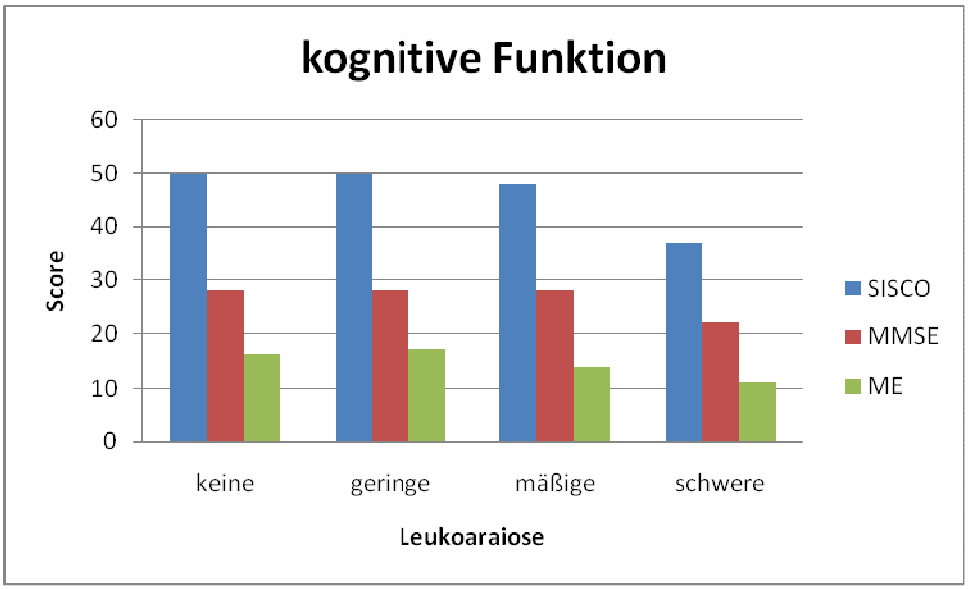
Die kognitive Funktion gemessen mittels SISCO, MMSE und ME verhielt sich wie folgt in den Untergruppen der Leukoaraiose.

Der durchschnittliche Punktwert des kognitiven Parameter SISCO sank monoton mit ansteigender Schwere der Leukoaraiose.

In der Gruppe „keine Leukoaraiose“ hatten die Patienten einen SISCO-Score von 50±4, in der Gruppe „geringe Leukoaraiose“ einen SISCO-Score von ebenfalls 50±4, in der Gruppe „mäßige Leukoaraiose“ erreichten die Patienten einen SISCO-Score von 48±3 und in der Gruppe der „schweren Leukoaraiose“ erhielten die Patienten einen SISCO-Punktwert von 37±14. Desweiteren zeigen Patienten mit schwerer Leukoaraiose einen abnehmenden durchschnittlichen Punktwert des MMSE. In der Gruppe „keine Leukoaraiose“ betrug der MMSE-Score 28±2, in der Gruppe „geringe Leukoaraiose“ ebenfalls 28±2, in der Gruppe „mäßige Leukoaraiose“ 28±1 und in der Gruppe „schwere Leukoaraiose“ 22±6. Der ME-Score betrug in der Gruppe „keine Leukoaraiose“ 16±3 Punkte, in der Gruppe „geringe Leukoaraiose“ 17±2 Punkte, in der Gruppe „mäßige Leukoaraiose“ 14±2 Punkte und in der Gruppe „schwere Leukoaraiose“ 11±4 Punkte.

Man muss dazu bemerken, dass nur fünf Patienten unserer Studie eine schwere Leukoaraiose hatten.

Abb. 10: Leukoaraiose und kognitive Funktion



5.3.3. Leukoaraiose und Retinopathie

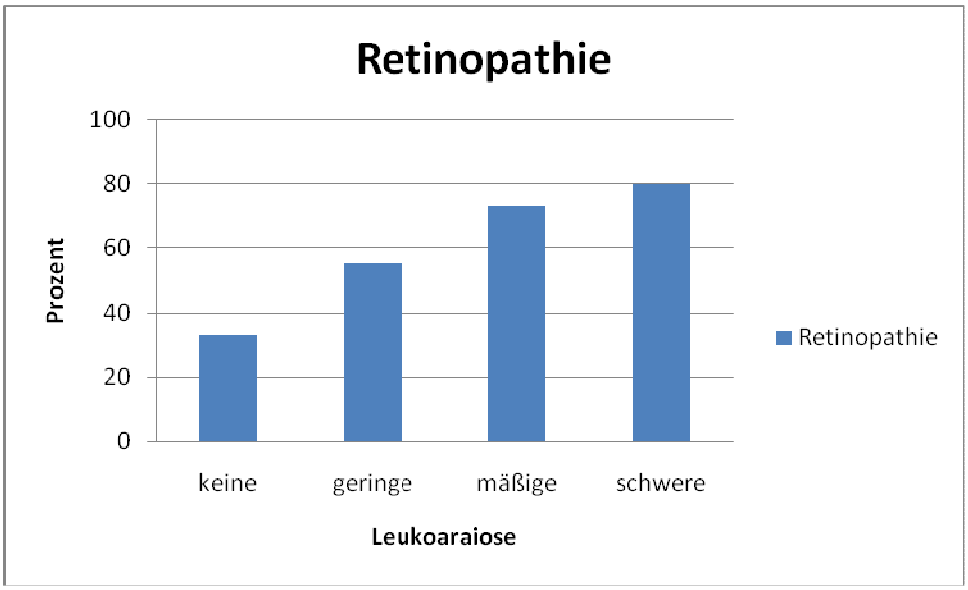
Der Prozentsatz der Patienten mit Retinopathie veränderte sich monoton aufwärts mit ansteigender Schwere der Leukoaraiose.

In der Gruppe „keine Leukoaraiose“ hatten 5 von 15 Patienten (33 %) eine Retinopathie, in der Gruppe „geringe Leukoaraiose“ 18 von 33 Patienten (55 %), in der Gruppe „mäßige Leukoaraiose“ 8 von 11 Patienten (73 %) und in der Gruppe „schwere Leukoaraiose“ hatten 4 von 5 Patienten (80 %) eine Retinopathie.

Tabelle 8: Leukoaraiose und Retinopathie

Schweregrad der Leukoaraiose	**Retinopathie**
keine, n (%)	5 (33)
geringe, n (%)	18 (55)
mäßige, n (%)	8 (73)
schwere, n (%)	4 (80)

Abb. 11: Leukoaraiose und Retinopathie



5.3.4. Leukoaraiose - klinische und paraklinische Parameter nach Dichotomisierung

In den folgenden Tabellen und Diagrammen sind die klinischen und paraklinischen Parameter im Hinblick auf das Ausmaß der Leukoariose nach Dichotomisierung dargestellt.

Tabelle 9: Leukoaraiose – klinische und paraklinische Parameter nach Dichotomisierung

Parameter	**Leukoaraiose**	
	keine+geringe (48)	**mäßige+schwere (16)**
Durchschnittsalter (Jahre), MW±SA	63 ± 11	68 ± 9
Weibliches Geschlecht, n (%)	21 (44)	4 (25)
Lakunare Läsionen, n(%)	40 (83)	16 (100)
Vorher. Schlaganfall (anamn.), n (%)	12 (25)	9 (56)
Vorher. Schlaganfall (Bildgeb.), n (%)	36 (75)	16 (100)
Hydrocephalus, n (%)	1 (2)	3 (18)
NIHSS, MW±SA	3,4 ± 1,8	3,8 ± 2,0
Barthel-Index, MW±SA	92,5 ± 17,8	89,7 ± 22,3
Rankin-Skala, MW±SA	2,2 ± 1,2	2,3 ± 1,3
SISCO, MW±SA	49,7 ± 4,1	44,1 ± 9,4
MME, MW±SA	28,3 ± 1,8	25,9 ± 4,4
ME, MW±SA	16,5 ± 2,5	13,2 ± 3,2
Retinopathie, n (%)	23 (48)	12 (75)
Migräne, n (%)	14 (29)	6 (38)
Hypertonie (anamn.), n (%)	34 (71)	11 (69)
Hypertonie (anamn.+Werte), n (%)	35 (73)	12 (75)
Diabetes mellitus (anamn.), n (%)	29,2 (14)	31,3 (5)
Diabetes mellitus (anamn.+Werte), n (%)	19 (40)	8 (50)
Hyperlipidämie(anamn.), n (%)	26 (54)	3 (19)
Hyperlipidämie (anamn.+Werte), n (%)	34 (71)	9 (56)
Rauchen, n (%)	18 (38)	5 (31)
Packungsjahre, MW±SA	22,3 ± 30,8	9,2 ± 11,6
Alkohol (g/Monat), MW±SA	259 ± 532	154 ± 354
BMI, MW±SA	27,1 ± 4,83	26,3 ± 3,74
LVH im EKG, n (%)	3 (6)	1 (6)
Vorhofflimmern, n (%)	6 (13)	2 (13)
Pers. Foramen ovale, n (%)	6 (13)	1 (6)
Pulsatilitäts-Index, MW±SA	1,06 ± 0,20	1,15 ± 0,19
Intima-Media Dicke, MW±SA	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,01
Emotionale Inkontinenz, n (%)	3 (6)	3 (19)
BDI, MW±SA	7,7 ± 5,5	9,5 ± 7,1
Schuljahre, MW±SA	10,1±2,1	9,3±1,6
Fam. Belastung Schlaganfall, n (%)	16 (33)	5 (31)
Ges.-Chol. [mmol/l], MW±SA	5,8±1,2	5,4±0,9
Triglyceride [mmol/l], MW±SA	1,9±0,9	1,7±0,7
HbA1c [%], MW±SA	6,7±1,6	6,4±1,3
Serum-Krea. [mmol/l], MW±SA	83,1±20,6	95,5±21,3
Proteinurie, n (%)	7 (15)	1 (6)

Tabelle 10: klinische Parameter nach Dichotomisierung

Parameter	**Keine+geringe Leukoaraiose (48)**	**Mäßige+schwere Leukoaraiose (16)**
Alter, MW±SA	63±11	68±9
ME, MW±SA	17±3	13±3
MMSE, MW±SA	28±2	26±4
SISCO, MW±SA	50±4	44±9
Hyperlipidämie (anamn.), n (%)	26 (54)	3 (19)
Hyperlipidämie (anamn.+Werte), n (%)	34 (73)	9 (56)

Abb.12: kognitive Funktionen nach Dichotomisierung

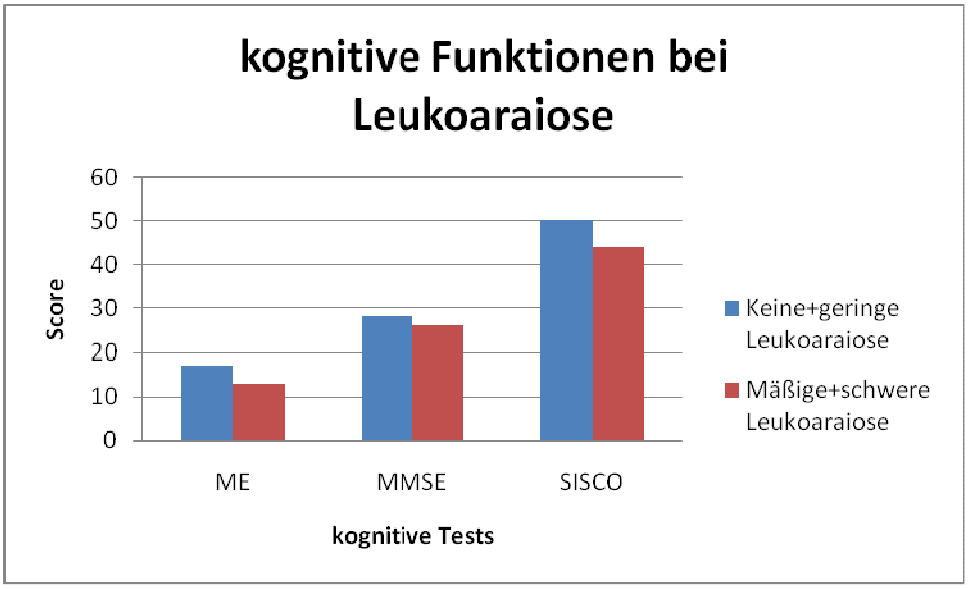


Abb. 13: Hyperlipidämie nach Dichotomisierung

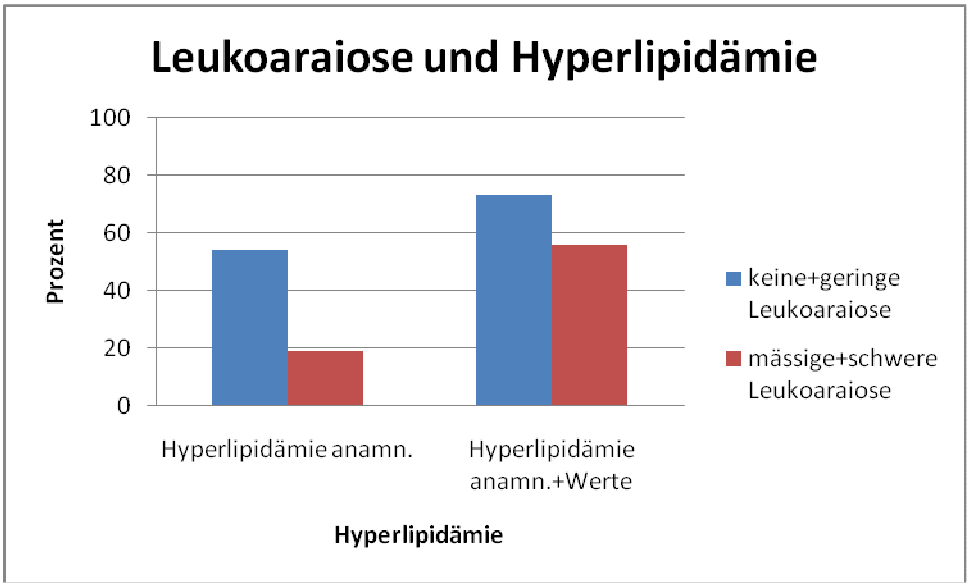
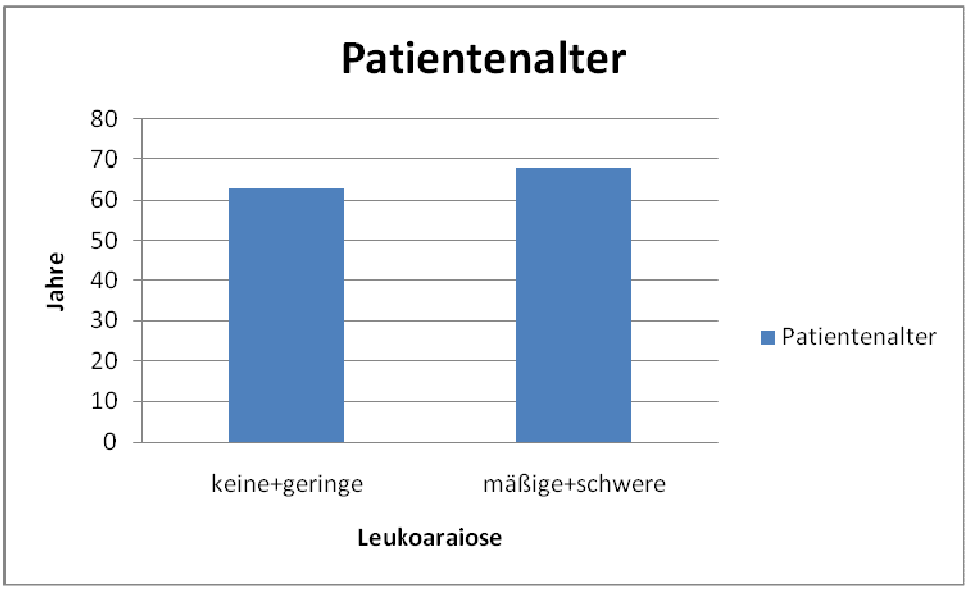


Abb. 14: Patientenalter nach Dichotomisierung



5.3.5. Leukoaraiose - Uni- und Multivariate Analyse nach Dichotomisierung

In den folgenden Tabellen 11, 12 und 13 ist die uni-und multivariate Analyse nach Dichotomisierung in „keine Leukoaraiose + geringe Leukoaraiose“ versus „mäßige Leukoaraiose + schwere Leukoaraiose“ ersichtlich.

Tabelle 11: Univariate Analyse, ME, SISCO und MMSE dichotomisiert nach Stichproben-Median

Ursprüngliche Variable	**Median**	**p-Werte$**	**OR**	**95% CI für OR**
ME	16	< 0,0005	0,05	(0,01, 0,38)
SISCO	50	0,001	0,05	(0,01, 0,41)
MMSE	28	0,008	0,16	(0,04, 0,65)
Hyperlipidämie		0,020	0,19	(0,05, 0,77)

$: p-Werte Fisher’s exact Test, CI: Confidence Interval, OR: Odds Ratio

Tabelle 12: Multivariate Analyse mittels Vorauswahl (Wald-Test)

Variable	**p-Werte (Wald-Test)**	**OR**	**95% CI OR**
Alter	0,500	0,97	(0,90, 1,05)
ME	0,005	0,03	(0,003, 0,36)
Hyperlipidämie	0,030	0,17	(0,03, 0,84)

Tabelle 13: Multivariate Analyse mittels Vorauswahl (Wald-Test)

Variable	**p-Werte (Wald-Test)**	**OR**	**95% CI OR**
Alter	0,439	0,97	(0,90, 1,05)
SISCO	0,003	0,02	(0,002, 0,28)
Hyperlipidämie	0,007	0,10	(0,02, 0,52)

5.3.6. Zusammenfassung der Korrelationen von Leukoaraiose mit klinischen und paraklinischen Parametern

Zur Erhebung der Durchschnittswerte verwendeten wir die Einteilung der Leukoaraiose in die vier Schweregrade (keine, geringe, mäßige und schwere Leukoaraiose). Dabei konnten wir feststellen, das die kognitiven Punktwerte des SISCO, des ME und des MMSE mit zunehmendem Schweregrad der Leukoaraiose sinken. Der Prozentsatz der Patienten mit einer Retinopathie stieg stetig mit zunehmendem Schweregrad der Leukoaraiose an. Zur statistischen Analyse verwendeten wir zusätzlich aufgrund der kleinen Studienpopulation eine Dichotomisierung der Schweregrade in zwei Gruppen (keine und geringe Leukoaraiose versus mäßige und schwere Leukoaraiose). Bei der Verwendung des Fisher's exact Test konnte eine signifikante Korrelation der kognitiven Punktwerte des SISCO, des ME und des MMSE oberhalb des Median mit keiner und geringer Leukoaraiose gefunden werden. Auch für die Häufigkeit der Hyperlipidämie konnte bei Verwendung des Fisher's exact Tests eine signifikante Korrelation zu der Gruppe keine und geringe Leukoaraiose berechnet werden. Zwischen Alter und Leukoaraiose konnte nach Dichotomisierung ein deutlicher Zusammenhang aufgezeigt werden, jedoch ohne signifikante Korrelation.

5.4. Lakunare Läsionen und klinische und paraklinische Parameter

In den folgenden Tabellen und Diagrammen sind die klinischen und paraklinischen Parameter im Hinblick auf die Anzahl der Lakunen dargestellt.

Tabelle 14: klinische und paraklinische Parameter im Hinblick auf die Anzahl der Lakunen

Parameter	**Lakunen (n)**			
	0 (8)	**1 (6)**	**2-5 (32)**	**>5 (18)**
Durchschnittsalter (Jahre), MW±SA	67±9	62±9	63±12	66±10
Weibliches Geschlecht, n (%)	4 (50)	2 (33)	10 (31)	9 (50)
Leukoaraiose, n (%)	5 (63)	3 (50)	25 (78)	16 (89)
Vorher. Schlaganfall (anamn.), n (%)	1 (13)	0 (0)	8 (25)	12 (67)
Vorher. Schlaganfall (bildgeb.), n (%)	0 (0)	2 (33)	32 (100)	18 (100)
Hydrocephalus, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	2 (11)
NIHSS, MW±SA	3,3±3,0	2,7±0,8	3,4±1,6	3,9±1,8
Barthel-Index, MW±SA	86±33	99±2	94±14	89±21
Rankin-Skala, MW±SA	2,5±1,4	1,7±0,5	2,0±1,1	2,7±1,3
SISCO, MW±SA	49±5	49±4	50±4	46±9
MMSE, MW±SA	28±2	28±3	28±2	27±4
ME, MW±SA	16±4	17±2	16±3	14±4
Retinopathie, n (%)	4 (50)	2 (33)	19 (59)	10 (56)
Migräne, n (%)	1 (13)	1 (17)	9 (28)	9 (50)
Hypertonie (anamn.), n (%)	8 (100)	4 (67)	19 (59)	14 (78)
Hypertonie (anamn.+Werte), n (%)	8 (100)	4 (67)	20 (63)	15 (83)
Diabetes mellitus (anamn.), n (%)	1 (13)	2 (33)	10 (31)	6 (33)
Diabetes mellitus (anamn.+Werte), n (%)	2 (25)	3 (50)	13 (41)	9 (50)
Hyperlipidämie (anamn.), n (%)	5 (63)	4 (67)	13 (41)	7 (39)
Hyperlipidämie (anamn.+Werte) n (%)	5 (63)	5 (83)	21 (66)	12 (67)
Rauchen, n (%)	0 (0)	50 (3)	34 (11)	9 (50)
Packungsjahre, MW±SA	4±10	23±19	20±28	23±35
Alkohol (g/Monat), MW±SA	136±216	353±652	182±334	321±722
BMI, MW±SA	26±3	29±7	28±5	26±4
LVH im EKG, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	3 (17)
Vorhofflimmern, n (%)	0 (0)	3 (50)	4 (12,5)	1 (6)
Pers. Foramen ovale, n (%)	0 (0)	2 (33)	5 (16)	0 (0)
Pulsatilitäts-Index, MW±SA	1,00±0,08	1,07±0,17	1,12±0,23	1,08±0,20
Intima-Media Dicke, MW±SA	0,07±0,01	0,09±0,02	0,08±0,02	0,08±0,02
Emotionale Inkontinenz, n (%)	1 (13)	1 (17)	1 (3)	3 (17)
BDI, MW±SA	9±5	6±5	9±6	8±6
Schuljahre, MW±SA	9,4±1,5	9,5±1,0	9,8±2,2	10,4±2,0
Fam. Belastung Schlaganfall, n (%)	1 (13)	4 (67)	11 (34)	4 (22)
Ges.-Chol. [mmol/l], MW±SA	5,9±1,7	5,2±0,9	5,7±1,1	5,8±1,1
Triglyceride [mmol/l], MW±SA	1,2±0,4	2,0±0,9	1,9±0,8	1,9±1,0
HbA1c [%], MW±SA	6,0±0,6	6,2±1,1	6,7±1,7	6,9±1,2
Serum-Krea. [mmol/l], MW±SA	81,4±14,7	86,3±49,8	86,5±14,4	84,7±20,6
Proteinurie, n (%)	0 (0)	1 (17)	3 (9)	4 (22)

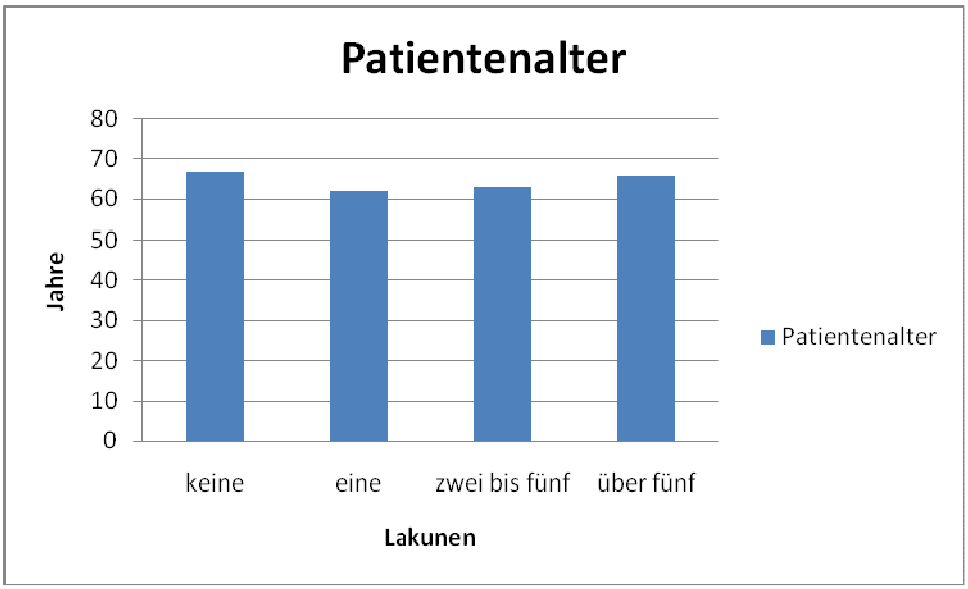
5.4.1. Lakunen und Patientenalter

In der Gruppe „keine Lakunen“ hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 67±9 Jahren, in der Gruppe „eine Lakune“ 62±9 Jahre, in der Gruppe „zwei-fünf Lakunen“ 63±12 Jahre und in der Gruppe „mehr als fünf Lakunen“ war das durchschnittliche Alter der Patienten 66±10 Jahre.

Tabelle 15: Lakunare Läsionslast und Patientenalter

Lakunen	**Patientenalter, Jahre (MW±SA)**
keine	67±9
eine	62±9
zwei-fünf	63±12
mehr als fünf	66±10

Abb. 15 Lakunare Läsionslast und Patientenalter



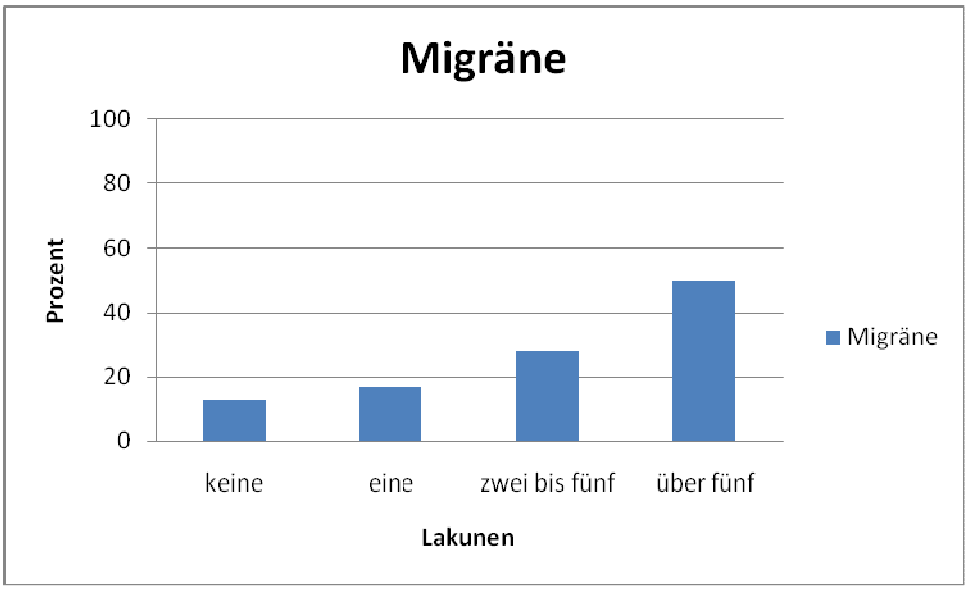
5.4.2. Lakunen und Migräne

Der Prozentsatz der Patienten, die in ihrer Krankengeschichte eine Migräne angegeben hatten, verändert sich monoton aufwärts mit zunehmender Anzahl der Lakunen. In der Gruppe „keine Lakunen“ hatten 13 % der Patienten eine Migräne, in der Gruppe „eine Lakune“ waren es 17%, in der Gruppe „zwei bis fünf Lakunen“ berichteten 28% der Patienten von einer Migräne und in der Gruppe „mehr als fünf Lakunen“ hatten 50% eine Migräne in ihrer Krankengeschichte.

Tabelle 16: Lakunen und prozentuale Verteilung von Migräne

Lakunen	**Migräne, n (%)**
keine	1 (13)
eine	1 (17)
zwei-fünf	9 (28)
mehr als fünf	9 (50)

Abb. 16: Lakunen und prozentuale Verteilung von Migräne



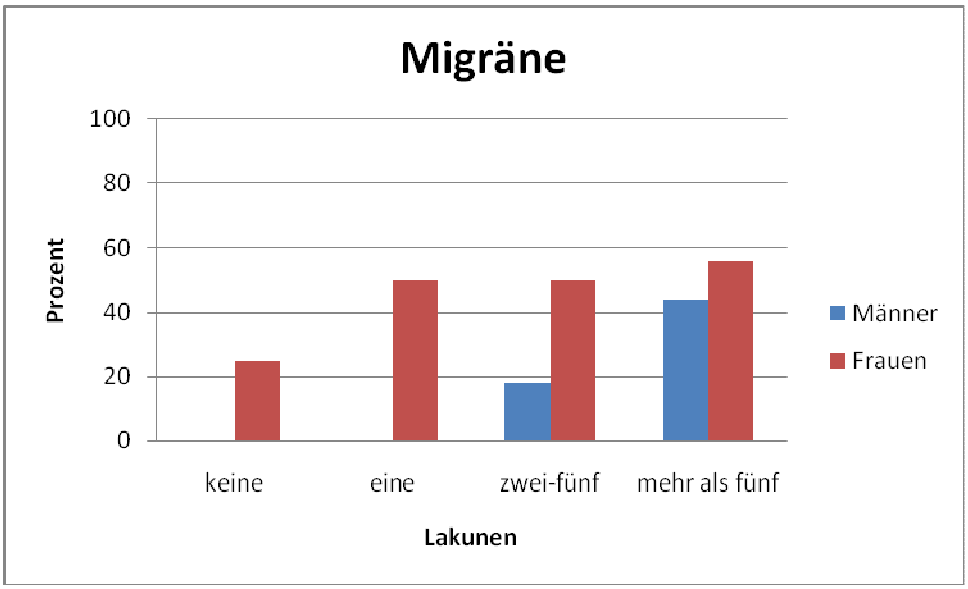
5.4.2.1. Migräne bei Männern und Frauen

In der Gruppe „keine Lakunen“ hatte keiner von vier Männern und eine von vier Frauen Migräne. In der Gruppe „eine Lakune“ war keiner von vier Männern und eine von zwei Frauen betroffen. In der Gruppe „zwei-fünf Lakunen“ berichteten vier von zweiundzwanzig Männern und fünf von zehn Frauen von einer Migräne. In der Gruppe „mehr als fünf Lakunen“ hatten vier von neun Männern und fünf von neun Frauen eine Migräne.

Tabelle 17: prozentuale Verteilung von Migräne bei Frauen und Männern

Lakunen	**Migräne, n (%)**	
	Männer	Frauen
keine, n (%)	0 (0)	1 (25)
eine, n (%)	0 (0)	1 (50)
zwei-fünf, n (%)	4 (18)	5 (50)
mehr als fünf, n (%)	4 (44)	5 (56)

Abb. 17: prozentuale Verteilung von Migräne bei Männern und Frauen



5.4.3. Lakunen – klinische und paraklinische Parameter nach Dichotomisierung

In der folgenden Tabelle sind die klinischen und paraklinischen Parameter im Hinblick auf die Anzahl der Lakunen nach Dichotomisierung ersichtlich.

Tabelle 18: klinische und paraklinische Parameter nach Dichotomisierung

Parameter	**Lakunen**	
	0+1 (14)	**2-5 +>5 (50)**
Durchschnittsalter (Jahre), MW±SA	65 ± 9	64 ± 11
Weibliches Geschlecht, n (%)	6 (43)	19 (38)
Leukoaraiose, n (%)	8 (57)	41 (82)
Vorher. Schlaganfall (anamn.), n (%)	1 (7)	20 (40)
Vorher. Schlaganfall (Bildgeb.), n (%)	2 (14)	50 (100)
Hydrocephalus, n (%)	0 (0)	4 (8)
NIHSS, MW±SA	3,0 ± 2,3	3,6 ± 1,7
Barthel-Index, MW±SA	91,8 ± 25,2	91,8 ± 17,1
Rankin-Skala, MW±SA	2,1 ± 1,2	2,2 ± 1,2
SISCO, MW±SA	48,8 ± 4,6	48,2 ± 6,7
MMSE, MW±SA	27,9 ± 2,1	27,6 ± 3,0
ME, MW±SA	16 ± 3,1	15,6 ± 3,0
Retinopathie, n (%)	6 (43)	29 (58)
Migräne, n (%)	2 (14)	18 (36)
Hypertonie (anamn.), n (%)	12 (86)	33 (66)
Hypertonie (anamn.+Werte), % (n)	12 (86)	35 (70)
Diabetes mellitus (anamn.), n (%)	3 (21)	16 (32)
Diabetes mellitus (anamn.+Werte), n (%)	5 (36)	22 (44)
Hyperlipidämie(anamn.), n (%)	9 (64)	20 (40)
Hyperlipidämie (anamn.+Werte), % (n)	10 (71)	33 (66)
Rauchen, n (%)	3 (21)	20 (40)
Packungsjahre, MW±SA	12,5 ± 16,8	20,8 ± 30,0
Alkohol (g/Monat), MW±SA	229 ± 449	299 ± 509
BMI, MW±SA	27,1 ± 5,2	26,8 ± 4,43
LVH im EKG, n (%)	0 (0)	4 (8)
Vorhofflimmern, n (%)	3 (21)	5 (10)
Pers. Foramen ovale, n (%)	2 (14)	5 (10)
Pulsatilitäts-Index, MW±SA	1,03 ± 0,13	1,10 ± 0,21
Intima-Media Dicke, MW±SA	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,01
Emotionale Inkontinenz, n (%)	2 (14)	4 (8)
BDI, MW±SA	7,4 ± 5,0	8,3 ± 6,2
Schuljahre, MW±SA	9,5±1,3	10,0±2,1
Fam. Belastung Schlaganfall, n (%)	6 (43)	15 (30)
Ges.-Chol. [mmol/l], MW±SA	5,6±1,4	5,7±1,1
Triglyceride [mmol/l], MW±SA	1,6±0,8	1,9±0,9
HbA1c [%], MW±SA	6,1±0,9	6,7±1,6
Serum-Krea. [mmol/l], MW±SA	83,5±32,8	85,9±16,6
Proteinurie, n (%)	1 (7)	7 (14)

5.4.4. Zusammenfassung der Korrelationen von lakunaren Läsionen mit klinischen und paraklinischen Parametern

Zur Erhebung der Durchschnittswerte verwendeten wir die Einteilung lakunarer Läsionen in vier Gruppen („keine“, „eine“, „zwei-fünf“ und „mehr als fünf“). Dabei konnten wir feststellen, dass der Prozentsatz der Patienten mit Migräne, vorhergehenden Schlaganfallereignissen, Hydrocephalus, linksventrikulärer Hypertrophie und höherem NIHSS mit zunehmender Anzahl lakunarer Läsionen ansteigt. Bei Verwendung einer Dichotomisierung („keine Lakunen“ und „eine Lakune“ versus „zwei bis fünf“ und „mehr als fünf Lakunen“) konnte bei der univariaten Analyse (für kontinuierliche Variablen: Man-Whitney Test; für kategoriale Variablen: Fisher’s exact Test) keine signifikante Assoziation klinischer Parameter gefunden werden, auch nicht im Signifikanz Level 0,10.

Daher verzichteten wir im Hinblick auf nur 14 Patienten mit weniger als zwei Lakunen auf die Durchführung einer multivariaten Analyse.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob bei Patienten mit einem akuten mikroangiopathischen Schlaganfall bestimmte klinische und paraklinische Parameter mit dem bildmorphologischen Schweregrad einer zerebralen Mikroangiopathie korrelieren.

Mikroangiopathische Hirnläsionen wurden unterschieden in Leukoaraiose und lakunare Läsionen.

Beide Untergruppen werden durch eine Mikroangiopathie der zerebralen Gefäße verursacht, sie korrelieren miteinander [Arauz A, Stroke 2003] werden aber als zwei unterschiedliche Infarktentitäten diskutiert. Während lakunare Läsionen Folge eines akuten Verschlusses der perforierenden Arterien sind, wird bei der Leukoaraiose eine chronisch verminderte Durchblutung kleinerer Arteriolen vermutet [Markus HS, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; Streiffler JY, Stroke 2003]. Auch andere auf Bildgebung- und Autopsie-basierende Studien schlagen zwei Entitäten der zerebralen Mikroangiopathie vor. Sie unterscheiden dabei Patienten mit einzelnen lakunaren Läsionen ohne Leukoaraiose, auf der Grundlage einer mikroatheromatosen Erkrankung der größeren perforierenden Gefäße, mit dem üblichen vaskulären Risikoprofil von Patienten mit multiplen Lakunen und Leukoaraiose, auf dem Boden einer diffusen Arteriosklerose der kleineren perforierenden Arterien mit einer größeren Häufigkeit von arterieller Hypertonie [Boiten J, Stroke 1993; Khan U, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; Fisher CM, Acta Neuropathol 1968]. Boiten et al. untersuchten 100 Patienten mit erstmaligem lakunaren Schlaganfallereignis und unterteilten diese in zwei Gruppen. Patienten mit asymptomatischen lakunaren Infarkten hatten signifikant häufiger eine Hypertonie (71% versus 43%) und Leukoaraiose (71% versus 19%) als Patienten mit einzelnem symptomatischem lakunaren Infarkt [Boiten J, Stroke 1993]. Darin übereinstimmend wurde auch in der vorliegenden Studie das Augenmerk auf unterschiedliche Risikoprofile bei Patienten mit Leukoaraiose und lakunaren Läsionen gerichtet.

Eine arterielle Hypertonie (ca. 73% aller Patienten) und höheres Alter (ca. 70% ≥ 61 Jahre) zeigten sich in der vorliegenden Studie bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit lakunaren Läsionen und Leukoaraiose. Auch andere Studien konnten diese Ergebnisse erheben. Arterielle Hypertonie wurde in verschiedenen Studien mit einer Häufigkeit von 64-79% beschrieben [Tuszynski MH, Stroke 1989; Arboix A,

Stroke 1990; Grau AJ, Stroke 2001; Mohr JP, Neurology 1978]. Grau et al. analysierten Daten von 5017 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im Hinblick auf Risikofaktoren, Outcome und Therapie der entsprechenden Subtypen des ischämischen Schlaganfalles. Arterielle Hypertonie zeigte sich auch hier als am häufigsten vorkommender Risikofaktor und mit 79,4% signifikant häufiger beim mikroangiopathischen Schlaganfall als bei allen anderen Subtypen [Grau AJ, Stroke 2001]. Arterielle Hypertonie als wichtiger Risikofaktor für Leukoaraiose und lakunare Läsionen wurde auch in anderen Studien bestätigt. Lee et al. untersuchten die Prävalenz und die Risikofaktoren zerebraler Mikroangiopathie bei 994 Patienten. Arterielle Hypertonie zeigte sich in der Patientengruppe mit mikroangiopathischen Hirnläsionen mit 42,8% signifikant häufiger vertreten als in der Patientengruppe ohne mikroangiopathische Hirnläsionen mit einer Häufigkeit von 9,9% [Lee SC, Hypertension 2000]. Dennoch sind mikroangiopathische Hirnläsionen nicht gleichzusetzen mit hypertensiver Mikroangiopathie, da immerhin ca. 17% der vorliegenden Studienkohorte keinen Bluthochdruck hatten.

Als weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entstehung lakunarer Läsionen ist Diabetes mellitus mit einer Häufigkeit von 28-36% beschrieben [Tuszynski MH, Stroke 1989; Arboix A, Stroke 1990; Grau J, Stroke 2001; Mohr JP, Neurology 1978]. Arboix et al. untersuchten in ihrer klinischen Studie 227 Patienten mit lakunarem Infarkt und fanden Diabetes mellitus mit einer Häufigkeit von 28% als zweithäufigsten Risikofaktor [Arboix A, Stroke 1990]. Basierend auf Daten der Deutschen Schlaganfall Datenbank analysierten Grau et al. unter anderem Risikofaktoren der Subtypen des ischämischen Schlaganfalles von 5017 Patienten. Diabetes mellitus zeigte sich hier mit 35,5 % mit einer höheren Prävalenz bei zerebraler Mikroangiopathie vertreten als bei den anderen Schlaganfall-Subtypen. Somit sehen Grau et al. Hypertonie und Diabetes mellitus als Risikofaktoren in engerem Bezug zum mikroangiopathischen Schlaganfall als zu allen anderen Schlaganfall-Subtypen [Grau AJ, Stroke 2001]. Diese Beobachtungen unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Auch hier konnten wir Diabetes mellitus mit einer Häufigkeit von 42 % als einen wichtigen Risikofaktor einstufen, allerdings nur an dritter Stelle.

Rauchen ist mit einer Häufigkeit von 15-46% als Risikofaktor für zerebrale Mikroangiopathie beschrieben [Leoo T, Cerebrovasc Dis 2008; Tuszynski MH, Stroke 1989]. Dies entspricht unseren Ergebnissen, denn 36% der an unserer Studie teilnehmenden Patienten gaben Rauchen als Risikofaktor in ihrer Anamnese an.

Hyperlipidämie als Risikofaktor mit einer Häufigkeit von 44 % stellte Grau et al. in engen Kontext zum Schlaganfall [Grau J, Stroke 2001]. Auch Leoo et al. fanden Hyperlipidämie mit 59% als zweithäufigsten Risikofaktor für die zerebrale Mikroangiopathie [Leoo T, Cerebrovasc Dis 2008].
In der vorliegenden Studie bestätigen sich diese Ergebnisse, auch hier fanden wir den Risikofaktor Hyperlipidämie mit einer Häufigkeit von 67% als zweithäufigsten Risikofaktor vertreten. Den Zusammenhang dieses Risikofaktors zur zerebralen Mikroangiopathie werden wir in seiner Bedeutung an anderer Stelle weiter diskutieren.

In dieser Studienkohorte spiegelt sich in den bisher genannten Risikofaktoren das klassische zerebrovaskuläre Risikoprofil anderer Studien wieder.
Bei der Auswertung weiterer klinischer Parameter konnten wir jedoch Unterschiede in den Ergebnissen zwischen der Anzahl lakunarer Läsionen und dem Schweregrad der Leukoaraiose feststellen.
Aufgrund der kleinen Studienpopulation wurden diese jedoch teilweise erst nach Dichotomisierung der Schweregrade der Gruppen deutlich.

Ikram et al. konnten in ihrer Studie eine Verbindung zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und dem Vorhandensein von lakunaren Infarkten und Leukoaraiose im MRT feststellen. Innerhalb der Rotterdam Studie wurden 484 Personen im Alter von 60-90 Jahren untersucht. Bei Patienten mit einer niedrigen glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurden vermehrt Leukoaraiose und öfter lakunare Infarkte im cMRT diagnostiziert. Ikram et al. vermuten hier eine gemeinsam zugrundeliegende Mikroangiopathie und gaben Anregung, die GFR als leicht messbarer Indikator zur Risikoeinschätzung zerebraler Mikroangiopathie zu verwenden [Ikram MA, Stroke 2008]. In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leukoariose, der Anzahl lakunarer Läsionen und einer eingeschränkten Nierenfunktion gesehen werden.
Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergebnisse darauf zurückzuführen, dass wir in unserer Studie Proteinurie und Serum-Kreatinin als Marker für eine eingeschränke Nierenfunktion anstatt der glomerulären Filtrationsrate verwendeten. Eventuell ist diese Methode in ihrer Aussagefähigkeit eingeschränkt.

6.1. Risikoprofil Leukoaraiose

Leukoaraiose zeigte insbesondere Korrelationen zum Alter und Retinopathie, jedoch ohne Signifikanz. Zwischen Leukoaraiose und den kognitiven Scores SISCO, MMSE und ME sowie zwischen Leukoaraiose und Hyperlipidämie konnten signifikante Zusammenhänge berechnet werden.

6.1.1. Leukoaraiose und Alter

Die Verbindung von Leukoaraiose zum Alter ist hinreichend von großen Population-basierten Studien bekannt [Pantoni L, Stroke 1995; Longstreth WT, Stroke 1996]. Pantoni et al. bewerteten mehr als 160 Publikationen zum Thema Leukoaraiose und stellten bei ca. 41 Studien eine zunehmende Häufigkeit und Schweregrad der in cCT und cMRT darstellbaren Leukoaraiose mit dem Alter fest. Auch Longstreth et al. konnten in der Cardiovascular Health Study eine signifikante Verbindung zwischen Leukoaraiose und dem Alter aufzeigen. Bei über 3000 Probanden wurde im cMRT eine Leukoaraiose gefunden. Mit zunehmendem Alter konnte auch ein zunehmender Schweregrad der Leukoaraiose diagnostiziert werden [Longstreth WT, Stroke 1996]. Streiffler et al. konnten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen fortschreitender Leukoaraiose und dem Alter sehen [Streiffler JY, Stroke 2003]. Sie untersuchten das Vorkommen und das Ausmaß von Leukoaraiose zu Beginn der Studie und nach einem Follow-up von 30 Tagen, danach alle drei Monate innerhalb des ersten Jahres und alle 4 Monate in den Jahren danach. Das durchschnittliche Untersuchungsintervall bei Patienten mit sich entwickelnder Leukariose betrug 6,4 Jahre. 21 % der Patienten ohne Leukoaraiose zu Beginn der Studie entwickelten innerhalb dieser Zeit eine Leukoaraiose. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Leukoaraiose war 66,8 Jahre im Vergleich zu den Patienten, die keine Leukoaraiose entwickelt hatten, mit einem Durchschnittsalter von 62,9 Jahren und zeigte damit eine signifikante Korrelation zwischen der Entwicklung einer Leukoaraiose und dem Alter [Streiffler JY, Stroke 2003].

Auch in unserer Studie konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem zunehmenden Schweregrad der Leukoaraiose feststellen. Besonders nach Dichotomisierung sieht man deutlich einen Zusammenhang zwischen höherem Alter und höherem Schweregrad der Leukoaraiose.

6.1.2. Leukoaraiose und kognitive Funktion

Die kognitive Beeinträchtigung gemessen mittels SIDAM und MMSE zeigte sich bei unseren Patienten als beständigster Indikator insbesondere für das Ausmaß von Leukoaraiose. Sogar die Unterpunkte MMSE und ME für sich genommen waren in der Lage, Leukoaraiose anzuzeigen.

Auch in anderen Studien konnten entsprechende Beobachtungen gemacht werden.

Das Fortschreiten der zerebralen Mikroangiopathie und der Abbau kognitiver Funktion zeigen einen parallelen Verlauf [van Dijk EJ, Stroke 2008]. Van Dijk et al. untersuchten in der Rotterdam Scan Studie den Zusammenhang zwischen zerebraler Mikroangiopathie und Veränderungen in der kognitiven Funktion. Bei 668 untersuchten Personen im Alter zwischen 60 und 90 Jahren wurden zu Beginn der Studie und innerhalb von 3 Jahren erneut cMRT-Untersuchungen und neuropsychologischen Tests durchgeführt. Es zeigte sich ein paralleler Verlauf zwischen Fortschreiten periventrikulärer Leukoaraiose und zunehmender Beeinträchtigung kognitiver Funktionen [van Dijk EJ, Stroke 2008]. Zunehmende periventrikuläre Leukoaraiose zeigte zudem eine Verringerung des MMSE-Score [van Dijk EJ, Stroke 2008].

Leukoaraiose und lakunare Infarkte beeinflussen unabhängig voneinander die kognitive Funktion [van der Flier WM, Stroke 2005]. Van der Flier et al. untersuchten im Rahmen der LADIS Studie bei 633 Teilnehmern die Beteiligung von Lakunen und Leukoaraiose an der allgemeinen kognitiven Funktion bei unterschiedlicher Ausprägung der zerebralen Mikroangiopathie. Leukoaraiose und Lakunen zeigten sich unabhängig voneinander assoziiert mit einem niedrigeren MMSE-Score [van der Flier WM, Stroke 2005].

Leukoaraiose spielt zudem eine Rolle im Demenz - Prozess und beschleunigt den kognitiven Abbau bei Personen mit geringer kognitiver Beeinträchtigung [Wolf H, Int J Psychiatry 2000]. Wolf et al. untersuchten Patienten mit geringer kognitiver Beeinträchtigung ohne Anzeichen einer zerebrovaskulären Erkrankung oder einer Demenz zu Beginn der Untersuchungsreihe mittels SIDAM und cCT. Nach einer Follow-up Untersuchung wurden die Patienten erneut mit dem SIDAM-Test untersucht. 29,6% der Patienten hatten eine Demenz entwickelt und erfüllten die ICD-10 Kriterien einer Alzheimer Demenz, bei 87,5% dieser Patienten wurde bereits zu Beginn der Untersuchungsreihe Leukoaraiose im cCt nachgewiesen, während die 70,4% ohne Demenz nur zu 31,6% Leukoaraiose im cCt hatten. Wolf et al. propagieren sogar, Leukoaraiose als einen Prädiktor für Demenz zu verwenden. In Übereinstimmung dazu

fanden auch andere auf cMRT-basierende Studien eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß von Leukoaraiose und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei 96% der Patienten mit vaskulärer Demenz und 89% der Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ zeigten sich im cMRT Anzeichen einer Leukoaraiose [Barber R, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999]. Barber et al. untersuchten Patienten mit Alzheimer Demenz, vaskulärer Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen und verglichen das Ausmaß der Leukoaraiose mit einer Kontrollgruppe. Leukoaraiose zeigte sich bei den Demenz-Gruppen ausgeprägter als in der Kontrollgruppe [Barber R, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999].

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse und unserer Ergebnisse stellen sich nun die Fragen: Kann man frühzeitig, kostengünstig und zeitsparend den Schweregrad einer Leukoaraiose mittels SIDAM und MMSE diagnostizieren? Hätte man damit nicht ein geeignetes Screening-Instrument, ohne aufwendige und kostenintensive MRT-Untersuchung, die Anfänge einer zerebralen Mikroangiopathie fest zu stellen und rechtzeitig Präventionsmaßnahmen greifen zu lassen? Der SIDAM-Test ist ja dazu geeignet, fehlende kognitive Beeinträchtigung von leichter kognitiver Beeinträchtigung und einer Demenz abzugrenzen. Zudem kann der kognitive Testanteil isoliert durchgeführt und ausgewertet werden [Zaudig M, SIDAM-Handbuch 1996]. Da ja auch der ME in der vorliegenden Studie für sich genommen dazu in der Lage war, Leukoaraiose anzuzeigen, besteht die Möglichkeit das Screening zu verkürzen und nur die 13 Fragen des Gedächtnisteils des SIDAM-Tests zu verwenden. Bei Auffälligkeiten könnte der vollständige Test durchgeführt werden und eine weitere Diagnostik erfolgen.
Da unsere Studienpopulation mit 64 Patienten relativ klein ist, sollte dieser Ansatz jedoch in größer angelegten Studien überprüft werden.

6.1.3. Leukoaraiose und retinale Veränderungen

Retinale und zerebrale Arteriolen teilen die gleiche Anatomie, Physiologie und Embryologie [Wong TY, Surv ophtalmol 2001]. Auch Goto et al. vermuteten eine ähnliche Histopathologie der retinalen und zerebralen Arteriolen. Sie untersuchten 22 Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen unter histologischen Gesichtspunkten und konnten ein signifikantes Verhältnis zwischen den Veränderungen der intrazerebralen und der retinalen Arterien feststellen [Goto I, Stroke 1975]. Veränderungen der retinalen Gefäße spiegeln möglicherweise auch Veränderungen der intrazerebralen Gefäße wieder [Goto I, Stroke 1975].

Das Risiko für einen Schlaganfall ist erhöht, wenn Leukoaraiose und retinale mikrovaskuläre Veränderungen gleichzeitig auftreten [Wong TY, JAMA 2002]. Innerhalb der ARIC (Artherosclerosis Risk in Communities)-Studie wurden 1684 Probanden zwischen 51 und 72 Jahren mittels zerebralem MRT und retinaler Photographie untersucht. 11% hatten eine Leukoaraiose und 9,1% eine Retinopathie. Probanden mit Retinopathie hatten 2,1-4,0 mal häufiger Leukoaraiose, Probanden mit Leukoaraiose entwickelten 3,4 mal häufiger einen Schlaganfall in den darauffolgenden 5 Jahren und Probanden mit Leukoaraiose und Retinopathie waren 18,1 mal häufiger von einem Schlaganfall betroffen als solche ohne Leukoaraiose oder Retinopathie. Patienten mit Leukoaraiose haben also häufiger retinale mikrovaskuläre Gefäßveränderungen und ein höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden als ohne Leukoaraiose [Wong TY, JAMA 2002]. Dies bestätigen auch die Ergebnisse unserer Studie, denn der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Retinopathie steigt monoton mit zunehmendem Schweregrad der Leukoaraiose an. Ebenso nimmt der prozentuale Anteil der Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall, diagnostiziert in der Bildgebung, mit zunehmendem Ausmaß der Leukoaraiose zu.

Die Darstellung der retinalen Gefäßversorgung bietet sich als nicht-invasive Untersuchungsmethode an, frühzeitig zerebrale Mikroangiopathie zu erkennen, bevor sie klinisch und radiologisch manifest wird [Cheung N, Brain 2010]. Cheung et al. untersuchten innerhalb der ARIC Studie 810 Personen ohne klinischen Schlaganfall oder Anzeichen eines Infarkts im Ausgangs-cMRT. Zu Beginn der Studie und bei einer Folgeuntersuchung nach durchschnittlich 10,5 Jahren wurden eine cMRT-Untersuchung und eine Untersuchung des Augenhintergrundes durchgeführt. 20,2% der Probanden entwickelten innerhalb diese Zeitraumes einen zerebralen Infarkt,

16,2% entwickelten einen lakunaren Infarkt, 24,2 % eine Leukoaraiose und bei 6,1 % konnte ein Fortschreiten der Leukoaraiose festgestellt werden [Cheung N, Brain 2010]. Zeichen einer Retinopathie zeigten sich unabhängig von zerebrovaskulären Risikofaktoren assoziiert mit einem 3 fach erhöhtem Risiko, einen lakunaren Schlaganfall zu erleiden und mit einem 2 fach höherem Risiko für die Inzidenz oder das Fortschreiten der Leukoaraiose [Cheung N, Brain 2010]. Der Nachweis von retinalen mikrovaskulären Veränderungen kann so über eine Zeitspanne von 10 Jahren das Risiko einer zerebralen Mikroangiopathie vorhersagen [Cheung N, Brain 2010].

So frühzeitig durch eine einfach durchzuführende und im Vergleich zum MRT kostengünstige Untersuchung auf zerebrale Mikroangiopathie schließen zu können, ist ein interessanter Aspekt. Dies könnte zu einem frühzeitigeren Einsatz von Präventions- und Therapiemaßnahmen führen und dadurch möglicherweise die Entwicklung der zerebralen Mikroangiopathie hemmen oder aufhalten. Dies sollte in weiterführenden Studien überprüft werden.

6.1.4. Leukoaraiose und Hyperlipidämie

In der vorliegenden Studie hatten 67% der Patienten eine Hyperlipidämie. Damit rangiert eine Hyperlipidämie auf Platz zwei der Risikofaktoren für zerebrale Mikroangiopathie. Leoo et al. konnten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse beobachten. Sie untersuchten 889 Patienten mit rezidivierendem Schlaganfall, begutachteten vaskuläre Risikofaktoren im Hinblick auf den entsprechenden Subtyp des Schlaganfalles und erfassten die aktuelle medikamentöse Therapie zur Sekundärprävention. 59% der Patienten mit Schlaganfall, verursacht durch zerebrale Mikroangiopathie, hatten eine Hyperlipidämie, 44% bereits mit lipidsenkender Medikation [Leoo T, Cerebrovasc Dis 2008]. Nach Dichotomisierung der Gruppen in der vorliegenden Studie macht der Fisher's exact-Test deutlich, dass eine Hyperlipidämie das Risiko von mäßiger und schwerer Leukoaraiose signifikant reduziert. Hyperlipidämie ist somit als negativer Indikator für Leukoaraiose zu werten.

Auch in anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen einem geringeren Schweregrad der Leukoariose und einer Hyperlipidämie gefunden werden. Einige Autoren diskutieren sogar eine protektive Rolle von Hyperlipidämie gegen zerebrale Mikroangiopathie [Jiminez-Conde J, Stroke 2010]. Jiminez-Conde et al. analysierten bei zwei unabhängigen Kohortenstudien mit 631 und 504 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall die zerebrovaskulären Risikofaktoren im Hinblick auf den Schweregrad der Leukoaraiose im cMRT. Patienten mit Hyperlipidämie hatten einen geringeren Schweregrad von Leukoaraiose. Auch in der vorliegenden Studie konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden, denn immerhin nur 56% der Patienten mit mäßiger oder schwerer Leukoaraiose, im Gegensatz zu 74% der Patienten mit keiner oder geringer Leukoaraiose hatten eine Hyperlipidämie.

Da 97 % der Patienten in dieser Kohortenstudie mit bekannter Hyperlipidämie bereits Lipidsenker verwendeten, müssen auch pharmakologische Effekte in Betracht gezogen werden. In einigen großen Studien werden pleiotropische Effekte von „Statinen“ neben der Cholesterin senkenden Wirksamkeit diskutiert. Takemato et al. berichten in ihrem Review von Beteiligung medikamentöser Lipidsenker an der Wiederherstellung endothelialer Funktion, Verbesserung der Stabilität atherosklerotischer Plaques, Senkung von oxidativem Stress und vaskulärer Entzündung über biochemische Prozesse [Takemoto M, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001]. Die signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen diese Bedeutung und weisen auf

Therapiemöglichkeiten hin, die in der Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Mikroangiopathie noch weiter intensiviert werden könnten.

6.2. Risikoprofil lakunarer Infarkte

Im Hinblick auf die Anzahl der Lakunen konnten funktionelles Outcome, gemessen anhand des NIHSS, vorhergehende Schlaganfall-Ereignisse und Migräne vermehrt bei Patienten mit einer größeren Anzahl lakunarer Läsionen gefunden werden. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht gefunden werden.

Der Prozentanteil der Patienten, die bereits einen Schlaganfall hatten und bei denen, die eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) des Herzen zeigten, veränderte sich monoton zunehmend mit ansteigender Anzahl der lakunaren Läsionen. Hier muss jedoch bemerkt werden, dass kein Patient mit LVH und nur ein Patient mit vorhergegangenem Schlaganfall in der Kategorie „keine Lakune“ und „eine Lakune“ zugegen war. In Hinblick auf unsere sehr kleine Studiengröße sollten wir daher diese Ergebnisse sehr vorsichtig interpretieren.

Für die NIHSS ließen sich deutliche Unterschiede in den Durchschnittswerten innerhalb der vier Kategorien der Anzahl der Lakunen, jedoch ohne monotone Beziehung zeigen. Bezüglich emotionaler Inkontinenz fand sich eine sehr niedrige Prävalenz in dieser Studie. Eine Aussage bezüglich einer Assoziation zur Anzahl der Lakunen kann somit nicht getroffen werden. Diese Ergebnisse sollten im Folgenden im Kontext anderer Studien bewertet werden.

6.2.1. Lakunen und funktionelles Outcome

Patienten mit einer größeren Anzahl lakunarer Läsionen waren in dieser Studie klinisch stärker betroffen. Bildgebende und auf Autopsie beruhende Studien zeigen, dass sich klinische Syndrome und Risikoprofile von Patienten mit Lakunen darin unterscheiden, dass ein Patient eine oder mehrere lakunare Läsionen aufweist. Boiten et al. untersuchten die Hypothese, ob Patienten mit einem oder mehreren asymptomatischen lakunaren Infarkten und solche mit nur einem symptomatischen lakunaren Infarkt zwei klinisch unterschiedliche Infarktentitäten darstellen. In ihrer prospektiven Studie untersuchten sie 100 Patienten mit symptomatischem lakunarem Infarkt. 21 % der Patienten hatten zusätzlich einen oder mehrere asymptomatische lakunare Infarkte im cCT, in dieser Gruppe war Leukoaraiose (71%) und Hypertension (71%) signifikant häufiger vertreten. 79 % der Patienten hatten nur symptomatische lakunare Infarkte, hier zeigten sich bestehende Leukoaraiose (19%) und Hypertension (43%) ohne signifikante Häufung. Diese beiden klinisch unterschiedlichen lakunaren Infarktentitäten spiegeln zwei unterschiedliche Ursachen der mikroangiopatischen Obstruktion wieder, zum einen Patienten mit einzelner symptomatischer Lakune ohne Leukoaraiose mit den üblichen vaskulären Risikofaktoren, verursacht durch eine mikroatheromatöse Erkrankung, und zum anderen Patienten mit multiplen Lakunen, Leukoaraiose und erhöhter Frequenz von Hypertonie mit zugrundeliegender Lipohyalinose [Boiten J, Stroke 1993]. Die Ergebnisse unserer vorliegenden Studie unterstreichen, dass multiple lakunare Läsionen ein negativer prognostischer Marker für funktionelles Outcome sind. Auch de Jong et al. kamen in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Sie teilten 333 Patienten mit erstem lakunaren Infarkt in zwei Gruppen: Patienten mit ≥ 1 asymptomatischen lakunaren Läsionen (LACI+) und Patienten ohne solche Läsionen (LACI-) und untersuchten Unterschiede in der Prognose der beiden Arten zerebraler Mikroangiopathie, um die Hypothese der 2 lakunaren Schlaganfallentitäten zu untermauern. Die Prognose für die Mortalität, Re-Infarkt und allgemeinem funktionellen Outcome ist bei Patienten mit multiplen lakunaren Läsionen ungünstiger als bei Patienten mit singulärer lakunarer Läsion [de Jong G, Stroke 2002]. Arauz et al. untersuchten 175 Patienten im Alter von 35-89 Jahren mit erstem symptomatischem lakunarem Infarkt und konnten ähnliche Beobachtungen anstellen. Sie analysierten Unterschiede der vaskulären Risikofaktoren, der Prognose und des schlechteren funktionellen Outcomes im Hinblick auf Präsenz von singulärem

lakunaren Infarkt (LI) oder multiplen lakunaren Infarkten. 22 % der Patienten hatten im cMRT nur eine singuläre lakunare Läsion, während bei 78% multiple lakunare Infarkte diagnostiziert werden konnten. Leukoaraiose wurde bei 62% gefunden. Als Hauptrisikofaktoren wurden Hypertonie (71,4%), Diabetes mellitus (41,1%), Hyperlipidämie (42,3%), Herzerkrankung (28,5%), Rauchen (46,9%) und schwerer Alkoholkonsum (33,1%) erfasst. Im Hinblick auf die Risikofaktoren Alter, Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen und schwerer Alkoholkonsum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelner und multiplen LI. Diabetes mellitus (46% vs. 26%) und Leukoaraiose (69% vs. 39%) waren häufiger bei Patienten mit multiplen LI als mit einzelner Lakune zu finden. Im Hinblick auf das funktionelle Outcome wurden die Patienten nach einer durchschnittliche Zeit von 12 Monaten erneut untersucht. 95% der Patienten mit einzelnem LI und 77% der Patienten mit multiplen LI hatten einen Rankin Skala Wert von ≤ 2. Eine Re-Infarkt erlitten 20,6%, 7% der Patienten mit einzelnem LI und 24% der Patienten mit multiplen LI. Multiple lakunare Infarkte können ein wichtiger prognostischer Indikator für die funktionelle Wiederherstellung aber auch für das erneute Auftreten eines Infarktes sein, so schlussfolgerten Arauz et al. aus ihren Studienergebnissen [Arauz A, Stroke 2003].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen somit die Präsenz multipler lakunarer Läsionen als prognostisch ungünstigen Marker für das funktionelle Outcome der Patienten.

6.2.2. Lakunen und Migräne

Die Prävalenz von Migräne war in der vorliegenden Studie bei Patienten mit größerer lakunarer Läsionslast erhöht. Auch Kruit et al. konnten in ihrer Studie eine Assoziation von Migräne mit dem Vorhandensein mikroangiopathischer Hirnläsionen feststellen. Sie erfassten in ihrer Fall-Kontroll-Studie randomisiert 435 Personen, 161 Patienten mit Migräne mit Aura, 134 Patienten mit Migräne ohne Aura und 140 Personen für die Kontrollgruppe. Mit zunehmender Attackenfrequenz der Migräne, zeigte sich ein ansteigendes Risiko für mikroangiopathische Hirnläsionen [Kruit MC, JAMA 2004]. Migräne konnte auch in anderen Studien mit einem zunehmenden Risiko für ischämischen Schlaganfall assoziiert werden. Spector et al. untersuchten in ihrer Meta-Analyse 21 Studien (13 Fall-Kontroll-Studien und 8 Kohortenstudien) im Hinblick auf eine Assoziation zwischen Migräne und ischämischem Schlaganfall. Migräne war unabhängig assoziiert mit einem 2 fach erhöhtem Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Bei Migräne mit Aura wurde ein größeres Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, gefunden als bei Migräne ohne Aura, jedoch ohne signifikanten Unterschied. In Studien bei Frauen zeigte sich eine enge Beziehung zwischen Migräne und Schlaganfall [Spector JT, Am J Med 2010]. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die eine höhere Prävalenz von Migräne unter Patienten mit einer größeren lakunären Läsionslast zeigte.

Migräne und Schlaganfall sind zudem führende klinische Merkmale in einigen monogenetischen mikroangiopathischen Erkrankungen, wie CADASIL (Cerebrale Autosomale Dominante Arteriopathie mit Subcorticalen Infarkten und Leukoencephalopathie) oder HERNS (Hereditäre Endotheliopathie mit Retinopathie, Nephropathie und Schlaganfall) [Dichgans M, Ann Neurol 1998; Seifried C, Nervenarzt 2005]. Dichgans et al. untersuchten 102 an CADASIL erkrankte Patienten, um das phänotypische Spektrum dieser Erkrankung zu beschreiben. Wiederholte Schlaganfälle fanden sich in 71% der Fälle und 38% der Patienten hatten eine Migräne, wobei 87% dieser Fälle als Migräne mit Aura klassifiziert wurden [Dichgans M, Ann Neurol 1998]. Die Ätiologie mikroangiopathischer Hirnläsionen bei Migräne ist unbekannt [Kruit MC, JAMA 2004]. Möglicherweise ist die gemeinsame Grundlage zerebraler Mikroangiopathie und Migräne in einer rezidivierenden geringen Gefäßperfusion zu sehen. Kortikale Depolarisierungen (CSD-cortical spreading depression) werden als pathophysiologisches Korrelat der Migräne angenommen [Moskowitz MA, Headache

2007]. Zerebrale Mikroangiopathie verursacht möglicherweise rezidivierend kleine Durchblutungsdefizite, welche demzufolge Depolarisierungen und Migräne auslösen [Dreier JP, Brain 2002]. Dreier et al. untersuchten am Tiermodell die Wirkung des vasokonstriktorischen und neuromodulatorischen Faktor Endothelin-1 und die Auslösung kortikaler Streudepolarisierungen, als pathophysiologisches Korrelat der Migräne.

7. Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache erworbener Behinderung im Erwachsenenalter. Die Zahl der Patienten, die von einem Schlaganfall akut getroffen werden oder an den chronischen Folgen leiden, wird in den nächsten Jahren aufgrund der veränderten Altersstruktur kontinuierlich ansteigen. Gleichermaßen werden auch die Kosten dieser Patientengruppe in Deutschland steigen. Die Schlaganfallprävention sollte daher als ein wichtiges gesundheitspolitisches Ziel formuliert werden.

Der Schlaganfall wird entweder durch eine intrazerebrale Blutung (hämorrhagischer Schlaganfall) oder eine Minderdurchblutung bestimmter Hirnareale (ischämischer Schlaganfall) verursacht. Zerebrale Mikroangiopathie verursacht 25% aller ischämischen Schlaganfälle und ist mit 34% die häufigste Ursache eines rezidivierender ischämischer Schlaganfälle.

Zerebrale Mikroangiopathie repräsentiert eine komplexe Erkrankung, deren Pathogenese beeinflusst wird durch eine Vielzahl, möglicherweise interagierender, Faktoren. Eine Reihe von Einzelfaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie konnten bisher als Risikofaktoren einer zerebralen Mikroangiopathie identifiziert werden.

In der vorliegenden Studie wurden 64 Patienten mit symptomatischer zerebraler Mikroangiopathie untersucht. Über 30 klinische und paraklinische Daten wurden erfasst und mit dem bildmorphologischen Schweregrad der zerebralen Mikroangiopathie korreliert. Dabei unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass Leukoaraiose und lakunare Läsionen unterschiedliche Entitäten der symptomatischen zerebralen Mikroangiopathie darstellen.

Unterschiedliche klinische und paraklinische Parameter stechen im Risikoprofil von Leukoaraiose und lakunaren Läsionen hervor. Zwischen Leukoaraiose und den kognitiven Scores SISCO, MMSE und ME sowie zwischen Leukoaraiose und Hyperlipidämie konnten signifikante Zusammenhänge berechnet werden. Sogar die Unterpunkte MMSE und ME für sich genommen waren in der Lage, Leukoaraiose anzuzeigen. Hyperlipidämie reduziert signifikant das Risiko von mäßiger und schwerer Leukoaraiose. Hyperlipidämie kann somit als negativer Indikator für Leukoaraiose gewertet werden, einige Autoren diskutieren sogar eine protektive Rolle von Hyperlipidämie gegen zerebrale Mikroangiopathie. Zusätzlich zeigte Leukoaraiose Korrelationen zum Alter und zu Retinopathie, jedoch ohne Signifikanz. Der prozentuale

Anteil der Patienten mit einer Retinopathie steigt monoton mit zunehmendem Schweregrad der Leukoaraiose an. Auch andere Autoren sehen aufgrund ähnlicher Histopathologie der retinalen und zerebralen Arteriolen in der Darstellung der retinalen Gefäße, als nicht-invasive Untersuchung, eine geeignete Methode, frühzeitig zerebrale Mikroangiopathie zu erkennen, bevor sie klinisch und radiologisch manifest wird.

Im Hinblick auf die Anzahl von Lakunen konnten klinische Defizite, gemessen anhand der NIHSS, vorhergehende Schlaganfall-Ereignisse und Migräne vermehrt bei Patienten mit einer größeren Anzahl lakunarer Läsionen gefunden werden. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht gefunden werden.

Der begrenzende Faktor der vorliegenden Studie liegt im Wesentlichen in der begrenzten Zahl der eingeschlossenen Patienten. Dies war vor allem bedingt durch den außerordentlichen Aufwand, eine Vielzahl klinischer und paraklinischer Faktoren einheitlich bei allen Patienten zu erfassen und zu untersuchen.

Die Ergebnisse weisen insbesondere auf die Wichtigkeit hin, frühzeitig die Diagnose einer zerebralen Mikroangiopathie zu stellen und somit gezielt für die jeweilige Mikroangiopathie-Entität geeignete Präventionsmaßnahmen zu ergreifen.

Diesbezüglich wurden Möglichkeiten einer frühzeitigeren Diagnostik vorgeschlagen.

Größer angelegte Studien könnten helfen, die Ergebnisse und Schlussfolgerungen zu erhärten.

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

9. Publikationsliste

Clinical characterization of symptomatic microangiopathic brain lesions.
Stefanie Leistner, Hans-Christian Koennecke, Jens P. Dreier, Anne-Katrin Strempel, Markus Kathke, Alexandrina Nikolova, Peter Heuschmann, Uwe Malzahn, Heinrich J. Audebert and Bruno-Marcel Mackert. Front Neur 2011, doi :10.3389/fneur.2011.00061

10. Literaturverzeichnis

Arauz A, Murillo L, Cantu C et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. Stroke 2003;34:2453-2458.

Arboix A, Bell Y, García-Eroles L et al. Clinical study of 35 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:231-234.

Arboix A, Marti-Vilalta JL, Garcia JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. Stroke 1990;21:842-847.

Bamford J, Sandercock P, Jones L et al. The Natural History of Lacunar Infarction : The Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke 1987;18:545-551.

Barber R, Scheltens P, Gholkar A et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:66-72.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An Inventory for measuring Depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-71.

Blennow K, Wallin A, Uhlemann C et al. White matter lesions on CT in Alzheimer patients: relation to clinical symptomatology and vascular factors. Acta Neurol Scand 1991;83:187-193.

Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988;19:1083-1092.

Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two Clinically Distinct Lacunar Infarct Entities? A Hypothesis. Stroke 1993;24:652-656.

Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. Neurology 1994; 44:1246-1252.

Brott T, Adams HP, Jr, Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989;20:864-870.

Cheung N, Mosley T, Islam A et al. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct : a prospective study. Brain 2010:133;1987-1993.

Dahlöf B, Devereux B.D., Julius S et al. For the LIFE Study Group, Hypertension 1998; 32:989-997.

De Jong G, Kessels F and Lodder J. Two Types of Lacunar Infarcts. Further Arguments From a Study on Prognosis. Stroke 2002;33:2072-2076.

De Leeuw FE, de Groot JC, Acten E et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:9-14.

Dichgans M, Mayer M, Uttner I et al. The Phenotypic Spectrum of CADASIL: Clinical Findings in 102 Cases. Ann Neurol 1998;44:731-739.

Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G et al. Endothelin-1 potently induces Leão's cortical spreading depression *in vivo* in the rat. A model for an endothelial trigger of migraneous aura? Brain 2002;125:102-112.

Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia : a Delphi consensus study. Lancet 2005;366:2112-2117.

Fisher CM, Curry HB. Pure Motor Hemiplegia of Vascular Origin. Arch Neurol. 1965;13:30-44.

Fisher CM. Pure senory stroke involving face, arm, and leg. Neurology 1965;15:76-80.

Fisher CM, Monroe C. Homolateral ataxia and crural paresis: A vascular syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1965;28:48-55.

Fisher CM. A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome. Neurology 1967;17(6):614-617.

Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuropahtol 1968;12:1-15.

Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review. Neurology 1982;32:871-876.

Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M et al. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. Dtsch Arztebl 2008;105(26):467-73.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12: 189-198.

Gentil A, Béjot Y, Lorgis L et al. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Sep;80(9):1006-1011.

Goto I, Kimoto K, Katsuki S, Mimatsu T and Ikui H. Pathological Studies on the Intracerebral and Retinal Arteriea in Cerebrovascular and Noncerebraovascular Disease. Stroke 1975;6:263-269.

Grau JA, Weimar C, Buggle F et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data bank. Stroke 2001;32:2559-2566.

Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-Araiosis. Arch Neurol 1987;44:21-33.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. 1. Migraine. Cephalalgia 1988; 8(suppl 7): 19–28.

Heuschmann PU, Busse O, Wagner M et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Akt Neurol 2010;37:333-340.

Hubbard LD, Brothers RJ, King WN et al. Methods for Evaluation of Retinal Microvascular Abnormalities Associated with Hypertension/Sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Opthalmology 1999;106:2269-2280.

Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A et al. Kidney Function Is Related to Cerebral Small Vessel Disease. Stroke 2008;39:55-61.

Jackson CA, Hutchinson A, Dennis MS et al. Differing Risk Factor Profiles of Ischemic Stroke Subtypes. Evidence for a Distinct Lacunar Arteriopathy? Stroke 2010;41:624-629.

Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. Brain 2005;128:2507-2517.

Jimenez-Conde J, Biffi A, Rahman R et al. Hyperlipidemia and Reduced White Matter Hyperintensity Volume in Patients With Ischemic Stroke. Stroke 2010;41:437-442.

Kaul S, Venketswamy P, Meena AK et al. Frequency, clinical features and risk factors of lacunar infarction (data from a stroke registry in South India). Neurol India 2000; 48:116-119.

Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ et al. Indices of relative weight and adiposity. J Chronic Dis 1972;25:329-343.

Khan U, Porteous L, Hassan A , Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:702-706.

Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence. Correlation with lesion location. Neurology 2000;54:1805-1810.

Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D et al. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry. The Erlangen Stroke Project. Stroke 2006;37:1179-1183.

Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O et al. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to Toast Criteria. Stroke 2001; 32:2735-2740.

Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM et al. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. JAMA 2004;291:427-434.

Kuller LH, Longstreth WT, Arnold AM et al. White Matter Hyperintensity on Cranial Magnetic Resonance Imaging. A Predictor of Stroke. Stroke 2004;35:1821-1825.

Kunitz SC, Gross CR, Heyman A et al. The Pilot Stroke Data Bank: Definition, Design, and Data. Stroke 1984;15:740-746.

Lee SC, Park SJ, Ki HK et al. Prevalence and Risk Factors of Silent Cerebral Infarction in Apparently Normal Adults. Hypertension 2000;36:73-77.

Leoo T, Lindgren A, Petersson J et al. Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke. Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. Cerebrovasc Dis 2008;25:254-260.

Liao D, Cooper L, Cai J et al.Presence and Severity of Cerebral White Matter Lesions and Hypertension, Its Treatment, and Its Control. The ARIC Study. Stroke 1996;27:2262-2270.

Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical Correlates of White Matter Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging of 3301 Elderly People. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996;27:1274-1282.

Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. Maryland State Med J 1965;14: 61–5.

Markus HS, Lythgoe DJ, Ostegaard L et al. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:48-53.

Mast H, Koennecke HC, Hartmann A et al. Assoziation von Hypertonie und Diabetes mellitus mit mikroangiopathischen Hirninfarktmustern. Nervenarzt (1997) 68: 129-134

Miyao S, Takano A, Teramoto J et al. Leukoaraiosis in Relation to Prognosis for Patients with Lacunar Infarction. Stroke 1992;23:1434-1438.

Mohr JP, Caplan LR, Melski JW et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. Neurology 1978;28:754-762.

Mohr JP, Kase CS, Meckler RJ and Fisher CM. Sensorimotor stroke due to thalamocapsular ischemia. Arch Neurol 1977;34:739-741.

Moskowitz MA. Pathophysiology of Headache - Past and Present. Headache 2007;47(suppl 1):S58-S63.

Pantoni L, Garcia JH. The Significance of Cerebral White Matter Abnormalities 100 Years After Binswanger’s Report. A Review. Stroke 1995;26:1293-1301.

Pantoni L, Simoni M, Pracucci G et al. Visual Rating Scale for Age-Related White Matter Changes (Leukoaraiosis). Can the Heterogeneity Be Reduced? Stroke 2002;33:2827-2833.

Petty GW, Brown RD, Whisnant JP et al.. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors. Stroke 1999;30:2513-2516.

Ringelstein EB, Kuhlenbäumer G. Zerebrale Mikroangiopathien. Klin Neuroradiol 2003;14:64-76.

Ringelstein EB, Weiller C. Hirninfarktmuster im Computertomogramm. Pathophysiologische Konzepte, Validierung und klinische Relevanz. Nervenarzt 1990;61:462-471.

Schneider K, Heise M, Heuschmann P, Berger K. Lebens- und Versorgungssituation von Schlaganfallpatienten. Nervenheilkunde 2009;28:114-118.

Seifried C, Sitzer M, Jen J et al. HERNS. Eine seltene Multisystemerkrankung mit zerebraler Mikroangiopathie. Nervenarzt 2005;76:1191-1195.

Simons PCG, Algra Ale, Bots ML et al. Common Carotid Intima-Media-Thickness and Arterial Stiffness. Indicators of Cardiovascular Risk in High-Risk Patients. The SMART-Study (Second Manifestations of ARTerial disease). Circulation 1999;100:951-957.

Spector JT, Khan SR, Jones MR et al. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta-analysis. Am J Med 2010;123:612-624.

Staaf G, Lindgren A and Norrving B. Pure Motor Stroke From Presumed Lacunar Infarct: Long-Term Prognosis for Survival and Risk of Recurrent Stroke. Stroke 2001;32:2592-2596.

Streiffler JY, Eliasziw M, Benavente OR et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease. Stroke 2003;34:1913-1916.

Takemoto M and Liao JK. Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1712-1719.

Tuszynski MH, Petito CK and Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. Stroke 1989;20:990-999.

Van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F et al. Small Vessel Disease and General Cognitive Function in Nondisabled Elderly. The LADIS Study. Stroke 2005;36:2116-2120.

Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA et al. Progression of Cerebral Vessel Disease in Relation to Risk Factors and Cognitive Consequences. Rotterdam Scan Study. Stroke 2008;39:2712-2719.

Van Swieten JC, Koudstaal, Visser MC et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988;19:604-607.

Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ et al. Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions Increase Stroke risk in the General Population. The Rotterdam Scan Study. Stroke 2003;34:1126-1129.

Wolf H, Ecke GM, Bettin S et al. Do White Matter Changes Contribute To The Subsequent Development Of Dementia In Patients With Mild Cognitive Impairment? A Longitudinal Study. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:803-812.

Wong TY. Is retinal photography useful in the measurement of stroke risk? Lancet Neurol 2004;3:179-183.

Wong TY, Klein R, Klein BEK et al. Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension, Cardiovascular Disease, and Mortality. Surv ophtalmol 2001;46(1):59-80.

Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Cerebral White Matter Lesions, Retinopathy, and Clinical Stroke. JAMA 2002;288:67-74.

Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of “mild cognitive impairment” and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. Int Psychogeriatr 1992;2:203-219.

Zaudig M, Hiller W. SIDAM-Handbuch. Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R und ICD-10. Verlag Hans Huber, Bern, Nachdruck 2000 der ersten Ausgabe 1996.

11. Erklärung

Ich, Anne-Katrin Strempel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Korrelation klinischer und paraklinischer Parameter mit dem Schweregrad zerebraler Mikroangiopathie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum Unterschrift

12. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Priv. Doz. Dr. med. Bruno-Marcel Mackert für seine konstruktive Kritik, die wertvollen Hinweise und die schnellen Korrekturen, die maßgeblich zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Stefanie Leistner, die mich während der gesamten Zeit der Datenerhebung und Niederschrift unermüdlich betreut hat, zu jeder Zeit ansprechbar war und mich immer wieder zur Fertigstellung der Doktorarbeit ermuntert hat.

Ein großer Dank an alle Mitarbeiter der Charité am Campus Benjamin Franklin, die an den Untersuchungen der Patienten beteiligt waren oder mich bei der Datenerfassung unterstützt haben, hier sind insbesondere Herr Dr. med. M. Kathke und Frau Mierke zu nennen.

Ein herzlicher Dank geht an meine Freundinnen Isabel Herrmann, Binta Leigh und Natascha Medrow. Sie unterstützten und motivierten mich und waren eine große Hilfe beim konstruktiven Korrekturlesen.

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. med. P. Marx und meine Freundin Isabel Herrmann. Beide standen der Fertigstellung der Doktorarbeit sehr skeptisch gegenüber und waren damit ein großer Ansporn!

Meinen Eltern Dr. med. Otto Strempel und meiner Mutter Christel Strempel-Göhner danke ich für meine Wurzeln, ohne ihre Einflüsse und Prägung wäre ich nicht diesen Weg gegangen.
Meiner Mutter Christel Strempel-Göhner danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung und Anerkennung während meiner Ausbildung zur Krankenschwester, meines Studiums und meiner Tätigkeit als Ärztin.

Meinem Ehemann Thomas und meinen Kindern Quirin und Emilia danke ich zutiefst für ihre Liebe, Geduld und Unterstützung.