

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Der Einfluss zerebraler Hypoperfusion auf Gehirnstruktur und Gehirnfunktion - Neurophysiologische Untersuchungen bei Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der Arteria Carotis Interna

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Neurologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Jonathan List
aus Kassel

Eingereicht: Januar 2017

Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Dorothee Saur

2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Kaps

Aus Gründen der Lesbarkeit verwende ich in dieser Arbeit ausschließlich die männliche Form. Sie soll ausdrücklich als generisches Maskulinum verstanden werden und bezieht sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf alle Geschlechter.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN	4
1. EINLEITUNG	5
1.1 Verschlussprozesse der ACI und ihre klinische Relevanz	5
1.2 Zerebrale Vasomotorreaktivität als Maß für die zerebrale Autoregulation	6
1.3 Zerebrale Hämodynamik bei unilateralen Verschlüssen der ACI	7
1.4 Zielsetzung	9
2. EIGENE ARBEITEN	11
2.1 Beeinflusst eine eingeschränkte zerebrale Hämodynamik die zerebrale Mikrostruktur und funktionelle Netzwerke	11
2.2 Beeinflusst eine eingeschränkte zerebrale Hämodynamik die kortikale Exzitabilität und kortikale Plastizität	21
2.3 Kann die LTP-ähnliche kortikale Plastizität durch eine chirurgische Revaskularisierung wiederhergestellt werden?	30
2.4 Zerebrale Autoregulation bei akuten unilateralen Verschlüssen der ACI und therapeutische Implikationen	38
2.5 Kann die nichtinvasive Hirnstimulation die zerebrale Autoregulation bei Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI verbessern?	44
3. DISKUSSION	48
4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	54
5. REFERENZEN	55
6. DANKSAGUNG	62
ERKLÄRUNG	63

Abkürzungen

ACA	Arteria Cerebri Anterior
ACI	Arteria Carotis Interna
ACM	Arteria Cerebri Media
BA	Arteria Basilaris
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CSP	kortikale Innervationsstille (engl. cortical silent period)
CT	Computertomographie
cVMR	zerebrale Vasomotorreaktivität
DAN	dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
DMN	„Default-mode“ Netzwerk
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging)
ECST	European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group
FA	fraktionelle Anisotropie
FPN	frontoparietales Netzwerk
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure (engl. gamma amino butyric acid)
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (engl. low density lipoprotein)
LTP	Langzeitpotenzierung (engl. long term potentiation)
MFV	Mittlere Flussgeschwindigkeit (engl. mean flow velocity)
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH-SS	National Institute of Health Stroke Scale
PAS	gepaarte assoziative Stimulation (engl. paired associative stimulation)
rMT	motorische Reizschwelle (engl. resting motor threshold)
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation)
TEA	Thrombendarteriektomie
TMS	transkranielle Magnetstimulation

*Remembering all the while that I have tried very hard,
but the rhododendron tree is only half enlightened,
and ants and bees are communists
and trolley cars are bored.*

Jack Kerouac, *The Dharma Bums*

1. Einleitung

Thomas Willis skizzierte 1664 in seinem Buch *Cerebri Anatome* die Prinzipien der arteriellen Versorgung des menschlichen Gehirnes (Willis, 1664). Der nach ihm benannte *Circulus Arteriosus Willisii* beschreibt den Kreislauf der hirnversorgenden Arterien im Bereich der Hirnbasis als Funktionsprinzip der zerebralen Blutversorgung. Dieser Kreislauf hat eine besondere Bedeutung bei chronischen Verschlussprozessen der Arteria Carotis Interna (ACI) oder der Arteria Basilaris (BA), da in diesen Fällen oft eine funktionserhaltende zerebrale Blutversorgung über Kollateralkreisläufe möglich ist (vgl. z.B. Lowe, 1962; Symonds, 1955). Der *Circulus Arteriosus Willisii* ist beim Menschen sehr variabel ausgeprägt (van der Zwan *et al.*, 1993).

1.1 Verschlussprozesse der ACI und ihre klinische Relevanz

Verschlussprozesse der ACI zeigen sich in den meisten Fällen im Bereich der Carotidbifurkation bis zu 3 cm nach dem Abgang der ACI, und sind dadurch (doppler)sonographisch meist gut zu beurteilen. Die klinische Einteilung erfolgt häufig nach dem lokalen Stenosegrad gemäß den Kriterien der *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group* (ECST, s. hierzu MRC European Carotid Surgery Trial, 1991). Der lokale Stenosegrad errechnet sich aus dem minimalen Restdurchmesser im Vergleich zum lokalen unstenosierten Lumen, wie es im Ultraschallbild zu erkennen ist. Eine Stenose mit dem lokalen Stenosegrad >80% wird allgemein als hochgradig angesehen. Dopplersonographisch zeigen sich bei hochgradigen Stenosen außerdem Strömungsturbulenzen, transkranial ist oft eine Kollateralaktivierung im Sinne einer retrograd durchströmten Arteria Cerebri Anterior (ACA) zu detektieren, als indirekter Hinweis für eine hochgradige Stenose der ACI (Widder & Görtler, 2011).

Verschlussprozesse der ACI sind für ca. 15 bis 20 Prozent aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich (Petty *et al.*, 1999). Jedoch führen Stenosen oder Verschlüsse nicht notwendigerweise zu einem klinisch manifesten ischämischen Schlaganfall, und "klinisch stumme" Stenosen oder Verschlüsse können auch als Zufallsbefunde im Rahmen von doppler- und duplexsonographischen Routineuntersuchungen entdeckt werden (eigene Erfahrungen aus der Arbeit im Ultraschalllabor 02/2011 bis 10/2011). Bei Patienten mit solchen inzidentellen klinisch stummen Verschlussprozessen (ohne manifeste Schlaganfallsymptome) und ohne eindeutigen Infarktnachweis in Routine CT- oder MRT-Untersuchungen zeigen sich allerdings nicht selten kognitive Defizite (Silvestrini *et al.*, 2009), vor allem als verminderte Testergebnisse bei Wortflüssigkeitsaufgaben, sowie bei visuokonstruktiven Testaufgaben (Silvestrini *et al.*, 2009). Auch Gedächtnisdefizite sowie Defizite bei Aufmerksamkeitstests wurden beschrieben (Mathiesen *et al.*, 2004). Darüber hinaus sind Verschlussprozesse als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz im Alter zu werten (Balestrini *et al.*, 2013; Buratti *et al.*, 2015; Silvestrini *et al.*, 2009; 2011).

1.2 Zerebrale Vasomotorreaktivität als Maß für die zerebrale Autoregulation

Der Circulus Arteriosus Willisii kann mit Hilfe farbkodierter transkranieller Duplexsonographie funktionell-anatomisch dargestellt werden (Hoksbergen *et al.*, 2000a; 2000b). Die funktionelle Dopplersonographie bietet außerdem eine elegante Möglichkeit zur Einschätzung der Qualität der Kollateralversorgung im Circulus Arteriosus Willisii (Ringelstein *et al.*, 1993; 2012; Vernieri *et al.*, 2004). Mit der Bestimmung der zerebralen Vasomotorreaktivität (cVMR) hat sie eine besondere klinische Bedeutung erlangt: Durch einen vasodilatativen Reiz kommt zu einer Erweiterung der zerebralen Widerstandsgefäße, die direkt durch eine Zunahme des Blutflusses in den Hauptstammgefäßen (z.B. in der proximalen ACM) messbar ist. Als Vasodilatator kommt in der klinischen Praxis häufig CO₂ als für den Patienten risikoarme und nicht-invasive Methode zum Einsatz (Aaslid, 2006). Bei der Bestimmung der cVMR wird die Differenz der Flussgeschwindigkeiten in den zerebralen Hauptstammgefäßen in Ruhe gemessen und mit der Blutflussgeschwindigkeit unter Carbogengasinspiration (zusammengesetzt aus 5% CO₂ und 95% O₂) verglichen. Die cVMR wird dann nach folgender Formel berechnet:

$$\text{cVMR (in \%)} = 100 \times ((\text{MFV-ACM}_{\text{CO}_2} - \text{MFV-ACM}_{\text{BASELINE}}) / (\text{MFV-ACM}_{\text{BASELINE}}))$$

wobei $MFV-ACM_{CO_2}$ die mittlere Flussgeschwindigkeit in der proximalen Arteria Cerebri Media (ACM) nach ca. ein- bis zweiminütiger Carbogengasinhalaion (es wird nach Erreichen eines Steady-States gemessen, **Abbildung 1**), und $MFV-ACM_{BASELINE}$ die mittlere Flussgeschwindigkeit in der proximalen ACM unter Ruhebedingung ist (Aaslid, 2006).

Beim gesunden Probanden kommt es zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeit unter Carbogengas von ca. 20 - 70 Prozent (Ringelstein *et al.*, 1988), wobei dieser Anstieg in der Regel seitengleich ist (List *et al.*, 2014).

1.3 Zerebrale Hämodynamik bei unilateralen Verschlüssen der ACI

Zur Erhaltung des O_2 -Bedarfs des poststenotischen Hirngewebes kommt es bei Verschlussprozessen im Bereich der ACI zu einer Erweiterung der poststenotischen Widerstandsgefäße. Dadurch wird die Variabilität des Blutflusses verringert und zeigt sich in einer messbar verringerten cVMR in den proximalen Abschnitten der ACM. Aufgrund der interindividuellen Variabilität der cVMR (bei individueller Ausprägung des Circulus Arteriosus Willisii) ist bei unilateralen Verschlussprozessen der Vergleich der cVMR zur gesunden, nicht stenosierten Hemisphäre ein wichtiges Maß (**Abbildung 1b**). In Ultraschalllaboren werden sogenannte „Cut-Off“ Werte als Maß für eine erhaltene oder verringerte cVMR bestimmt. Als Cut-Off Wert für eine verminderte cVMR wurde an der Charité in Berlin eine cVMR unter 20 Prozent bestimmt, eine aufgehobene cVMR ist gekennzeichnet durch einen Flussanstieg von weniger als 10 Prozent. Patienten mit einer verringerten oder aufgehobenen cVMR haben ein erhöhtes Risiko, hämodynamische Schlaganfälle durch (intermittierende) cerebrale Hypoperfusion zu erleiden. In seltenen Fällen kann es durch Stealphänomene zu einem Flussabfall nach Carbogengasinhalaion (inverse cVMR) kommen. Patienten mit inverser cVMR sind in besonderer Weise gefährdet, Schlaganfälle zu erleiden (Widder & Görtler, 2011).

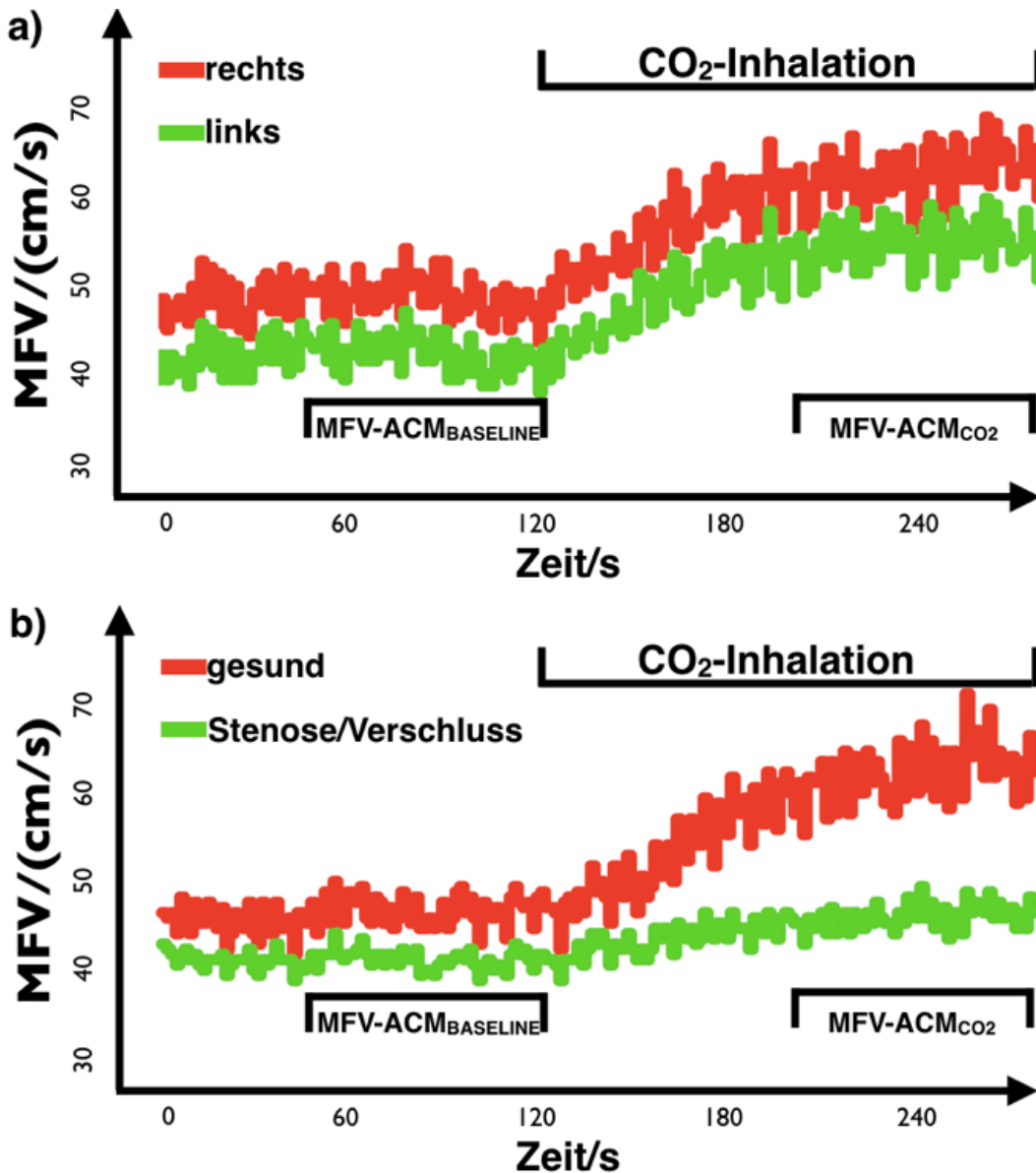


Abbildung 1: Bestimmung der cVMR mittels bilateraler simultaner Dopplersonographie. a) cVMR beim Gesunden. Es zeigt sich ein in etwa seitengleicher Anstieg der MFV unter CO₂(Carbogengas)-Inhalation. b) cVMR bei einem Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI. Auf der Seite der Stenose/des Verschlusses (grün) ist der Anstieg unter CO₂(Carbogengas)-Inhalation deutlich geringer, im Vergleich zur gesunden Seite (rot).

1.4 Zielsetzung

Neurophysiologische Korrelate kognitiver Defizite bei Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI sind bisher wenig untersucht. Es ist jedoch wichtig, die neurophysiologischen Veränderungen zu beschreiben, um aus den Ergebnissen mögliche spezifische Therapiestrategien abzuleiten. Die meisten Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI zeigen eine verringerte cVMR, und eine Assoziation von verringerter cVMR zu kognitiven Dysfunktionen bei diesen Patienten wurde beschrieben (Silvestrini *et al.*, 2009). Patientengruppen mit einseitigem Verschluss eignen sich aufgrund der Vergleichbarkeit von betroffener Hemisphäre mit gesunder Hemisphäre desselben Probanden auf besondere Weise, den Einfluss von zerebraler Hämodynamik auf die zerebrale Mikrostruktur sowie funktionelle Netzwerke und die Kortexphysiologie zu untersuchen. Auf diese Weise lassen sich Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertension, um nur einige zu nennen, kontrollieren. Ein direkter Einfluss der zerebralen Hypoperfusion auf den zu untersuchenden neurophysiologischen Marker ist somit zuverlässig zu diagnostizieren.

Die vorliegende Habilitationsschrift befasst sich mit Auswirkungen von akuten und chronischen unilateralen Verschlussprozessen der ACI auf die zerebrale Mikrostruktur und zerebrale Funktion. Bei allen eingeschlossenen Patienten liegt eine unilaterale Stenose >80% gemäß ECST-Kriterien vor, bzw. ein Verschluss der ACI. Es ist somit zum Funktionserhalt der zerebralen Perfusion von einer Kollateralaktivierung im Circulus Arteriosus Willisii auszugehen. Das Ausmaß der zerebralen Minderperfusion wurde jeweils mit der cVMR bestimmt (Ausnahme der Arbeiten 3+4).

Folgende Fragen sollen bearbeitet werden:

1. Welchen Einfluss haben unilaterale Verschlussprozesse auf die zerebrale Mikrostruktur? (**Arbeit 1**)
2. Welchen Einfluss haben unilaterale Verschlussprozesse auf funktionelle zerebrale Netzwerke? (**Arbeit 1**)
3. Welchen Einfluss haben unilaterale Verschlussprozesse auf die kortikale Exzitabilität? (**Arbeit 2**)
4. Welchen Einfluss haben unilaterale Verschlussprozesse auf die der LTP ähnliche kortikale Plastizität? (**Arbeit 2** und **Arbeit 3**)

5. Kann die verminderte der LTP ähnliche kortikale Plastizität durch eine chirurgische Revaskularisierung wiederhergestellt werden? (**Arbeit 3**)
6. Welchen Einfluss haben Blutdruckschwankungen bei akuten unilateralen Verschlüssen der ACI auf die zerebrale Perfusion? (**Arbeit 4**)
7. Kann eine nichtinvasive Hirnstimulation die zerebrale Autoregulation bei Patienten mit unilateralem Verschluss der ACI verbessern? (**Arbeit 5**)

2. Eigene Arbeiten

2.1 Beeinflusst eine eingeschränkte zerebrale Hämodynamik die zerebrale Mikrostruktur und funktionelle Netzwerke?

Avirame K*, Lesemann A*, List J*, Witte AV, Kübke JC, Schreiber SJ, Flöel A. 2015. Cerebral autoregulation and brain networks in occlusive processes of the internal carotid artery. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(2):240–247

*geteilte Erstautorschaft

<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.190>

In dieser Arbeit wurde der Einfluss der zerebralen Hämodynamik auf strukturelle und funktionelle zerebrale Netzwerke untersucht. Hierzu wurden 14 Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI sowie 11 Kontrollprobanden eingeschlossen, und mittels DTI und resting state fMRT untersucht. Die zerebrale Autoregulation wurde mittels cVMR beider Hemisphären bestimmt. Jeder Studienteilnehmer erhielt eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik zur Bestimmung von verbalen Lern- und Gedächtnisleistungen, exekutiver Funktionen sowie visuokonstruktiver Fähigkeiten. Die Patienten zeigten in der neurologischen Untersuchung keine groben neurologischen Defizite (gemessen mit der Schlaganfall Skala des National Institute of Health, Bethesda, USA (NIH-Stroke Scale, NIH-SS), (Lyden *et al.*, 1999)). In standardisierten Gedächtnistests schnitten die Patienten schlechter als die Kontrollprobanden ab, insbesondere bei Tests zu verbalen Lern- und Gedächtnisfähigkeiten. Erwartungsgemäß war die cVMR der betroffenen Hemisphäre deutlich geringer als die cVMR der nichtbetroffenen Hemisphäre ($p < 0.001$), während die cVMR der nichtbetroffenen Hemisphäre annäherungsweise der cVMR der Kontrollprobanden entsprach.

Die mikrostrukturelle Integrität, gemessen mit DTI, war bei den Patienten deutlich geringer als bei den Kontrollprobanden, und am ausgeprägtesten in der betroffenen Hemisphäre. Auch die funktionellen Netzwerke zeigten bei den Patienten eine deutlich geringere Konnektivität, und zwar insbesondere im Bereich des „Default-mode“ Netzwerks (DMN), des frontoparietalen Netzwerks (FPN) und des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks (engl. dorsal attention network, DAN). Interessanterweise waren innerhalb der Patientengruppe mikrostrukturelle Integrität und funktionelle Konnektivität in dem Maße geringer ausgeprägt, je geringer die cVMR bei den Patienten war. In einer Korrelationsanalyse der

cVMR der betroffenen Hemisphäre und der FA zeigten sich Cluster (positive Korrelation) insbesondere in den frontalen Arealen der betroffenen Hemisphäre.

Trotz des Querschnittsdesigns dieser Studie (nur ein Messzeitpunkt) ergeben sich durch den Vergleich der betroffenen gegenüber der nicht-betroffenen Hemisphäre innerhalb der Patientengruppe Argumente für einen kausalen Zusammenhang zwischen verminderter zerebraler Autoregulation und verminderter struktureller Integrität/funktioneller Konnektivität.

2.2 Beeinflusst eine eingeschränkte zerebrale Hämodynamik die kortikale Exzitabilität und kortikale Plastizität?

List J, Hertel-Zens S, Kübke JC, Lesemann A, Schreiber SJ, Flöel A. 2014. Cortical Reorganization due to Impaired Cerebral Autoregulation in Individuals With Occlusive Processes of the Internal Carotid Artery. *Brain Stimulation*, 7(3):381–387.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.006>

Während in der ersten Publikation die MR-tomographisch fassbaren strukturellen und funktionellen Korrelate verringerter cVMR bei Patienten mit unilateralem Verschluss untersucht wurden, analysierten wir in dieser Arbeit Folgen der zerebralen Hypoperfusion auf die Kortexphysiologie - gemessen mit etablierten Protokollen der transkraniellen Magnetstimulation (TMS).

Um die Vergleichbarkeit der Hemisphären (linke gegenüber rechte) in Bezug auf die Kortexphysiologie abzuschätzen, wurden zunächst in einer Pilotstudie die kortikale motorische Reizschwelle (engl. *resting motor threshold, rMT*), eine der Langzeitpotenzierung ähnliche kortikale Plastizität (engl. *long term potentiation (LTP)-like cortical plasticity*), und die kortikale Innervationsstille (engl. *corticomotor silent period, CSP*) bei gesunden Kontrollprobanden jeweils der rechten und linken Hemisphäre bestimmt. Diese Untersuchungen sind notwendig, um bestimmte Effekte, wie zum Beispiel die Lateralisation dieser Parameter (z.B. aufgrund von Sprachdominanz) zu untersuchen. Für die Hauptstudie erhielten 12 Patienten identische neurophysiologische Untersuchungen. In zwei separaten Sitzungen wurden beide Hemisphären untersucht.

Die CSP misst die GABA_B-erge Aktivität im primären motorischen Kortex (Paulus *et al.*, 2008). In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die LTP-ähnliche kortikale Plastizität mit der CSP negativ korreliert (De Beaumont *et al.*, 2012).

In unserer Pilotstudie zeigte sich, dass rMT, LTP und CSP vergleichbar zwischen den Hemisphären sind. Wir konnten in der Hauptstudie zeigen, dass bei den Patienten auf der Seite der Hypoperfusion rMT, LTP-ähnliche kortikale Plastizität und die CSP reduziert sind. Korrelative Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern ergaben sich allerdings nicht.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es zu grundlegenden Veränderungen der Kortexphysiologie kommt, jedoch ohne offensichtliche Veränderungen in den Routine-

MRTs. Die verminderte LTP-ähnliche kortikale Plastizität kann möglicherweise zu den kognitiven Defiziten dieser Patienten beitragen. Eine erhöhte kortikale Exzitabilität kann auf funktionserhaltende adaptive Prozesse hinweisen, wie zum Beispiel auch bei Patienten mit Demenz vom Alzheimerstyp gezeigt werden konnte (Ferreri *et al.*, 2003), oder im Rahmen natürlicher altersbedingter Kortexatrophie (List *et al.*, 2013). Möglicherweise sind solche Prozesse auf GABA_B-erge Mechanismen zurückzuführen. Eine verminderte CSP kann als Hinweis auf diese Hypothese gewertet werden.

2.3 Kann die LTP-ähnliche kortikale Plastizität durch eine chirurgische Revaskularisierung wiederhergestellt werden?

List J, Albers J, Kürten J, Schwindt A, Wilbers E, Flöel A. 2012. Reperfusion Does Not Improve Impaired Rapid-Onset Cortical Plasticity in Patients with Severe Stenosis of the Internal Carotid Artery. PLoS one, 7(7):e41004.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041004>

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern eine verringerte LTP-ähnliche kortikale Plastizität bei Patienten mit einer einseitigen Stenose der ACI durch eine operative Revaskularisierung wiederhergestellt werden kann. Der Einfluss von Revaskularisierung auf die Kognition ist umstritten: theoretisch verbessert sich durch die Zunahme der Perfusion auch die Hirnfunktion und damit die Kognition, allerdings kann es perioperativ oder periinterventionell auch zu kleinen mikroembolischen Ereignissen kommen, die zu einer zusätzlichen Verletzung des Hirngewebes der betroffenen Seite führen können. Bisherige Studien konnten nicht zu einem eindeutigen Ergebnis kommen.

In der hier vorgestellten Arbeit wurde die betroffene Hemisphäre von Patienten untersucht, die sich zu einer Thrombendarteriektomie (TEA) in der gefäßchirurgischen Klinik des Uniklinikums Münster vorgestellt hatten. Verlaufsuntersuchungen erfolgten ca. 6 Monate nach TEA (Zeitspanne 5-8 Monate nach TEA). Es zeigte sich vor der Operation eine erniedrigte LTP-ähnliche kortikale Plastizität im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Außerdem waren die Gedächtnisfunktionen bei den Patienten eingeschränkt (verbales Lernen). Nach 6 Monaten konnten keine Änderungen, weder der LTP-ähnlichen kortikalen Plastizität, noch der Gedächtnisfunktionen festgestellt werden. Zusammenfassend konnte diese Arbeit keine Hinweise geben, dass die TEA bei asymptomatischen Patienten einen Einfluss auf die (erniedrigte) LTP-ähnliche kortikale Plastizität und die verbale Lernfähigkeit hat. Bei Patienten mit asymptotischer Stenose ist eine TEA allein zur Verbesserung der Kognition möglicherweise nicht ausreichend.

2.4 Zerebrale Autoregulation bei akuten unilateralen Verschlüssen der ACI und therapeutische Implikationen

List J, Röhl J.E., Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. 2013. Transcranial ultrasound analysis of cerebral blood flow during induced hypertension in acute ischemic stroke - a case series. Crit. Ultrasound Journal, 5(1):1.

<https://doi.org/10.1186/2036-7902-5-4>

In dieser Observationsstudie wurden 6 Patienten, die mit einem akuten Verschluss der ACI und fokalen neurologischen Defiziten in der neurologischen Klinik der Charité behandelt wurden, untersucht. Die Einweisung in die Klinik erfolgte jeweils aufgrund (flüchtiger) neurologischer Symptome. Alle Patienten erhielten ein intraarterielles Blutdruckmonitoring und wurden auf der neurologischen Intensivstation der Charité - Campus Mitte überwacht. Aufgrund von Schwankungen der neurologischen Defizite wurde eine medikamentöse Blutdruckerhöhung durchgeführt und während der Einleitung dieser pharmakologisch induzierten Hypertension der zerebrale Blutfluss kontinuierlich mittels transkranieller Dopplersonographie bestimmt. Alle Patienten zeigten einen Anstieg der Blutflussgeschwindigkeiten unter induzierter Hypertension als Zeichen einer gestörten oder aufgehobenen zerebralen Autoregulation. Die neurologischen Defizite stabilisierten sich oder verbesserten sich sogar unter induzierter Hypertension. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die zerebrale Autoregulation beim akuten Schlaganfall mitunter schwer gestört sein kann. Transkranielle Dopplersonographie kann als Bed-Side-Verfahren helfen, den individuellen Bedarfsblutdruck bei Patienten mit akutem Verschluss der ACI zu bestimmen, um eine regelrechte zerebrale Durchblutung im Akutstadium zu erhalten, und Folgeschäden durch zerebrale Minderperfusion zu verhindern.

2.5 Kann eine nichtinvasive Hirnstimulation die zerebrale Autoregulation bei Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI verbessern?

*List J, Lesemann A, Kübke JC, Schreiber SJ, Flöel A. 2015. Impact of tDCS on cerebral autoregulation in older adults and patients with cerebrovascular diseases. **Neurology**, 84(6):626–628. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001230>*

Vorangegangene Untersuchungen legen nahe, dass verschiedene Methoden der nichtinvasiven Hirnstimulation, insbesondere die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) über dem primären Motorkortex bei jungen und gesunden Probanden einen bilateralen Einfluss auf die cVMR haben können (Vernieri *et al.*, 2009; 2010). Vernieri und Kollegen verwendeten allerdings eine in tDCS-Studien wenig gebräuchliche extrazerebrale Referenzelektrode, bei der eine Stimulation des Hirnstamms nicht sicher auszuschließen ist.

Die Ergebnisse dieser Studien werfen die Frage auf, ob die tDCS zur Verbesserung der zerebralen Hämodynamik auch bei zerebrovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden kann. Darüber hinaus ist nicht bekannt, ob sich die von Vernieri *et al.* publizierten Daten mit einer zephalen Referenzelektrode, wie sie in den meisten tDCS-Studien verwendet wird, reproduzieren lassen. Mit der aktuellen Arbeit untersuchten wir jüngere und ältere gesunde Probanden sowie Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie und Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI. Wir verwendeten ausschließlich die zephal Referenzelektrode, die aktive Elektrode wurde über dem primären motorischen Kortex angelegt.

Wir konnten zeigen, dass die tDCS weder bei jüngeren noch bei älteren gesunden Probanden zu einer Veränderung der cVMR führt. Bei den Patientengruppen zeigten sich ebenfalls keine Veränderungen der cVMR, weder nach kathodaler noch nach anodaler Stimulation. Wir konnten außerdem zeigen, dass sich keine Änderungen während der Stimulation in der autonomen Kontrolle der zerebralen Autoregulation ergaben.

tDCS mit konventioneller zephaler Referenzelektrode ist nach unseren Ergebnissen kein therapeutisches Werkzeug, um eine verminderte cVMR und damit verbundene erhöhte Gefahr von ischämischen Schlaganfällen zu therapieren. Die tDCS ist allerdings ausreichend sicher, und auch bei Patienten mit verringerter zerebraler Autoregulation einsetzbar, eine relevante Erkenntnis für viele laufende Studien in der Schlaganfall-rehabilitationsforschung.

3. Diskussion

In unserer alternden Gesellschaft ist eine deutlich Zunahme demenzieller Erkrankungen zu erwarten, sowohl in absoluten Zahlen als auch prozentual in unserer Bevölkerung (Ferri *et al.*, 2005; Pressley *et al.*, 2003). Die Identifikation von (behandelbaren) Risikofaktoren der Demenz hat aus diesem Grund eine große gesellschaftliche - und nicht zuletzt auch sozioökonomische - Bedeutung. Neuere Arbeiten konnten zeigen, dass uni- und bilaterale Verschlussprozesse der ACI zu einer deutlichen Zunahme kognitiver Funktionsstörungen führen und somit das Demenzrisiko signifikant erhöhen (Buratti *et al.*, 2015; Silvestrini *et al.*, 2009; 2011; Wendell *et al.*, 2012). Ein besonders häufiges Phänomen bei diesen Patienten ist eine Verringerung der Variabilität in der Hirnperfusion, die in den meisten Arbeiten - und auch in den dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Arbeiten - mit der cVMR ermittelt wird.

Es wurden hier verschiedene pathophysiologische Veränderungen bei Patienten mit unilateralem Verschlussprozess und verminderter cVMR beschrieben und mögliche neurophysiologische Ursachen für die kognitiven Einschränkungen auf verschiedenen Ebenen bei diesen Patienten identifiziert. Ein Verständnis pathologischer Veränderungen bei dieser Patientengruppe ist Voraussetzung für die Evaluation möglicher therapeutischer Verfahren. Ergebnisse aus dieser Habilitationsschrift legen nahe, dass eine chronische zerebrale Minderperfusion zu umfangreichen strukturellen und funktionellen Veränderungen führt, und funktionell sogar zerebrale Areale erfasst, die nicht direkt minderperfundiert sind. Das Ausmaß der Schädigung der zerebralen Mikrostruktur ist hierbei direkt assoziiert mit der verringerten cVMR. Abhängig von der cVMR zeigt sich auch eine Veränderung der Konnektivität funktioneller zerebraler Netzwerke sowie eine Änderung der Kortexphysiologie auf der Seite des Verschlussprozesses. Bei den Patienten konnten auch Veränderungen in kognitiv relevanten Systemen nachgewiesen werden: die Veränderung der LTP-ähnlichen kortikalen Plastizität im motorischen Kortex ist eng verbunden mit der kognitiven Leistungsfähigkeit (List *et al.*, 2011; Witte *et al.*, 2012). Eine verringerte Konnektivität der bilateralen funktionellen Netzwerke (DMN (Raichle *et al.*, 2001) und FPN (Cheng *et al.*, 2012)) zeigte ebenfalls eine enge Verbindung mit individueller kognitiver Leistungsfähigkeit. Die Konnektivität des DMN ist zudem verringert bei neurodegenerativer Demenz und seinen Vorstufen, wie der amnestischen leichten kognitiven Störung (Sheline & Raichle, 2013). Verringerte

mikrostrukturelle Integrität findet sich am ausgeprägtesten in der Grenzzone zwischen ACA und ACM. In diesen Bereichen liegen für Gedächtnisfunktionen und exekutive Funktionen essentielle Faserverbindungen, wie der Fasciculus arcuatus (von der Heide *et al.*, 2013) und die vordere thalamische Radiatio (Park & Reuter-Lorenz, 2009); mikrostrukturellen Defizite sind hier auch für kognitive Defizite vermutlich mitverantwortlich. Die hier vorgestellten multimodalen Untersuchungen von anatomischen und physiologischen Veränderungen an Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI geben zusammenfassend umfangreiche Argumente für das Auftreten kognitiver Defizite.

Für die Erstellung spezifischer Therapiestrategien mit dem Ziel der Prävention weiterer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit ist eine Integration der Ergebnisse in ein Gesamtbild wichtig, in dem auch das erhöhte individuelle Risiko der Entwicklung einer neurodegenerativen Demenz abgebildet ist. Hier kann das Modell der *kognitiven Reservekapazität* verwendet werden. Kognitive Reservekapazität wird als Zusammenstellung verschiedener individueller Eigenschaften und Mechanismen verstanden, welche in ihrer Summe die kognitive Leistungsfähigkeit eines Individuums erhalten und bis zu einem bestimmten Maß vor kognitiven Einbußen aufgrund neurodegenerativer pathologischer Veränderungen im Alter schützen sollen (Pernecky *et al.*, 2011; Stern, 2006). Die einzelnen Komponenten sind hier nicht als starres Gerüst anzusehen, sondern können sich auch dynamisch im Laufe des Lebens verändern. Die kognitive Reservekapazität selbst scheint keinen direkten Einfluss auf neurodegenerativ bedingte Gedächtnisstörungen zu haben, soll jedoch den Zeitpunkt und die Schwere der Symptome beeinflussen (Pernecky *et al.*, 2011). Zur besseren Übersicht dieses komplexen Modells wird häufig die *aktive kognitive Reservekapazität* von der *passiven kognitiven Reservekapazität* unterschieden. In der passiven kognitiven Reservekapazität (überwiegend angeboren bzw. in der Kindheit determiniert) werden individuell variable Hirnstruktur und Größe und Neuronenzahl zusammengefasst, wobei diese Reservekapazität im Verlauf des Lebens auch geringfügige Änderungen erfahren kann. So zeigten Londons Taxifahrer in einer viel beachteten Studie ein signifikant größeres Hippokampusvolumen, was durch die besondere Anforderung der beruflichen Tätigkeit an das visuell-räumliche Gedächtnis interpretiert wurde (Maguire *et al.*, 2000). Auch bei motorischen Lernaufgaben (Jonglieren) konnte eine Zunahme der grauen Substanz in für das motorische Lernen wichtigen Arealen nachgewiesen werden (Draganski *et al.*, 2004).

Die *aktive* kognitive Reservekapazität beschreibt dagegen die Effizienz der Nutzung verschiedener Hirnareale. Hierbei spielen *Adaptation*, zum Beispiel verstärkte Nutzung bestehender Netzwerke infolge physiologischer Alterungsprozesse und *Kompensation*, so etwa die zusätzliche Rekrutierung von Arealen nach strukturellen Schäden wie Schlaganfällen eine Rolle. Darüber hinaus werden im Konzept der kognitiven Reservekapazität auch Schulbildung, sprachliche Fähigkeiten, Intelligenz, soziale Integration, kardiovaskuläre Risikofaktoren und weitere Aspekte berücksichtigt (Stern, 2006; Willis & Hakim, 2013).

Bezug nehmend auf die hier vorgestellten Ergebnisse führen Verschlussprozessen der ACI zu Veränderungen der passiven kognitiven Reservekapazität, nämlich durch die Reduktion der mikrostrukturellen Architektur im Stromgebiet der Stenose/des Verschlusses. Darüber hinaus ergeben sich auch Hinweise auf eine veränderte aktive kognitive Reservekapazität. Insbesondere zeigen sich Hinweise für eine effizientere Aktivierung als *Adaptation*: die verringerte kortikale Reizschwelle konnte bereits auch bei Patienten mit fortgeschrittener neurodegenerativer Demenz nachgewiesen werden, und deutet wahrscheinlich auf eine frühere Rekrutierung von Neuronenverbänden auf kortikale Reize hin, zum Funktionserhalt motorischer Einheiten (Ferreri *et al.*, 2003) zum Beispiel infolge kortikaler Atrophie (List *et al.*, 2013). Es ergeben sich außerdem Hinweise auf eine verringerte Effizienz von funktionellen Netzwerken: insbesondere zeigten sich Veränderungen in der Konnektivität des FPN und des DAN sowie im DMN. Inwiefern die verringerte Ruheaktivität auch mit einer veränderten Aktivitätssteigerung bei kognitiver Aktivität einhergeht, wurde allerdings nicht untersucht.

Die individuelle Ausprägung der kognitiven Reservekapazität kann eine Erklärung geben, warum sich neurodegenerative Prozesse, insbesondere alzheimerartige Veränderungen im Gehirn, klinisch variabel manifestieren (Snowdon *et al.*, 1996; Stern, 2006). Übertragen auf Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI bedeutet dies also nicht, dass die Patienten generell ein höheres Risiko des Auftretens einer neurodegenerativen Demenz hätten, aber dass bei entsprechender Prädisposition (z.B. genetischer Belastung) bedingt durch eine verringerte kognitive Reservekapazität die Symptome früher und stärker auftreten können. In Anbetracht der hohen Lebenszeitprävalenz von Demenzen und des erwarteten 2-3fachen Anstiegs in den nächsten Jahren (Barnes & Yaffe, 2011) nimmt die Stärkung protektiver Faktoren eine besondere Rolle ein.

Aus den hier dargestellten Ergebnissen ergeben sich mit dem Ziel der Verbesserung von kognitiven Defiziten bzw. einem möglichst langfristigen Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit mögliche therapeutische Implikationen: **(1)** es könnte versucht werden, eine verminderte cVMR zu verbessern; **(2)** die veränderte Neurophysiologie bietet sich als strategischer Angriffspunkt für therapeutische Interventionen an; **(3)** Therapien mit dem Ziel einer Erhöhung der kognitiven Reservekapazität könnten entwickelt werden.

Zu (1): Im akuten Stadium nach einem Schlaganfall aufgrund eines akuten Verschlusses der ACI kann die kurzfristige Erhöhung des Blutdruckes zu einer Verbesserung der Perfusion führen (Arbeit 4 dieser Habilitationsschrift). Eine permissive Hypertonie wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in dieser Phase auch empfohlen (Diener, 2012). Hierdurch soll die Perfusion des noch gesunden Gewebes um den Infarkt (Penumbra) gewährleistet bzw. verbessert werden. Ziel ist außerdem, die Ausbildung von Kollateralen im Bereich der Penumbra zu stärken und zu fördern. Als langfristige Therapie ist dies allerdings sicher nicht zu empfehlen, einerseits aufgrund des kontinuierlich notwendigen invasiven Monitorings bei intravenöser Applikation von Katecholaminen, andererseits aufgrund der zu erwartenden Folgen und Nebenwirkungen einer medikamenteninduzierten Hypertonie. Eine dauerhafte Verbesserung der cVMR kann durch eine Revaskularisation erfolgen (Hartl *et al.*, 1994): Hier stehen interventionelle oder operative Verfahren zur Verfügung. Diese Therapien werden jedoch gegenwärtig aufgrund der periinterventionellen und perioperativen Risiken bei „klinisch stummen“ Stenosen zur Prävention kognitiver Defizite nicht empfohlen, auch wenn einzelne Studien hier eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, insbesondere bei stark verminderter cVMR gezeigt haben (Fearn *et al.*, 2003). Bei Reduktion des Operationsrisikos durch verbesserte Operations- oder Interventionsverfahren könnte zukünftig aber eine Risikoevaluation (Verhinderung des Progresses der kognitiven Defizite vs. individuelles OP-Risiko, z.B. perioperativer Schlaganfall) erneut abgewogen werden. Perspektivisch stellt sich dann die Frage, welche Patientengruppen von revaskularisierenden Therapien besonders profitieren würden. Zusätzlich zu kognitiven Testungen könnten hier die vorgestellten Verfahren gegebenenfalls helfen, die entsprechenden Patienten zu identifizieren. Patienten mit erniedrigter cVMR, veränderten zerebralen Netzwerken im fMRT und erniedrigter kortikaler Reizschwelle in den TMS-Untersuchungen könnten besonders von einer Operation profitieren.

Als nichtinvasive Therapien zur Verbesserung der cVMR konnten bei Patienten nach Schlaganfall außerdem sportliche Aktivität und der medikamentöse Einsatz von Statinen identifiziert werden (Forteza *et al.*, 2012; Ivey *et al.*, 2011). Ivey und Kollegen konnten bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall zeigen, dass sich die cVMR nach einer 6-monatigen Intervention verbessert, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Auf eine mögliche Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde nicht eingegangen. Forteza und Kollegen berichteten, dass bei Patienten mit einer nachgewiesenen Dyslipidämie (in dieser Studie definiert als ein LDL >100 mg/dl) nach einer 6-monatigen Therapie mit 80mg Atorvastatin die cVMR signifikant verbessert werden konnte, im Vergleich zur Ausgangslage und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Forteza *et al.*, 2012). Hier wären weitere Interventionsstudien wichtig, um zu evaluieren, ob auch Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI von regelmäßiger erhöhter körperlicher Aktivität oder medikamentöser Therapie mit Statinen profitieren. Von Interesse wäre hier, neben der Verbesserung der cVMR auch die kognitive Leistungsfähigkeit zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurde auch ein Einfluss der tDCS auf die cVMR postuliert (Vernieri *et al.*, 2010), was wir in einer umfangreichen Studie allerdings nicht reproduzieren konnten (Arbeit 5 dieser Habilitationsschrift).

Zu (2): Die pathologischen neurophysiologischen Veränderungen könnten praktisch risikofrei mit neuen nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren einer therapeutischen Intervention unterzogen werden: Für die tDCS konnte gezeigt werden, dass sowohl kognitiv relevante funktionelle Netzwerke als auch Kortexphysiologie gezielt verändert werden können, und zwar sowohl bei gesunden Probanden (Reis *et al.*, 2009; Stagg & Nitsche, 2011) als auch bei Patienten mit kognitiven Defiziten (Meinzer *et al.*, 2013; 2015). Insbesondere kann die LTP-ähnliche kortikale Plastizität durch eine anodale tDCS verbessert werden (Nitsche *et al.*, 2007). Eine gezielte Hirnstimulation, beispielsweise mit der anodalen tDCS über der betroffenen Hemisphäre, könnte möglicherweise über die Verbesserung der LTP-ähnlichen kortikalen Plastizität zu einer Verbesserung oder zumindest zu einer verringerten Progression der kognitiven Defizite führen. Hier sei auch angemerkt, dass vermutlich die Kombination von Therapien (operative Revaskularisation + nichtinvasive Hirnstimulation) eher erfolgversprechend ist. Zum Beispiel konnte in der eigenen Arbeit 3 nicht nachgewiesen werden, dass die Revaskularisation alleine zu einer

Verbesserung veränderter LTP-ähnlicher kortikaler Plastizität oder einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt.

Zu (3): Es wurde bereits erwähnt, dass die kognitive Reservekapazität nicht statisch ist, sondern auch nach Abschluss Gehirnentwicklung noch Änderungen erfahren kann. Auch wenn diese Änderungen vergleichsweise geringe Veränderungen der kognitiven Reservekapazität bewirken, sollten sie trotzdem wegen der relativ einfachen Durchführung und der geringen Kosten im Besonderen berücksichtigt werden. Zur positiven Beeinflussung der kognitiven Reservekapazität bieten sich Lebensstilfaktoren an. Eine konsequente Behandlung zerebrovaskulärer Risikofaktoren hat das Ziel, die kognitive Reservekapazität zu erhalten. In Bezug auf Lebensstilfaktoren konnte kürzlich eine Studie zeigen, dass gesunde ältere Probanden von einer kognitiven Aktivierung (sogenannte Seniorenuniversität) durch eine Stärkung der kognitiven Reservekapazität profitieren (Lenehan *et al.*, 2016). Einen wichtigen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit soll auch regelmäßige sportliche Betätigung haben (Ruscheweyh *et al.*, 2011). Außerdem scheint eine moderate Kalorienrestriktion für die kognitive Leistungsfähigkeit bei älteren gesunden Probanden günstig zu sein (Witte *et al.*, 2009). Es kann vorsichtig davon ausgegangen werden, dass auch Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI von den hier vorgestellten Therapieansätzen profitieren. Zur Evaluation sind weitere prospektive Interventionsstudien notwendig.

Risikofaktoren, welche die kognitive Reservekapazität verschlechtern, sind in erster Linie bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren. So ist Vorhofflimmern mit geringerem Hippokampusvolumen und einer geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (Knecht *et al.*, 2008a). Auch hochnormaler Blutdruck zeigt ähnliche Auswirkungen (Knecht *et al.*, 2008b), somit haben Vorhofflimmern und ein erhöhter arterieller Blutdruck einen negativen Einfluss auf die kognitive Reservekapazität. Eine konsequente Einstellung und Kontrolle dieser Risikofaktoren ist in besonderem Maße bei Patienten mit ACI-Stenose/ Verschluss essentiell. Mit einem erhöhtem Risiko für neurodegenerative Demenz gehen außerdem ein erhöhter Body Mass Index (Buchman *et al.*, 2006), psychosozialer Stress (Wilson *et al.*, 2006), Nikotinabusus (Aggarwal *et al.*, 2006) und soziale Deprivation (Bennett *et al.*, 2006) einher. Diese Faktoren sind demnach auch als Bestandteile der individuellen kognitiven Reservekapazität anzusehen und direkt kontrollierbar.

4. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Habilitationsschrift wurden Ergebnisse von 5 Originalarbeiten präsentiert, in denen mit unterschiedlichen Methoden bei Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der ACI das Ausmaß struktureller und funktioneller Gehirnveränderungen charakterisiert wurde. Neben der bekanntermaßen verringerten cVMR konnten ausgeprägte Veränderungen der Gehirnstruktur der betroffenen Hemisphäre nachgewiesen werden. Der primäre motorische Kortex auf der betroffenen Hemisphäre zeigte außerdem Veränderungen der Neurophysiologie. Interessanterweise finden sich auch veränderte bilaterale funktionelle Netzwerke, die annehmen lassen, dass Verschlussprozesse der ACI auch entferntere Auswirkungen haben können. Die Ergebnisse legen nahe: dass die Verringerung der cVMR der betroffenen Hemisphäre in ihrem Ausmaß den stärksten Einfluss auf die strukturellen und funktionellen Defizite hat, welche wiederum zu kognitiven Defiziten führen können. Die hier präsentierten Studien unterstreichen in besonderer Weise, dass effektive und neue Strategien bei der Behandlung dieser Patienten notwendig sind. Mit dem Fokus auf die kognitiven Spätfolgen einer verringerten cVMR wurden in der Diskussion die einzelnen Ergebnisse in das Modell der kognitiven Reservekapazität integriert. Daraus abgeleitete und skizzenhafte Lösungs- und Therapieansätze sind als zu prüfende Hypothesen für weitere Interventionsstudien zu sehen.

5. Referenzen

Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci* 2006; 21: 216–228.

Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, Wilson RS, Morris MC, Schneider JA, et al. The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 140–146.

Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, Vernieri F, Luzzi S, Bartolini M, et al. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology* 2013; 80: 2145–2150.

Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10: 819–828.

Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Wilson RS. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 406–412.

Buchman AS, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA. Body mass index in older persons is associated with Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2006; 67: 1949–1954.

Buratti L, Balestrini S, Altamura C, Viticchi G, Falsetti L, Luzzi S, et al. Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45: 883–890.

Cheng HL, Lin CJ, Soong BW, Wang PN, Chang FC, Wu YT, et al. Impairments in Cognitive Function and Brain Connectivity in Severe Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke* 2012; 43: 2567–2573.

De Beaumont L, Tremblay S, Poirier J, Lassonde M, Theoret H. Altered Bidirectional Plasticity and Reduced Implicit Motor Learning in Concussed Athletes. *Cereb Cortex* 2012; 22: 112–121.

Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg-Thieme Verlag 2012.

Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427: 311–312.

Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 529–536.

Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, Fini R, Dal Forno G, Rossini PM. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 2003; 53: 102–108.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.

Forteza A, Romano JG, Campo-Bustillo I, Campo N, Haussen DC, Gutierrez J, et al. High-dose atorvastatin enhances impaired cerebral vasomotor reactivity. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 487–492.

Hartl WH, Janssen I, Fürst H. Effect of carotid endarterectomy on patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral carotid artery stenosis. *Stroke* 1994; 25: 1952–1957.

Hoksbergen AW, Fülesdi B, Legemate DA, Csiba L. Collateral configuration of the circle of Willis: transcranial color-coded duplex ultrasonography and comparison with postmortem anatomy. *Stroke* 2000a; 31: 1346–1351.

Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, Jacobs MJ. Collateral variations in circle of willis in atherosclerotic population assessed by means of transcranial color-coded duplex ultrasonography. *Stroke* 2000b; 31: 1656–1660.

Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Macko RF. Improved cerebral vasomotor reactivity after exercise training in hemiparetic stroke survivors. *Stroke* 2011; 42: 1994–2000.

Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008a; 29: 2125–2132.

Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Bruchmann M, Duning T, Dziewas R, et al. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension* 2008b; 51: 663–668.

Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, Summers JJ, Ward DD, Ritchie K, et al. Sending your grandparents to university increases cognitive reserve: The Tasmanian Healthy Brain Project. *Neuropsychology* 2016; 30: 525–531.

List J, Duning T, Meinzer M, Kürten J, Schirmacher A, Deppe M, et al. Enhanced rapid-onset cortical plasticity in CADASIL as a possible mechanism of preserved cognition. *Cereb Cortex* 2011; 21: 2774–2787.

List J, Hertel-Zens S, Kübke JC, Lesemann A, Schreiber SJ, Flöel A. Cortical Reorganization due to Impaired Cerebral Autoregulation in Individuals With Occlusive Processes of the Internal Carotid Artery. *Brain Stimul* 2014; 7(3): 381-387.

List J, Kübke JC, Lindenberg R, Külzow N, Kerti L, Witte V, et al. Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *NeuroImage* 2013; 83: 809–816.

Lowe RD. Adaptation of the circle of Willis to occlusion of the carotid or vertebral artery: its implication in caroticovertebral stenosis. *Lancet* 1962; 1: 395–398.

Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. NINDS tPA Stroke Trial Investigators. *Stroke* 1999; 30: 2347–2354.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 4398–4403.

Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004; 62: 695–701.

Meinzer M, Lindenberg R, Antonenko D, Fleisch T, Flöel A. Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J Neurosci* 2013; 33: 12470–12478.

Meinzer M, Lindenberg R, Phan MT, Ulm L, Volk C, Flöel A. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1032–1040.

MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235–1243.

Nitsche MA, Roth A, Kuo M-F, Fischer AK, Liebetanz D, Lang N, et al. Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. [Internet]. *J Neurosci* 2007; 27: 3807–3812.

Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 2009; 60: 173–196.

Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, et al. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2008; 1: 151–163.

Pernecky R, Alexopoulos P, Schmid G, Sorg C, Förstl H, Diehl-Schmid J, et al. [Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnosis of dementia]. *Nervenarzt* 2011; 82: 30– 332–35.

Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30: 2513–2516.

Pressley JC, Trott C, Tang M, Durkin M, Stern Y. Dementia in community-dwelling elderly patients: A comparison of survey data, medicare claims, cognitive screening, reported symptoms, and activity limitations. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 896–905.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 676–682.

Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 1590–1595.

Ringelstein EB, Dittrich R, Stögbauer F. Borderzone infarcts. In: *Stroke syndromes*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. p. 480–500.

Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 1988; 19: 963–969.

Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: The key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci* 1993; 121: 103–109.

Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J., Völker K, Ho HV, Mooren F, Knecht S, Flöel A. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1304–1319.

Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 340–347.

Silvestrini M, Paolino I, Vernieri F, Pedone C, Baruffaldi R, Gobbi B, et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2009; 72: 1062–1068.

Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, Balucani C, Vernieri F, Cerqua R, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis* 2011; 25: 719–726.

Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA* 1996; 275: 528–532.

Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011; 17: 37–53.

-
- Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 112–117.
- Symonds C. The circle of Willis. *BMJ Group*; 1955; 1:119–22.
- van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CA, Dujovny M. A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories. *Stroke* 1993; 24: 1951–1959.
- Vernieri F, Assenza G, Maggio P, Tibuzzi F, Zappasodi F, Altamura C, et al. Cortical neuromodulation modifies cerebral vasomotor reactivity. *Stroke* 2010; 41: 2087–2090.
- Vernieri F, Maggio P, Tibuzzi F, Filippi MM, Pasqualetti P, Melgari JM, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1188–1194.
- Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Rosato N, Passarelli F, Rossini PM, et al. Transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy can evaluate the hemodynamic effect of carotid artery occlusion. *Stroke* 2004; 35: 64–70.
- von der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinat fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* 2013; 136: 1692–1707.
- Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB, Zonderman AB. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. *Stroke* 2012; 43: 3319–3324.
- Willis KJ, Hakim AM. Stroke prevention and cognitive reserve: emerging approaches to modifying risk and delaying onset of dementia. *Front Neurol* 2013; 4: 13.
- Willis T. *Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus*. London, England: J Flesher; 1664.
- Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Tang Y, Bennett DA. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology* 2006; 27: 143–153.
- Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 1255–1260.

Witte AV, Kürten J, Jansen S, Schirmacher A, Brand E, Sommer J, et al. Interaction of BDNF and COMT polymorphisms on paired-associative stimulation-induced cortical plasticity. *J Neurosci* 2012; 32: 4553–4561.

Widder B & Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Springer-Verlag. 6. Auflage. 2011

6. Danksagung

Großen Dank an Prof. Dr. med. Agnes Flöel. In ihrer Arbeitsgruppe habe ich mich unter Anleitung und kontinuierlicher Förderung wissenschaftlich „austoben“ können, und habe gelernt, selbstständig wissenschaftliche Fragestellungen zu erarbeiten und Projekte zu planen.

Besonderen Dank außerdem an Prof. Dr. med. Stephan Schreiber. Während meiner Zeit im Ultraschalllabor zeigte er mir verschiedene Ultraschalltechniken und vermittelte mit seinem außergewöhnlichen Engagement den Spaß am funktionell anatomischen Denken neben all der medizinischen Routine. Diese Techniken bilden die Grundlage der meisten Publikationen meiner Habilitationsschrift.

In allen Phasen der wissenschaftlichen Arbeit konnte ich auf großartige Unterstützung und Hilfe in der Arbeitsgruppe bauen; ich danke im Besonderen Dr. Keren Avirame, Martin Bukowski, Susan Hertel-Zens, Jan Carl Kübke, Dr. Nadine Külzow, Dr. Anne Lesemann, PD Dr. Robert Lindenberg, Stefanie Ott, Dr. Veronica Witte.

Bei Prof. Dr. med. Matthias Endres bedanke ich mich herzlich, insbesondere für das von vielen Seiten bestätigte angenehme und wissenschaftsfreundliche Klima in seiner Klinik. Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. E.B. Ringelstein, in dessen Klinik ich erste wissenschaftliche Erfahrungen sammeln konnte.

Mein größter Dank geht an meine Familie.

But don't think twice - it's all right
Bob Dylan

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift