

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Jansen)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**„Die Abhängigkeit der cerebralen Leukoaraiose vom Ausmaß der Atherosklerose  
hirnversorgender Gefäße in der Computertomographie“**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**KARIN GMINDER**  
aus Rendsburg

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Olav Jansen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Synowitz

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 22.10.2020

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Jensen-Kondering  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Studienziel .....	1
<b>2. Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Anatomische Grundlagen: Gefäßversorgung des Gehirns.....	3
2.2 Cerebrale Mikroangiopathie.....	3
2.2.1 Pathogenese und Risikofaktoren.....	3
2.2.2 Folgen der cerebralen Mikroangiopathie.....	6
2.2.3 Radiologische Differentialdiagnosen.....	11
2.3 Makroangiopathie/ Atherosklerose .....	12
2.3.1 Extrakranielle Atherosklerose .....	12
2.3.2 Intrakranielle Atherosklerose .....	15
2.4 Radiologische Kriterien im CT .....	17
2.4.1 Grundlagen der CT-Diagnostik.....	17
2.4.2 Cerebrale Mikroangiopathie im CT .....	18
2.4.3 Makroangiopathie im CT .....	18
<b>3. Fragestellung und Hypothese</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Methoden</b> .....	<b>20</b>
4.1 Studienpopulation.....	20
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
4.3 Datenerhebung und CT-Bild-Auswertung.....	22
4.3.1 Diffuse und lakunäre Marklagerläsionen im Weichteilfenster.....	22
4.3.2 Kalzifizierungen des Carotissiphons und der Carotisbifurkation im Knochenfenster .....	24
4.4 Statistische Auswertung .....	27
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
5.1 Studienpopulation.....	28
5.2 Deskriptive Statistiken .....	28
5.2.1 Deskriptive Statistiken: Mikroangiopathie.....	28
a) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: diffuse Mikroangiopathie .....	29
b) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: lakunäre Mikroangiopathie.....	31
5.2.2 Deskriptive Statistiken: Makroangiopathie .....	32
a) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie an der Carotisbifurkation .....	33
b) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie am Carotissiphon.....	35
5.3 Spezielle Auswertungen .....	37
5.3.1 Kreuztabellen: diffuse Mikroangiopathie .....	37
a) Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation .....	37
b) Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon .....	39
5.3.2 Kreuztabellen: lakunäre Mikroangiopathie .....	42
a) Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation.....	42

b) Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon .....	44
5.3.3 Kendall-Tau-b als Korrelationsparameter.....	47
a) Assoziationen: diffuse Mikroangiopathie .....	47
b) Assoziationen: lakunäre Mikroangiopathie .....	48
5.3.4 Häufigkeitsverteilung innerhalb der Mikroangiopathie-Gruppen.....	50
a) Relative Häufigkeiten: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon bzw. an der Carotisbifurkation .....	50
b) Relative Häufigkeiten: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon bzw. an der Carotisbifurkation .....	56
5.3.5 Vergleich der Geschlechterverteilung .....	62
a) Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie .....	62
b) Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie .....	63
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>65</b>
6.1 Ergebnisse .....	65
6.2 Klinische Relevanz der Kleingefäßerkrankungen .....	72
6.3 Klinische Relevanz für das Apoplexrisiko .....	73
6.4 Klinische Relevanz für Demenzen .....	78
6.5 Klinische Relevanz für Gangstörungen und Stürze .....	80
6.6 Klinische Relevanz durch die Plaquemorphologie für das Apoplexrisiko .....	82
<b>7. Limitationen der Studie .....</b>	<b>84</b>
<b>8. Ausblick .....</b>	<b>84</b>
<b>9. Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>10. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>11. Anhänge .....</b>	<b>98</b>
11.1 Poster: Jahrestagung 2015, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln .....	98
11.2 Abstract: Jahrestagung 2015, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln .....	99
<b>12. Danksagungen .....</b>	<b>100</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Studienziel**

Ältere Personen weisen häufig Veränderungen des weißen Marklagers auf, die sich fleckförmig bzw. konfluierend zeigen können (Vernooij et al. 2007). Diese Veränderungen zeigen sich in Protonendichte- oder T2-gewichteten MRT-Aufnahmen heller als das Marklager und werden als white matter hyperintensities (WMH) oder white matter lesions (WML) bezeichnet (Wardlaw et al. 2013). Die Häufigkeit der WMH ist innerhalb der Normalbevölkerung mit ca. 50% bei 50-jährigen Personen angegeben und steigt neben der Ausprägung mit zunehmendem Alter an (Vernooij et al. 2007, Pantoni 2010). Somit wird die Prävalenz von Marklagerläsionen bei 70-jährigen Personen mit 83% angegeben (Fazekas et al. 1998). Auswertungen einer großen populationsbasierten Studie ergab folgende Prävalenzen von Marklagerläsionen (239 Studienteilnehmer im Alter von 85 Jahren): insgesamt 48,3% (115/239 Personen), genauer 39,1% (93/238 Personen) in leichter Ausprägung und 9,2% (22/238 Personen) in schwerer Ausprägung (Skoog et al. 1993, Skoog et al. 1994). Eine weitere populationsbasierte Studie aus Rotterdam hatte zum Ergebnis, dass 9% der Studienteilnehmer ausgeprägte WML aufwiesen. Bei den 65 bis 69-Jährigen waren es 3%, bei den 80- bis 84-Jährigen 27% (Breteler et al. 1994).

Eine Rarefizierung der weißen Hirnsubstanz (Gouw et al. 2008, Schmidt et al. 2011) wird in der Computertomographie (CT) als konfluierende bzw. fleckförmige Hypodensität des Marklagers erkannt und diese radiologische Beobachtung mit dem Begriff Leukoaraiose beschrieben (Hachinski et al. 1987). Bei MRT-Untersuchungen hingegen werden die Begriffe WMH bzw. WML für diese neuropathologischen Veränderungen des Marklagers verwendet. Die Detektion von Veränderungen der weißen Hirnsubstanz durch eine MRT-Bildgebung weist eine höhere Sensitivität auf als die mittels einer CT-Untersuchung (Lechner et al. 1988, Ott et al. 1997). Nach der Cardiovascular Health Study wurden bei ca. 25% der 3660 über 65-jährigen Studienteilnehmer mindestens eine Lakune in der MRT-Bildgebung detektiert (Longstreth et al. 1998), diese lakunären Infarkte imponieren dabei in 85% der Fälle als subklinisch bzw. klinisch stumm (Bäzner et al. 2003). Nach Enzinger (2017) ergaben MRT-Untersuchungen innerhalb der Rotterdam-Studie zu 5% inzidentelle lakunäre Infarkte, die als symptomfreie Infarkte erfasst wurden. Auch junge Patienten weisen im MRT bereits klinisch stumm abgelaufene Infarkte auf. Ein Ultrahochfeld-MRT mit Feldstärken von  $\geq 7$  Tesla kann die räumliche Auflösung sowie den Kontrast verbessern und so zu erweiterten diagnostischen Möglichkeiten führen (van Rooden et al. 2009).

In der klinischen Routine wird häufig die Koinzidenz einer Leukoaraiose und einer Verkalkung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien sowie des intrakraniellen Carotissiphons beobachtet. Eine Studie von Rouleau beschrieb die Prävalenz der sogenannten Tandemstenose, also das gleichzeitige Vorhandensein einer bifurkationsnahen und einer weiter distal bzw. intrakraniell gelegenen Carotisstenose. Diese Studie hatte u.a. zum Ergebnis, dass bei einer über 50%-igen Bifurkationsstenose in 7,7% der Fälle zusätzlich eine über 50%-ige Stenose des Carotissiphons bzw. der A. cerebri media und in 2,1% der Fälle zusätzlich eine über 50%-ige Stenose der A. carotis communis koexistierte (Rouleau et al. 1999).

Die vorliegende Beobachtungsstudie hatte zum Ziel, in CT-Bildern die Ausprägung der Leukoaraiose in einer Kohorte von nicht primär neurologisch erkrankten Patienten auszuwerten. Außerdem wurden makroangiopathische Veränderungen der A. carotis interna auf Höhe der Carotidbifurkation (extrakraniell) sowie auf Höhe des Carotissiphons (intrakraniell) in Form von Gefäßverkalkungen erfasst. Es galt, eine mögliche Assoziation dieser makroangiopathischen Veränderungen mit dem Auftreten und dem Ausmaß einer Leukoaraiose zu untersuchen. Diese Daten, Auswertungen und Ergebnisse sind der folgenden Dissertationsstudie zu entnehmen.

Die cerebrale Leukoaraiose ist morphologisch durch eine cerebrale Mikroangiopathie bedingt und tritt in einer chronischen sowie einer akuten Manifestationsform auf. Diese werden in der CT-Diagnostik als diffuse bzw. lakunäre Hypodensitäten detektiert und in der folgenden Dissertationsstudie äquivalent durch die pathologischen Begriffe diffuse und lakunäre Mikroangiopathie beschrieben.

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Anatomische Grundlagen: Gefäßversorgung des Gehirns**

Die cerebrale Gefäßversorgung und die der Pia mater erfolgen über die Hauptgefäße A. carotis interna und A. basilaris (entstammend den Aa. vertebrales), deren Äste an der Hirnbasis den Circulus arteriosus cerebri bilden. Diese versorgen als basale Arterien den Hirnstamm, die Großhirnkerne und tiefe Markanteile sowie als kortikale Arterien Rinde und Mark des Groß- und Kleinhirns. Die basalen Arterienäste sind funktionelle Endarterien, während die kortikalen Äste mit Gefäßen der Pia mater (aus der A. carotis interna und der A. vertebralis stammend) ein Kapillarnetz bilden, welches zur Versorgung von Rinde und Mark Gefäße in die Hirntiefe abgibt. Die Gefäßversorgung der Dura mater erfolgt in der vorderen Schädelgrube durch den R. meningeus anterior, einem Ast der A. ethmoidalis anterior der A. carotis interna. Die Dura mater der mittleren Schädelgrube wird durch die A. meningea media sowie die der hinteren Schädelgrube durch die A. meningea posterior als Äste der A. carotis externa versorgt (Mense 2007). Diese trägt prinzipiell nicht zur Hirnversorgung bei. Anastomosen beider Carotisstromgebiete erfolgen über Äste der A. facialis der A. carotis externa (via A. angularis) in Verbindung mit den Ästen der A. ophthalmica (via A. supraorbitalis/ A. dorsalis nasi) aus der A. carotis interna (Aumüller 2007).

### **2.2 Cerebrale Mikroangiopathie**

#### **2.2.1 Pathogenese und Risikofaktoren**

Die cerebrale Mikroangiopathie beschreibt in der chronischen Form small vessel disease (SVD) pathologische Veränderungen der kleinen Gefäße im Gehirn. Zu diesen Gefäßen zählen Kapillaren, Venolen, Arteriolen sowie kleine Venen und Arterien. Der Begriff Mikroangiopathie ist charakterisiert durch folgende histopathologische Befunde: (Lipo-)Hyalinose, fibrinoide Nekrose, Atherosklerose, Arteriosklerose und Mikroaneurysmen.

Die Arteriosklerose beschreibt eine Wandverdickung der Arteriolen (10-150 µm im Durchmesser) durch Fibrose und Hyalinose der Intima bei gleichzeitigem Verlust glatter Muskelzellen in der Tunica media (Mediaatrophie) sowie einer Verdickung der Basalmembran. Die vermehrte Fibrinanreicherung in der Gefäßwand mündet in eine fibrinoide Nekrose und wird vorwiegend bei der malignen Hypertonie beobachtet. Die fibrinoide Nekrose und Hyalinose treten oft nur segmental auf und sind nicht in allen Gefäßabschnitten nachzuweisen. Die entsprechenden Befunde der Mikroangiopathie verteilen sich in der Bildgebung insgesamt diffus.

Außerdem wird die Mikroangiopathie durch das Auftreten von Mikroaneurysmen geprägt. Unter Mikroaneurysmen sind Wandektasien und verdünnte Gefäßwände zu verstehen, die in Schnittpräparaten der Gefäße zu finden sind. Diese Ektasien treten vor allem an der Mark-Rinden-Grenze und in den Stammganglien gehäuft auf (Roggendorf 2012). Einige Autoren postulieren eine gestörte Blut-Hirn-Schranke mit der Folge von

perivaskulären Ödemen, die histologisch zu Demyelinisierungen des Marklagers führen (v.a. bei hypertensiven Grunderkrankungen, Linn et al. 2011, Akiguchi et al. 1998, Wardlaw et al. 2003). Demyelinisierung ist die Folge des Zelluntergangs des Oligodendrozyten, der die Axone myelinisiert.

Die lakunäre Mikroangiopathie ist die akute Manifestationsform der Mikroangiopathie und stellt pathogenetisch ein ischämisches Infarktgeschehen dar, das die penetrierenden Arterien als Äste der Hirnbasisarterien (40-200 µm) der tiefen weißen Hirnsubstanz wie auch der Basalganglien und des Hirnstamms betrifft (Fisher et al. 1965). Ätiologisch liegen dem lakunären Infarkt arteriosklerotische Veränderungen der dünnen Arterien zugrunde. Lipohyalinose und fibrinoide Nekrose der Gefäßwand entsprechen den Veränderungen der diffusen Mikroangiopathie. Meist auf dem Boden der degenerativen Gefäßerkrankung erfolgt eine akute Nekrose durch Störung der Mikrozirkulation (z.B. durch Stase) mit lokaler Thrombosierung des Gefäßes. Selten kann auch durch ein thromboembolisches Ereignis aus atheromatösen Plaques z.B. des Carotisstromgebiets ein lakunärer Infarkt verursacht werden. Beides führt zur ischämischen Läsion der penetrierenden Markarterien (Lastilla 2006). Seltener erfolgen arterielle Mikroembolien kardialen Ursprungs. Diese akuten ischämischen Infarkte werden radiologisch als Lakune bis zu einem Durchmesser von ca. 1,5 cm erfasst (Linn et al. 2011). Im Verlauf der resorptiven Organisation entstehen kleine Residualbefunde evtl. mit einer Glianarbe aus Astrozyten (Linn 2015, Wardlaw et al. 2013, Fisher 1982). Sowohl die chronisch diffuse als auch die akute lakunäre Form der Mikroangiopathie können bei starker Ausprägung in die Erkrankung der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE) bzw. subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) münden.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die zwei pathogenetischen Mechanismen, die eine SVE bzw. SAE bedingen:

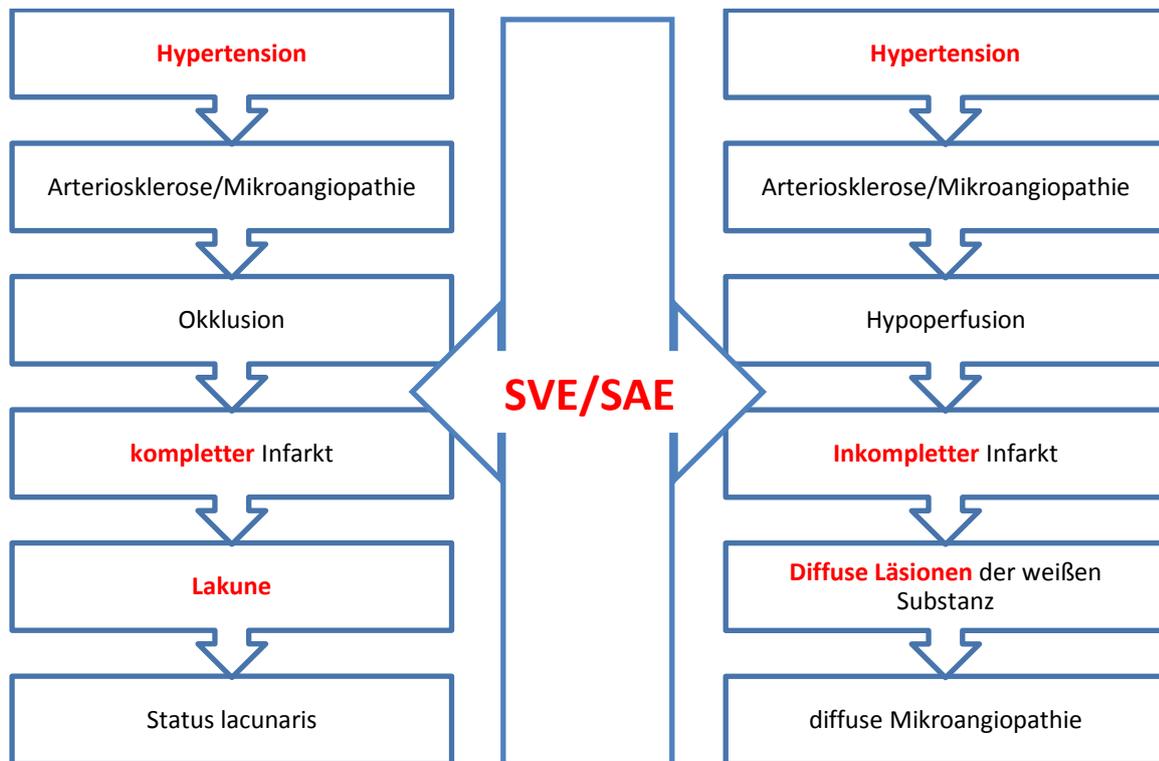


Abb. 1: Pathomechanismus der Mikroangiopathie modifiziert nach Bätzner et al. 2003

Für das Auftreten einer cerebralen Mikroangiopathie einschließlich lakunärer Läsionen gelten folgende vaskuläre Risikofaktoren (Linn et al. 2011, Bugge et al. 2001, Mast et al. 1997):

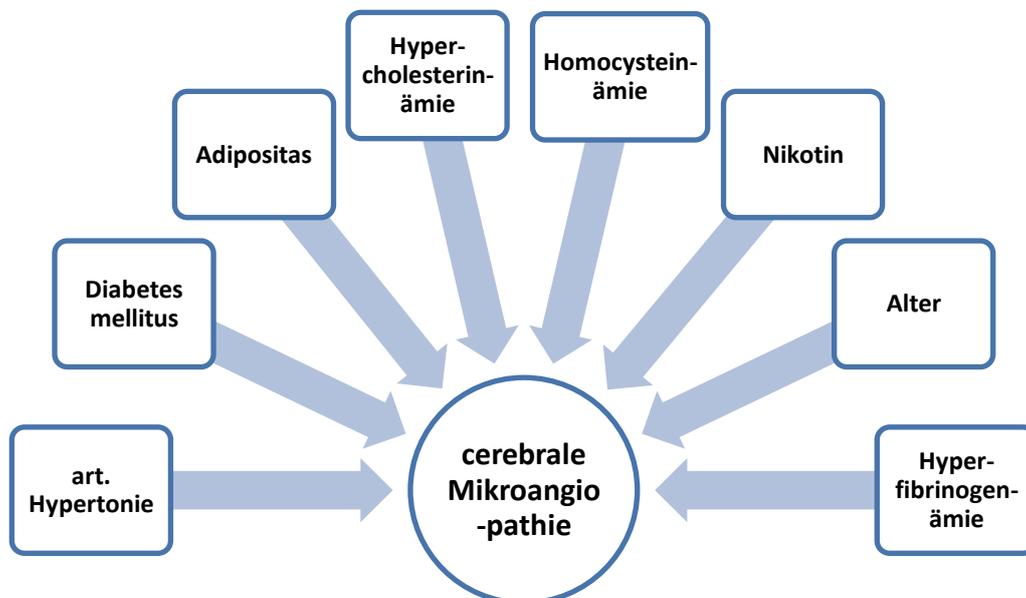


Abb. 2: Vaskuläre Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mikroangiopathie

Der arterielle Hypertonus spielt bei 70% aller Insulte eine Rolle und stellt zusammen mit dem Diabetes mellitus den größten Risikofaktor dar (Sacco et al. 1997). Laut Mahlmann und Weiss (2015) verdoppeln die oben

genannten gefäßschädigenden Risikofaktoren das Risiko für einen Infarkt. Genauere Daten lieferte die Framingham-Studie: Bei erhöhtem Blutdruck stieg das Apoplex-Risiko um das 3,5-fache bei Patienten von 50 bis 99 Jahren und um das 1,7-fache bei Patienten von 80 bis 89 Jahren (Weih et al. 2004, Lewington et al. 2002). Nach Bugge et al. (2001) wurden folgende Prävalenzen und relative Risiken für entsprechende Risikofaktoren für ischämische Insulte ermittelt. Hieraus lässt sich die klinische Relevanz des Risikos ableiten:

Risikofaktor	Relatives Risiko	Prävalenz (%)
Arterielle Hypertonie	2-5	25-40
Idiopathisches Vorhofflimmern	3-10	5
Diabetes mellitus	2-3	4-8
Alkoholabusus	1-2	30-40
Hyperlipidämie	1-2,5	6-20
Nikotinabusus	1,5-2	20-40
Asymptomatische Carotisstenosen	3-5	2

Tab. 1: Risikofaktoren für ischämische Insulte

## 2.2.2 Folgen der cerebralen Mikroangiopathie

Die cerebrale Mikroangiopathie verursacht 20 bis 50% aller ischämischen Insulte (Foulkes et al. 1988) bzw. 10 bis 20% der Demenzen vaskulärer Genese im höheren Lebensalter (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003, Jorm und Jolley 1998).

### 1. Ischämische Hirninfarkte

#### a) Übersicht: ischämische Hirninfarkte (pathogenetische Einteilung)

Das folgende Schema gibt eine Übersicht der pathogenetischen Einteilung der ischämischen Hirninfarkte. Mit Hilfe umfassender bildgebender Diagnostik (CT, MRT, DSA, Sonographie) können folgende Arten von Hirninfarkten abhängig von ihrer Ursache unterschieden werden (Jansen und Tietke 2008):

## ischämische cerebrale Hirninfarkte

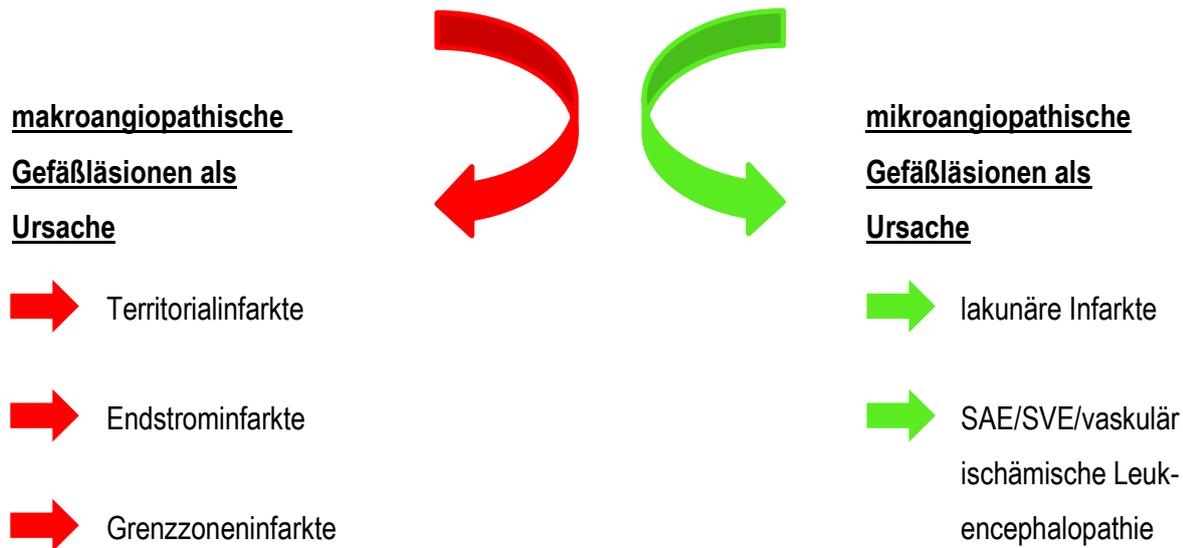


Abb.3: Einteilung ischämische cerebrale Hirninfarkte

Territorialinfarkte entstehen zu 80% aufgrund embolischer oder thromboembolischer Verschlüsse von Hirnarterien und zu 20% aufgrund hämorrhagischer Genese (Schneider 2011, Ahlhelm et al. 2006, Fiebach und Schellinger 2003). Die meisten Territorialinfarkte sind im Versorgungsgebiet der A. cerebri media lokalisiert. Typischerweise manifestieren sich Territorialinfarkte unter Einbezug auch kortikaler Strukturen und sind eher nicht auf das Marklager beschränkt. Endstrominfarkte (0,7 – 3% Häufigkeit) sind als Folge kritischer Perfusionsabfälle im Versorgungsgebiet langer Markarterien zu sehen. Diese entstehen z.B. durch hochgradige arteriosklerotische Stenosen oder Verschlüsse vorgeschalteter Arterien, besonders der A. carotis interna. Somit sind diese Infarkte im peri- oder supraventriculären Marklager zu finden. Sie können solitär, konfluierend oder perlschnurartig auftreten (Linn et al. 2011). Grenzzoneninfarkte sind besonders parietookzipital lokalisiert und entstehen zwischen den Versorgungsgebieten großer Hirnarterien. Auch dieser Infarkttypus entsteht aufgrund hämodynamisch relevanter Perfusionsabfälle in vorgeschalteten Arterien. Nach der Häufigkeit des Auftretens gilt folgende Übersicht für die Infarkte mit makroangiopathischer Ursache: Territorialinfarkte > Endstrominfarkte > Grenzzoneninfarkte.

Zu den Infarkttypen, die durch mikroangiopathische Ursachen hervorgerufen werden, zählen lakunäre Infarkte und die SAE/SVE. Die Pathogenese dieser beiden Infarkt-Typen wurde bereits unter 2.2.1 beschrieben. Als Folge der oben beschriebenen Gefäßwandveränderungen und konsekutiven Gefäßverschlüssen der Perforansarterien (Aa. lenticulostriatae = Aa. centrales anterolaterales = Äste der Hirnbasisarterien) entstehen multifokale Nekrosen des Gehirnparenchyms (Lakunen). Diese lakunären Infarkte sind typischerweise lokalisiert in den Stammganglien, im Thalamus, in der Capsula interna und externa, in der Basis pontis sowie in den ventrikulären Anteilen des cerebralen Marklagers. Die SAE bzw. SVE gilt als vaskulär ischämische

Leukencephalopathie und ist charakterisiert durch eine diffuse Demyelinisierung und Vakuolisierung des cerebralen Marklagers. Kennzeichnend ist dabei die Aussparung der U-Fasern (Jansen und Tietke 2008), als den Assoziationsfasern zwischen benachbarten Kortexwindungen (= Fibrae arcuatae cerebri; Aumüller 2007, Mense 2007). Diese erhalten eine zusätzliche Versorgung über die pialen Gefäße.

**b) Ätiologische Einteilung der ischämischen Hirninfarkte: TOAST-Kriterien (=Trial-of-Org-in-Acute-Stroke-Treatment, Schneider 2011)**

<u>TOAST-Gruppe</u>	<u>TOAST-Kriterien</u>
<b>Cerebrale Makroangiopathie</b> (Arteriosklerose großer hirnversorgender Arterien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik oder Infarkt auf ein Gefäßterritorium beschränkt</li> <li>• Infarkt kortikal oder Infarktdurchmesser &gt; 1,5cm</li> <li>• ≥ 50%-ige Stenose der extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Arterien</li> <li>• Ausschluss anderer Ätiologien (z.B. kardiogene Emboliequelle, Mikroangiopathie)</li> </ul>
<b>Kardiogene Embolie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik passend zu thromboembolischem Insult</li> <li>• Infarkte in mehreren Gefäßterritorien oder Infarkt rein kortikal oder Infarktdurchmesser &gt; 1,5cm</li> <li>• Signifikante kardiale Emboliequelle</li> <li>• Ausschluss anderer Ätiologien (z.B. Stenose hirnversorgender Arterien, Mikroangiopathie)</li> </ul>
<b>Cerebrale Mikroangiopathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik passend zu lakunärem Insult</li> <li>• Infarkt subkortikal und Infarktdurchmesser ≤ 1,5cm</li> <li>• Ausschluss anderer Ätiologien (z.B. Makroangiopathie, kardiale Emboliequelle)</li> </ul>
<b>Andere Ätiologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z.B. Gefäßdissektion, cerebrale Vaskulitis, Thrombophilie, Mitochondriopathie, iatrogen (perioperativ, während Angiographie)</li> </ul>
<b>Unklare Ätiologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine potenzielle Ätiologie oder &gt; 1 potenzielle Ätiologie (z.B. Carotisstenose und Vorhofflimmern) oder unvollständige Diagnostik)</li> </ul>

Tab. 2: TOAST-Kriterien für die ätiologische Einteilung der ischämischen Hirninfarkte nach Schneider 2011

## 2. Demenzen

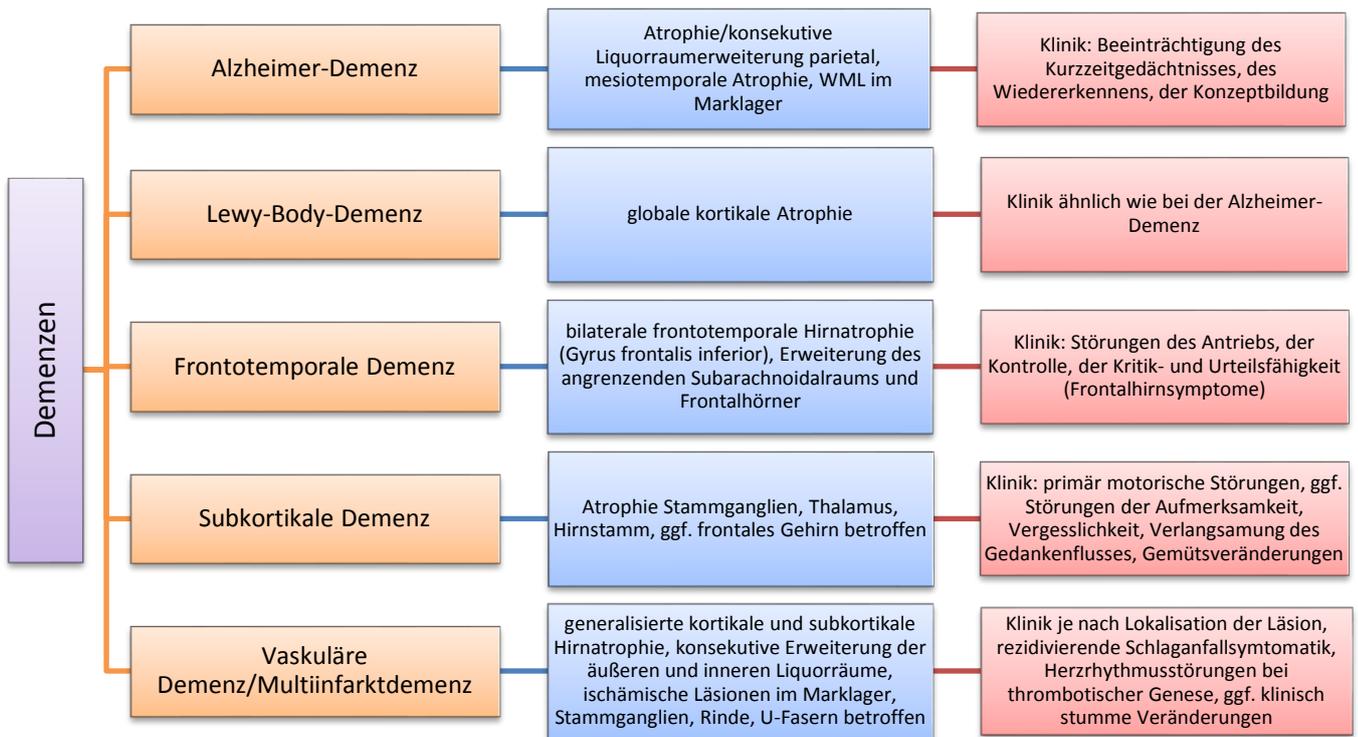


Abb. 4: Übersicht der häufigsten Demenzformen nach Hentschel 2001, Roggendorf 2012

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die häufigsten Demenzformen. Dabei tritt die degenerative Alzheimer-Demenz als häufigste und die vaskuläre Demenz als zweithäufigste Demenzerkrankung auf (Fassbender et al. 1999). Diese stellt eine klinisch bedeutsame Folge der cerebralen Mikroangiopathie dar. Der mittlere Teil des Schemas erläutert die charakteristischen radiologischen Kriterien, während die rechte Spalte eine kurze Zusammenfassung der klinischen Symptome wiedergibt (Hentschel 2001, Roggendorf 2012).

### 3. Weitere ausgewählte Erkrankungen mit cerebraler Mikroangiopathie

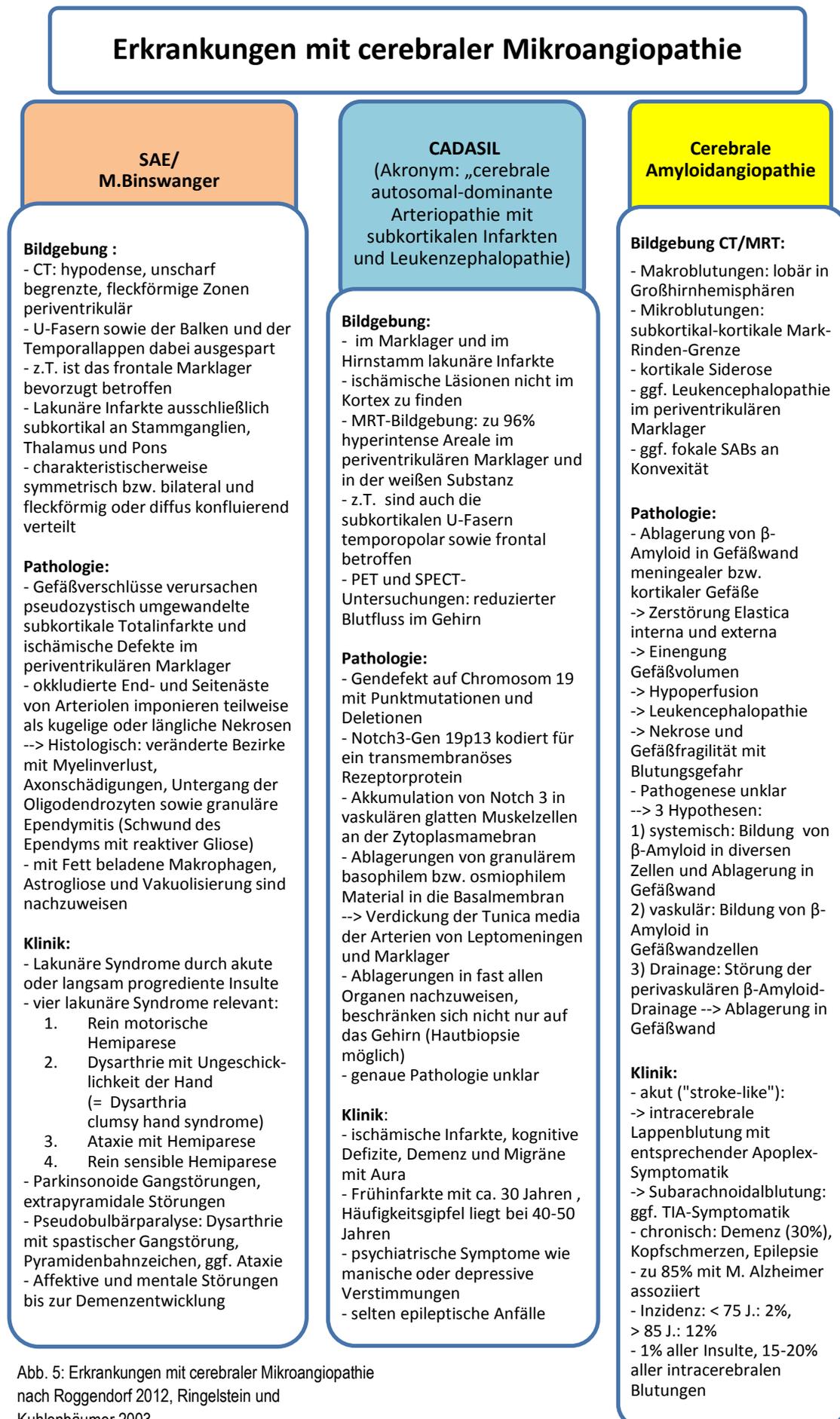


Abb. 5: Erkrankungen mit cerebraler Mikroangiopathie nach Roggendorf 2012, Ringelstein und Kühlenbäumer 2003

### 2.2.3 Radiologische Differentialdiagnosen

Folgende schematische Aufstellung gibt einen Überblick über Erkrankungen, die radiologisch mit einer Dichteminderung des Marklagers einhergehen können und radiologische Differentialdiagnosen darstellen.

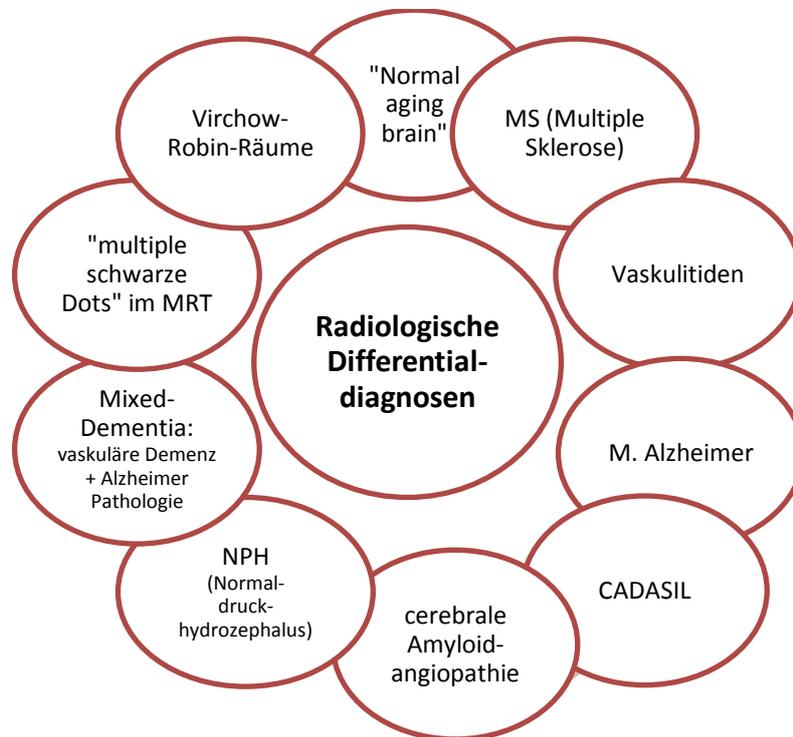


Abb. 6: Radiologische Differentialdiagnosen von Dichteminderungen des Marklagers nach Linn et al. 2011

Von großer klinischer Relevanz ist die Abgrenzung der radiologischen Befunde der Mikroangiopathie zu denen einer multiplen Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata), bei der es sich nicht um eine mikroangiopathische Erkrankung handelt, sondern um eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit Demyelinisierungsherden unterschiedlicher Lokalisation. Die entzündlichen Läsionen können sich überall im Gehirn befinden und bieten durch den schubweisen Verlauf der Erkrankung ein morphologisch uneinheitliches Bild. Der Befall des Corpus callosum (Balkens) gilt differentialdiagnostisch zur mikroangiopathischen Erkrankung als charakteristisches Kriterium (Forsting 2006). Für jede diagnostische Beurteilung ist das Läsionsmuster ausschlaggebend und auch nur in Verbindung mit klinisch-neurologischen Untersuchungsbefunden zu verifizieren (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Die Erkrankung der multiplen Sklerose wird aktuell nach den radiologischen MRT-Kriterien der internationalen MAGNIMS (= Magnetic Resonance Imaging in MS) -Studiengruppe diagnostiziert.

## 2.3 Makroangiopathie/ Atherosklerose

Abhängig vom Gefäßtypus und dem unterschiedlichen Wandaufbau manifestieren sich atherosklerotische Veränderungen als Pathologie in verschiedener Weise:

Gefäßtypus (mit Beispielen)	Histologie	Pathologie
<b>Arterien vom elastischen Typ:</b> Aorta A. subclavia A. iliaca	Reichlich elastische Fasern und glatte Muskelzellen in der Tunica media	- Sklerose der Intima - Atheromatose der Intima
<b>Arterien vom muskulären Typ:</b> A. femoralis A. poplitea A. brachialis	- Überwiegend muskuläre Fasern in der Tunica media - Deutliche Elastica interna und externa	- Sklerose der Intima - Mediaverkalkung
<b>Kleine Arterien vom muskulären Typ:</b> Herzkranzarterien Hirnbasisarterien Nierenmarkarterien	Kräftig ausgebildete Muskulatur in der Tunica media	- Halbmondförmige Elastose - Sklerose
<b>Arteriolen („Widerstandsgefäße“)</b>	Intima und Media mit einer einschichtigen zirkulären Muskelfaserschicht, regelhaft ohne Lamina elastica interna	- Hyalinose (Arteriiosklerose)
<b>Kapillaren</b>	Endothel auf Basallamina	

Tab. 3: Atheroskleroseformen nach Sandritter 1975; Lüllmann-Rauch 2006

Die morphologische Gefäßausstattung erfolgt abhängig von der kreislaufmechanischen Aufgabe.

### 2.3.1 Extrakranielle Atherosklerose

#### a) Definition und Grundlagen

Die Atherosklerose betrifft vor allem Arterien vom elastischen Typ und große bzw. mittelgroße Arterien vom muskulären Typ (Lüllmann-Rauch 2006, Roessner 2008) und wird von der WHO definiert als „eine variable Kombination von Intimaveränderungen (der Arterien), bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden (Fettsubstanzen), komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen (Kalkablagerungen), verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“. Ausgehend von einem Intimaödem führen diese Veränderungen zu einer Verhärtung (Sklerose) und Lipideinlagerung. Mit diesem pathologischen Prozess entsteht ein Atherom. Dieser Prozess vollzieht sich schleichend, so dass bereits bei jungen Menschen atherosklerotische Veränderungen zu finden sind (Bühling 2008).

## b) Pathogenese und morphologische Stadien

Die Pathogenese und zugrundeliegende Ätiologie der Atherosklerose sind nicht restlos geklärt. Klinische Beobachtungen und unterschiedlich ausgeprägte Pathologien in den einzelnen Gefäßsegmenten rücken eine frühere Hypothese derzeit in den wissenschaftlichen Fokus. Danach führt initial insbesondere eine mikrobielle Entzündung der Gefäßeigenversorgung (Vasa vasorum) zu einem nutritiven Intimaprozess (Haverich und Kreipe 2016). Demgegenüber stehen nach etablierter Lehrmeinung bei der Pathogenese der Atherosklerose eine Dysfunktion der Endothelzellen und ein pathologischer Lipoproteinstoffwechsel in der Arterienwand im Vordergrund (Roessner 2008).

Die Arterienwand besteht von innen nach außen aus den drei histologischen Wandschichten Intima (Tunica intima), Media (Tunica media) und Adventitia (Tunica adventitia/externa). Jeweils dazwischen befinden sich die Lamina elastica interna und die Lamina elastica externa. Zirkulär verlaufende glatte Muskelzellen bilden die Media. Das Endothel ist die wichtigste Struktur der Tunica intima (Intima; Lüllmann-Rauch 2006).

Zunächst entsteht eine Endothelschädigung unter anderem durch Anlagerung von T-Lymphozyten. Diese bewirken über Zytokine eine verminderte Zelladhäsion des Endothels, wodurch Lipide (Fettzellen) aus dem Blut in die Intima gelangen. Ist das Endothel vorgeschädigt, wird eine entzündliche Reaktion durch Zytokine der Thrombozyten ausgelöst. Diese sondern neben Wachstumsfaktoren (PDGF = platelet derived growth factor) Prostaglandine und Leukotriene ab und rufen somit die Entzündungsreaktion hervor. Die in die Intima gelangten Lipide werden nun durch Makrophagen und Monozyten phagozytiert. Es entstehen hierdurch Schaumzellen (= mit Lipid beladene Makrophagen), die als aktivierte Makrophagen über HLA-DR den T-Lymphozyten das phagozytierte Material präsentieren. Der zuvor in Gang gesetzte Entzündungsprozess wird über von den T-Lymphozyten gebildetes TNF- $\alpha$  sowie Interferon- $\gamma$  aufrechterhalten. In dem pathologischen Prozess der Atherosklerose entstehen nachfolgend fibröse Plaques und damit die irreversible Verhärtung der Gefäße. Die zuvor gebildeten Wachstumsfaktoren wirken auf das Bindegewebe proliferativ, so dass sich Bindegewebe neu bildet und Proteoglykane als Grundsubstanz synthetisiert werden. Dies bewirkt die Verhärtung der Gefäße. Im weiteren Prozess lagern sich weiter Lipide ein. Außerdem proliferiert die Media, Cholesterinkristalle fallen aus und Kalksalze werden eingelagert. Mit Abschluss dieser Reaktionen entstehen Atherome. Folge des anhaltenden Entzündungsprozesses ist die Ausdünnung des Gefäßendothels und damit die Entstehung zentraler Nekrosen. Damit erhöht sich die Gefahr der Gefäßruptur und – einblutung. Es können Thromben entstehen, die das Gefäß akut verschließen. Dieser Prozess in der Pathogenese der Atherosklerose lässt schließlich ein atherosklerotisches Ulkus entstehen.

Zusammenfassend kann pathogenetisch und morphologisch bei der Artherosklerose von einer chronischen Arterienwandentzündung mit entsprechenden Folgen gesprochen werden (Bühling 2008).

### c) Prädilektionsstellen

Die Atherosklerose stellt eine segmental auftretende Erkrankung dar und weist wegen der im Körper verteilten Gefäßtypen unterschiedliche Orte der Manifestation auf (Roessner 2008). Bisher wurde kaum eine Atherosklerose der A. mammaria nachgewiesen, weshalb sie für koronare Bypässe verwendet wird (Haverich und Kreipe 2016).

Je nach Lokalisation werden folgende Typen unterschieden:

#### 1. Zentraler Typ/Beckentyp:

Dieser Typ der Atherosklerose betrifft vor allem die Aorta im Brust- und Bauchbereich, aber auch die beiden Iliakalgefäße. Es werden zudem folgende drei Subtypen unterschieden (Bühling 2008):

**Typ I:** betroffen sind die Bereiche der Aorta und Segmente der Aa. Iliacae

**Typ II** (= Leriche Syndrom): Verschluss der Aortenbifurkation

**Typ III:** Verschluss der Aorta bis zu den Arterien der Nieren (Aa. renales)

#### 2. weitere Typen mit anderen Manifestationsorten:

- Oberschenkeltyp
- Unterschenkeltyp
- Schultergürteltyp
- Armtyp
- Cerebralarterientyp
- Viszeralarterientyp
- Koronararterientyp

### e) Risikofaktoren für eine Atherosklerose

Das folgende Schaubild veranschaulicht die Risikofaktoren, die die Entstehung einer Atherosklerose begünstigen. Die rotmarkierten Risikofaktoren stellen Faktoren der Klasse I dar. Diese Gruppe korreliert hoch mit einer konsekutiven Gefäßschädigung. Während die Risikofaktoren der Klasse II (gelb) eine niedrigere Korrelation mit der Schädigung der Gefäße aufweisen. Das Lebensalter, das Geschlecht sowie genetische Faktoren stellen unbeeinflussbare Risikofaktoren dar (grüne Kreise; Bühling 2008).

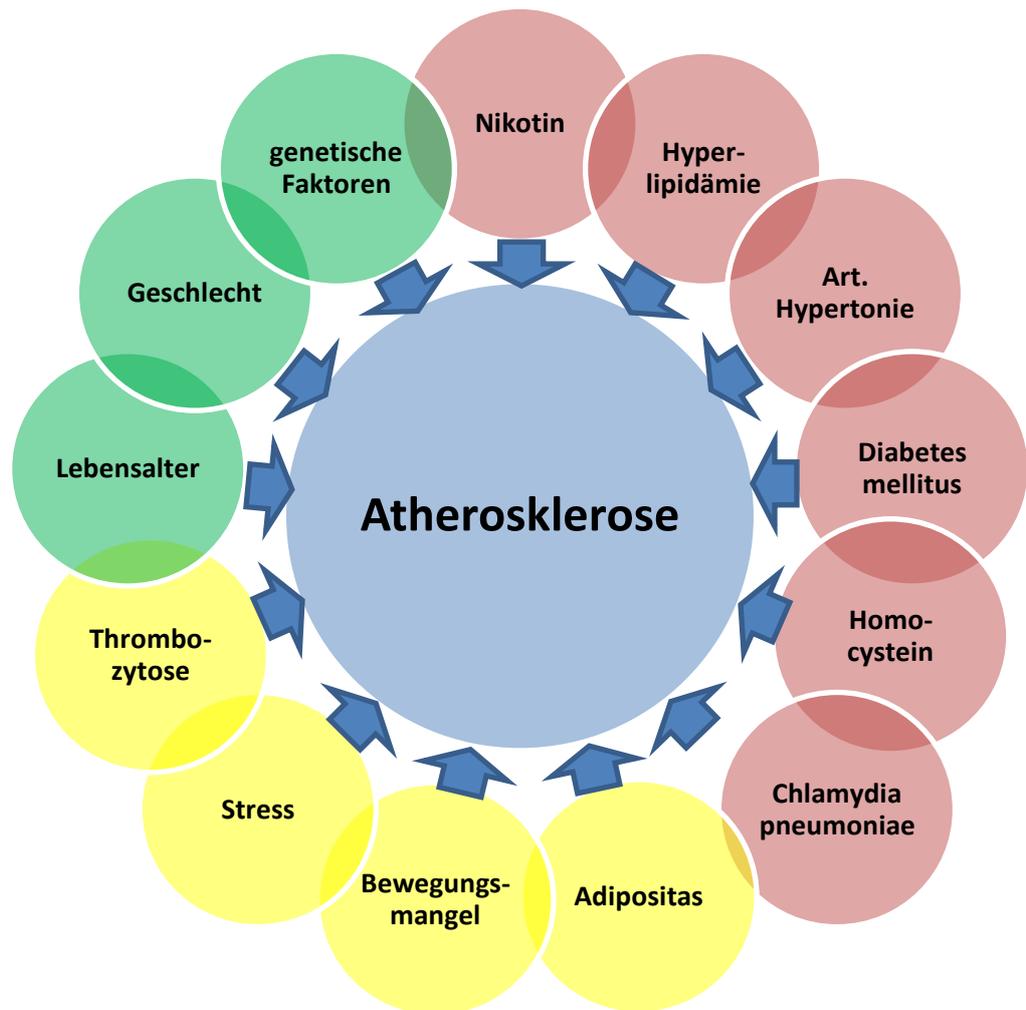


Abb. 7: Risikofaktoren der Atherosklerose mit farblichen Markierungen der Risikokategorien

### 2.3.2 Intrakranielle Atherosklerose

Die Atherosklerose als Hirngefäßerkrankung betrifft sowohl extracerebrale Hirnbasisgefäße als auch intracerebrale Gefäße des Gehirns sowie große zuführende cervikale Arterien.

#### a) Pathogenese

Die Pathogenese der intrakraniellen Atherosklerose unterscheidet sich nicht von der größerer Körperarterien (s. WHO-Definition Atherosklerose 2.3.1). Den intraduralen Gefäßen des Gehirns fehlt im Wandaufbau die Lamina elastica externa und unterscheidet sich hiermit zu dem der Körperarterien. Auch besitzen die Hirngefäße nur eine schmale Tunica media. An der Entstehung von Gefäßschädigungen sind multifaktoriell folgende Faktoren u.a. beteiligt:

- intramuraler Druck in Abhängigkeit von Gefäßmorphologie und Gefäßlokalisierung
- metabolische Störungen: v.a. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie
- Ungleichgewicht im Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel z.B. durch Nierenerkrankungen (Ritter und Slatopolsky 2016, Bugnicourt et al. 2009, Gusbeth-Tatomir und Covic 2007)
- Nikotinexposition
- ggf. virale Genese: z.B. Herpesviren

## **b) Morphologie**

Die anatomischen Gegebenheiten von Knicken, Verzweigungen oder bogenförmigen Verläufen führen zu lokalen Strömungs-/Widerstandsänderungen, die eine Prädilektionsstelle für eine Atherosklerose darstellen. Für den intrakraniellen Carotissiphon trifft außerdem zu, dass er außerhalb der cerebralen Autoregulation liegt. Diese dient dem Erhalt einer konstanten Durchblutung und wird von den Arteriolen gewährleistet. Entscheidend für die Morphologie der arteriosklerotischen Veränderungen der Hirngefäße ist die Einwanderung von Plasmazellen in die Intima und die Aktivierung von glatten Muskelzellen der Media. Diese wachsen in die Intima ein und transformieren sich von kontraktilen in metabolisch aktive Myozyten. Folgend laufen nekrobiotische Prozesse ab, die zur Bildung von Cholesterinestern, Schaumzellen und Kalkablagerungen führen. Zudem ist für die Entstehung der Gewebsnekrosen im Gehirn die Embolisation von atheromatösem Material aus proximalen Arterienabschnitten von Bedeutung. Makroskopisch kommt es infolge der zuvor beschriebenen pathologischen Prozesse zu einem Elastizitätsverlust mit Ausdehnung und Verlängerung des arteriellen Gefäßschlauches. Bei Endothelschädigungen kann es zusätzlich zu thrombotischen Auflagerungen kommen (Roggendorf 2012).

Die Kalziummineralisation gilt als wesentlicher Teil des aktiven Gefäßprozesses Atherosklerose (Berliner et al. 1995). Nach Ergebnissen mehrerer Forscherteams kann der Prozess als komplexe und regulierte Ossifikation verstanden werden und beinhaltet Elemente sowohl der Osteo- als auch der Chondrogenese. In diversen atherosklerotischen Plaques des Körpers, z.B. der A. carotis, sind bereits viele Key-Regulator-Proteine wie auch Struktur-Proteine der Ossifikation nachgewiesen worden (Boström et al. 1993, Hirota et al. 1993, Dhore et al. 2001).

## 2.4 Radiologische Kriterien im CT

### 2.4.1 Grundlagen der CT-Diagnostik

Die Computertomographie ist ein digitales, computergestütztes Schichtbildverfahren (Jansen 2008), das auf der indirekten Messung der Schwächung von Röntgenstrahlung basiert (Hofer 2014). Der Körper wird aus wechselnden Richtungen von Röntgenstrahlen quer durchdrungen, anschließend die Strahlenschwächung durch bogen- oder kranzförmig angeordnete Detektoren registriert (Jansen 2008). Nachdem in einem Rechner lokale Schwächungswerte rekonstruiert werden, können diese als Graustufen auf einem Monitor dargestellt werden.

Bei den meisten CT-Geräten sind die Röntgenröhre und die Detektoranordnung mechanisch miteinander verbunden und stellen somit eine Röhren-Detektor-Einheit dar. Ein sogenannter Detektorenfächer besitzt ca. 700 bis 1000 Detektoren (Th. Laubenberger 1999, J. Laubenberger 1999). Die Röhren-Detektor-Einheit rotiert pro Schichtaufnahme auf einer Kreisbahn einmal um den Patienten (Hofer 2014). Ein Röntgenstrahlenfächer durchdringt in der definierten Schichtebene den Körper. Dabei wird ein Teil der Strahlung im Körper absorbiert oder gestreut, ein anderer Teil durchdringt den Körper und erreicht die gegenüberliegenden Detektoren (Th. Laubenberger 1999, J. Laubenberger 1999).

Ein sogenanntes Multislice-CT-Gerät mit mehreren Detektorringen ermöglicht die Aufnahme von mehreren Schichten pro Röhrendrehung. Ein Computer errechnet anschließend aus den gewonnenen Messdaten Strahlenabsorptionswerte, die örtliche Gewebedichten darstellen und konstruiert mit Hilfe einer Fourier-Transformation ein Abbild der untersuchten Schicht (Jansen 2008). Das Körperquerschnittsbild wird dabei zur Bildberechnung in eine Rekonstruktionsmatrix mit Quadraten (Bildelementen, Bildpunkten, Pixel) aufgeteilt (Th. Laubenberger 1999, J. Laubenberger 1999). Die so erhaltene Matrix aus Bildpunkten/Bildelementen („picture elements“ = Pixel) wird nach digital-analoger Umwandlung als Analogbild auf dem Bildschirm dargestellt (Jansen 2008). Die einzelnen Quadrate besitzen eine räumliche Ausdehnung senkrecht zur Körperachse und sind als Volumenelemente (= Voxel) anzusehen. Es gilt:  $\text{Voxel} = \text{Pixel} \times \text{Schichtdicke}$ .

Die Verwendung der sogenannten Hounsfield-Skala ermöglicht das Vergleichen der Untersuchungsparameter unterschiedlicher CT-Geräte (Th. Laubenberger 1999, J. Laubenberger 1999). In der Hounsfield-Skala entspricht jedem Matrix- oder Dichtewert eine entsprechende Graustufe. Diese Skala ist aus Hounsfield-Einheiten (= HE) aufgebaut und reicht von -1000 HE bis +3000 HE (Jansen 2008). Die Hounsfield-Einheiten werden bei modernen CT-Geräten per definitionem von 4096 Grauwerten repräsentiert. Dabei erhält die Dichte des Wassers den Wert 0 HE und die Dichte der Luft -1000 HE.

Da der Monitor 250 Graustufen darstellen, das menschliche Auge je nach Lichtverhältnissen 20 bis 50 Grautöne unterscheiden kann und die Dichtewerte des menschlichen Körpers auf einen engen Ausschnitt des Gesamtspektrums an Graustufen beschränkt ist, wird bei der Bildbetrachtung ein spezieller Grauton-/Dichtebereich (sog. Fenster) angewählt. Dieses Fenster wird so eingestellt, dass der mittlere Dichtewert des Fensters möglichst nahe an dem Dichtebereich des zu untersuchenden Gewebes liegt. Verschiedene Fenster

haben jeweils andere mittlere Dichten und stellen daher Körperregionen unterschiedlich gut dar. Somit lassen sich folgende Fenster unterscheiden: das Weichteilfenster (mittlere Dichte: + 50 HE, Fensterbreite ca. 350 HE) für Muskeln, Gefäße oder Fettgewebe, das Knochenfenster (mittlere Dichte: + 300 HE, Fensterbreite ca. 1500 HE) für Knochenstrukturen, das Lungen- oder Pleurafenster (mittlere Dichte: - 200 HE, Fensterbreite ca. 2000 HE) für Lungenstrukturen und das Hirnfenster (mittlere Dichte: + 35 HE, Fensterbreite 80-100 HE) für die graue und weiße Hirnsubstanz. Mit Hilfe der Fensterbreite wird der Bildkontrast eingestellt. Dabei gilt: je enger das Fenster, desto kontrastreicher ist das Bild (Hofer 2014).

### **2.4.2 Cerebrale Mikroangiopathie im CT**

Primär zeigt sich die cerebrale Mikroangiopathie als Erkrankung des Marklagers in Form von Einzelläsionen (Lakunen) und/oder als konfluierende spongiöse Demyelinisierung (Jansen und Brückmann 2001). Somit wird die cerebrale Mikroangiopathie als SAE (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie) in der CT-Bildgebung als flächig konfluierende Hypodensität im Marklager detektiert. Lakunäre Veränderungen hingegen lassen sich als scharf begrenzte, 2 bis 5 mm große Hypodensitäten ohne Raumforderung an den oben genannten Prädilektionsstellen (Stammganglien, Thalamus, Capsula interna und externa, periventrikuläres Marklager, Pons) beobachten. Frische lakunäre Infarkte mit einem Durchmesser bis zu ca. 15 mm stellen sich als unscharf begrenzte hypodense Läsionen dar und werden im CT nicht sicher erfasst. Differentialdiagnostisch sind wie oben beschrieben v.a. die Multiple Sklerose, die CADASIL-Erkrankung sowie die Virchow-Robin-Räume abzugrenzen. Diese Räume sind mit Liquor gefüllte Erweiterungen des Subarachnoidalraumes, der das Gefäßbett bis zu den Kapillaren umhüllt.

Methode der Wahl stellt die MRT-Bilddiagnostik dar, um eine cerebrale Mikroangiopathie zu diagnostizieren (Hähnel 2006), da sie im Vergleich zur CT-Bildgebung eine größere Sensitivität aufweist und somit geringere Befunde detektiert (Jansen und Tietke 2008).

### **2.4.3 Makroangiopathie im CT**

Definitionsgemäß betrifft die Atherosklerose arterielle Gefäße und führt zur Lumeneinengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss. Intrakraniell sind vor allem die distale A. carotis interna (60%) sowie die A. vertebralis (20%) betroffen, seltener die A. cerebri media und A. basilaris (je 5%, Chen et al. 2006). Extrakraniell sind atherosklerotische Veränderungen vorwiegend an der Bifurkation der A. carotis communis lokalisiert.

In der Bildgebung lassen sich in der nativen CT-Diagnostik v.a. kalziumhaltige Anteile der Gefäßplaques nachweisen. Zum Teil sind auch hypodense Anteile im Inneren eines Plaques zu erfassen. Diese Beobachtung spiegelt die unterschiedlichen Komponenten der Gefäßplaques wider: Fettkern (mit oder ohne Einblutung), Verkalkungen und Bindegewebe mit fibröser Kappe (Linn et al. 2011).

### **3. Fragestellung und Hypothese**

Laut einer Studie zeigen intrakranielle Kalzifizierungen der A. carotis interna und Schlaganfälle jeweils unterschiedlicher Genese einen statistisch signifikanten Zusammenhang (Yilmaz et. al. 2015). In der klinischen Routine fällt häufig eine Koinzidenz der Verkalkung der extrakraniellen Halsgefäße bzw. des intrakraniellen Carotissiphons und einer Leukencephalopathie im Sinne mikroangiopathischer Veränderungen auf.

Im Rahmen einer beobachtenden Querschnittstudie wurde in dieser Arbeit die Abhängigkeit der Leukoaraiose vom Grad der Kalzifizierungen (= Makroangiopathie) an Carotissiphon (intrakraniell) und Carotisbifurkation (extrakraniell) untersucht. Es wurde aufgrund klinischer Beobachtungen folgende Hypothese formuliert:

**Die Ausprägung diffuser mikroangiopathischer Veränderungen korreliert stärker mit dem Grad der Verkalkung des Carotissiphons als mit dem Grad der Verkalkung an der Carotisbifurkation.**

## **4. Methoden**

### **4.1 Studienpopulation**

Es wurde eine beobachtende Querschnittstudie durchgeführt. Dazu wurden Patientendaten zur Generierung einer Studienpopulation eingeschlossen, deren Bildgebung aufgrund eines Traumas erfolgte. Mit dieser Indikation wurden native CT-Aufnahmen sowohl des Kopfes als auch der Halswirbelsäule (Bildgebung ohne Kontrastmitteleinsatz) angefertigt. Somit konnten zum einen die mikroangiopathischen Veränderungen des Gehirns und zum anderen der Grad der Verkalkung an Carotisbifurkation und Carotissiphon beurteilt werden. Es wurde eine Kohorte aus Traumapatienten gebildet, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bildmorphologisch keinen Anhalt für eine neurologische Grunderkrankung oder ein akutes ischämisches cerebrales Ereignis boten.

Über das Archiv des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, wurden insgesamt 372 CT-Bild-Datensätze gesichtet, von denen schließlich 300 Datensätze in die Studie eingeschlossen und ausgewertet wurden.

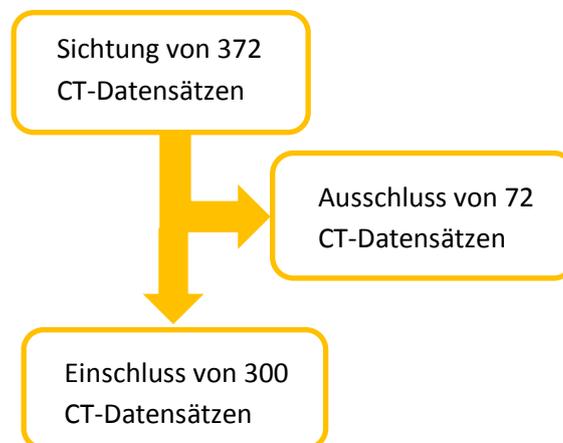


Abb. 8: Übersicht der Studiendaten

Die ausgewerteten CT-Bilder der Patienten wurden im Zeitraum vom 1.1.2014 bis zum 27.03.2014 in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, angefertigt (CT Brilliance 64, Philips, Best, Niederlande) und anschließend archiviert.

## 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Vorhandensein von CCT- und CT-HWS-Aufnahmen zur Abklärung eines akuten Traumas</li> <li>➤ Alter: ≥ 50 Jahre</li> <li>➤ Bildgebung erfolgte im Jahr 2014 am UKSH Kiel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Erkrankungen, die die Dichte des Marklagers im CCT verändern:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumoren</li> <li>- Metastasen</li> <li>- Z.n. Biopsieentnahme im Gehirn</li> <li>- raumfordernde Blutungen (z.B. Basalganglienblutung, ICB, SDH, Kleinhirnblutung)</li> <li>- größere Parenchymdefekte</li> <li>- Ödembildung</li> <li>- Multiple Sklerose</li> <li>- Hydrocephalus (Hydrocephalus internus)</li> <li>- NPH-Aspekt (= Normaldruckhydrocephalus)</li> <li>- Hirninfarkte (z.B. Mediainfarkte)</li> <li>- Liquorabflussstörungen</li> </ul> </li> <li>➤ Größere Artefakte in der Bildgebung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch Bewegung</li> <li>- durch DBS-Sonde (Deep Brain Stimulation = tiefe Hirnstimulation)</li> <li>- Metallartefakte</li> </ul> </li> <li>➤ ACI-Stenose mit Stentimplantation</li> <li>➤ Akutes fokales neurologisches Defizit mit bildmorphologischem Korrelat</li> </ul>

Tab. 4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Generierung der Studienpopulation

### **4.3 Datenerhebung und CT-Bild-Auswertung**

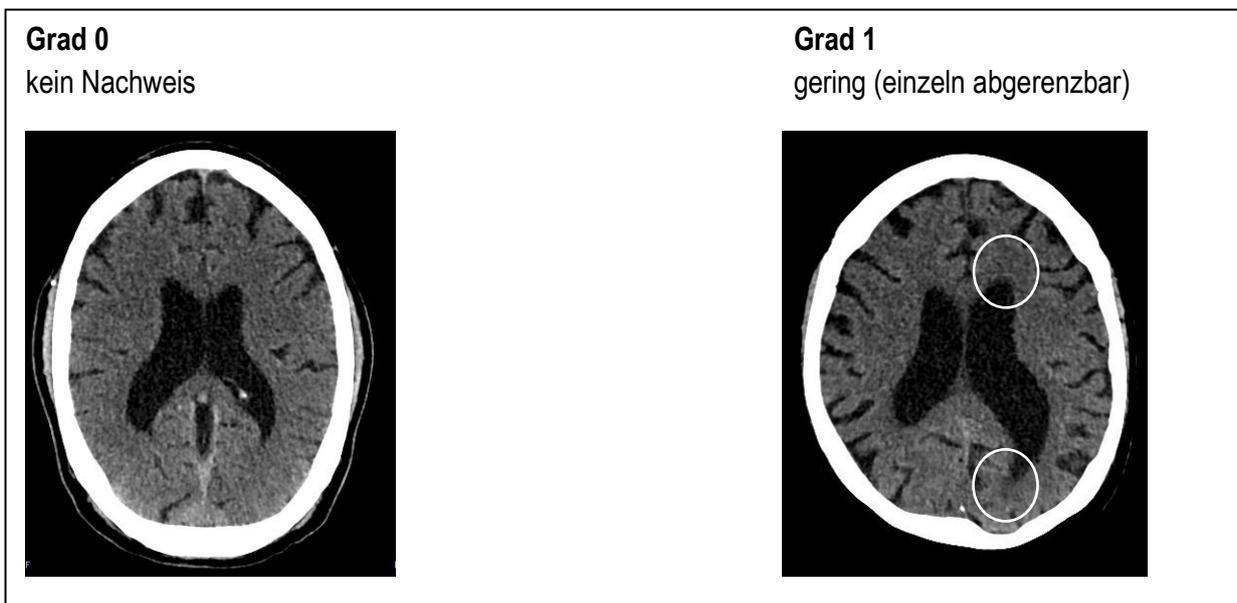
Die Sichtung und Auswertung der Bilddaten erfolgte zunächst durch mich selbst. Anschließend folgte eine Beurteilung durch einen Facharzt für Radiologie, diskrepante Beobachtungen wurden im Konsens gelöst. Die nativen CCT und CT-HWS-Untersuchungen (ohne Kontrastmitteleinsatz) wurden hinsichtlich vierer radiologischer Befunde ausgewertet:

- 1) im Weichteilfenster:    1.1. diffuse Mikroangiopathie (Grad 0-3)  
                                  1.2. lakunäre Mikroangiopathie (Grad 0-3)
- 2) im Knochenfenster:    2.1. Verkalkung Carotissiphon (Grad 0-5)  
                                  2.2. Verkalkung Carotisbifurkation (Grad 0-5)

#### **4.3.1 Diffuse und lakunäre Marklagerläsionen im Weichteilfenster**

In den Weichteilfenstern der CT-Aufnahmen zeigten sich mikroangiopathische Veränderungen v.a. als periventrikuläre Dichteminderungen, also als Hypodensitäten. Es wurde außerdem die Symmetrie der diffusen und lakunären Mikroangiopathie bei Betrachtung der CT-Bilder erfasst. Dabei konnten die Kategorien „symmetrisch (bilateral)“, „asymmetrisch (unilateral)“ und „keine Mikroangiopathie, keine Symmetrie“ unterschieden werden.

In Anlehnung der visuellen Graduierung von Marklagerveränderungen nach Fazekas (2002) erfolgte eine Einteilung der **diffusen Mikroangiopathie** in dieser Studie in die Grade null bis drei. Dabei zeigten sich die periventrikulären Hypodensitäten unterschiedlich stark ausgeprägt und reichten von einzeln abgrenzbaren bis hin zu flächig-konfluierenden Läsionen des Marklagers:



### Grad 2

mäßig (beginnend konfluierend)



### Grad 3

stark (flächig-konfluierend)

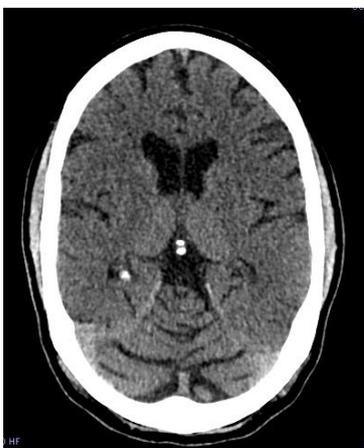


Abb. 9: Kategoriale Einteilung der diffusen Mikroangiopathie mit den Graden 0-3

Die **lakunäre Mikroangiopathie** wurde auch im Weichteilfenster untersucht und war als Dichteminderung zu erfassen. Sie wurde in vier Grade eingeteilt. Die Anzahl und Größe der lakunären Veränderungen begründete dabei die Zuordnung zu einer Kategorie des Schweregrades der lakunären Mikroangiopathie:

### Grad 0

kein Nachweis



### Grad 1

gering



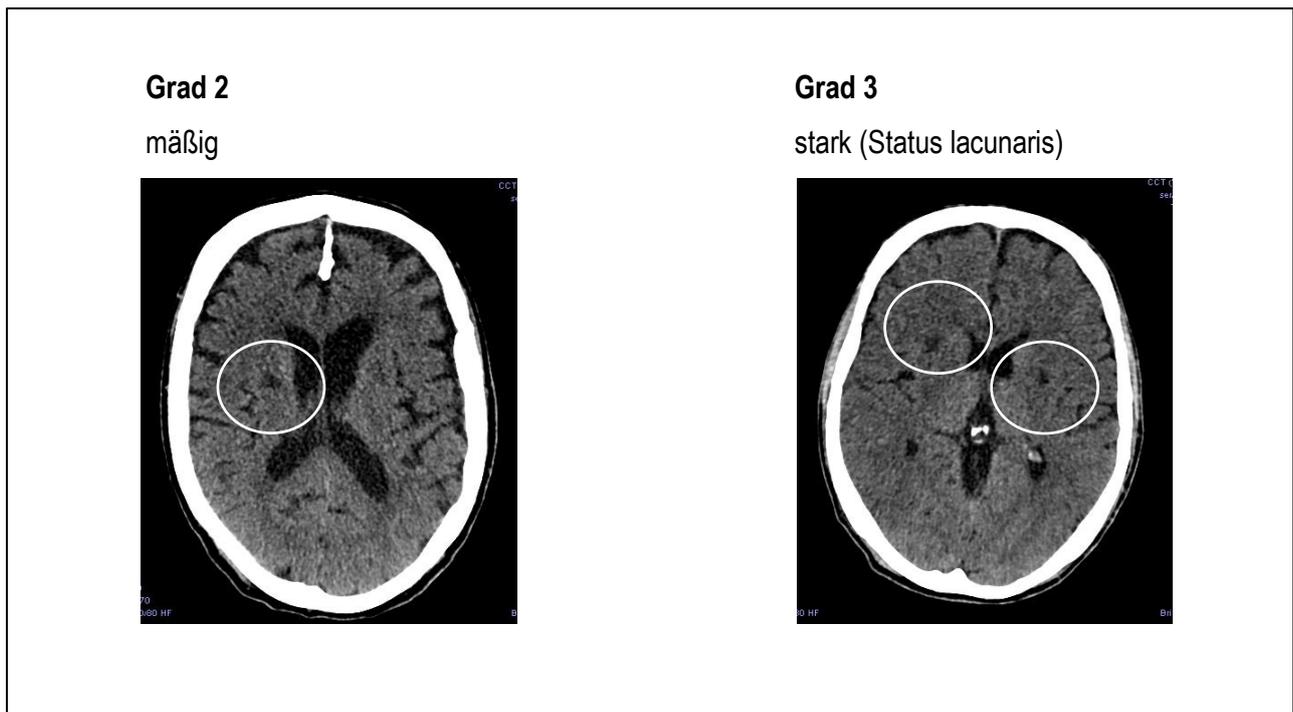


Abb. 10: Kategoriale Einteilung der lakunären Mikroangiopathie mit den Graden 0-3

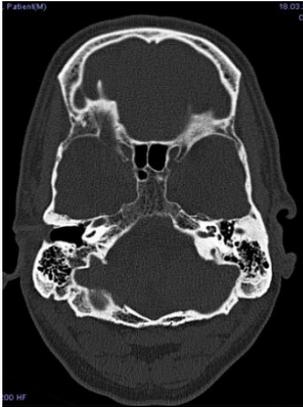
#### 4.3.2 Kalzifizierungen des Carotissiphons und der Carotisbifurkation im Knochenfenster

Im Knochenfenster der CT-Bilder lassen sich v.a. knöcherne Strukturen und damit auch Gefäßkalzifizierungen beurteilen. Diese **makroangiopathischen** Veränderungen sind als Hyperdensitäten (Dichtezunahmen), also als weiße Formationen zu erkennen. Sie wurden seitengetrennt beurteilt und dokumentiert (linke und rechte Körperseite).

Somit konnten in diesem Fenster zum einen die Verkalkungen der Carotisbifurkation (CT-HWS-Bilder) und zum anderen die der Carotis interna auf Höhe des Carotissiphons (CCT) bewertet werden. Um die Schwere der Makroangiopathie zu kategorisieren, erfolgte eine Einteilung in die Grade null bis fünf. Dabei nahm das Ausmaß der Verkalkung mit Konturierung des Gefäßes und Einengung des Gefäßlumens zu. Dies galt für die Betrachtung der A. carotis interna sowohl auf Höhe der Carotisbifurkation (extrakraniell gelegen) als auch auf Höhe des Carotissiphons (intrakraniell gelegen):

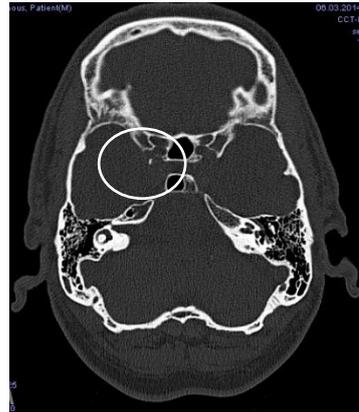
**Grad 0**

kein Nachweis



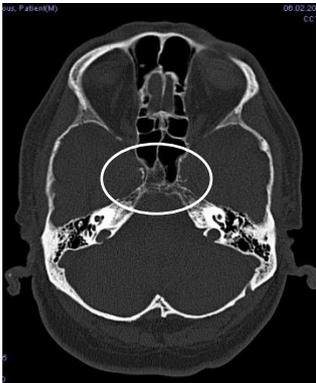
**Grad 1**

beginnend



**Grad 2**

semizirkulär



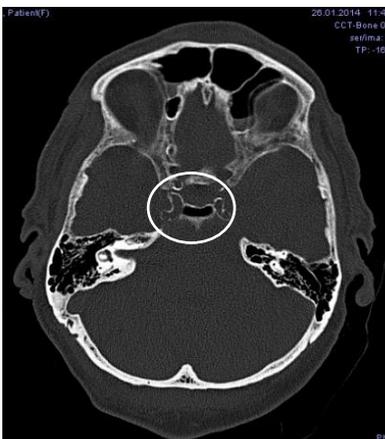
**Grad 3**

semizirkulär mit Lumeneinengung



**Grad 4**

zirkulär



**Grad 5**

zirkulär mit Lumeneinengung

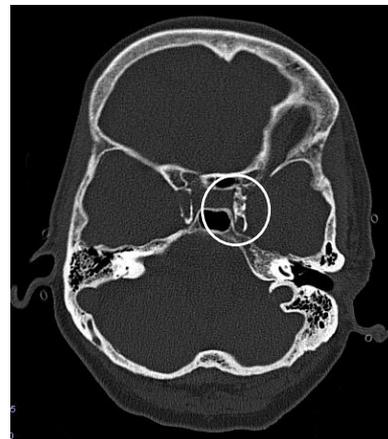
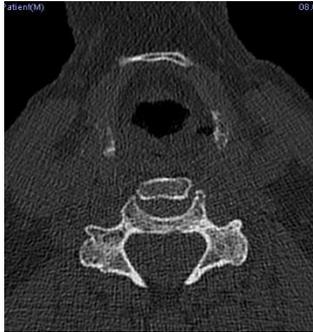


Abb. 11: Kategoriale Einteilung der Makroangiopathie am Carotissiphon mit den Graden 0-5

**Grad 0**

kein Nachweis



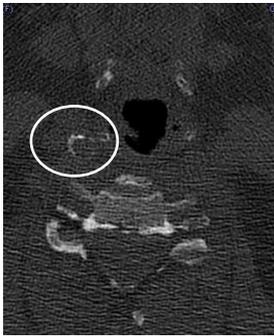
**Grad 1**

beginnend



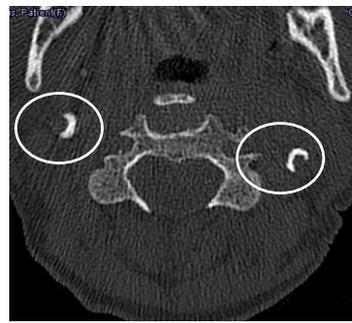
**Grad 2**

semizirkulär



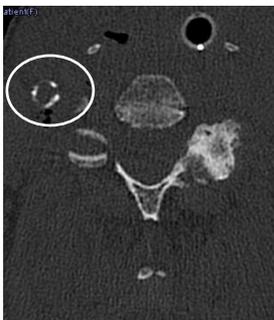
**Grad 3**

semizirkulär mit Lumeneinengung



**Grad 4**

zirkulär



**Grad 5**

zirkulär mit Lumeneinengung

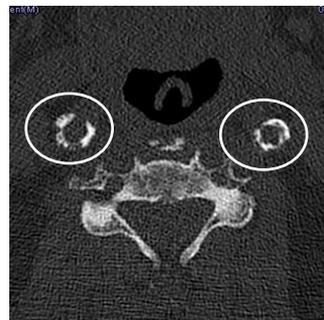


Abb. 12: Kategoriale Einteilung der Makroangiopathie an der Carotisbifurkation mit den Graden 0-5

#### **4.4 Statistische Auswertung**

Die CT-Befunde wurden durch Kategorisierung mit entsprechender Zahlencodierung der statistischen Auswertung zugänglich gemacht. Diese erfolgte mit Hilfe des statistischen Programms IBM SPSS Statistics in der Version 23 (IBM Corporation Armonk, NY, USA). Die Lizenz für das genannte Programm wurde über die Christian-Albrechts-Universität zu Kiel erworben.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeitsverteilungen mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Zur Bewertung möglicher Assoziationen zweier Merkmale wurden Kreuztabellen und der Kendall-Tau-b-Koeffizient als Korrelationsparameter angegeben.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 300 Patienten, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. Dabei reichte das Alter der Patienten mit einer Spannweite von 50 bis 99 Jahren zum Zeitpunkt der Bildaufnahme im Jahre 2014. Im Mittel waren die Teilnehmer 74,47 Jahre alt, wobei der Median bei 76 Jahren lag. Die Kohorte bestand zu 50% aus weiblichen und zu 50% aus männlichen Teilnehmern.

**Tab. 5: Geschlechterverteilung der Studienpopulation**

		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	männlich	150	50,0
	weiblich	150	50,0
	Gesamt	300	100,0

**Tab. 6: Altersstruktur der Studienpopulation**

[n]	Gültig	300
	Fehlend	0
Mittelwert [Jahre]		74,47
Median [Jahre]		76,00
Minimum [Jahre]		50
Maximum [Jahre]		99

### **5.2 Deskriptive Statistiken**

Dieser Auswertungsteil der Ergebnisse befasst sich mit der Berechnung von Häufigkeiten und Häufigkeitsverteilungen.

#### **5.2.1 Deskriptive Statistiken: Mikroangiopathie**

Die statistische Analyse der Mikroangiopathie ergab zunächst, dass innerhalb der gesamten Stichprobe (n = 300) im Median eine diffuse Grad 2- Mikroangiopathie (mäßig, beginnend konfluierend) sowie eine lakunäre Grad 1- Mikroangiopathie (gering) zu beobachten war. Dabei lag jeweils der minimale Grad bei 0 und der maximale Grad bei 3 (s. Tabelle 7). Sowohl für die diffuse als auch die lakunäre Mikroangiopathie wurde als statistische Größe ein Modus von 1,0 berechnet. Dies bedeutet, dass unter den 300 Patientendaten jeweils eine geringe

Mikroangiopathie (Grad 1) am häufigsten zu beobachten war (Gipfel der Häufigkeitsverteilungen). Der Mittelwert der diffusen Mikroangiopathie lag hier bei 1,67, der für die lakunäre Mikroangiopathie bei 0,82. Dabei wurde eine Standardabweichung von 1,057 für die diffuse und 0,744 für die lakunäre Mikroangiopathie ermittelt. Eine genauere deskriptive Analyse folgt im weiteren Textverlauf.

### Deskriptive Statistiken: Mikroangiopathie

		diffuse Mikroangiopathie	lakunäre Mikroangiopathie
[n]	Gültig	300	300
	Fehlend	0	0
Mittelwert		1,67	,82
Median		2,00	1,00
Modus		1	1
Standardabweichung		1,057	,744
Minimum		0	0
Maximum		3	3

Tab. 7: Deskriptive Statistiken beider Mikroangiopathie-Formen

#### a) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: diffuse Mikroangiopathie

Bei 86% aller Patienten (n=258) wurde eine diffuse Mikroangiopathie nachgewiesen. Entsprechend den unter Punkt 4.3.1 beschriebenen Kategorien der diffusen Mikroangiopathie zeigt Tabelle 8 die Verteilung der Häufigkeiten innerhalb des Patientenkollektivs. Es ist hervorzuheben, dass 35,3% der Patienten eine gering ausgeprägte diffuse Mikroangiopathie (Grad 1) aufwiesen und mit 106 Personen die größte Kategorie dieser Auswertungsgruppe darstellte. Mit 92 Patienten und damit 30,7% stellte die Gruppe mit einer stark ausgeprägten diffusen Mikroangiopathie (Grad 3) eine ähnlich große Gruppe dar. Bei 42 Patienten konnte keine diffuse Mikroangiopathie nachgewiesen werden (14%).

Die Auswertung der Symmetrie der diffusen Mikroangiopathie zeigte, dass zu 85,7% die Mikroangiopathie innerhalb des Kollektivs bilateral, also symmetrisch auftrat.

Diffuse Mikroangiopathie		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	kein Nachweis	42	14,0
	gering (einzeln abgrenzbar)	106	35,3
	mäßig (beginnend konfluierend)	60	20,0
	stark (flächig konfluierend)	92	30,7
	Gesamt	300	100,0

Tab. 8: Absolute und relative Häufigkeiten der diffusen Mikroangiopathie nach den Graden 0-3

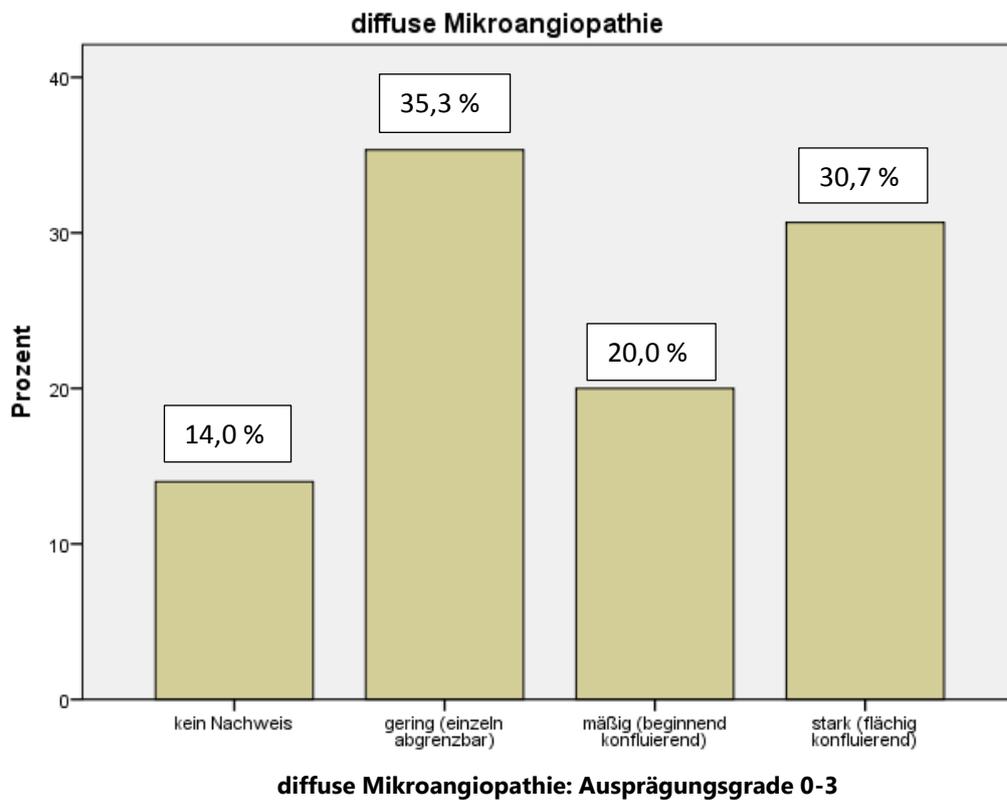


Abb 13: Häufigkeitsverteilung der diffusen Mikroangiopathie nach den Graden 0-3

<b>Symmetrie der diffusen Mikroangiopathie</b>		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	keine Mikroangiopathie, keine Symmetrie	42	14,0
	symmetrisch (bilateral)	257	85,7
	asymmetrisch (unilateral)	1	,3
	Gesamt	300	100,0

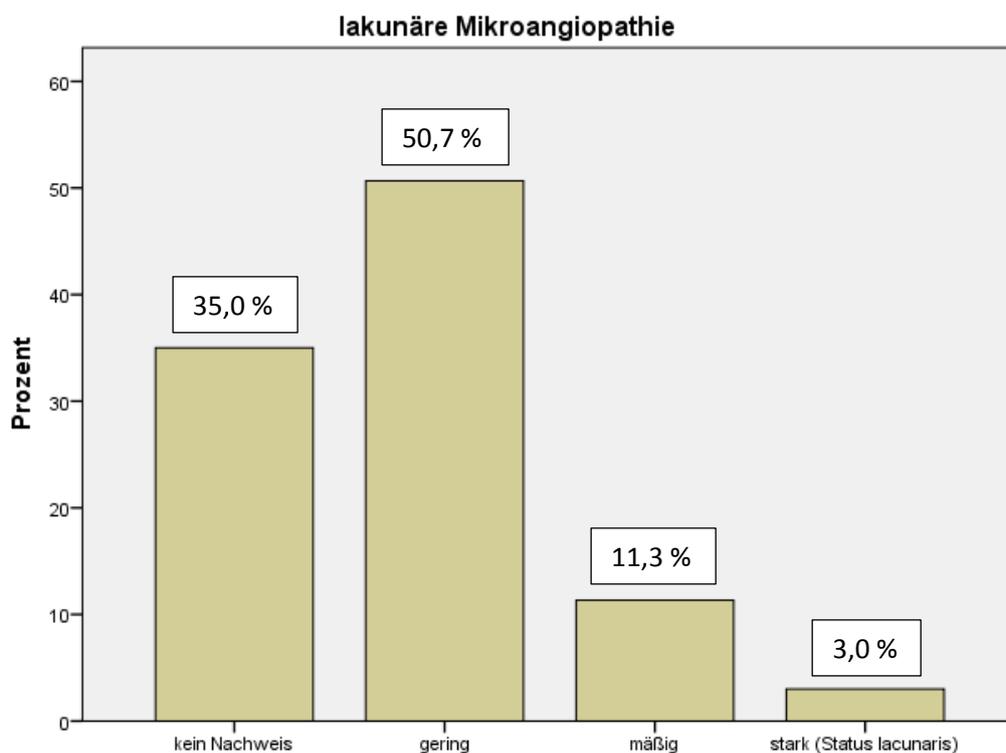
Tab. 9: Absolute und relative Häufigkeiten zur Symmetrie der diffusen Mikroangiopathie

## b) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: lakunäre Mikroangiopathie

Bei 65% (n=195) wurde eine lakunäre Mikroangiopathie dokumentiert. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeiten und Häufigkeitsverteilungen der Grade 0 bis 3 der lakunären Mikroangiopathie (siehe 4.3.1.) innerhalb der Studienpopulation. Dabei war eine gering ausgeprägte lakunäre Mikroangiopathie (Grad 1) bei 152 Patienten nachzuweisen und damit mit 50,7% am häufigsten vertreten. Lediglich in 11,3% bzw. 3% der Daten konnte eine mäßige oder starke lakunäre Mikroangiopathie (Status lacunaris) erfasst werden. 105 Patienten (35%) wiesen keine lakunären Veränderungen des Gehirns auf und stellten damit die zweitgrößte Patientengruppe der lakunären Mikroangiopathie dar. Die lakunäre Mikroangiopathie war zu 63% symmetrisch ausgeprägt. Nur bei 6 Patienten (2%) konnten asymmetrisch verteilte lakunäre Veränderungen identifiziert werden (unilateral).

Lakunäre Mikroangiopathie		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	kein Nachweis	105	35,0
	gering	152	50,7
	mäßig	34	11,3
	stark (Status lacunaris)	9	3,0
	Gesamt	300	100,0

Tab. 10: Absolute und relative Häufigkeiten der lakunären Mikroangiopathie nach den Graden 0-3



### Lakunäre Mikroangiopathie: Ausprägungsgrade 0-3

Abb 14: Häufigkeitsverteilung der lakunären Mikroangiopathie nach den Graden 0-3

<b>Symmetrie der lakunären Mikroangiopathie</b>		Häufigkeit [n]	Prozent 8%]
Gültig	keine Mikroangiopathie, keine Symmetrie	105	35,0
	symmetrisch (bilateral)	189	63,0
	asymmetrisch (unilateral)	6	2,0
	Gesamt	300	100,0

Tab. 11: Absolute und relative Häufigkeiten zur Symmetrie der lakunären Mikroangiopathie

## 5.2.2 Deskriptive Statistiken: Makroangiopathie

Die deskriptive Auswertung der Makroangiopathie sowohl auf Höhe der Carotisbifurkation als auch auf Höhe des Carotissiphons gibt Tabelle 12 im Überblick wieder. Dabei ist hervorzuheben, dass der Median der Makroangiopathie am Carotissiphon auf beiden Körperseiten bei einer Grad 2- Makroangiopathie (semizirkulär) und an der Carotisbifurkation auf beiden Körperseiten bei einer Grad 1-Makroangiopathie (beginnend) lag. Die Berechnung des Modus als statistische Größe der häufigsten Kategorie ergab einen Wert von 4 am Carotissiphon und einen Wert von 1 an der Carotisbifurkation (jeweils für beide Körperseiten geltend). Ausgewertet wurde hierbei die makroangiopathische Ausprägung an Carotissiphon und Carotisbifurkation in den Graden 0 bis 5 (siehe Tabelle 12). Es wurde ein Mittelwert von 2,4 bzw. 2,42 für die makroangiopathischen Veränderungen an dem rechten bzw. linken Carotissiphon berechnet. Deutlich niedriger fiel der Mittelwert für die Verkalkungen an der rechten und linken Carotisbifurkation aus (rechts: 1,48; links: 1,46). Außerdem wurden folgende Standardabweichungen für die Makroangiopathie ermittelt: 1,463 für den rechten Carotissiphon, 1,474 für den linken Carotissiphon, 1,265 für die rechte Carotisbifurkation und 1,270 für die linke Carotisbifurkation. Weitere deskriptive Auswertungen sind dem Textverlauf zu entnehmen.

### Deskriptive Statistiken: Makroangiopathie

		Makroangiopathie am Carotissiphon rechts	Makroangiopathie am Carotissiphon links	Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts	Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links
[n]	Gültig	300	300	300	300
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		2,40	2,42	1,48	1,46
Median		2,00	2,00	1,00	1,00
Modus		4	4	1	1
Standardabweichung		1,463	1,474	1,265	1,270
Minimum		0	0	0	0
Maximum		5	5	5	5

Tab. 12: : Deskriptive Statistiken beider Makroangiopathie-Lokalisationen

### a) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie an der Carotisbifurkation

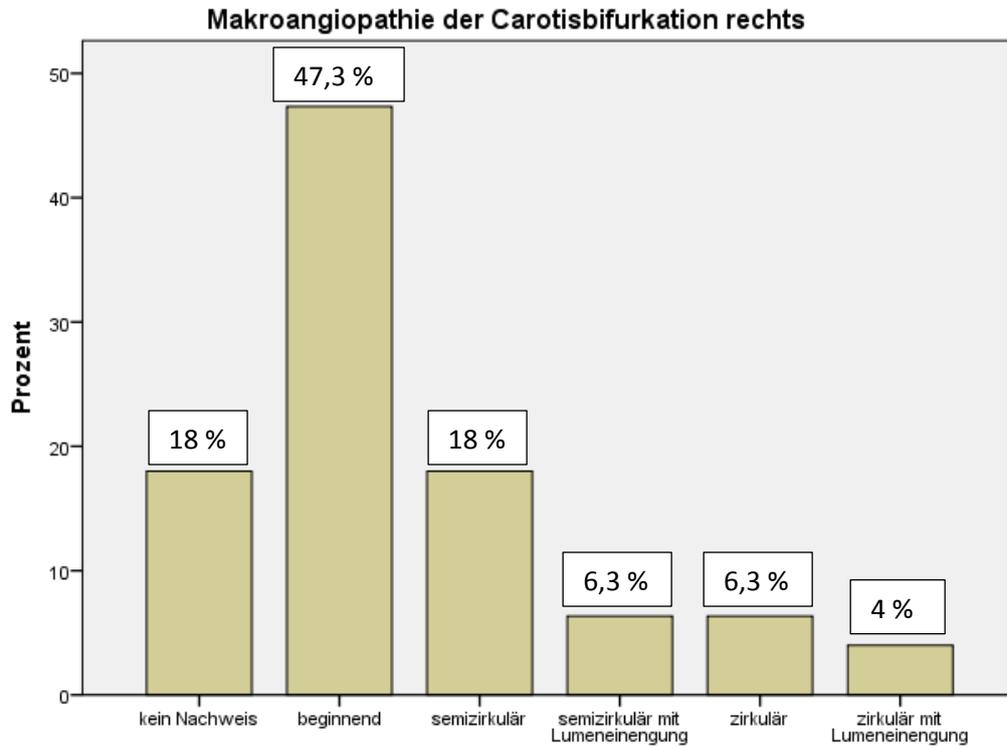
Die deskriptive Auswertung der Verkalkungen an der Carotisbifurkation erfolgte seitengetreunt. Bei 82% der Patienten (n=246) wurde eine Verkalkung der Carotisbifurkation rechtsseitig und bei 78,3% der Patienten (n=235) linksseitig festgestellt. Die Tabellen 13 und 14 zeigen die Häufigkeiten und Häufigkeitsverteilungen der Grade 0 bis 5. Es fiel auf, dass in den gesichteten Patientendaten mehrheitlich eine Grad 1-Verkalkung sowohl an der rechten als auch an der linken Carotisbifurkation zu finden war (rechts: 47,3%, 142 Personen; links: 40,7%, 122 Personen). Zu fast gleich großer Häufigkeit war entweder keine (Grad 0) oder eine semizirkuläre (Grad 2) Verkalkung an rechter und linker Bifurkation zu beobachten (rechts: 18%, 54 Personen (Grad 0), 18%, 54 Personen (Grad 2); links: 21,7%, 65 Personen (Grad 0), 20,7%, 62 Personen (Grad 2)). Die Gruppen der Grad 0- bzw. Grad 2-Verkalkung stellten somit nach Auswertung die zweitgrößten Kollektivgruppen der Makroangiopathie an der Carotisbifurkation dar. Es wurde eine Grad 3-Verkalkung der linken bzw. rechten Carotisbifurkation (semizirkulär mit Lumeneinengung) in jeweils 6,3% (n=19) der 300 Patienten gesehen. Eine komplette Konturierung der Carotisbifurkation ohne Lumeneinengung (Grad 4) war bei 6,3% rechts (n=19) und 8% links (n=24) zu finden. Dasselbe Ausmaß der Verkalkung (zirkulär) mit zusätzlicher Lumeneinengung (Grad 5) wurde mit 4% (n=12) rechts und 2,7% (n=8) links noch seltener verifiziert.

<b>Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts</b>		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	kein Nachweis	54	18,0
	beginnend	142	47,3
	semizirkulär	54	18,0
	semizirkulär mit Lumeneinengung	19	6,3
	zirkulär	19	6,3
	zirkulär mit Lumeneinengung	12	4,0
	Gesamt	300	100,0

Tab. 13: Absolute und relative Häufigkeiten der Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts nach den Graden 0-5

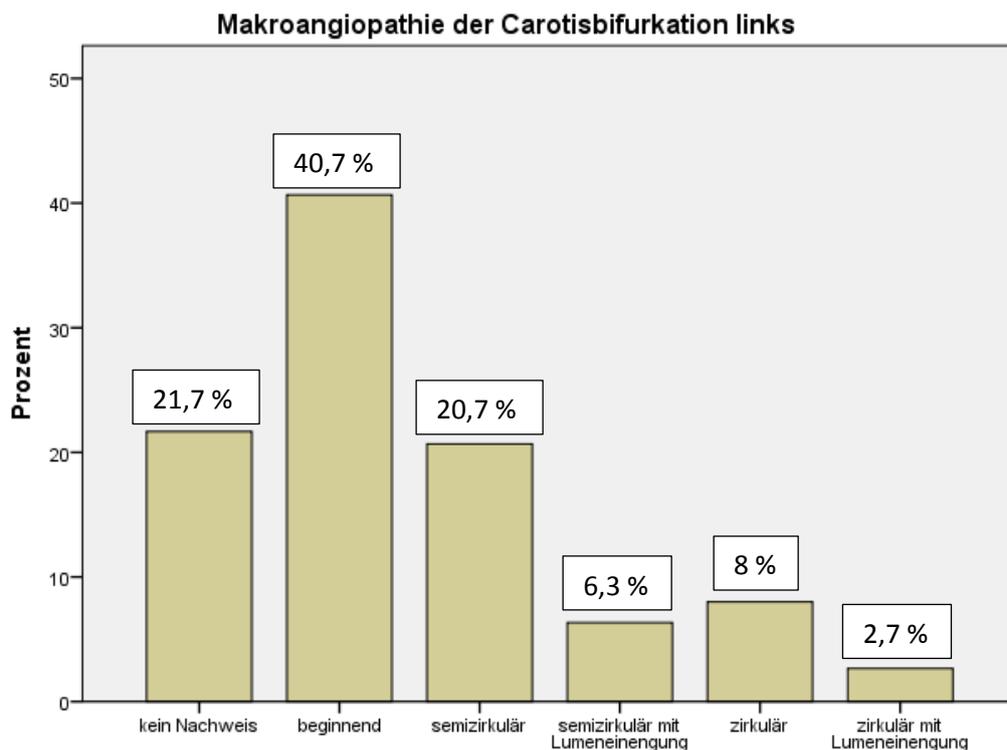
<b>Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links</b>		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	kein Nachweis	65	21,7
	beginnend	122	40,7
	semizirkulär	62	20,7
	semizirkulär mit Lumeneinengung	19	6,3
	zirkulär	24	8,0
	zirkulär mit Lumeneinengung	8	2,7
	Gesamt	300	100,0

Tab. 14: Absolute und relative Häufigkeiten der Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links nach den Graden 0-5



#### Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts: Ausprägungsgrade 0-5

Abb 15: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts nach den Graden 0-5



#### Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links: Ausprägungsgrade 0-5

Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links nach den Graden 0-5

## b) Häufigkeiten/Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie am Carotissiphon

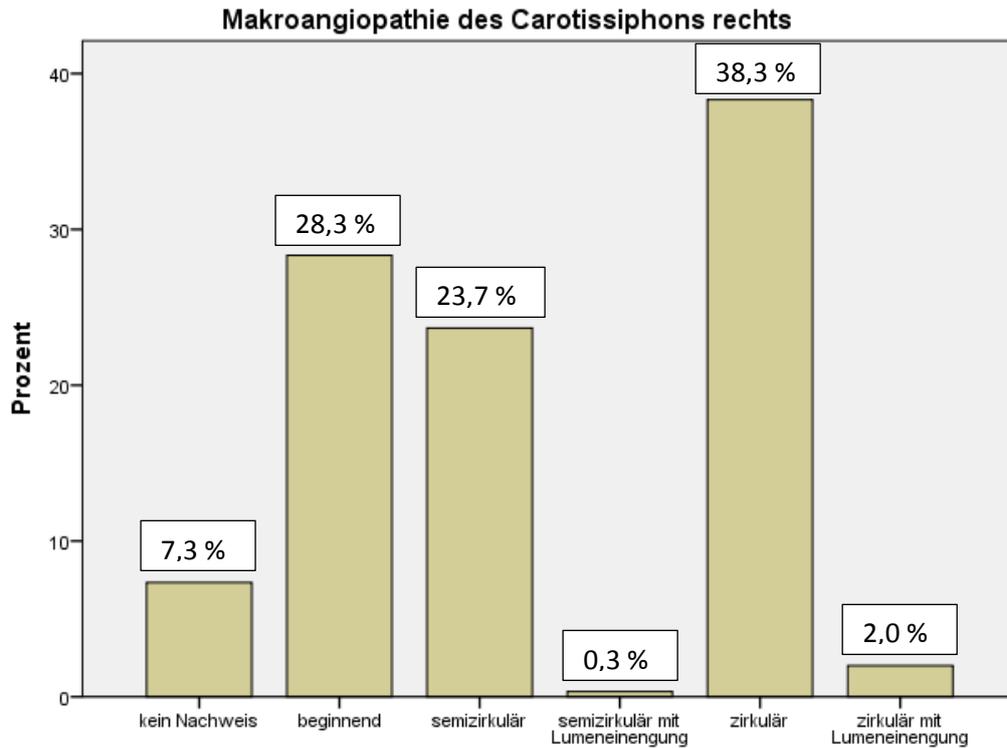
Die Verkalkungen am Carotissiphon wurden seitengetrennt beurteilt, dokumentiert und ausgewertet. Eine Makroangiopathie am rechtsseitigen Carotissiphon wurde bei 92,6% (n=278) sowie am linksseitigen Carotissiphon bei 92% der Patienten (n=276) nachgewiesen. Die Auswertung der makroangiopathischen Veränderungen auf Höhe des Carotissiphons zeigt Tabelle 15 und 16. Hierbei wurden die Ausprägungsgrade 0 bis 5 differenziert. Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass im Gegensatz zu den Verkalkungen an der Carotisbifurkation, auf Höhe des Carotissiphons ein Modus der Grad 4-Verkalkung vorlag, also einer zirkulären Verkalkung. Mit 38,3% (n=115) rechtsseitig und 39,3% (n=118) linksseitig stellten diese Patientengruppen hinsichtlich der Makroangiopathie am Carotissiphon die größten Gruppen des Patientenkollektivs dar. Eine zirkuläre Verkalkung mit Lumeneinengung rechts- bzw. linksseitig konnte bei jeweils 6 Personen, also in 2% der Fälle beobachtet werden. Ein weiterer Schwerpunkt an Häufigkeiten konnte rechtsseitig mit 28,3% bei einer Grad 1-Verkalkung (beginnend) und mit 23,7% eine Grad 2-Verkalkung (semizirkulär) detektiert werden (Grad 1 rechts: 28,3%, n=85; Grad 1 links: 26,7%, n=80; Grad 2 rechts: 23,7%, n=71; Grad 2 links: 23,7%, n=71). Eine semizirkuläre Verkalkung mit Lumeneinengung (Grad 3) links- bzw. rechtsseitig wurde lediglich bei jeweils einer Person (0,3%) beobachtet.

<b>Makroangiopathie am Carotissiphon rechts</b>		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	kein Nachweis	22	7,3
	beginnend	85	28,3
	semizirkulär	71	23,7
	semizirkulär mit Lumeneinengung	1	,3
	zirkulär	115	38,3
	zirkulär mit Lumeneinengung	6	2,0
	Gesamt	300	100,0

Tab. 15: Absolute und relative Häufigkeiten der Makroangiopathie am Carotissiphon rechts nach den Graden 0-5

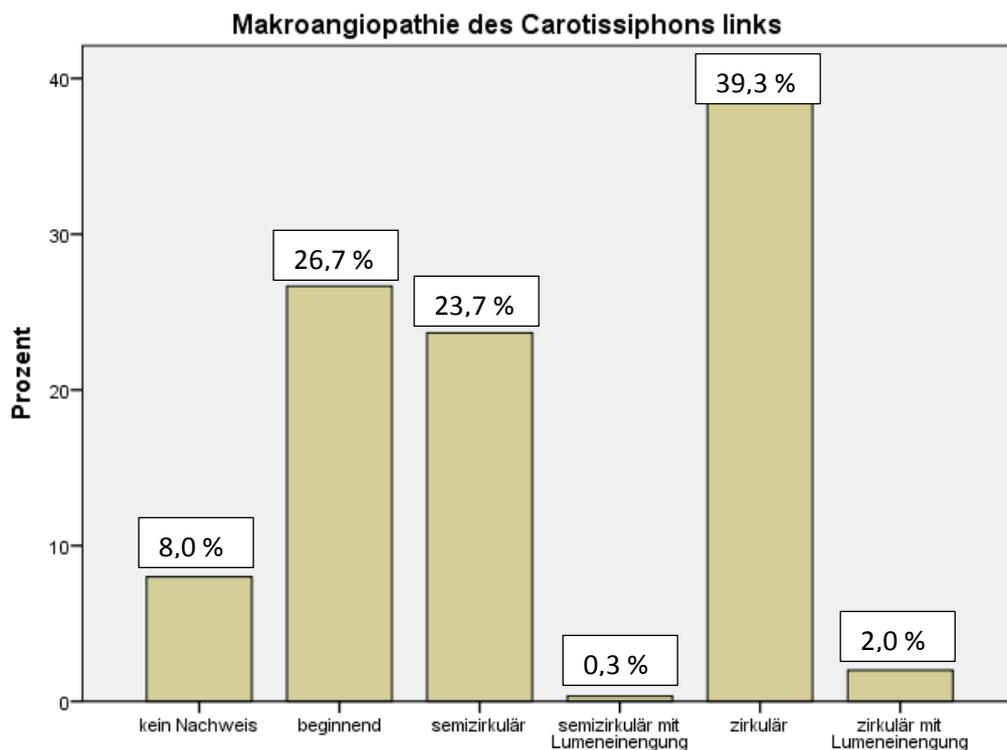
<b>Makroangiopathie am Carotissiphon links</b>		Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Gültig	kein Nachweis	24	8,0
	beginnend	80	26,7
	semizirkulär	71	23,7
	semizirkulär mit Lumeneinengung	1	,3
	zirkulär	118	39,3
	zirkulär mit Lumeneinengung	6	2,0
	Gesamt	300	100,0

Tab. 16: Absolute und relative Häufigkeiten der Makroangiopathie am Carotissiphon links nach den Graden 0-5



#### Makroangiopathie am Carotissiphon rechts: Ausprägungsgrade 0-5

Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie am Carotissiphon rechts nach den Graden 0-5



#### Makroangiopathie am Carotissiphon links: Ausprägungsgrade 0-5

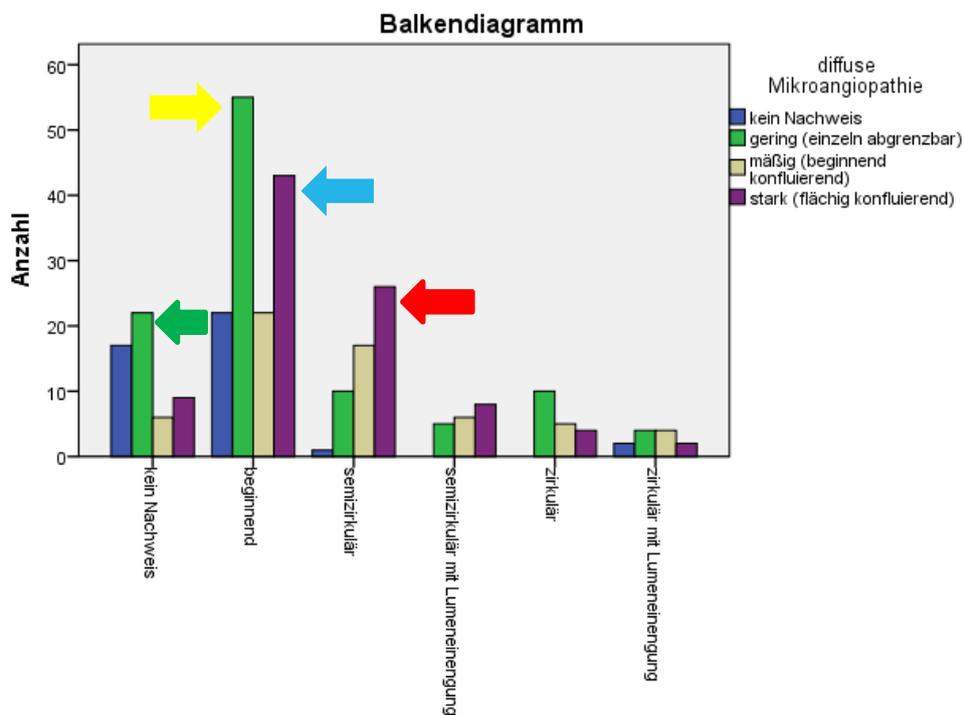
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie am Carotissiphon links nach den Graden 0-5

## 5.3 Spezielle Auswertungen

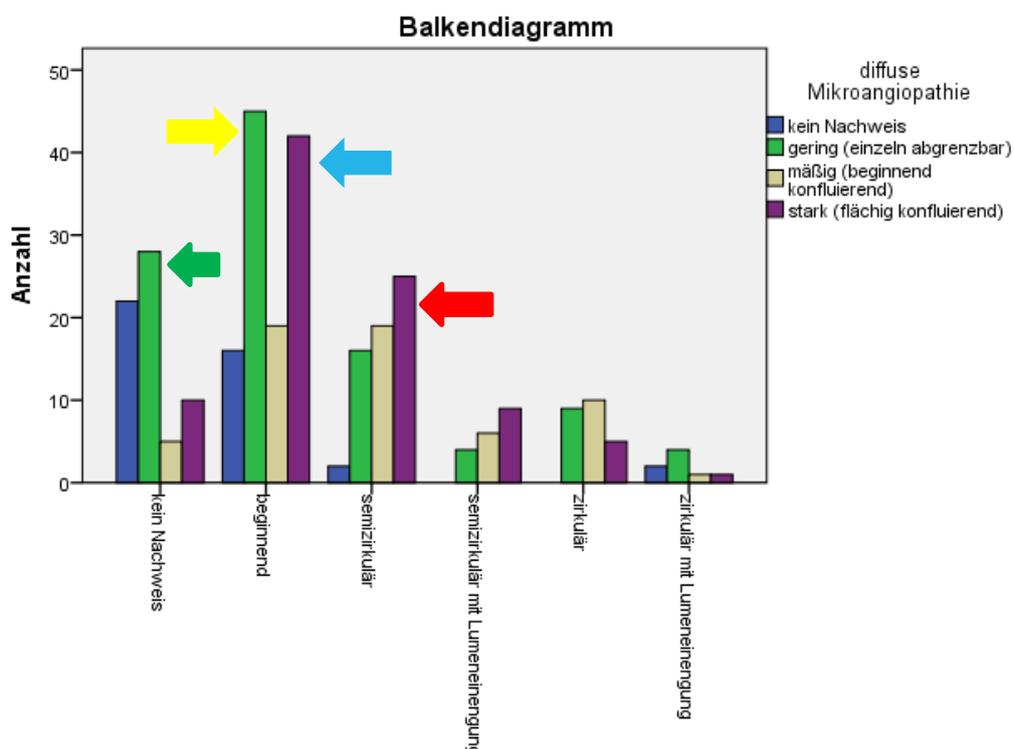
### 5.3.1 Kreuztabellen: diffuse Mikroangiopathie

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden Kreuztabellen erstellt, die einen Schwerpunkt an absoluten Häufigkeiten bestimmter Merkmale in Kombination ersichtlich machen. Diese Schwerpunkte sind dem weiteren Textverlauf und den Balkendiagrammen mit Kennzeichnung zu entnehmen.

#### a) Abb. 19 und 20: Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation



#### Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts: Ausprägungsgrade 0-5



#### Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links: Ausprägungsgrade 0-5

Bei Analyse der oben gezeigten Balkendiagramme fielen Schwerpunkte auf, die im Diagramm u.a. mit farbigen Pfeilen gekennzeichnet sind. Dabei trat überwiegend eine geringe diffuse Mikroangiopathie (Grad 1) gehäuft auf in Zusammenhang mit einer Grad 1-Makroangiopathie (beginnend) an der Carotisbifurkation. So zeigten 55 Personen rechtsseitig und 45 Personen linksseitig sowohl eine Grad 1-Makroangiopathie an der Carotisbifurkation als auch eine diffuse Grad 1-Mikroangiopathie (gelbe Pfeile). Hingegen fiel auch auf, dass nur geringfügig weniger Personen mit einer Grad 1-Makroangiopathie an der Carotisbifurkation eine starke diffuse Grad 3-Mikroangiopathie aufwiesen (n=43 rechts, n=42 links). Diese Beobachtung galt sowohl für die rechte als auch die linke Körperseite (blaue Pfeile). Des Weiteren ist zu erwähnen, dass eine starke diffuse Mikroangiopathie (Grad 3) mit 26 Personen rechts und 25 Personen links in Kombination mit semizirkulären Verkalkungen (Grad 2) auftrat (rote Pfeile). In fast derselben Anzahl war bei keinem Nachweis einer Verkalkung der Carotisbifurkation (Grad 0) bereits eine geringe diffuse Mikroangiopathie (Grad1) festzustellen (grüne Pfeile, n=22 rechts, n=28 links).

**Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts**

Anzahl [n]		kein Nachweis	diffuse Mikroangiopathie			Gesamt
			gering (einzeln abgrenzbar)	mäßig (beginnend konfluierend)	stark (flächig konfluierend)	
Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts	kein Nachweis	17	22	6	9	54
	beginnend	22	55	22	43	142
	semizirkulär	1	10	17	26	54
	semizirkulär mit Lumeneinengung	0	5	6	8	19
	zirkulär	0	10	5	4	19
	zirkulär mit Lumeneinengung	2	4	4	2	12
	Gesamt	42	106	60	92	300

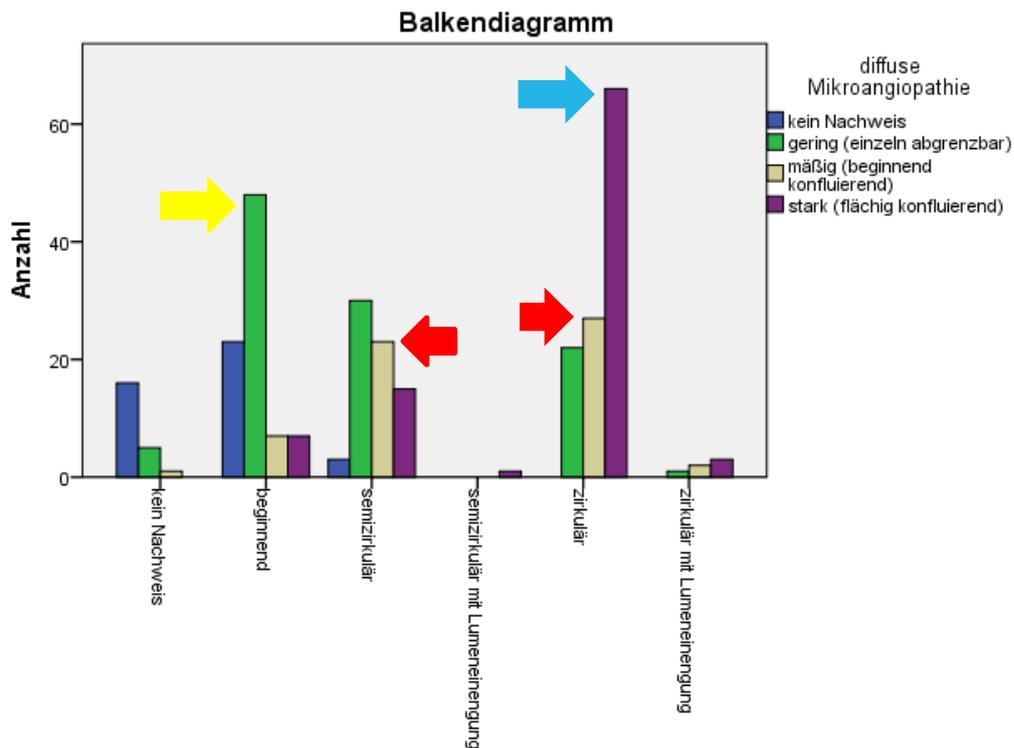
Tab. 17: Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

### Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links

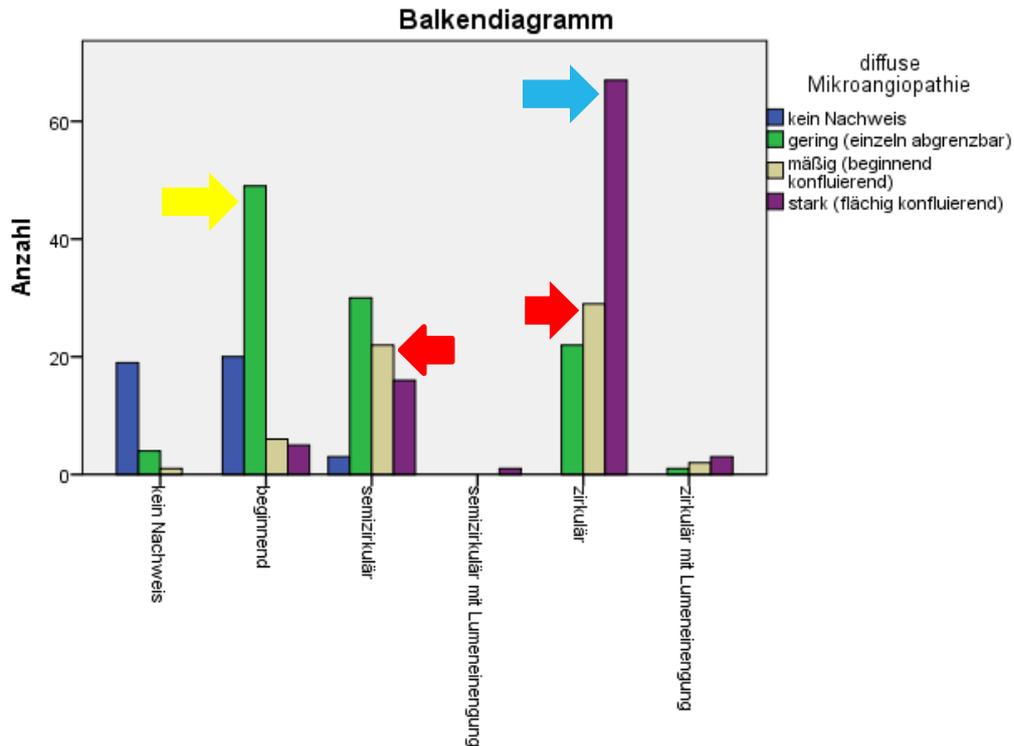
Anzahl [n]		diffuse Mikroangiopathie				Gesamt
		kein Nachweis	gering (einzeln abgrenzbar)	mäßig (beginnend konfluierend)	stark (flächig konfluierend)	
Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links	kein Nachweis	22	28	5	10	65
	beginnend	16	45	19	42	122
	semizirkulär	2	16	19	25	62
	semizirkulär mit Lumeneinengung	0	4	6	9	19
	zirkulär	0	9	10	5	24
	zirkulär mit Lumeneinengung	2	4	1	1	8
Gesamt		42	106	60	92	300

Tab. 18: Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

### b) Abb. 21 und 22: Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon



Makroangiopathie am Carotissiphon rechts: Ausprägungsgrade 0-5



**Makroangiopathie am Carotissiphon links: Ausprägungsgrade 0-5**

Die oben erstellten Balkendiagramme zeigen die Koinzidenz der Verkalkung am Carotissiphon mit der Ausprägung einer diffusen Mikroangiopathie. Diese wurden seitengesondert untersucht und ausgewertet. Hier fielen zunächst zwei kombinierte Häufigkeiten auf, die mit Pfeilen gekennzeichnet wurden. Zum einen war zu erkennen, dass überwiegend eine zirkuläre Verkalkung (Grad 4) zusammen mit einer stark ausgeprägten diffusen Mikroangiopathie (Grad 3, flächig konfluierend) auftrat. Diese Feststellung galt sowohl für die rechte als auch die linke Körperseite (n=66 rechts, n=67 links, blaue Pfeile). Zum anderen fiel eine zweite kombinierte Häufigkeit auf, gekennzeichnet durch die beiden gelben Pfeile in den Diagrammen. Dabei zeigten 48 Personen auf der rechten und 49 Personen auf der linken Körperseite sowohl eine Grad 1-Makroangiopathie des Carotissiphons (beginnend) als auch eine diffuse Grad 1-Mikroangiopathie (gering, einzeln abgrenzbar). Eine mäßig stark ausgeprägte Mikroangiopathie (Grad 2) war vor allem in Koinzidenz mit einer semizirkulären (Grad 2) oder zirkulären (Grad 4) Verkalkung des Carotissiphons zu beobachten (rote Pfeile, semizirkulär: n=23 rechts, n=22 links; zirkulär: n=27 rechts, n=29 links).

### Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links

Anzahl [n]		kein Nachweis	diffuse Mikroangiopathie			Gesamt
			gering (einzeln abgrenzbar)	mäßig (beginnend konfluierend)	stark (flächig konfluierend)	
Makroangiopathie am Carotissiphon links	kein Nachweis	19	4	1	0	24
	beginnend	20	49	6	5	80
	semizirkulär	3	30	22	16	71
	semizirkulär mit Lumeneinengung	0	0	0	1	1
	zirkulär	0	22	29	67	118
	zirkulär mit Lumeneinengung	0	1	2	3	6
Gesamt		42	106	60	92	300

Tab. 19: Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

### Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon rechts

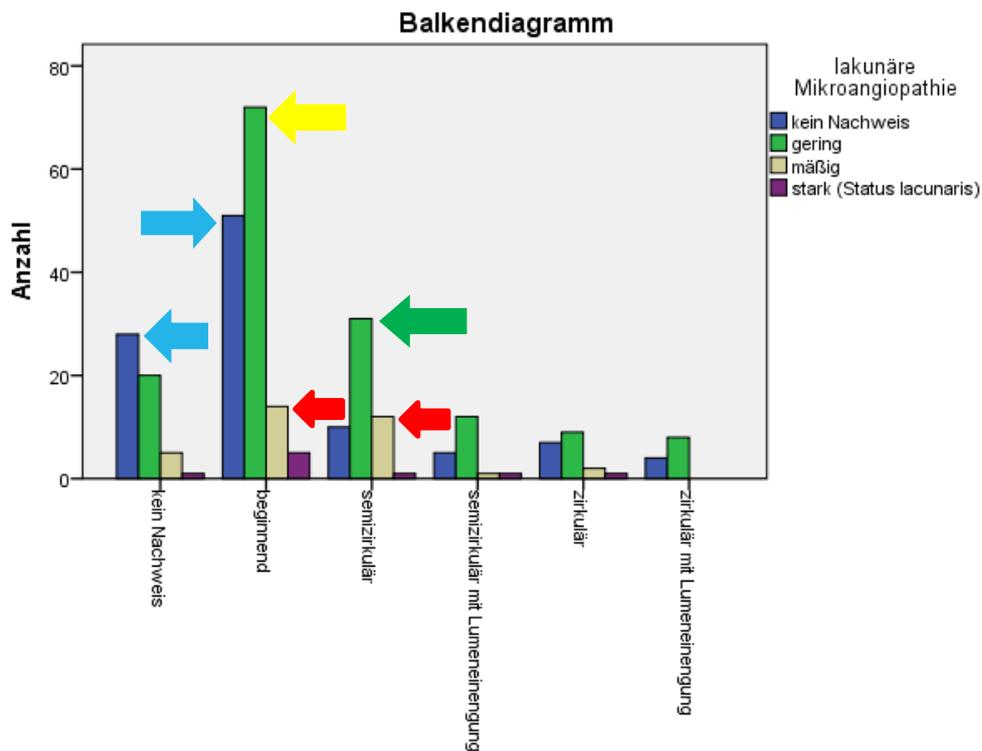
Anzahl (n)		kein Nachweis	diffuse Mikroangiopathie			Gesamt
			gering (einzeln abgrenzbar)	mäßig (beginnend konfluierend)	stark (flächig konfluierend)	
Makroangiopathie am Carotissiphon rechts	kein Nachweis	16	5	1	0	22
	beginnend	23	48	7	7	85
	semizirkulär	3	30	23	15	71
	semizirkulär mit Lumeneinengung	0	0	0	1	1
	zirkulär	0	22	27	66	115
	zirkulär mit Lumeneinengung	0	1	2	3	6
Gesamt		42	106	60	92	300

Tab. 20: Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon rechts nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

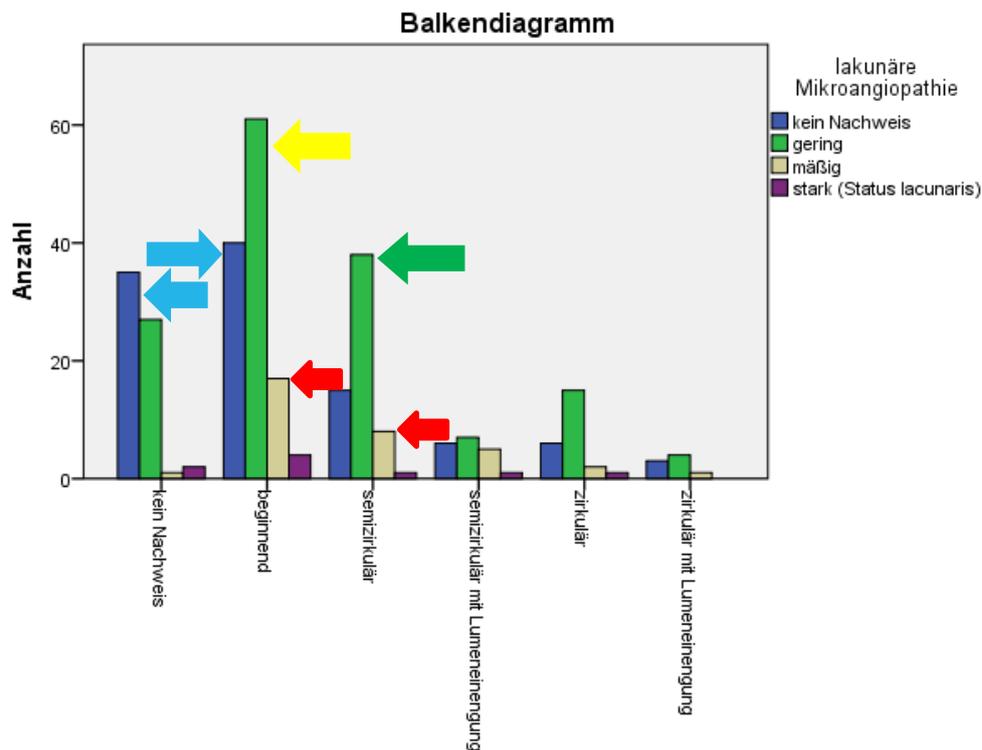
### 5.3.2 Kreuztabellen: lakunäre Mikroangiopathie

In den folgenden Auswertungen zeigen Balkendiagramme graphisch die Ergebnisse von Kreuztabellen, die die absoluten Häufigkeiten von zwei kombinierten Merkmalen wiedergeben. Die Pfeile in den Diagrammen weisen auf statistische Auffälligkeiten hin.

a) Abb. 23 und 24: Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation



Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts: Ausprägungsgrade 0-5



Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links: Ausprägungsgrade 0-5

Die farbigen Pfeile in den Balkendiagrammen, die die Koinzidenz der Verkalkung an der Carotisbifurkation und einer lakunären Mikroangiopathie darstellen, weisen auf statistische Auffälligkeiten hin. Somit ist hervorzuheben, dass in dem ausgewerteten Kollektiv Personen mit einer beginnenden Grad 1-Makroangiopathie überwiegend eine geringe (Grad 1) lakunäre Mikroangiopathie aufwiesen (n=72 rechts, n=61 links, gelber Pfeil). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass bei Fehlen von lakunären Veränderungen des Gehirns entweder keine Verkalkungen (n=28 rechts, n=35 links) oder nur eine Grad 1-Verkalkung (beginnend: n=51 rechts, n=40 links) an der Carotisbifurkation vorlagen (blaue Pfeile). Von den Patienten mit semizirkulären Verkalkungen (Grad 2) an der Carotisbifurkation wiesen 31 Personen rechtsseitig und 38 Personen linksseitig geringe lakunäre Mikroangiopathien auf (Grad 1, grüne Pfeile). Schwere lakunäre Mikroangiopathien gleichzeitig mit stark ausgeprägten Makroangiopathien der Carotisbifurkation wurden nur in wenigen Fällen beobachtet und stellten damit keinen hervorzuhebenden Schwerpunkt dar. Außerdem traten mäßig starke lakunäre Veränderungen des Gehirns (Grad 2) in Kombination mit beginnenden (Grad 1) oder semizirkulären (Grad 2) Verkalkungen an den Carotisbifurkationen bevorzugt auf (beginnend: n=14 rechts, n=17 links, semizirkulär: n=12 rechts, n=8 links, rote Pfeile).

#### Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts

Anzahl [n]		lakunäre Mikroangiopathie				Gesamt
		kein Nachweis	gering	mäßig	stark (Status lacunaris)	
Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts	kein Nachweis	28	20	5	1	54
	beginnend	51	72	14	5	142
	semizirkulär	10	31	12	1	54
	semizirkulär mit Lumeneinengung	5	12	1	1	19
	zirkulär	7	9	2	1	19
	zirkulär mit Lumeneinengung	4	8	0	0	12
Gesamt		105	152	34	9	300

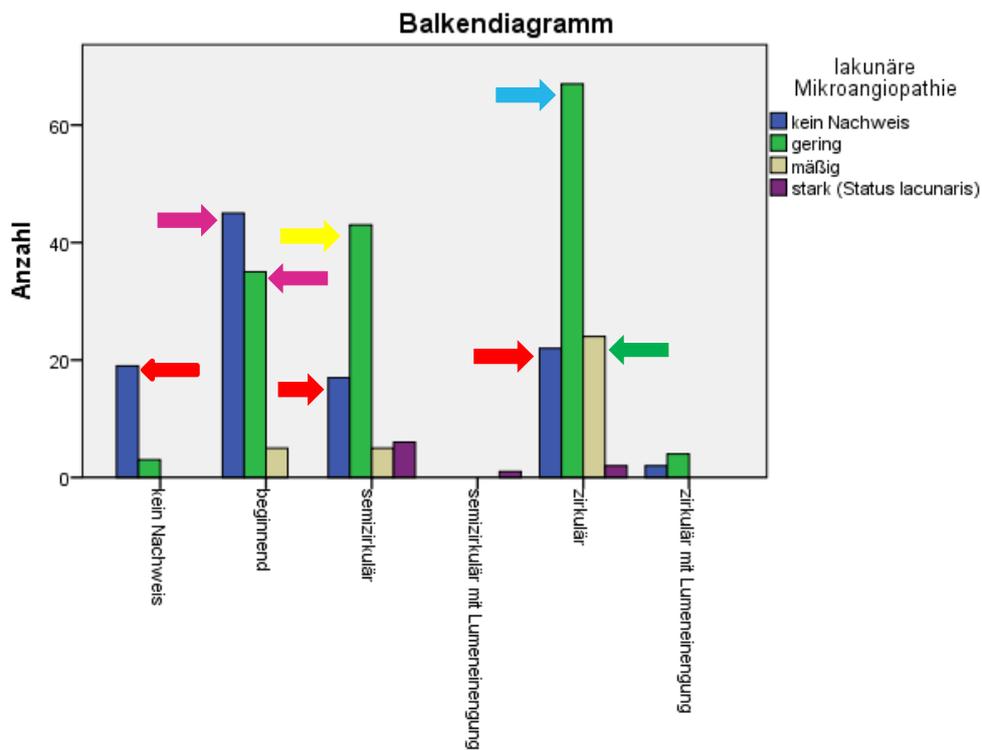
Tab. 21: Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

### Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links

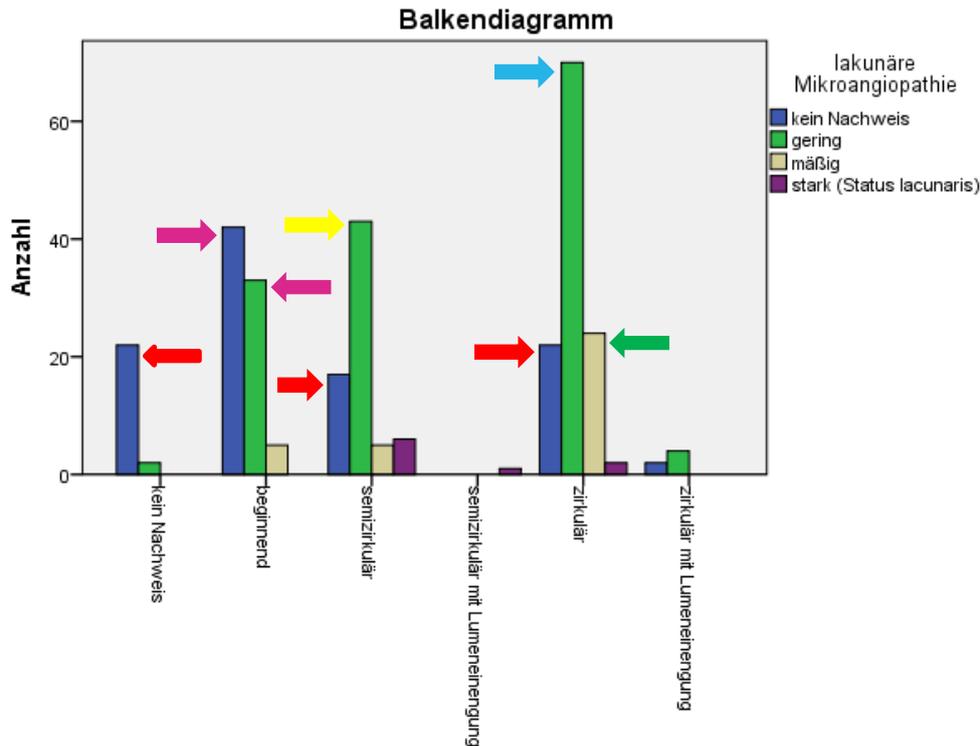
Anzahl (n)		lakunäre Mikroangiopathie				Gesamt
		kein Nachweis	gering	mäßig	stark (Status lacunaris)	
Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links	kein Nachweis	35	27	1	2	65
	beginnend	40	61	17	4	122
	semizirkulär	15	38	8	1	62
	semizirkulär mit Lumeneinengung	6	7	5	1	19
	zirkulär	6	15	2	1	24
	zirkulär mit Lumeneinengung	3	4	1	0	8
Gesamt		105	152	34	9	300

Tab. 22: Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

### b) Abb. 25 und 26: Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon



Makroangiopathie am Carotissiphon rechts: Ausprägungsgrade 0-5



**Makroangiopathie am Carotissiphon links: Ausprägungsgrade 0-5**

Die obigen Diagramme visualisieren die Auswertung der Kreuztabellen und damit die Koinzidenz der lakunären Mikroangiopathie und der Verkalkung des Carotissiphons. Farbige Pfeile weisen auf statistische Auffälligkeiten hin. Ein jeweils blauer Pfeil markiert die auffällige Koinzidenz, nach der 67 Personen mit einer ausgeprägten zirkulären Verkalkung (Grad 4) auf der rechten Körperseite und 70 Personen auf der linken Körperseite eine geringe lakunäre Mikroangiopathie zeigten. Zwei weitere Kombinationen sind durch violette und gelbe Pfeile markiert: So wiesen eine beginnende (Grad 1) bzw. semizirkuläre Verkalkung (Grad 2) des Carotissiphons eine annähernd gleichstarke Koinzidenz auf mit einer nicht nachweisbaren bzw. einer gering ausgeprägten lakunären Mikroangiopathie.

Des Weiteren fiel auf (rote Pfeile), dass keine (Grad 0), semizirkuläre (Grad 2) oder sogar zirkuläre (Grad 4) Verkalkungen des Carotissiphons jeweils in annähernd gleicher Häufigkeit in Kombination mit keiner lakunären Mikroangiopathie (Grad 0) auftraten (rechts: n=19 kein Nachweis, n=17 semizirkulär, n=22 zirkulär; links: n=22 kein Nachweis, n=17 semizirkulär, n=22 zirkulär). Es ist zu erwähnen, dass ein Status lacunaris (Grad 3) lediglich bei 9 Personen und in 24 Fällen eine mäßige lakunäre Mikroangiopathie (Grad 2) bei zirkulären Verkalkungen des Carotissiphons (Grad 4) zu beobachten waren (grüner Pfeil).

### Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links

Anzahl [n]		lakunäre Mikroangiopathie				Gesamt
		kein Nachweis	gering	mäßig	stark (Status lacunaris)	
Makroangiopathie am Carotissiphon links	kein Nachweis	22	2	0	0	24
	beginnend	42	33	5	0	80
	semizirkulär	17	43	5	6	71
	semizirkulär mit Lumeneinengung	0	0	0	1	1
	zirkulär	22	70	24	2	118
	zirkulär mit Lumeneinengung	2	4	0	0	6
Gesamt		105	152	34	9	300

Tab. 23: Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

### Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon rechts

Anzahl [n]		lakunäre Mikroangiopathie				Gesamt
		kein Nachweis	gering	mäßig	stark (Status lacunaris)	
Makroangiopathie des Carotissiphons rechts	kein Nachweis	19	3	0	0	22
	beginnend	45	35	5	0	85
	semizirkulär	17	43	5	6	71
	semizirkulär mit Lumeneinengung	0	0	0	1	1
	zirkulär	22	67	24	2	115
	zirkulär mit Lumeneinengung	2	4	0	0	6
Gesamt		105	152	34	9	300

Tab. 24: Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon rechts nach Ausprägungsgraden in absoluten Häufigkeiten

### 5.3.3 Kendall-Tau-b als Korrelationsparameter

#### a) Assoziationen: diffuse Mikroangiopathie

Um den statistischen Zusammenhang zweier kategorialer Merkmale zu beschreiben, wurde in dieser Studie als Korrelationsparameter der Kendall-Tau-b-Koeffizient berechnet. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse:

	Diffuse Mikroangiopathie
<b>Makroangiopathie am Carotissiphon rechts</b>	0,572*
<b>Makroangiopathie am Carotissiphon links</b>	0,591*
<b>Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts</b>	0,221*
<b>Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links</b>	0,234*
Signifikanz	* p < 0,001 (α = 0,01)

Tab. 25: Übersicht Korrelationsparameter der diffusen Mikroangiopathie

Alle Ergebnisse sind mit einem p-Wert < 0,001 (Signifikanzniveau α = 0,01) hoch signifikant. Somit liegen die Assoziationen zwischen der diffusen Mikroangiopathie und der Makroangiopathie des rechten Carotissiphons bei 0,572 und des linken Carotissiphons bei 0,591. Die Assoziation zwischen der diffusen Mikroangiopathie und den Verkalkungen an der rechten Carotisbifurkation liegt bei 0,221, an der linken Carotisbifurkation bei 0,234. Damit ist dieser Zusammenhang relevant weniger stark ausgeprägt.

#### Assoziationen: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon

		diffuse Mikroangiopathie	Makroangiopathie am Carotissiphon rechts	Makroangiopathie am Carotissiphon links
Kendall-Tau-b diffuse Mikroangiopathie	Korrelationskoeffizient	1,000	,572**	,591**
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000
	N	300	300	300
Makroangiopathie am Carotissiphon rechts	Korrelationskoeffizient	,572**	1,000	,958**
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,000
	N	300	300	300
Makroangiopathie am Carotissiphon links	Korrelationskoeffizient	,591**	,958**	1,000
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	.
	N	300	300	300

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 26: Assoziationen: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon

## Assoziationen: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation

			diffuse Mikroangiopathie	Makroangiopathie der Carotisbifurkation rechts	Makroangiopathie der Carotisbifurkation links
Kendall-Tau-b	diffuse Mikroangiopathie	Korrelationskoeffizient	1,000	,221**	,234**
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,000
		N	300	300	300
	Makroangiopathie der Carotisbifurkation rechts	Korrelationskoeffizient	,221**	1,000	,708**
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,000
		N	300	300	300
	Makroangiopathie der Carotisbifurkation links	Korrelationskoeffizient	,234**	,708**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	,000	.
		N	300	300	300

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 27: Assoziationen: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation

## b) Assoziationen: lakunäre Mikroangiopathie

Die folgende Tabelle zeigt die Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizienten, die für den statistischen Zusammenhang der lakunären Mikroangiopathie mit den Siphon- bzw. Bifurkationsverkalkungen berechnet wurden:

	Lakunäre Mikroangiopathie
<b>Makroangiopathie am Carotissiphon rechts</b>	0,332*
<b>Makroangiopathie am Carotissiphon links</b>	0,343*
<b>Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts</b>	0,129**
<b>Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links</b>	0,163***
Signifikanz	* $p < 0,001$ ( $\alpha = 0,01$ ) ** $p = 0,01$ ( $\alpha = 0,05$ ) *** $p = 0,001$ ( $\alpha = 0,01$ )

Tab. 28: Übersicht Korrelationsparameter der lakunären Mikroangiopathie

Auf dem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  wurde mit einer hohen Signifikanz festgestellt, dass mit 0,332 rechts und mit 0,343 links eine Assoziation zwischen den Carotisverkalkungen des Siphons und der lakunären Mikroangiopathie besteht. Die Assoziation zwischen den Bifurkationsverkalkungen und der lakunären Mikroangiopathie lag mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,129 für rechts und 0,163 links deutlich darunter. Diese Berechnung war mit  $p = 0,01$  bis  $0,001$  auch hoch signifikant.

#### Assoziationen: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon

			lakunäre Mikroangiopathie	Makroangiopathie am Carotissiphon rechts	Makroangiopathie am Carotissiphon links
Kendall-Tau-b	lakunäre Mikroangiopathie	Korrelationskoeffizient	1,000	,332**	,343**
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,000
		N	300	300	300
	Makroangiopathie am Carotissiphon rechts	Korrelationskoeffizient	,332**	1,000	,958**
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,000
		N	300	300	300
	Makroangiopathie am Carotissiphon links	Korrelationskoeffizient	,343**	,958**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	,000	.
		N	300	300	300

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 29: Assoziationen: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon

#### Assoziationen: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation

			lakunäre Mikroangiopathie	Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts	Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links
Kendall-Tau-b	lakunäre Mikroangiopathie	Korrelationskoeffizient	1,000	,129*	,163**
		Sig. (2-seitig)	.	,010	,001
		N	300	300	300
	Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts	Korrelationskoeffizient	,129*	1,000	,708**
		Sig. (2-seitig)	,010	.	,000
		N	300	300	300
	Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links	Korrelationskoeffizient	,163**	,708**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	,000	.
		N	300	300	300

\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 30: Assoziationen: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation

### 5.3.4 Häufigkeitsverteilung innerhalb der Mikroangiopathie-Gruppen

Die im Folgenden dargestellten Graphiken (Kugeldiagramme) sowie die dazugehörigen Tabellen geben die Häufigkeitsverteilung der Verkalkungsgrade an Carotisbifurkation oder Carotissiphon innerhalb der jeweiligen Ausprägungsgruppen der Mikroangiopathie wieder (= 100%).

a) Relative Häufigkeiten: diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon bzw. an der Carotisbifurkation

aa) Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon

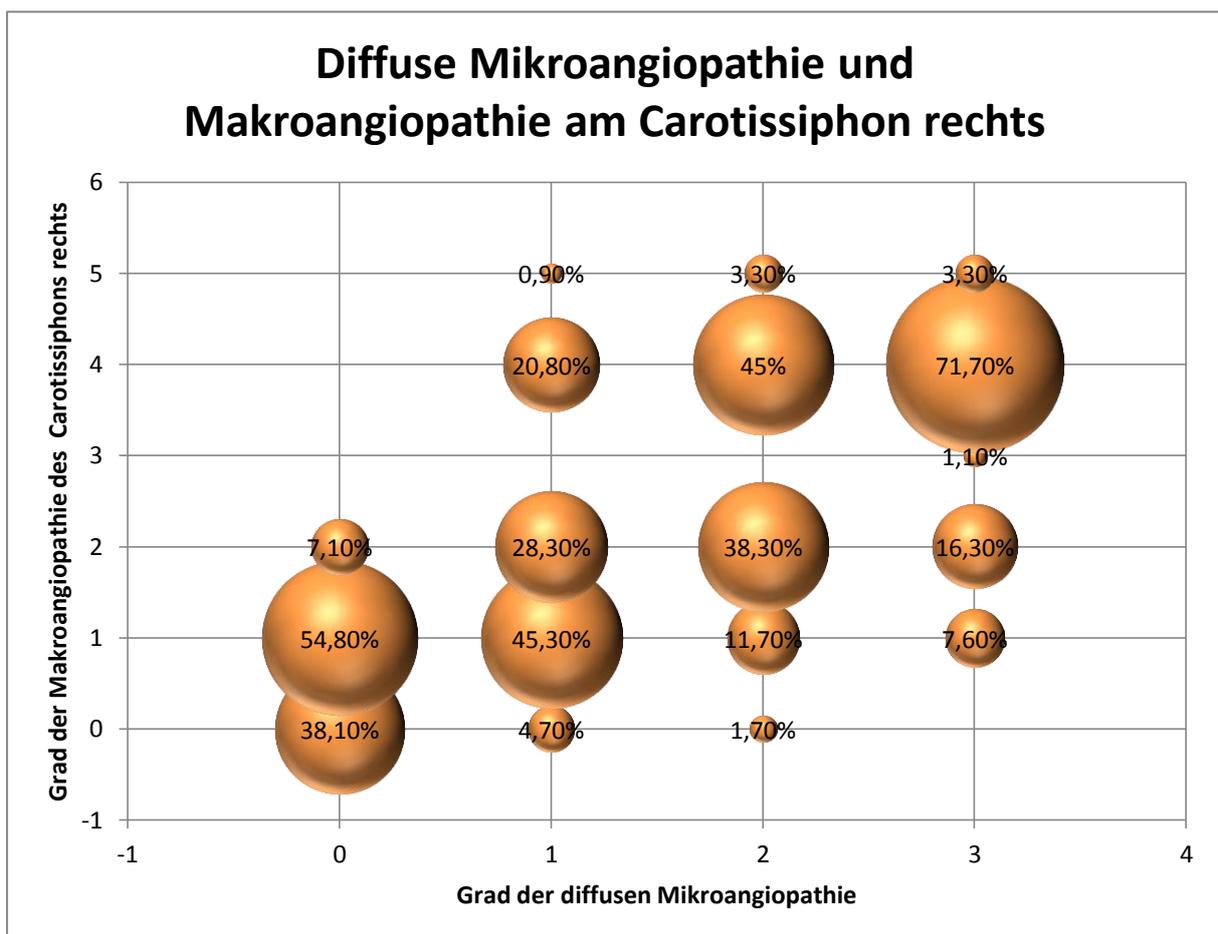


Abb. 27: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie am Carotissiphon rechts innerhalb der diffusen Mikroangiopathie-Gruppen

MW Siphon re	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie diffus	Makroangiopathie des Carotissiphons rechts	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
0,7	42		0	38,10%	16	5,3
			1	54,80%	23	7,7
			2	7,10%	3	1
			3	0%	0	0
			4	0%	0	0
1,9	106		0	4,70%	5	1,7
			1	45,30%	48	16
			2	28,30%	30	10
			3	0%	0	0
			4	20,80%	22	7,3
2,9	60		1	0,90%	1	0,3
			2	1,70%	1	0,3
			1	11,70%	7	2,3
			2	38,30%	23	7,7
			2	0%	0	0
3,5	92		2	45%	27	9
			2	3,30%	2	0,7
			3	0%	0	0
			3	7,60%	7	2,3
			3	16,30%	15	5
			3	1,10%	1	0,3
			3	71,70%	66	22
			3	3,30%	3	1

Tab. 31: Deskriptive Statistiken der diffusen Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon rechts

Es ist hervorzuheben, dass die 42 Personen-umfassende Gruppe ohne nachgewiesene diffuse Mikroangiopathie zu 54,8% eine Grad 1-Verkalkung des rechten Carotissiphons aufwies. Bei 38,1% der 42 Personen wurde keine Siphonverkalkung beobachtet. In der Grad 1-Gruppe der diffusen Mikroangiopathie war bei 45,3% der 106 Personen eine Grad 1-Verkalkung des rechten Siphons nachweisbar. Zu etwa gleichen Anteilen wiesen 28,3% eine Grad 2- und 20,8% eine Grad 4-Verkalkung auf. Es zeigten 45% der 60 Personen mit einer diffusen Grad 2-Mikroangiopathie eine stark ausgeprägte Verkalkung des rechten Carotissiphons (Grad 4). Ähnlich häufig trat mit 38,3% eine weniger schwere Grad 2-Verkalkung auf. Schließlich ist auffällig, dass 66 Personen von 92 Personen (71,7%) mit einer diffusen Grad 3-Mikroangiopathie eine zirkuläre Verkalkung des rechten Carotissiphons (Grad 4) aufwiesen. Somit stieg mit zunehmender Ausprägung der diffusen Mikroangiopathie deren Anteil an einer zunehmenden Verkalkung des Carotissiphons.

Die durchschnittliche Verkalkung des rechten Carotissiphons (s. Tabelle 31) innerhalb der jeweiligen diffusen Mikroangiopathie-Gruppe stieg von 0,7 (Grad 0-Gruppe), über 1,9 (Grad 1-Gruppe) und 2,9 (Grad 2-Gruppe) auf 3,5 der Grad 3-Gruppe an. Diese Werte der durchschnittlichen Verkalkung liegen graphisch annähernd auf einer Geraden mit einer positiven Steigung.

## Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links

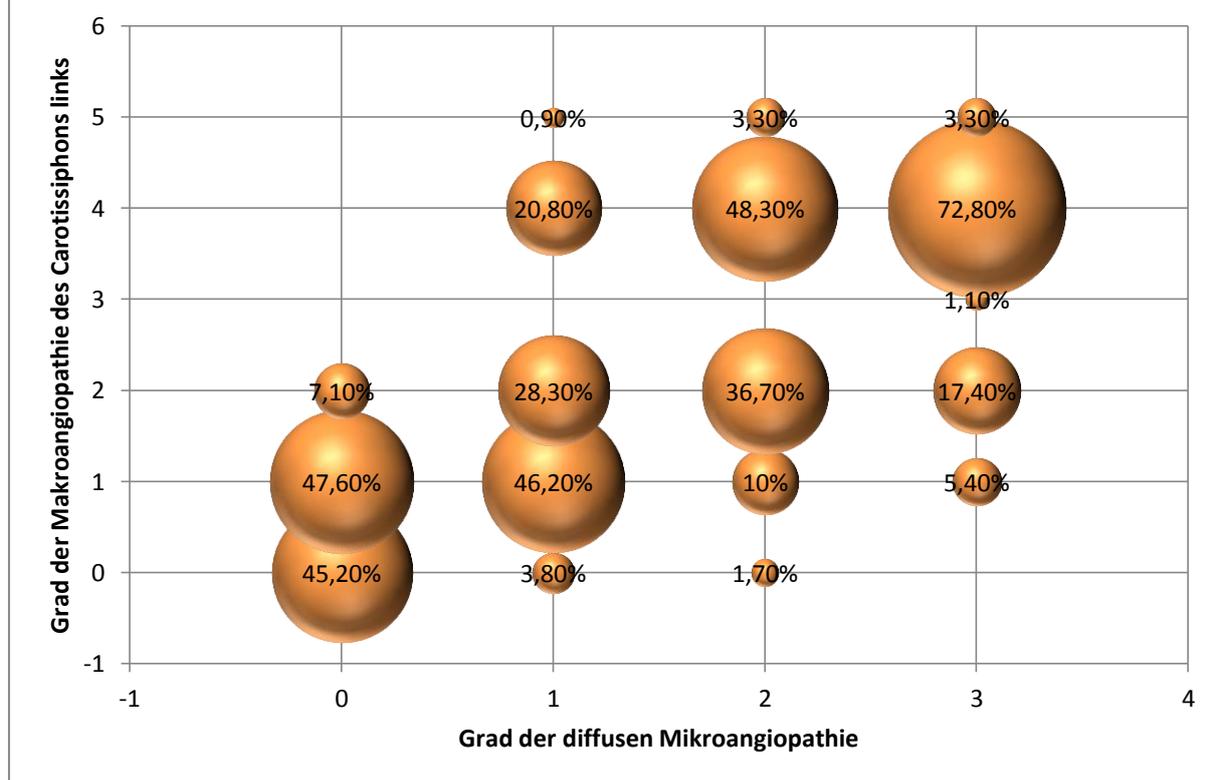


Abb. 28: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie am Carotissiphon links innerhalb der diffusen Mikroangiopathie-Gruppen

MW Siphon li	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie diffus	Makroangiopathie des Carotissiphons links	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
0,6	42	0	0	45,20%	19	6,3
		0	1	47,60%	20	6,7
		0	2	7,10%	3	1
		0	3	0%	0	0
		0	4	0%	0	0
		0	5	0%	0	0
1,9	106	1	0	3,80%	4	1,3
		1	1	46,20%	49	16,3
		1	2	28,30%	30	10
		1	3	0%	0	0
		1	4	20,80%	22	7,3
		1	5	0,90%	1	0,3
2,9	60	2	0	1,70%	1	0,3
		2	1	10%	6	2
		2	2	36,70%	22	7,3
		2	3	0%	0	0
		2	4	48,30%	29	9,7
		2	5	3,30%	2	0,7
3,5	92	3	0	0%	0	0
		3	1	5,40%	5	1,7
		3	2	17,40%	16	5,3
		3	3	1,10%	1	0,3
		3	4	72,80%	67	22,3
		3	5	3,30%	3	1

Tab. 32: Deskriptive Statistiken der diffusen Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links

Gleichsinniges gilt für die Analyse des linksseitigen Diagramms mit nahezu identischen Werten: Es nahm die durchschnittliche Verkalkung des linken Carotissiphons von 0,6 in der diffusen Grad 0-Mikroangiopathie-Gruppe, über 1,9 (Grad 1), 2,9 (Grad 2) auf 3,5 in der diffusen Grad 3-Mikroangiopathie-Gruppe zu (s. Tabelle 32).

Unter den 42 Personen, die keine diffuse Mikroangiopathie aufwiesen, war zu nahezu gleichen Anteilen entweder mit 45,2% keine Verkalkung des linken Carotissiphons oder mit 47,6% eine beginnende Carotissiphon-Verkalkung (Grad 1) nachzuweisen. Mit einer relativen Häufigkeit von 46,2% innerhalb der diffusen Grad 1-Mikroangiopathie-Gruppe (49 von 106 Personen) stellte diejenige die größte Gruppe dar, die eine beginnende Verkalkung des linken Carotissiphon aufwies. 60 Personen umfasste die Gruppe der mäßigen diffusen Mikroangiopathie (Grad 2), von denen 36,7% eine semizirkuläre (Grad 2, n=22) und 48,3% eine zirkuläre (Grad 4, n=29) Siphonverkalkung zeigten. Eine stark ausgeprägte diffuse Mikroangiopathie (Grad 3) wurde 92 Personen zugeordnet. 72,8% derer (n=67) wiesen gleichzeitig eine zirkuläre Verkalkung des linken Carotissiphons auf und stellen damit die größte relative Häufigkeit dar.

### ab) Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation

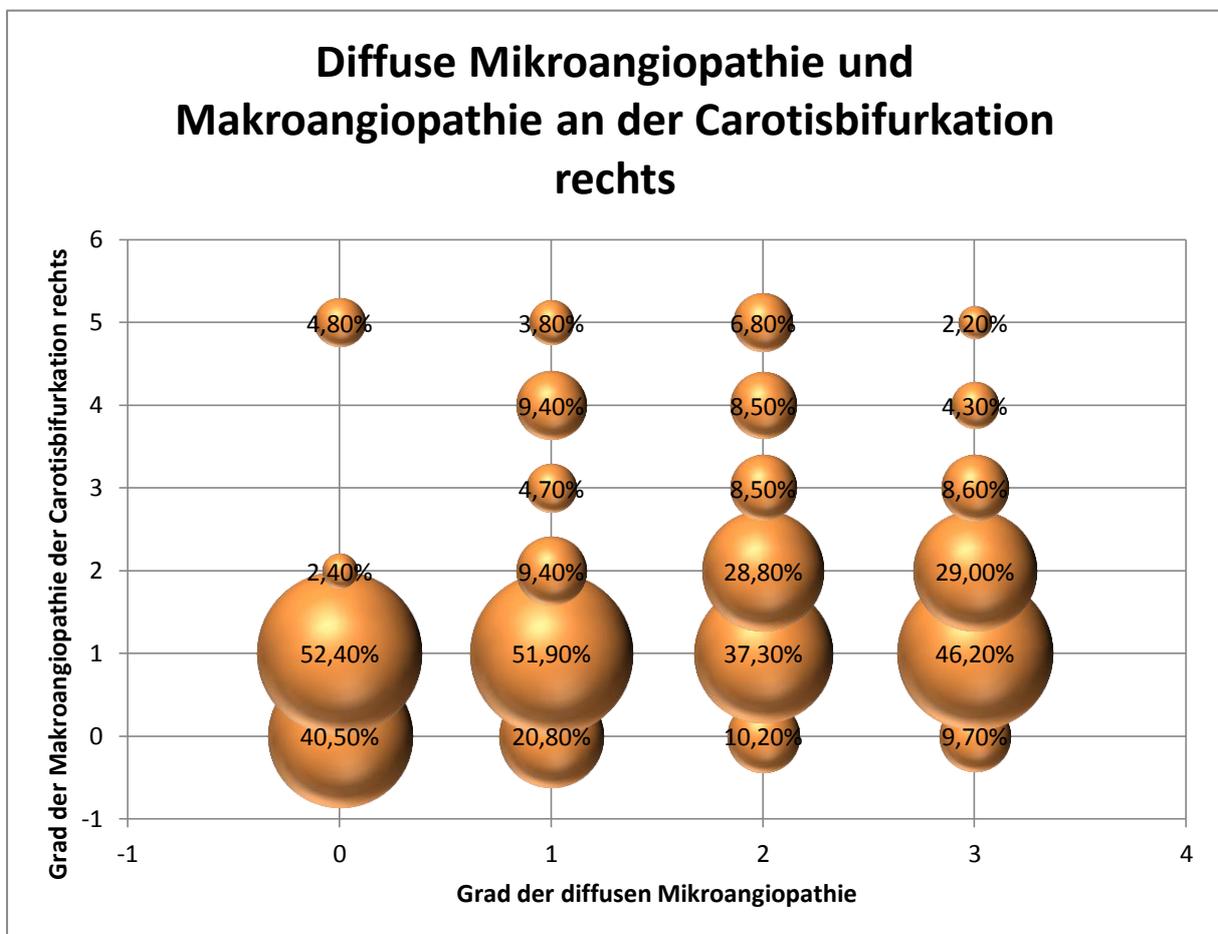


Abb. 29: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts innerhalb der diffusen Mikroangiopathie-Gruppen

MW Bifurkation re	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie diffus	Makroangiopathie der Carotisbifurkation rechts	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
0,8	42	0	0	40,50%	17	5,70%
		0	1	52,40%	22	7,30%
		0	2	2,40%	1	0,30%
		0	3	0%	0	0%
		0	4	0%	0	0%
1,4	106	0	5	4,80%	2	0,70%
		1	0	20,80%	22	7,30%
		1	1	51,90%	55	18,30%
		1	2	9,40%	10	3,30%
		1	3	4,70%	5	1,70%
1,9	59	1	4	9,40%	10	3,30%
		1	5	3,80%	4	1,30%
		2	0	10,20%	6	2,00%
		2	1	37,30%	22	7,30%
		2	2	28,80%	17	5,70%
1,6	93	2	3	8,50%	5	1,70%
		2	4	8,50%	5	1,70%
		2	5	6,80%	4	1,30%
		3	0	9,70%	9	3,00%
		3	1	46,20%	43	14,30%
		3	2	29,00%	27	9,00%
		3	3	8,60%	8	2,70%
		3	4	4,30%	4	1,30%
		3	5	2,20%	2	0,70%

Tab. 33: Deskriptive Statistiken der diffusen Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts

Nach Bewertung des obigen Kugeldiagramms und der dazugehörigen statistischen Ergebnisse (Tabelle 33) ist kein nahezu linearer Zusammenhang gegeben. In allen vier Gruppen der diffusen Mikroangiopathie (Grad 0 bis Grad 3) trat mit größter relativer Häufigkeit eine beginnende (Grad 1) Verkalkung an der rechten Carotisbifurkation auf (Gruppe 0: 52,4% (22/42 Personen), Gruppe 1: 51,9% (55/106 Personen), Gruppe 2: 37,3% (22/59 Personen), Gruppe 3: 46,2% (43/93 Personen). Zudem ist auffällig, dass 40,5% der Grad 0-Gruppe (17/42 Personen) weder eine diffuse Mikroangiopathie noch eine Verkalkung der rechten Carotisbifurkation aufwiesen.

Innerhalb der Gruppen mit mäßiger Mikroangiopathie (Grad 2) und starker Mikroangiopathie (Grad 3) traten mit 28,8% bzw. 29% eine semizirkuläre Verkalkung der rechten Carotisbifurkation deutlich häufiger als in den anderen Gruppen auf. Die durchschnittlichen Grade der Verkalkungen der rechten Carotisbifurkation wiesen in fast allen Gruppen der diffusen Mikroangiopathie ähnliche Verkalkungsgrade auf: 1,4 in der Grad 1-Gruppe, 1,9 in der Grad 2-Gruppe und 1,6 in der Grad 3-Gruppe. Der durchschnittliche Verkalkungsgrad der Grad 0-Gruppe liegt bei 0,8. Somit ließ sich insgesamt ein geringer linearer Zusammenhang der durchschnittlichen Verkalkungsgrade der Mikroangiopathie-Gruppen 0 bis 2 erkennen, der sich jedoch nicht in der Mikroangiopathie-Gruppe mit der stärksten Ausprägung (Grad 3) fortsetzt.

## Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links

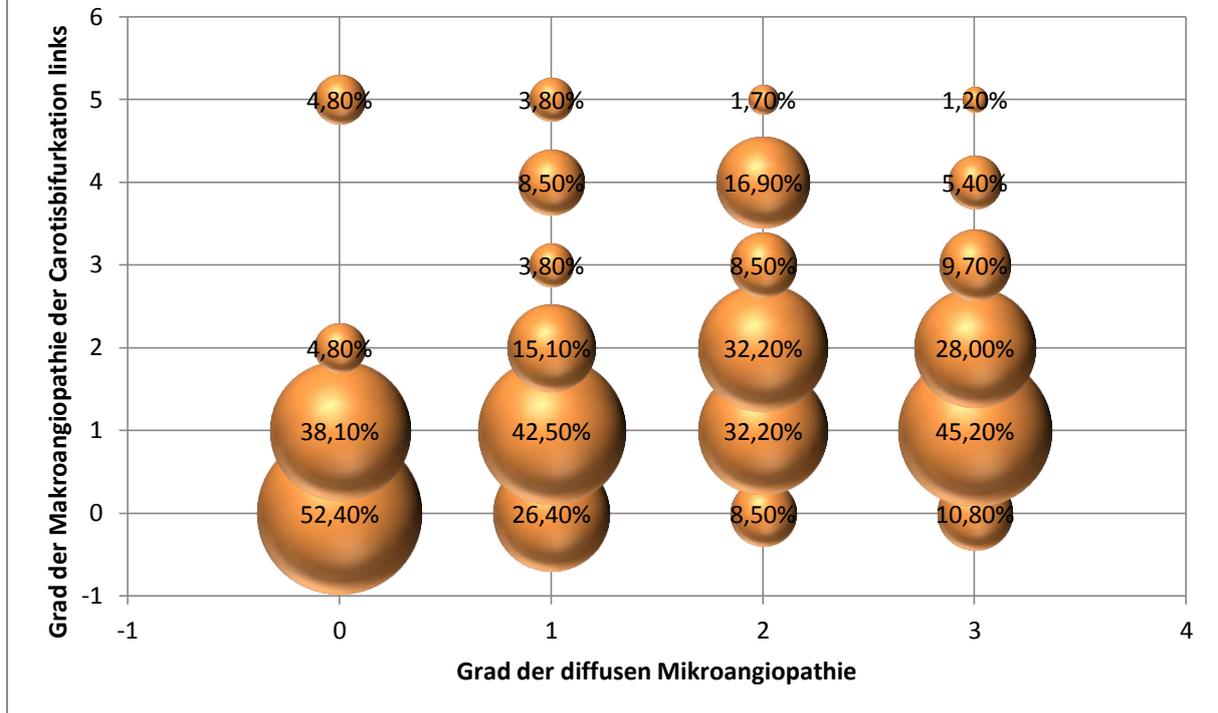


Abb. 30: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links innerhalb der diffusen Mikroangiopathie-Gruppe

MW Bifurkation li	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie diffus	Makroangiopathie der Carotisbifurkation links	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
0,7	42	0	0	52,40%	22	7,30%
			0		1	5,30%
			0		2	0,70%
			0		3	0%
			0		4	0%
			0		5	0,70%
1,4	106	1	0	26,40%	28	9,30%
		1	1	42,50%	45	15,00%
		1	2	15,10%	16	5,30%
		1	3	3,80%	4	1,30%
		1	4	8,50%	9	3,00%
		1	5	3,80%	4	1,30%
2	59	2	0	8,50%	5	1,70%
		2	1	32,20%	19	6,30%
		2	2	32,20%	19	6,30%
		2	3	8,50%	5	1,70%
		2	4	16,90%	10	3,30%
		2	5	1,70%	1	0,30%
1,6	93	3	0	10,80%	10	3,30%
		3	1	45,20%	42	14,00%
		3	2	28,00%	26	8,70%
		3	3	9,70%	9	3,00%
		3	4	5,40%	5	1,70%
		3	5	1,20%	1	0,30%

Tab. 34: Deskriptive Statistiken der diffusen Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links

In dem obigen Kugeldiagramm, das für die diffuse Mikroangiopathie und die Verkalkungen an der linken Carotisbifurkation gilt, ergaben sich für die linksseitige Bifurkationsverkalkung nahezu identische Häufigkeitsverteilungen wie für die rechtsseitige Bifurkationsverkalkung innerhalb der jeweiligen diffusen Mikroangiopathie-Gruppe. Es wiesen 42,5% (45/106 Personen) bzw. 45,2% (42/93 Personen) eine Grad 1-Verkalkung der Bifurkation auf, wobei die diffuse Mikroangiopathie entweder gering (Grad 1) oder stark (Grad 3) ausgeprägt war. 52,4% wiesen weder eine diffuse Mikroangiopathie noch eine Verkalkung der linken Bifurkation auf. In der Gruppe der diffusen Grad 2-Mikroangiopathie traten zu gleichen relativen Häufigkeiten (32,2%) eine beginnende (Grad 1) bzw. semizirkuläre (Grad 2) Verkalkung der Carotisbifurkation auf. Laut Tabelle 34 lag die durchschnittliche Bifurkationsverkalkung bei 0,7 in der Grad 0-Gruppe, bei 1,4 in der Grad 1-Gruppe, bei 2,0 in der Grad 2-Gruppe und bei 1,6 in der Grad 3-Gruppe. Diese Werte lassen, wie bei der Auswertung der Daten der rechten Carotisbifurkation, keinen nahezu linearen statistischen Zusammenhang nachweisen.

**b) Relative Häufigkeiten: lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon bzw. an der Carotisbifurkation**

**ba) Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon**

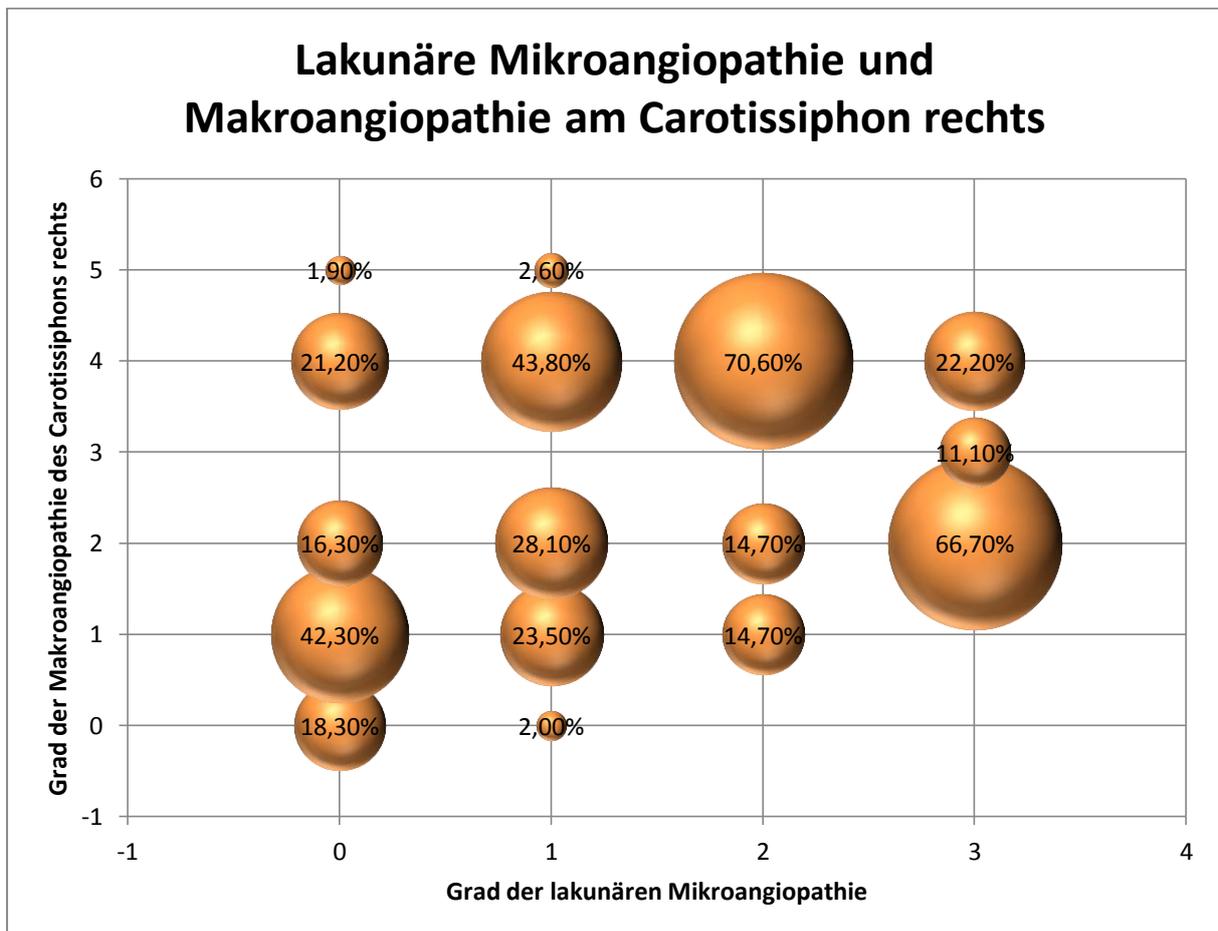


Abb. 31: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie am Carotissiphon rechts innerhalb der lakunären Mikroangiopathie-Gruppen

MW Siphon re	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie lakunär	Makroangiopathie des Carotissiphons rechts	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
1,7	104	0	0	18,30%	19	6,30%
		0	1	42,30%	44	14,70%
		0	2	16,30%	17	5,70%
		0	3	0,00%	0	0,00%
		0	4	21,20%	22	7,30%
2,7	153	0	5	1,90%	2	0,70%
		1	0	2,00%	3	1,00%
		1	1	23,50%	36	12,00%
		1	2	28,10%	43	14,30%
		1	3	0,00%	0	0,00%
3,3	34	1	4	43,80%	67	22,30%
		2	5	2,60%	4	1,30%
		2	0	0,00%	0	0,00%
		2	1	14,70%	5	1,70%
		2	2	14,70%	5	1,70%
2,6	9	2	3	0,00%	0	0,00%
		2	4	70,60%	24	8,00%
		3	5	0,00%	0	0,00%
		3	0	0,00%	0	0,00%
		3	1	0,00%	0	0,00%
		3	2	66,70%	6	2,00%
		3	3	11,10%	1	0,30%
		3	4	22,20%	2	0,70%
		3	5	0,00%	0	0,00%

Tab. 35: Deskriptive Statistiken der lakunären Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon rechts

Das obige Schaubild und die Tabelle 35 stellen u.a. die Häufigkeitsverteilung der Schwere der Verkalkung am Carotissiphon rechts innerhalb der jeweiligen lakunären Mikroangiopathie-Gruppe dar. Bei 18,3% der Patienten aus der Mikroangiopathie-Gruppe 0 war keine Makroangiopathie an dem Carotissiphon rechts nachweisbar. Es fielen vier Häufigkeitsschwerpunkte im Kugeldiagramm auf: 70,6% bzw. 24 von 34 Personen wiesen eine zirkuläre (Grad 4) Verkalkung des rechten Carotissiphons bei einer lakunären Grad 2-Mikroangiopathie auf. Des Weiteren hatten 6 der 9 Personen umfassenden lakunären Grad 3-Mikroangiopathiegruppe eine semizirkuläre (Grad 3) Siphonverkalkung und stellten mit 66,7% den zweiten Schwerpunkt dar. Zu etwa gleichen Häufigkeiten wurde eine Grad 1-Makroangiopathie ohne nachweisbare lakunäre Mikroangiopathie (42,3%) und eine Grad 4-Makroangiopathie bei einer geringen (Grad 1) lakunären Mikroangiopathie (43,8%) beobachtet. Die mittlere Verkalkung des Carotissiphons lag mit 1,7 innerhalb der lakunären Grad 0-Mikroangiopathie-Gruppe um +1 höher als der Verkalkungsgrad mit durchschnittlich 0,7 in der diffusen Grad 0-Mikroangiopathie-Gruppe. Des Weiteren lag die mittlere Verkalkung des rechten Carotissiphons bei 2,7 innerhalb der lakunären Grad 1-Gruppe, bei 3,3 innerhalb der Grad 2-Gruppe und bei 2,6 innerhalb der Grad 3-Gruppe. Auch hier lässt sich kein nahezu linearer statistischer Zusammenhang erkennen, da der letztgenannte Wert die anfängliche Linearität nicht fortsetzt.

## Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links

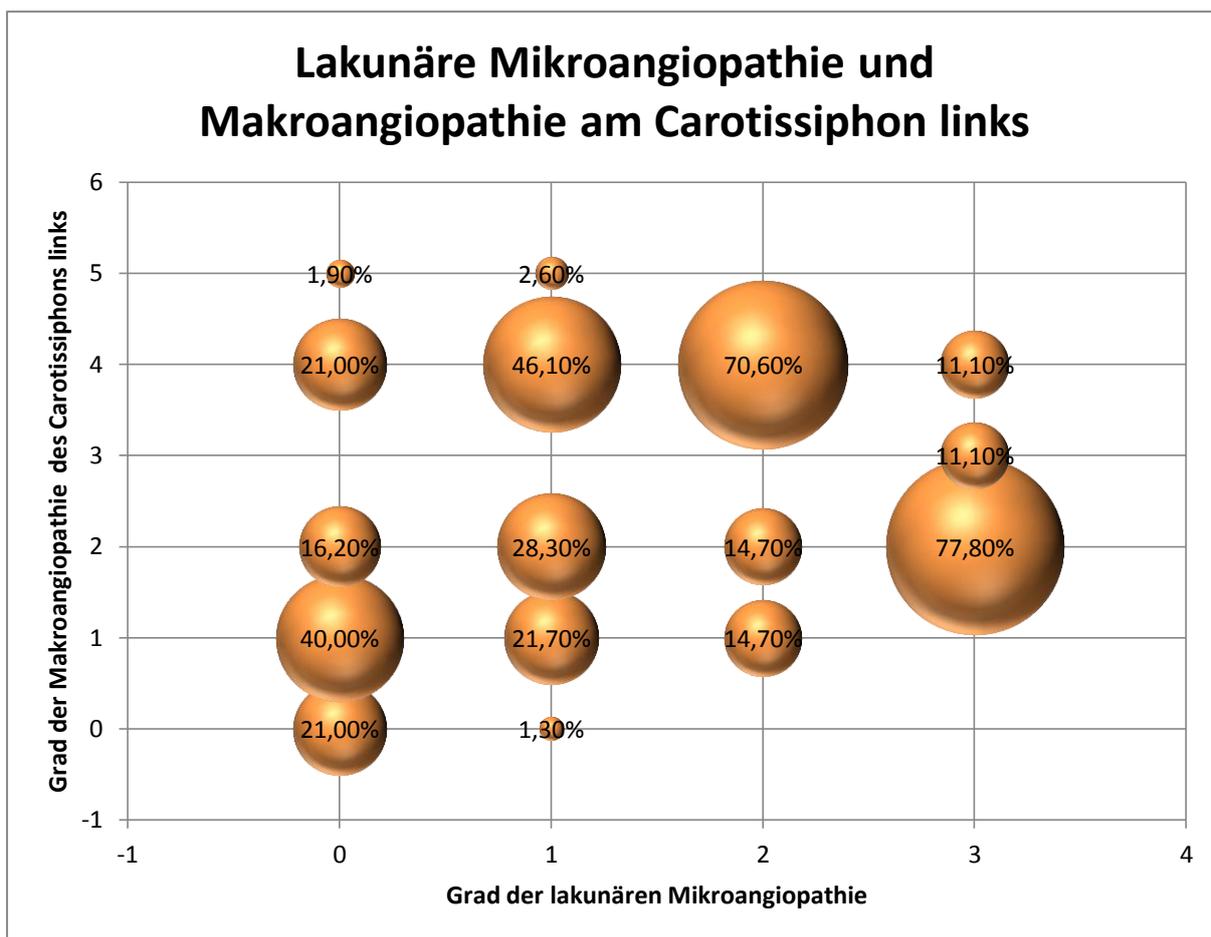


Abb. 32: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie am Carotissiphon links innerhalb der lakunären Mikroangiopathie-Gruppen

MW Siphon li	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie lakunär	Makroangiopathie des Carotissiphons links	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
1,7	105	0	0	21,00%	22	7,30%
		0	1	40,00%	42	14,00%
		0	2	16,20%	17	5,70%
		0	3	0,00%	0	0,00%
		0	4	21,00%	22	7,30%
		0	5	1,90%	2	0,70%
2,8	152	1	0	1,30%	2	0,70%
		1	1	21,70%	33	11,00%
		1	2	28,30%	43	14,30%
		1	3	0,00%	0	0,00%
		1	4	46,10%	70	23,30%
		1	5	2,60%	4	1,30%
3,3	34	2	0	0,00%	0	0,00%
		2	1	14,70%	5	1,70%
		2	2	14,70%	5	1,70%
		2	3	0,00%	0	0,00%
		2	4	70,60%	24	8,00%
		2	5	0,00%	0	0,00%
2,3	9	3	0	0,00%	0	0,00%
		3	1	0,00%	0	0,00%
		3	2	77,80%	7	2,30%
		3	3	11,10%	1	0,30%
		3	4	11,10%	1	0,30%
		3	5	0,00%	0	0,00%

Tab. 36: Deskriptive Statistiken der lakunären Mikroangiopathie und Makroangiopathie am Carotissiphon links

Die Auswertung des obigen Kugeldiagramms und der zugehörigen Tabelle 36 des linksseitigen Carotissiphons ergaben die gleichen Charakteristika wie rechtsseitig: Bei 21% der lakunären Grad 0-Mikroangiopathie wurde keine makroangiopathische Veränderung am linken Carotissiphon nachgewiesen. Es wiesen 24 von 34 Personen bzw. 70,6% eine Grad 4-Makroangiopathie (zirkulär) bei einer mäßigen lakunären Mikroangiopathie (Grad 2) auf. Innerhalb der lakunären Grad 3-Mikroangiopathie-Gruppe (stark) konnte bei 7 von 9 Personen eine semizirkuläre Siphonverkalkung festgestellt werden und stellte mit 77,8% einen weiteren Häufigkeitsschwerpunkt dar. 40% der 105 Personen ohne nachweisbare lakunäre Mikroangiopathie (n=42) wiesen eine beginnende Siphonverkalkung (Grad 1) auf. Ähnlich häufig waren Personen mit einer geringen lakunären Mikroangiopathie (Grad 1) von einer zirkulären Verkalkung des rechten Carotissiphons betroffen, genauer 70 von 152 Personen bzw. 46,1% innerhalb dieser Gruppe. Die durchschnittliche Verkalkung lag bei 1,7 innerhalb der lakunären Grad 0-Mikroangiopathie-Gruppe, bei 2,8 innerhalb der Grad 1-Mikroangiopathie-Gruppe, bei 3,3 innerhalb der Grad 2-Mikroangiopathie-Gruppe und bei 2,3 innerhalb der Grad 3-Mikroangiopathie-Gruppe. Auch dieser Verlauf lässt keinen nahezu linearen Zusammenhang darstellen.

#### bb) Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation

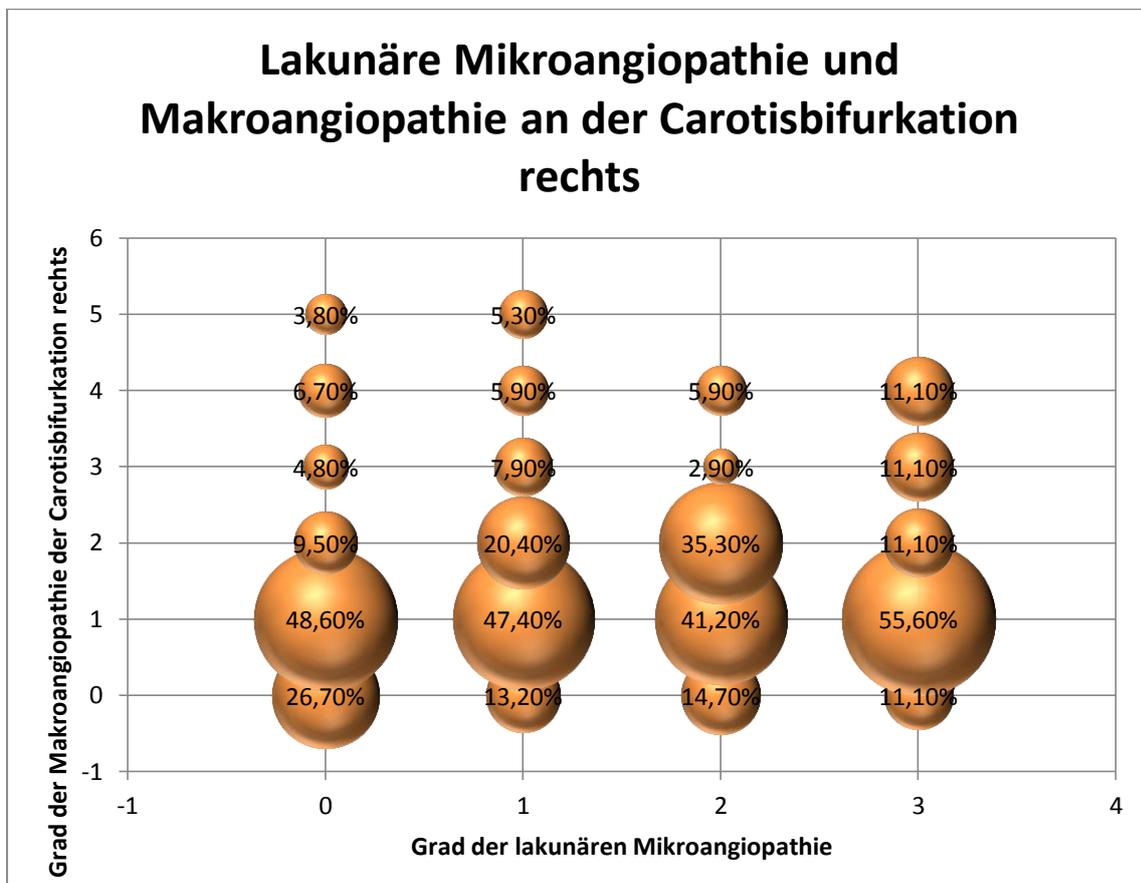


Abb. 33: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts innerhalb der lakunären Mikroangiopathie-Gruppen

MW Bifurkation re	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie lakunär	Makroangiopathie der Carotisbifurkation rechts	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
1,3	105		0	26,70%	28	9,30%
			1	48,60%	51	17,00%
			2	9,50%	10	3,30%
			3	4,80%	5	1,70%
			4	6,70%	7	2,30%
1,6	152		0	3,80%	4	1,30%
			1	13,20%	20	6,70%
			1	47,40%	72	24,00%
			2	20,40%	31	10,30%
			3	7,90%	12	4,00%
1,4	34		1	5,90%	9	3,00%
			1	5,30%	8	2,70%
			2	14,70%	5	1,70%
			2	41,20%	14	4,70%
			2	35,30%	12	4,00%
1,6	9		2	2,90%	1	0,30%
			2	5,90%	2	0,70%
			2	0,00%	0	0,00%
			3	11,10%	1	0,30%
			3	55,60%	5	1,70%
			3	11,10%	1	0,30%
			3	11,10%	1	0,30%
			3	11,10%	1	0,30%
			4	11,10%	1	0,30%
			5	0,00%	0	0,00%

Tab. 37: Deskriptive Statistiken der lakunären Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation rechts

Nach Analyse des obigen Kugeldiagramms und der dazugehörigen Ergebnistabelle (Tabelle 37) fällt auf, dass innerhalb aller lakunären Mikroangiopathie-Gruppen null bis drei eine Grad 1-Makroangiopathie am häufigsten auftraten. So war innerhalb der Grad 0-Gruppe der lakunären Mikroangiopathie mit 48,6% (51/105 Personen), innerhalb der Grad 1-Gruppe mit 47,4% (72/152 Personen), innerhalb der Grad 2-Gruppe mit 41,2% (14/34 Personen) und innerhalb der Grad 3-Gruppe mit 55,6% (5/9 Personen) eine beginnende makroangiopathische Veränderung der rechten Carotisbifurkation (Grad 1) zu beobachten. In der lakunären Grad 0-Mikroangiopathie-Gruppe hatten 26,7% der Personen keinerlei Bifurkationsveränderungen. Bei 20,4% der lakunären Grad 1-Mikroangiopathie-Gruppe (31/152 Personen) und bei 35,3% der Grad 2-Mikroangiopathie-Gruppe (12/34 Personen) waren semizirkuläre (Grad 2) Verkalkungen der Carotisbifurkation rechts nachzuweisen. Jeweils 11,1% der Personen (1/9 Personen) innerhalb der Mikroangiopathie-Gruppe mit starken lakunären Veränderungen (Status lacunaris) wiesen mit gleicher Häufigkeit entweder keine (Grad 0), semizirkuläre (Grad 2), semizirkuläre Verkalkungen mit Lumeneinengung (Grad 3) oder zirkuläre (Grad 4) Verkalkungen der Carotisbifurkation rechts auf.

Die Ergebnistabelle verdeutlicht außerdem nahezu konstante mittlere Verkalkungsgrade der rechten Carotisbifurkation von 1,3 in der Grad 0-Mikroangiopathie-Gruppe, 1,6 in der Grad 1-Mikroangiopathie-Gruppe, 1,4 in der Grad 2-Mikroangiopathie-Gruppe und 1,6 in der Grad 3-Mikroangiopathie-Gruppe. Es ist somit auch für den Zusammenhang zwischen dem Grad der Makroangiopathie an der rechten Carotisbifurkation und der Ausprägung einer lakunären Mikroangiopathie kein nahezu linearer Zusammenhang erkennbar.

## Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links

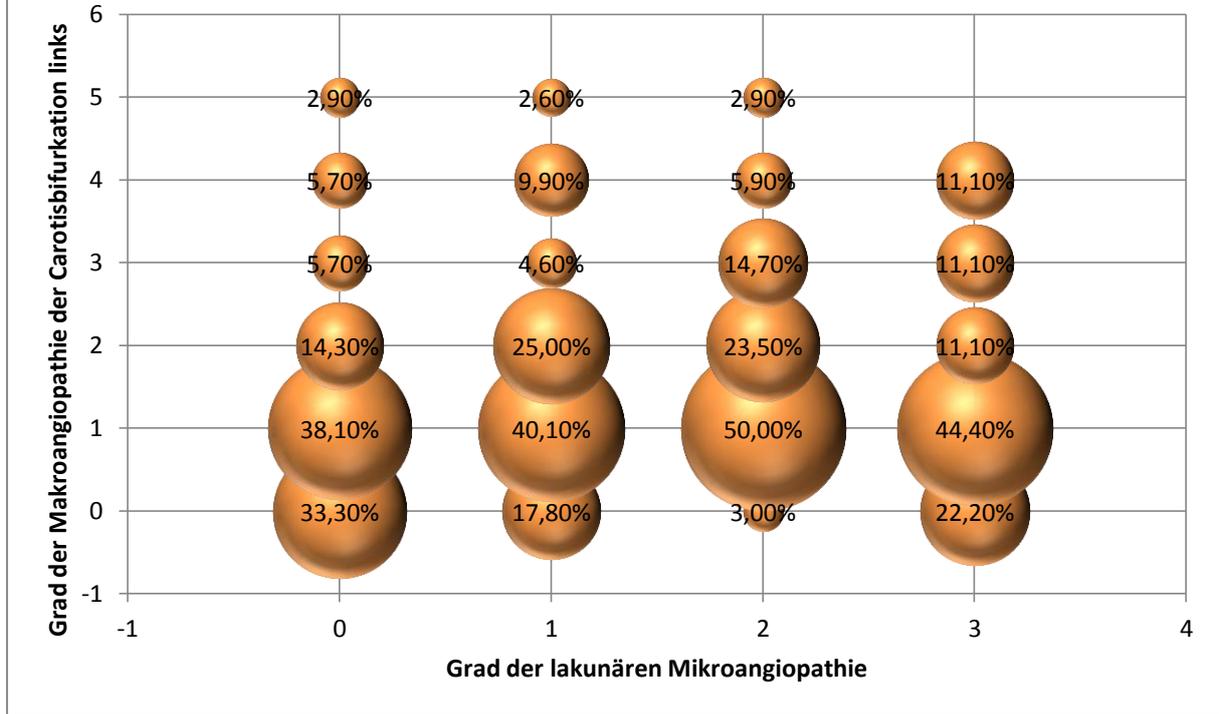


Abb. 34: Häufigkeitsverteilungen: Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links innerhalb der lakunären Mikroangiopathie-Gruppen

MW Bifurkation li	Anzahl gesamt pro Gruppe	Mikroangiopathie lakunär	Makroangiopathie der Carotisbifurkation links	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozent gesamt
1,2	105	0	0	33,30%	35	11,70%
		0	1	38,10%	40	13,30%
		0	2	14,30%	15	5,00%
		0	3	5,70%	6	2,00%
		0	4	5,70%	6	2,00%
		0	5	2,90%	3	1,00%
1,6	152	1	0	17,80%	27	9,00%
		1	1	40,10%	61	20,30%
		1	2	25,00%	38	12,70%
		1	3	4,60%	7	2,30%
		1	4	9,90%	15	5,00%
		1	5	2,60%	4	1,30%
1,8	34	2	0	3,00%	1	0,30%
		2	1	50,00%	17	5,70%
		2	2	23,50%	8	2,70%
		2	3	14,70%	5	1,70%
		2	4	5,90%	2	0,70%
		2	5	2,90%	1	0,30%
1,4	9	3	0	22,20%	2	0,70%
		3	1	44,40%	4	1,30%
		3	2	11,10%	1	0,30%
		3	3	11,10%	1	0,30%
		3	4	11,10%	1	0,30%
		3	5	0,00%	0	0,00%

Tab. 38: Deskriptive Statistiken der lakunären Mikroangiopathie und Makroangiopathie an der Carotisbifurkation links

Die erwähnten Charakteristika für den Zusammenhang der lakunären Mikroangiopathie bei Verkalkungen der rechten Carotisbifurkation gelten mit fast identischen Werten auch für die linksseitige Carotisbifurkation: Innerhalb aller vier Gruppen der lakunären Mikroangiopathie wurde am häufigsten eine Grad 1-Verkalkung der linken Carotisbifurkation ermittelt mit relativen Häufigkeiten von 38,1% (40/105 Personen) innerhalb der Grad 0-Mikroangiopathie-Gruppe, 40,1% (61/152 Personen) innerhalb der Grad 1-Mikroangiopathie-Gruppe, 50% (17/34 Personen) innerhalb der Grad 2-Mikroangiopathie-Gruppe und 44,4% (4/9 Personen) innerhalb der Grad 3-Mikroangiopathie-Gruppe.

Des Weiteren waren mit 25%, 23,5% und 22,2% drei annähernd gleichgroße Häufigkeitsschwerpunkte auffallend. Somit wiesen innerhalb der lakunären Grad 1-Mikroangiopathie-Gruppe 38 von 152 Personen (25%) und innerhalb der Grad 2-Mikroangiopathie-Gruppe 8 von 34 Personen (23,5%) eine Grad 2-Verkalkung der linken Carotisbifurkation auf. 22,2% bzw. 2 von 9 Personen wiesen eine starke lakunäre Mikroangiopathie (Status lacunaris) auf, hatten aber keine makroangiopathischen Veränderungen der Carotisbifurkation darzustellen. Ebenso wiesen 33,3% (35/105 Personen) weder lakunäre mikroangiopathische noch makroangiopathische Veränderungen an der linken Carotisbifurkation auf. Mit jeweils 11,1% der Personen (1/9 Personen) innerhalb der Mikroangiopathie-Gruppe mit starken lakunären Veränderungen (Status lacunaris) waren jeweils zu gleichen relativen Häufigkeiten semizirkuläre (Grad 2), semizirkuläre Verkalkungen mit Lumeneinengung (Grad 3) oder zirkuläre (Grad 4) Verkalkungen der Carotisbifurkation links zu beobachten.

Bei der Auswertung fielen ungefähr konstante mittlere Verkalkungsgrade von 1,2, 1,6, 1,8 und 1,4 in den Mikroangiopathie-Gruppen der Grade 0 bis 3 auf. Dementsprechend ergibt sich kein nahezu linearer Zusammenhang mit zunehmenden Ausprägungsgraden.

### **5.3.5 Vergleich der Geschlechterverteilung**

#### **a) Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie**

Die unten dargestellte Kreuztabelle bildet die Häufigkeitsverteilungen der diffusen Mikroangiopathie abhängig vom Geschlecht ab. Dabei wiesen 125 von 150 männlichen Patienten eine diffuse Mikroangiopathie auf (83,3%), demgegenüber wurden 133 von 150 weiblichen Patienten mit einer diffusen Mikroangiopathie gezählt (88,7%). Zahlenmäßig entfiel eine genau hälftige Verteilung einer beginnend konfluierenden, also mäßigen Mikroangiopathie (Grad 2) auf beide Geschlechter (30 weiblich, 30 männlich). Des Weiteren war zu beobachten, dass bei den Graden 0 (kein Nachweis) und 1 (gering, einzeln abgrenzbar) nach den Häufigkeitsverteilungen das männliche Geschlecht (Grad 0: 25 männlich, 17 weiblich; Grad 1: 60 männlich, 46 weiblich), während bei der stark ausgeprägten diffusen Mikroangiopathie (Grad 3) das weibliche Geschlecht dominierte (57 weiblich, 35 männlich).

### Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie und Geschlecht

Anzahl [n]		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
diffuse Mikroangiopathie	kein Nachweis	25	17	42
	gering (einzeln abgrenzbar)	60	46	106
	mäßig (beginnend konfluierend)	30	30	60
	stark (flächig konfluierend)	35	57	92
Gesamt		150	150	300

Tab. 39: Kreuztabelle: diffuse Mikroangiopathie nach Ausprägungsgraden und Geschlecht in absoluter Häufigkeit

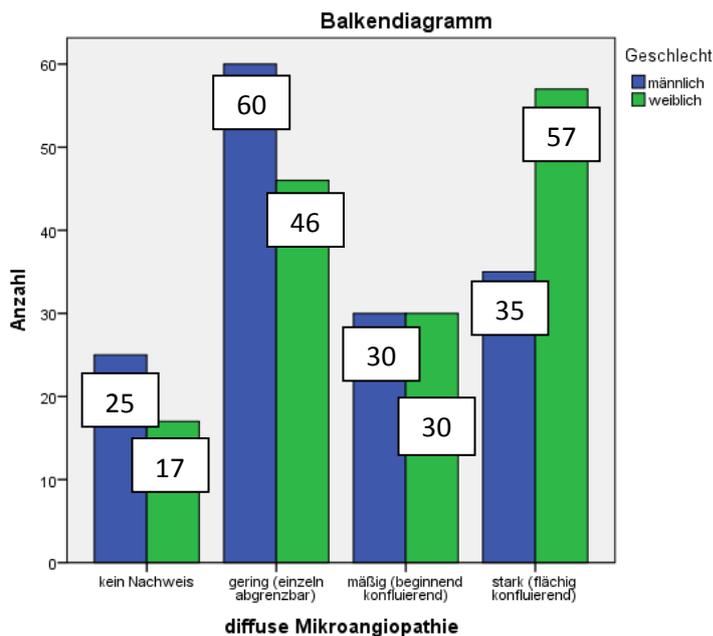


Abb. 35: Geschlechterverteilung innerhalb diffuser Mikroangiopathie-Gruppen

### b) Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie

Im Gegensatz zu den Häufigkeitsverteilungen der diffusen Mikroangiopathie (siehe 5.2.1) dominierte nach Tabelle 40 in allen Ausprägungen der lakunären Mikroangiopathie zahlenmäßig das weibliche Geschlecht. Es wiesen insgesamt 71,3% der weiblichen (107/150 Personen) und 58,6% der männlichen Patienten (88/150 Personen) lakunäre Veränderungen des Gehirns auf. Außerdem zeigten 81 weibliche und 71 männliche Personen eine geringe (Grad 1) lakunäre Mikroangiopathie. Auch die Grade 2 (mäßig) und 3 (stark, Status lacunaris) waren häufiger den weiblichen Patienten zuzuordnen (Grad 2: 21 weiblich, 13 männlich; Grad 3: 5 weiblich, 4 männlich). Zudem wiesen mehr männliche als weibliche Personen keinerlei lakunäre Veränderungen des Gehirns auf.

### Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie und Geschlecht

Anzahl [n]		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
lakunäre Mikroangiopathie	kein Nachweis	62	43	105
	gering	71	81	152
	mäßig	13	21	34
	stark (Status lacunaris)	4	5	9
Gesamt		150	150	300

Tab. 40: Kreuztabelle: lakunäre Mikroangiopathie nach Ausprägungsgraden und Geschlecht in absoluter Häufigkeit

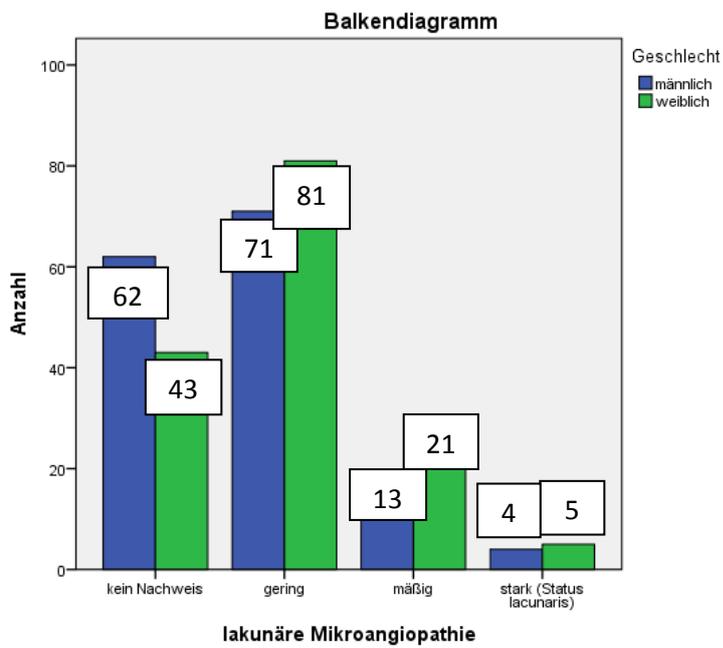


Abb. 36: Geschlechterverteilung innerhalb lakunärer Mikroangiopathie-Gruppen

## **6. Diskussion**

### **6.1 Ergebnisse**

#### **a) Diffuse Mikroangiopathie und Makroangiopathie**

In Hinblick auf die formulierte Hypothese der Dissertation („Die Ausprägung diffuser mikroangiopathischer Veränderungen korreliert stärker mit dem Grad der Verkalkung des Carotissiphons als mit dem Grad der Verkalkung an der Carotisbifurkation.“) zeigt die Auswertung der Daten mit Hilfe des Kendall-Tau-b-Koeffizienten, dass die größte Assoziation für den Zusammenhang zwischen der diffusen Mikroangiopathie und den Siphonverkalkungen ermittelt wurde. Der Kendall-Tau-b-Koeffizient kann Werte von 0 bis +/- 1 annehmen. Bei der Interpretation gilt, dass bei einem Wert von 0 kein Zusammenhang besteht. Hier lagen die Kendall-Tau-b-Werte bei 0,572 (rechter Carotissiphon) und 0,591 (linker Carotissiphon). Mit nahezu halbierten Effektstärken von 0,221 für die Assoziation mit der rechten Carotisbifurkation und 0,234 mit der linken Carotisbifurkation konnte ein deutlich reduzierter statistischer Zusammenhang berechnet werden. Dieses Ergebnis stützt die zu untersuchende Hypothese.

Des Weiteren wird diese Hypothese unterstützt durch die Ergebnisse dargestellt in den Kugeldiagrammen in 5.3.4. Diese verdeutlichen einen positiven und nahezu linearen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Siphonverkalkungen und der Ausprägung der diffusen Mikroangiopathie. Somit wurde beobachtet, dass innerhalb der diffusen Mikroangiopathiegruppen der relative Anteil der stärker ausgeprägten Siphonverkalkung mit der Schwere der diffusen Mikroangiopathie stieg. Im Vergleich zu diesen Studienergebnissen konnte an der Carotisbifurkation ein derartiger nahezu linearer Zusammenhang nicht ermittelt werden. In jeder Mikroangiopathie-Gruppe lag die größte relative Häufigkeit bei der Grad 1-Makroangiopathie sowohl an der linken als auch der rechten Carotisbifurkation und verhielt sich hierbei unabhängig von der Ausprägung der diffusen Mikroangiopathie. In Verbindung mit den schwachen bzw. nahezu halbierten Kendall-Tau-b-Koeffizienten (s. 5.3.3) konnte hierbei eine statistische Assoziation nicht sicher belegt werden.

Ein ähnliches Ergebnis veröffentlichten Chung et al. (2010) zur Indikatorfunktion der Kalkbelastung in der intrakraniellen A. carotis interna (IICA): Nach seinen Studien war eine Kalzifikation der intrakraniellen A. carotis interna mit einer WMH assoziiert, die entweder periventrikulär oder im tiefen Marklager lokalisiert sein konnte. Zu gegenteiligem Ergebnis gelangten allerdings Babiarz et al. (2003): Sie negierten jegliche Korrelation zwischen einer intrakraniellen Arterienverkalkung (IAC) und einer Marklagerischämie.

Ein weiteres Ergebnis präsentierten Chutinet et al. (2012). Die Autoren evaluierten Studien an 201 Insult-Patienten diverser Subtypen zum cerebralen WMH-Volumen in Assoziation mit einer intrakraniellen bzw. extrakraniellen Carotis-Atherosklerose sowie dem Alter und den vaskulären Risikofaktoren. Im Ergebnis zeigten die Faktoren Alter und arterielle Hypertension eine unabhängige und hoch signifikante Assoziation mit dem WMH-Volumen. Dieses assoziierte tendenziell ( $p = 0,04$ ) mit dem Volumen einer extrakraniellen, nicht aber mit dem einer intrakraniellen Arterienstenose.

Potter et al. veröffentlichten 2012 Ergebnisse einer statistischen Analyse von Daten zweier prospektiver Apoplex-Studien (Studie 1: 2002-2005, 247 Personen, Alter 69 Jahre +/- 13 Jahre; Studie 2: 2005-2007, 253 Personen, Alter 68 Jahre +/- 11 Jahre). In beiden Studien wurden folgende Parameter erfasst bzw. untersucht: über das Doppler-Sonographie-Verfahren vorhandene extrakranielle Carotisstenosen (mit einer Einteilung nach den NASCET-Kriterien) und über die MRT-Bildgebung die Ausprägung der Infarkt-Areale sowie einer WML (mit einer Einteilung nach der Fazekas-Skala). Die Forschergruppe kam zu dem Ergebnis, dass statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer extrakraniellen Carotisstenose und einer ipsilateralen WML nachzuweisen wäre, auch nicht nach Adjustierung von Confoundern wie den vaskulären Risikofaktoren (u.a. Hypertonie, Diabetes mellitus). Außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen der Asymmetrie der Carotisstenose und der WML gezeigt werden (OR 1,15, 95% CI 0,39 - 3,41). Allerdings hatte die Auswertung der Studien zum Ergebnis, dass das Alter signifikant mit der Ausprägung der WML assoziiert war ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse unterstützen inhaltlich die Hypothese der vorliegenden Dissertation und zeigten, dass extrakranielle Carotisstenosen nicht assoziiert sind mit der Ausprägung einer WML. Potter forderte weitere Studien zur Pathogenese der Mikroangiopathie, insbesondere unter Adjustierung von koinzidenten Faktoren (Potter et al. 2012).

Bereits eine pathologisch-anatomische Studie aus dem Jahre 1955 (Meyer und Beck) untersuchte die arteriosklerotischen Veränderungen des intrakraniellen Abschnitts der A. carotis interna. Voruntersuchungen diverser Autoren aus den Jahren 1933 bis 1951 hatten ergeben, dass vor allem der distale, geschlängelte Abschnitt des Carotissiphons besonders stark von Arteriosklerose befallen wurde. Auffallend häufig war dabei der Carotisabschnitt innerhalb des venösen Sinus cavernosus und der des Siphons betroffen. Darauf basierend wurde die genannte anatomisch-pathologische Studie 1955 von Meyer und Beck der Universität Marburg durchgeführt. Diese hatten 101 Leichenpräparate von über 20- bis 90-Jährigen untersucht und den intrakraniellen Abschnitt der A. carotis interna herauspräpariert (59 Männer und 42 Frauen). Es folgten neben der Bestimmung des Präparategewichts makroskopische, histologische und röntgenologische Untersuchungen der Präparate.

Morphologisch ist die Form des Gefäßes durch eine vierfache Bogigkeit mit Eintritt in die Schädelhöhle gekennzeichnet, die dritte und vierte Krümmung distal (hirnwärts) bilden zusammen den Carotissiphon. Das Gefäß lässt sich überwiegend dem elastischen Typ zuordnen, d.h. im Gegensatz zu den Arterien vom muskulären Typ besitzt es eine ausgeprägte Ausstattung von elastischen Fasern in der Tunica media (Lüllmann-Rauch 2006). Nach Meyer und Beck ergaben die röntgenologischen Untersuchungen der paraffinierten Gefäßpräparate, dass bei den Leichenpräparaten zu 90% arteriosklerotische Veränderungen des intrakraniellen Carotisabschnitts nachzuweisen waren. Bei den restlichen 10% der zunächst diagnostisch unauffälligen Präparate konnten allerdings durch die histologische Untersuchung arteriosklerotische Gefäßveränderungen nachgewiesen werden. Letztlich wurden also in diesem Gefäßabschnitt zu 100% Gefäßverkalkungen beschrieben. Diese Verkalkungen begannen jeweils an den Innenbögen der Siphonkrümmung, setzten sich lateralwärts fort, griffen über Segmente hinweg und durchsetzten schließlich das gesamte Gefäß. Die Autoren schlossen aus der Anordnung dieser Befunde auf einen spiralig einwirkenden Blutfluss. Der physiologisch

gekrümmte Verlauf des intrakraniellen Gefäßabschnitts der A. carotis interna wird bei anatomischer Fixierung der Gefäßenden durch Elongation und Ektasie mit Wandverdickung verstärkt. Das Gefäß verliert an Elastizität und der Gefäßverlauf ändert sich. Somit werden Krümmungen mit stumpfen Winkeln zu Krümmungen mit spitzen Winkeln verstärkt und anatomische Achsen torquiert. Konsequenz dieser Veränderungen sind Blutfluss- und Strömungsänderungen mit Auswirkung auf die Kreislaufbelastung des Gehirns. Der intrakranielle Teil der A. carotis interna erfüllt an seiner anatomischen Lokalisation eine spezielle kreislaufmechanische Aufgabe. Ein sklerotisch verändertes Gefäß erfüllt nicht mehr die Funktion eines Windkessels, die dem Siphon der A. carotis interna zugeschrieben wird. Die elastischen Fasern übernehmen als Energiespeicher die Aufgabe, die Blutdruckspitzen und die Pulsationen aus dem linken Ventrikel zu dämpfen, um das Gehirn vor Druckschäden zu schützen. Dieser protektive Effekt wird durch die Autoregulation mit einer myogenen Kontraktion der Arteriolen bei Blutdruckwerten von systolischen Werten von 80 bis 120 mmHg gewährleistet (Gaehtgens 2003). Eben diese Funktion geht bei Atherosklerose des Siphons verloren. Mikroangiopathische Veränderungen erscheinen somit plausibel als Folge dieser pathologischen Veränderungen durch Hypertension.

#### **b) Lakunäre Mikroangiopathie und Makroangiopathie**

Wie im Ergebnisteil (5.3.3 b)) zum Korrelationskoeffizienten beschrieben, ergab die statistische Auswertung eine schwach positive Assoziation der Carotissiphonverkalkungen mit einer lakunären Mikroangiopathie (Kendall-Tau-b-Koeffizient 0,332 rechts, 0,343 links mit  $p < 0,001$ ). Für die Assoziation der Bifurkationsverkalkungen mit der lakunären Mikroangiopathie wurde in dieser Arbeit ein noch schwächerer positiver statistischer Zusammenhang errechnet. Dabei betrug dessen Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizient 0,129 rechts und 0,163 links ( $p = 0,01$  bis  $0,001$ ). Dieses Ergebnis belegt jedoch keine Assoziation von klinischer Relevanz. Die akute lakunäre Mikroangiopathie ergibt im CT-Bild einen unscharf begrenzten Befund von Läsionen mit maximal 1,5 bis 2,0 cm Durchmesser als Parenchymschaden (Ahlhelm et al. 2009). Danach ist für die diagnostische Bildgebung von Lakunen einzubeziehen, dass in der CT-Bildgebung nur chronische mikroangiopathische Residualveränderungen detektiert werden und diese akute lakunäre Befunde gegebenenfalls überdecken. Differentialdiagnostisch seien außerdem Virchow-Robin-Räume als perivaskuläre Erweiterungen zu berücksichtigen, deren Ausschluss unter Anwendung einer FLAIR-Sequenz der MRT-Bildgebung möglich sei. Zum sicheren Nachweis auch von akuten lakunären Befunden sei eine diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung nötig. Einschränkend ist demnach anzufügen, dass in der Dissertationsstudie keine MRT- sondern eine CT-Bildgebung verwendet wurde. Demzufolge ist nicht auszuschließen, dass die tatsächliche Häufigkeit lakunärer Infarkte von der erfassten aufgrund der angewandten CT-Bildgebung abweicht. Lakunäre Infarkte in Verbindung mit einer Carotissiphonstenose oder einer Stenose der Carotisbifurkation, wie in dieser Studie u.a. untersucht, können laut Ahlhelm et al. (2009) eine Folge einer Mikroembolisation aus den Carotisplaques sein. Die nahezu irrelevante Assoziation mit einer Bifurkationsstenose (s. oben) weist diese Ätiologie statistisch quasi als Zufallsereignis aus.

Nach Studienergebnis wiesen jeweils 25,7% bzw. 23,3% des Patientenkollektivs (77/300 Personen rechtsseitig bzw. 70/300 Personen linksseitig) eine Bifurkationskalzifikation sowie jeweils 28,7% bzw. 27,7% eine

Carotissiphonkalzifikation auf ohne jegliche lakunäre Mikroangiopathie (86/300 Personen rechtsseitig bzw. 83/300 Personen linksseitig; s. 5.3.2). Jeweils 8,3% (25/300 Personen) wiesen rechts- bzw. linksseitige Kalkbefunde der Carotisbifurkation auf ohne Nachweis einer diffusen Mikroangiopathie (s. 5.3.1). 8,7% bzw. 7,7% (26/300 Personen rechtsseitig bzw. 23/300 Personen linksseitig) zeigten eine Carotissiphonverkalkung ohne Nachweise einer diffusen Mikroangiopathie. In Verbindung mit den Kugeldiagrammen könnte hieraus abgeleitet werden, dass sich Kalzifikationen im zeitlichen Verlauf zunächst als Makroangiopathie präferiert manifestieren, während es erst nachfolgend zu cerebralen Mikroangiopathie-Befunden kommt. Auf die protektive Windkesselfunktion des Carotissiphons für die Autoregulation der intracerebralen Arteriolen wurde bereits hingewiesen. Nach Roggendorf (2012) vollzieht sich die Erkrankung Atherosklerose intrakraniell weitgehend mit einem zentrifugalen Verlauf. Bei der Assoziation zwischen lakunärer Mikroangiopathie und Siphonverkalkung fielen durchschnittliche Verkalkungsgrade auf, deren Werte zunächst nahezu auf einer Geraden angeordnet werden konnten: Diese Linearität entfiel dann mit steigenden Ausprägungsgraden der lakunären Mikroangiopathie (Grad 3). Die dargestellte Assoziation lediglich in unteren bis mittleren Ausprägungsgraden lässt koinzidente Faktoren vermuten, die sich funktionell ungeklärt auswirken.

Unter Verwendung anderer Evaluierungsmethoden konkretisierte sich zunehmend die Krankheit Atherosklerose als systemischer Prozess, der über große arterielle Stromgebiete übergreifend nachweisbar ist: Mit Hilfe einer veränderten Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in diversen Körperarterien sowie intrakraniell, wie auch einer Validierung der arteriellen Kalzifikation unter Verwendung des Agatston-Scores gelang jeweils der Nachweis einer Korrelation mit einer intrakraniellen Arterienverkalkung (IAC; Taoka et al. 2006, Coutinho et al. 2011, Zhang et al. 2011, Park et al. 2009). Diese Faktoren können als Hinweis auf eine systemische Pathogenese der Erkrankung angesehen werden und erfordern weitere Studien zur Rolle der IAC in dem systemischen Kontext.

Eine koreanische Studie an 445 Personen zu intrakraniellen und koexistenten cerebralen Gefäßveränderungen wies auf eine Assoziation höhergradiger Siphonkalzifikationen (Scores) mit höheren Raten an lakunären Infarkten hin (Hong et al. 2011). Die eigenen Ergebnisse diesbezüglich weisen trotz einer positiven Tendenz insgesamt auf eine lose Korrelation hin. Die vorliegende Verteilung des lakunären Ausprägungsgrades 3 (Status lacunaris) ist aufgrund der geringen absoluten Häufigkeit (9 Patienten) nicht aussagekräftig.

### **c) Makroangiopathien an dem Carotissiphon und der Carotisbifurkation**

Bei Analyse der Häufigkeitsverteilungen der makroangiopathischen Veränderungen am Carotissiphon (s. Balkendiagramme, s. 5.2.2 b)) fällt auf, dass nach Auswertung das untersuchte Patientenkollektiv kaum semizirkuläre Verkalkungen mit Lumeneinengung (Grad 3) am Carotissiphon aufwies. Dieses Ergebnis lässt die Hypothese zu, dass die Progredienz der Siphonverkalkungen gegebenenfalls von einer semizirkulären zu einer zirkulären Verkalkung verläuft, um erst dann eine Lumeneinengung zu verursachen. Kalzifikationen an dem linken Carotissiphon waren bei 92% der untersuchten Patienten und am rechten bei 92,7% nachweisbar. Carotisbifurkationsverkalkungen wurden an 78,3% der Patienten linksseitig und 82% rechtsseitig erfasst. Diese

Prävalenzangaben fielen auffallend hoch aus. Entsprechend den Einschlusskriterien handelt es sich in dieser Studie um ein traumaassoziiertes Patientenkollektiv. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass beide Makroangiopathien klinische Relevanz gezeigt haben und die Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für ein Traumaereignis aufwies.

#### **d) Diskussion im Zusammenhang**

Die höhere Assoziation beider Mikroangiopathieformen jeweils mit der Makroangiopathie der Carotissiphonkalzifikation bestätigte die Hypothese dieser Dissertation. Die mittleren bis guten Korrelationskoeffizienten in Verbindung mit dem linear ansteigenden mittleren Verkalkungsgrad rücken die Frage nach der klinischen Relevanz des Carotiskalks für ischämische Marklagerläsionen in den Vordergrund. Zur Bewertung ist die Stärke der Assoziation maßgeblich, aber auch die Identifizierung abhängiger Einflussgrößen, wie dem Alter oder den vaskulären Risikofaktoren. Da in dieser Studie keine Subgruppenanalyse mit einer Adjustierung entsprechender Einfluss- bzw. Störfaktoren erfolgte, sind die gezeigten Assoziationen, auch der Effektstärke nach, lediglich als wichtiger Hinweis auf eine klinische Signifikanz zu werten.

Einige Studien untersuchten den statistischen Zusammenhang zwischen der intrakraniellen Carotisverkalkung und radiologisch erfassten koexistenten Gefäßveränderungen. Chung et al. (2010) fanden eine Assoziation der IICA (intracranial internal carotid artery)-Kalzifikation mit dem Befund einer WMH, die periventrikulär oder im tiefen Marklager lokalisiert sein konnte. Sie belegten außerdem in einer Studie die IICA als unabhängigen Risikofaktor für tief gelegene cerebrale Mikroblutungen (Chung et al. 2014). Unterdessen fanden Babiarz et al. (2003) keinen statistischen Zusammenhang zwischen einer IAC (intracranial arterial calcification) und einer Marklagerischämie.

Die lakunäre Mikroangiopathie war in der vorliegenden Studie nur lose assoziiert mit der Siphonverkalkung, mit einer Bifurkationskalzifikation hingegen noch schwächer korreliert. Daher weisen diese Korrelationsstärken jeweils auf koinzidente Faktoren hin, die sich funktionell oder kausalgenetisch an beiden Gefäßterritorien manifestierten. Die lakunäre Mikroangiopathie umfasst pathogenetisch akute ischämische Marklagerläsionen als einen frischen lakunären Infarkt wie auch alte Residualbefunde derselben Pathogenese. Nach nosologischen Kriterien ist zu berücksichtigen, dass ein lakunärer Infarkt nicht unbedingt mit einem mikroangiopathischen Infarkt gleichzusetzen ist, da er neben dem wesentlichen Merkmal einer Mikroangiopathie auch eine embolische Genese haben kann. Diese wird als mögliches Akutereignis für einen lakunären Infarkt durch hochgradige ACI-Stenose beschrieben (Wardlaw 2005). Weiterhin ist ein lakunenähnliches Läsionsbild differentialdiagnostisch abzugrenzen, das durch lokale Plaquebildung mit Thrombose bzw. Embolien zu einer Abgangsstenose an den Mikrogefäßen führt (Stachulski 2013), aber durch eine Makroangiopathie (z.B. der A. cerebri media) bedingt ist (Wong et al. 2002).

In einer koreanischen Studie (n=445) wurde eine Assoziation zwischen höhergradigen Siphonverkalkungen und höheren Raten an lakunären Infarkten gezeigt (Hong et al. 2011). Denkbar wäre hierbei ein hämodynamischer Effekt der Siphonstenose, der als additiver Faktor in dem vorgeschädigten Mikrogefäß des Marklagers zu einer Stase/Okklusion führen könnte (Stachulski 2013).

Zu einer ebenfalls in Frage kommenden arteriellen Embolie liegen über die Plaquemorphologie am Carotissiphon kaum Daten vor. Sowohl Progression als auch Regression der Plaques sind möglich (Akins 1998). Unter Ausschluss eines resorptiven Vorgangs könnte eine Regression eines Plaques auf ein Resultat nach einer Embolie durch Plaqueanteile hindeuten.

Die Autoren der Tromsö-Studie führten eine prospektive Studie über 13 Jahre zu den Manifestationsformen von Atherosklerose an der A. carotis und ihren determinierenden Risikofaktoren durch. Nach Auswertung der Risikoprofile beschrieben sie ein verändertes Verhältnis der Intima-/Media-Dicke als eigenen Typ der Atherosklerose, zum anderen eine atherosklerotische Plaquebildung als differenten Phänotyp. Bezüglich des Risikoprofils zeigte sich für die Intima-/Media-Proliferation ausschließlich das Gesamtcholesterin präzisierend, während die Plaqueprogression der Fläche nach mit dem Alter, dem Cholesterin, dem Blutdruck sowie dem Raucherverhalten assoziiert war (Herder et al. 2012).

Die dokumentierten Befunde der eigenen Studie am Carotissiphon wiesen hauptsächlich semizirkuläre und zirkuläre Kalzifikationen auf ohne eine nennenswerte Lumeneinengung. Diese Befunde könnten gegebenenfalls dem Atherosklerosetyp einer primär diffusen Sklerose, wie oben beschrieben, entsprechen. Vorstellbar zur Pathophysiologie wäre alternativ, dass das Arteriensegment (A. carotis interna, pars cavernosa) als gesamtes Gefäß durch Torsion und Achsenverlagerung den einwirkenden Druck-/Strömungskräften zunächst ausweichen kann, ehe sich ein Atherom als Läsion durch Scherkräfte ausbildet.

Lakunäre Infarkte wurden hinsichtlich der arteriellen Kalkbelastung im Vergleich zu derjenigen von nicht-lakunären Infarkten untersucht: Van Dijk et al. (2014) fanden als einzigen signifikanten Unterschied zugunsten des nicht-lakunären Infarkts, dass bei diesem im Aortenbogen ein höheres Kalkvolumen nachweisbar war. Dabei waren die Basischarakteristika bis auf das Geschlecht und das Alter statistisch gleich verteilt. Auch die Kalzifikationsverteilung einer symptomatischen intrakraniellen A. carotis wie auch einer extrakraniellen A. carotis war beiden Infarktsubtypen nicht signifikant unterschiedlich zuzuordnen. Das männliche Geschlecht und eine Hypertension erwiesen sich als unabhängige Faktoren für einen lakunären Infarkt.

Hypertension als Initialfaktor für beide Mikroangiopathieformen wurde bereits dargelegt. Neben einer Arteriolen-Lipohyalinose, die zur Minderperfusion der kleinsten Marklagergefäße führt, bedarf es eines weiteren akut auftretenden Faktors, um eine lokale Ischämie herbeizuführen.

Der Pathogeneseerforschung von lakunären und nicht-lakunären Infarkten diente die Studie von Jackson et al. (2009), die eine nicht-atherothrombotische Pathogenese für den lakunären Infarkt vermutete. Die Subgruppe der Patienten mit lakunären Re-Infarkten wies eine verringerte Rate an sehr frühen Re-Infarkten auf.

Nach einer klinischen Beobachtung wiesen Patienten mit symptomatischer peripher-arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) oder nach Myokardinfarkt in 60% eine symptomlose Stenose der A. carotis interna auf (Derdeyn und Powers 1996). Damit wurde auf ein künftiges Embolierisiko als einen Infarkt, sowie auf die gleichzeitige Manifestation der Atherosklerose an verschiedenen Prädilektionsstellen hingewiesen. Von den ischämisch bedingten Infarkten sind 6% durch eine intrakranielle Atherosklerose bedingt, wohingegen 15% durch eine extrakranielle Atherosklerose verursacht sind (Grau et al. 2001). Weiterhin beruhen 20% bis 50% der ischämischen Infarkte auf einer Mikroangiopathie; nicht darzustellen ist hierbei die Rate der lakunären Infarkte, die durch eine Carotiskalzifikation (mikro-)embolisch bedingt sind.

Einige Untersucher äußerten die These, es handele sich bei einer Okklusion der intrakraniellen A. carotis (oder der A. cerebri media) um einen Embolus in einem nahezu unveränderten („normalen“) Gefäß, während ein extrakranieller Carotisverschluss ähnlich den Koronarverschlüssen auf einer lokalen Plaquebildung mit aufgelagertem Thrombus beruhe (Qureshi 2005). Hierzu konstatierten Debus et al. (2013), dass Oberflächenrupturen von Plaques der Carotisbifurkation häufig zu symptomatischen Embolien führen.

Vielfach werden lokale hämodynamische Ereignisse oder cerebrale Mikroembolien auslösend für einen lakunären Infarkt angenommen, der sich in bis zu 85% der Fälle asymptomatisch manifestiert. In meiner Studie zeigte eine Bifurkationsstenose keine relevante Assoziation mit beiden Mikroangiopathieformen.

Potter et al. (2012) untersuchten an Apoplexpatienten den statistischen Zusammenhang zwischen einer extrakraniellen Carotisstenose und einer WML. Auch nach Adjustierung von vaskulären Risikofaktoren wurde wie in eigener Studie keine Assoziation mit einer WML und einer ipsilateralen Carotisstenose festgestellt. Lediglich das Alter erwies sich als statistisch assoziiert mit einer WML-Ausprägung. Wegen anderer Studienergebnisse aus früheren Arbeiten, die entgegen Potter eine mögliche Emboliequelle in den Zusammenhang mit einer WML oder lakunären Infarkt brachten, forderte der Autor weitere Studien zur Pathophysiologie der zugrundeliegenden SVD sowie zur Identifikation koexistenter Mediatoren.

Ein anderes Ergebnis ergaben die Studien von Saba et al. (2013): In einer Kohorte von 50 Patienten, die zur Carotisendarteriektomie vorgesehen waren, wurden sowohl das Plaquesgesamt volumen der A. carotis externa als auch das cerebrale WML-Volumen semiautomatisch berechnet und deren Ausmaße als miteinander korreliert gezeigt. Radiologische Untersuchungen zur Plaquemorphologie mit den Teilkomponenten des Lipid-, Kalk- und gemischten Anteils belegten außerdem eine Assoziation des Lipidvolumens mit dem WML-Volumen, speziell im Versorgungsgebiet der Aa. cerebri anterior und media. Die Autoren folgerten daraus ein embolisches Risiko abhängig vom Lipidgehalt des Plaques für die Genese einer WML, wohingegen sich ein höherer Kalkanteil am Plaquevolumen morphologisch stabilisierend auswirkte.

## **6.2 Klinische Relevanz der Kleingefäßerkrankungen**

Eine Metaanalyse aus 22 longitudinalen Studien wurde 2010 von einer Arbeitsgruppe um DeBette publiziert und zeigte, dass der Nachweis eines WMH-Befunds signifikant mit dem Auftreten eines Insults (HR = Hazard Ratio 3,3), einer Demenz (HR 1,9) und einer erhöhten Mortalität (HR 2,0) korreliert (DeBette und Markus 2010).

Die cerebrale Mikroangiopathie ist zu 20 bis 50% aller ischämischen Insulte ätiologisch beteiligt (Foulkes et al. 1988). Nach aktueller Literatur wird die Prävalenz einer WMH bei 50-jährigen Normalpersonen mit 50% angenommen, wobei die Häufigkeit mit dem Alter korreliert (Vernooij et al. 2007, Pantoni 2010). Diese Beobachtung wird oft zufällig entdeckt und hat meist per se keinen speziellen Krankheitswert. Sie kann aber auch einen Hinweis auf Folge- und Begleiterkrankungen sowie den Alterungsprozess des Gehirns geben (Gouw et al. 2008, Schmidt et al. 2011). Nach Pantoni (2010) wird die WMH als Korrelat der cerebralen Kleingefäßerkrankung (small vessel disease, SVD) angesehen. Da die kleinsten Gefäße bildmorphologisch nicht abgebildet werden können, haben indirekte Hinweise einer Kleingefäßerkrankung wie kleine subkortikale Infarkte, alte Mikroblutungen sowie das Vorhandensein vaskulärer Risikofaktoren indizierende Bedeutung (Wardlaw et al. 2013). Neben der arteriellen Hypertonie tragen metabolische Erkrankungen wie der Diabetes mellitus zu einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Mikroangiopathie bei. Im Verlauf sind die Glomerulosklerose (Ikram et al. 2008) oder die Retinopathie typische Organmanifestationen (Lindley et al. 2009). Insulinmangel (intrazellulär) gilt als Prädiktor für eine Mikroangiopathie (Longstreth et al. 1998), da Insulin am Gefäßsystem eine antioxidative und schützende Stoffwechselwirkung entfaltet. Ein systemischer Verlauf einer Kleingefäßerkrankung steht im Fokus der Wissenschaft. Insgesamt gibt die Ausprägung der WMH einen indirekten Hinweis auf die Schwere der vorliegenden Destruktion der kleinen Hirngefäße (Gattringer und Fazekas 2014).

Die LADIS-Studie (Leukoaraiosis and Disability Studie) untersuchte die Auswirkung der WMH auf die cerebralen Funktionen (Poggesi et al. 2011). So wurde beobachtet, dass nach einem prospektiven Beobachtungszeitraum von einem Jahr Patienten mit einer mäßigen bis deutlich ausgeprägten WMH signifikant höher eine funktionelle Behinderung aufwiesen als Patienten mit nur gering ausgeprägter WMH (punktförmige Ausprägung; Inzitari et al. 2007). Diese Beobachtung konnte noch deutlicher nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren erfasst werden: mit zunehmender Schwere der WMH verstärkten sich u.a. die funktionellen Einbußen in Form von kognitiven Leistungseinschränkungen, Gangstörungen/Stürzen, Miktionsstörungen (Harninkontinenzen) und depressiven Verstimmungen (Poggesi et al. 2011, Inzitari et al. 2009). Das Auftreten dieser Dysfunktionen sind laut Gattringer und Fazekas von der Lokalisation der WMH im Gehirn abhängig: exekutive Dysfunktionen werden bei Beteiligung des frontalen Marklagers und Gangstörungen bei Auftreten der WMH v.a. periventrikulär beobachtet (Gattringer und Fazekas 2014).

Des Weiteren wurde im Rahmen von weiteren Querschnitts- und Longitudinalstudien festgestellt, dass die Befunde der WMH oft begleitet werden von alten lakunären Defekten. Diese sind u.a. Ausdruck subkortikaler Infarkte (Benisty et al. 2009, Jokinen et al. 2011) und gegebenenfalls größerer Gehirnparenchymdefekte (Gouw et al. 2008, Maillard et al. 2013). Außerdem ist eine Hirnatrophie Ausdruck einer Mikroangiopathie und Folge der

substanziellen Schädigung des Gehirns einerseits sowie der Mangel durchblutung andererseits. Schließlich wird in der Literatur aufgrund der Auswirkungen der WMH bzw. Mikroangiopathie auf kognitive Funktionen des Gehirns diskutiert, die WMH-Progression als Marker kognitiver Störungen bzw. cerebraler Schädigungen zu erfassen. Belegende wissenschaftliche Studien fehlen allerdings bisher. Unabhängig davon gilt die WMH als indirektes Korrelat für das Vorliegen einer Gefäßschädigung im Gehirn (Gattringer und Fazekas 2014).

### **6.3 Klinische Relevanz für das Apoplexrisiko**

#### **a) Cerebrale Mikroangiopathie und Apoplexrisiko**

Die populationsbasierte Göteborg-Studie (239 Studienteilnehmer) untersuchte an 85-jährigen Personen per CT-Diagnostik die Prävalenz von cerebralen Infarkten unterschiedlichen Alters sowie die einer Marklagerveränderung. Untersucht wurde ferner die Mortalitätsrate innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums in Abhängigkeit dieser Befunde sowie die Entwicklung einer Demenz. Es ergab sich eine Prävalenz von 19,2% (46/239 Personen) für cerebrale Insulte (Territorial- oder lakunäre Infarkte) und eine Prävalenz von 26,8% (64/239 Personen) für eine positive Schlaganfallanamnese (z.B. für eine Transitorisch ischämische Attacke). Es wurde dargestellt, dass Personen mit nachgewiesenem Apoplex eine höhere Häufigkeit für eine Leukoaraiosis aufwiesen als Personen ohne Apoplex (69,6%, n=32/46 Leukoaraiosis mit Apoplex vs. 43,2%, n=83/192 Leukoaraiosis ohne Apoplex). Umgekehrt zeigte die Studie, dass Personen mit Läsionen des Marklagers eine höhere Prävalenz für einen Insult aufwiesen als Personen ohne Marklagerläsionen (33,0% Insulte mit Marklagerläsion vs. 21,1% Insulte ohne Marklagerläsion, OR 1,8, 95%-CI 1,03-3,3; Skoog et al. 1993, Skoog et al. 1994).

In einer Follow-up-Untersuchung nach drei Jahren konnte allerdings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenzrate von Insulten mit und ohne Marklagerläsionen im Vergleich zu den Ergebnissen im Alter von 85 Jahren festgestellt werden. Hierbei zeigte sich das Ergebnis unabhängig vom Schweregrad der Marklagerläsion (Skoog et al. 1993, Skoog et al. 1994). Möglicherweise verhindern im Alter von über 85 Jahren Faktoren der Multimorbidität eine erhöhte Inzidenz an Infarkten bei vorhandenen Marklagerläsionen. Insgesamt scheinen jedoch Marklagerläsionen maßgeblich klinisch relevant für die Entstehung eines Insults zu sein.

Eine krankenhausbasierte CT-Studie hatte zum Ergebnis, dass Veränderungen der weißen Hirnsubstanz das Risiko eines Re-Infarktes deutlich erhöhen (Henon et al. 2003). Kontrovers hierzu stehen die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie aus 2016 (Stenting versus Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis), die in einer Nachfolgeanalyse die Relevanz einer SVD für ein Apoplexereignis in den Fokus nahm. Diese randomisierte Studie umfasste insgesamt 451 Patienten, die auf zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Alle Studienpatienten wiesen eine 70- bis 99%-ige intrakranielle Stenose auf und erlitten innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn eine TIA (Transitorisch ischämische Attacke) oder einen Schlaganfall. Eine Post-hoc-Analyse von 313 MRT-Aufnahmen hinsichtlich einer zusätzlichen small vessel disease (SVD bzw.

Mikroangiopathie) hatte zum Ergebnis, dass 49,5% eine SVD aufwiesen. Diese Patienten hatten erhöhte Risikofaktoren hinsichtlich des Alters, des Blutdrucks und der Blutglukose. Die SVD wurde definiert als ein lakunärer Infarkt Grad zwei bis drei nach der Fazekas-Skala oder das Vorhandensein von Mikroblutungen. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer SVD und einem ischämischen Schlaganfallereignis an beliebiger Stelle bei Patienten mit oder ohne intrakranieller arterieller Stenose (23,8% der Patienten mit SVD,  $p = 0,07$ ; bivariate Analyse: HR 1,7 (95% KI: 0,8-1,95,  $p = 0,2$ ; Rukavina 2016). Die SVD trat bei solchen Patienten oft als Begleiterkrankung auf. Die Mikroangiopathie per se wurde nicht für ein potentielles Ischämierisiko verantwortlich gemacht.

Cerebrale Mikroembolien, die dopplersonographisch (TCD = Transkranielle Dopplersonographie) erfasst wurden, bedeuten für den Patienten ein 6,6-fach erhöhtes Risiko, innerhalb von 6 Monaten einen Apoplex oder eine TIA zu erleiden (Mathiesen et al. 2001). Zu den klinischen Symptomen zählen u.a. passagere ischämische Symptome wie TIA, Amaurosis fugax oder auch lakunäre Syndrome mit typischen motorischen oder auch sensiblen Symptomen. Lakunäre Infarkte werden in 25% der über 65-Jährigen der Bevölkerung im MRT gefunden und verlaufen zu 85% klinisch inapparent (Longstreth et al. 1998). Definitionsgemäß bedeutet klinisch asymptomatisch, dass zur Zeit der Befunderhebung und in den letzten 6 Monaten davor keine entsprechende Symptomatik aufgetreten ist. Zur Einordnung eines Zufalls- oder Nebenbefundes bei einem klinisch unauffälligen Patienten zur Zeit der Bildgebung bedarf es einer genauen Anamnese und neurologischen Untersuchung (Reith et al. 2013). Stumme Infarkte sind als Prädiktor für weitere spätere klinische Insulte anzusehen (Gupta et al. 2016). Der Prävention einer cerebralen Mikroangiopathie kommt daher besondere Bedeutung zu.

Jackson et al. (2009) untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie 809 Patienten mit einem ischämischen Erstapoplex bezüglich des Auftretens eines erneuten ischämischen Insults oder eines folgenden Myokardinfarkts ein bis vier Jahre nach Erstereignis. Von den 809 Patienten hatten 282 Patienten einen lakunären Infarkt (im vorderen Hirnkreislauf) und 527 Patienten einen nichtlakunären Infarkt erlitten. Innerhalb beider Subtypen des Insults resultierte im Zeitverlauf ein gleichgroßes Langzeitrisiko für einen Re-Insult bzw. einen Myokardinfarkt. Jedoch wies die Patientengruppe der lakunären Re-Infarkte eine deutlich verringerte Rate an sehr frühen Re-Insulten (1. – 7. Tag) auf (1/282 Patienten bzw. 0,35% vs. 7/527 Patienten bzw. 1,3%, HR 0,31). Die Autoren fanden in der gleichen Subgruppe außerdem eine nicht signifikant verringerte Häufigkeit von Myokardinfarkten ( $p = 0,09$ ) und folgerten daraus eine geringere Prävalenz von Atheromen/Thromben im proximalen Gefäßsystem. Ulcerierte Atherome mit rezidivierenden Thromboembolien führen maßgeblich zur Inzidenz von akuten und schwerwiegenden Re-Infarkten an Gehirn oder Myokard, besonders in der Frühphase. In dieser Studie resultierten nach lakunären Infarkten häufig Infarktbilder in gleichem Hirnareal wie auch mit wiederkehrender oder ähnlicher Symptomatik wie beim Erstereignis („breed true“). Die Autoren folgerten daraus für den lakunären Infarkt der small vessel disease (SVD) eine nicht-atherothrombotische Gefäßpathologie, die sich in dieser Ätiologie von der der großen Gefäße unterscheidet (Jackson et al. 2009).

Jackson und Sudlow (2005) sowie Jackson et al. (2010) untersuchten das Risikoprofil der kardiovaskulären Faktoren für oben genannte Infarktsubgruppen und zeigten, dass Hypertension und Diabetes mellitus gleich

verteilt waren bei nonlakunären und lakunären Infarkten, nicht jedoch Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen und eine signifikante Carotisstenose. Diese stellten einen maßgeblichen Risikofaktor für einen nonlakunären Infarkt dar. Aufgrund der klinischen Relevanz des Vorhofflimmerns für cerebrale Ereignisse wurde zur Identifikation cerebral-ischämischer Risiken durch kardiale Pathologien der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score entwickelt (Gerste 2018). Dieser Score ist ein Akronym und steht für: **C**ongestive heart failure (Herzinsuffizienz) (1 Punkt), **H**ypertension (1 Punkt), **A**ge (> 75 Jahre = 2 Punkte), **D**iabetes mellitus (1 Punkt), **S**troke/TIA (2 Punkte), **V**ascular disease (1 Punkt), **A**ge: 65 bis 74 Jahre (1 Punkt), **S**ex category: Frauen (1 Punkt). Diese Risikomerkmale werden in die Berechnung einbezogen, um ein Apoplexrisiko durch Vorhofflimmern zu bewerten.

## **b) Intrakranielle Stenosen und Apoplexrisiko**

Eine hämodynamische Relevanz einer intrakraniellen Stenose der A. carotis ergibt sich ab einem Stenosegrad von mehr als 70% (nach DEGUM-Kriterien). Ausschlaggebend für ein korrespondierendes Defizit ist die individuelle Kollateralversorgung zur Kompensation.

Für Deutschland wird eine 5- bis 10%-ige Häufigkeit intrakranieller Stenosen als Ursache neurologischer Symptomatiken wie einer TIA oder eines Apoplexes angegeben (Weimar et al. 2006). In Asien sind nach Sacco et al. (1995) bis zu 50% der Insulte durch intrakranielle Stenosen verursacht. Dabei wird eine steigende Prävalenz asymptomatischer intrakranieller Stenosen von 12,6% bis 29,6% angegeben, abhängig von der Anzahl vaskulärer Risikofaktoren (Wong et al. 2007). So wurden ein Diabetes mellitus und ein Apoplex in der Anamnese als unabhängige Prädiktoren einer hochgradigen Carotisstenose durch Progression identifiziert (Steinvil et al. 2011).

Nahab et al. publizierten 2008 ein jährliches Insult-Risiko von 3,5% asymptomatischer intrakranieller Carotisstenosen. Wurden Patienten bereits symptomatisch aufgrund einer 50- bis 99%-igen intrakraniellen Stenose der Carotis, z.B. in Form einer TIA (transitorisch ischämischen Attacke) oder eines Apoplexes, stieg das Risiko für einen erneuten Insult innerhalb der nächsten zwei Jahre auf 12 bis 14% an (Qureshi et al. 2009).

Kasner et al. (2006) differenzierten das Apoplex-Risiko genauer: symptomatische intrakranielle Stenosen von 70 bis 99% hatten im ersten Jahr nach Ereignis ein Risiko von 23%, Stenosen von 50 bis 69% ein Risiko von 8%. Dieses Risiko verringerte sich nach einer Latenzzeit mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Erstereignis (Kasner et al. 2006).

Die klinische Relevanz einer intrakraniellen Carotisstenose für ein Insultrisiko wurde in diversen Studien untersucht: Während Taoka et al. (2006) in einer japanischen Population in der Siphonkalzifikation lediglich den derzeitigen Befund der Gefäßatherosklerose konstatierten, erwies die Rotterdam-Studie (2322 Patienten ohne Infarkt) die intrakranielle Arterienkalzifikation (IAC) als Hauptrisiko für einen nachfolgenden Infarkt bei der weißen Bevölkerung (Bos et al. 2014). In einer einjährigen prospektiven Studie beobachteten französische Forscher 302 Infarktpatienten und bewerteten eine intraarterielle Kalzifikation (IAC) als einen Marker für ein hohes Risiko eines künftigen klinischen Ereignisses einschließlich des ischämischen Re-Infarkts oder Todes (Bugnicourt et al. 2011). Ebenso zeigten Ovesen et al. (2013) in einer dänischen populationsbasierten Studie (652 Patienten) ein erhöhtes Risiko eines Re-Infarktes, das mit der Anzahl der atherosklerotischen Cerebralarterien assoziiert war. Schließlich

wurde in einer Studie an chinesischen Infarktpatienten IAC als ein unabhängiger Risikofaktor für einen rezidivierenden Infarkt nachgewiesen (Chen et al. 2007). Für die Risikoevaluierung der intrakraniellen Carotisstenose ist essentiell, dass koexistierende Faktoren, die mit der Entität Insult kausal assoziiert sind, identifiziert und statistisch adjustiert werden. Der fehlende Zusammenhang zwischen einer Lumeneinengung des Carotissiphons und der Ausprägung der Leukoaraiose in der vorliegenden Studie unterstreicht die Wertigkeit der extraluminale nicht-stenosierenden Gefäßpathologien für die Genese der Leukoaraiose und assoziierter klinischer Syndrome.

### c) Extrakranielle Stenosen und Apoplexrisiko

Die Prävalenz asymptomatischer extrakranieller Carotisstenosen variiert nach Alter und Geschlecht. Skandinavische Untersuchungen ergaben, dass über 70%-ige Carotisstenosen ohne klinische Symptomatik folgende Prävalenzen aufzeigten (24000 Probanden wurden eingeschlossen):

	Männlich	Weiblich
<b>Alter 60-69 Jahre</b>	0,8%	0,2%
<b>Alter 70-79 Jahre</b>	2,1%	1,0%
<b>Alter &gt; 80 Jahre</b>	3,1%	0,9%

Tab. 41: Prävalenzen asymptomatischer extrakranieller Carotisstenosen

Nach dieser Datenlage war das männliche Geschlecht deutlich häufiger betroffen. Das Risiko für eine Carotisstenose verdoppelte sich außerdem durch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus und das Rauchen (de Weerd et al. 2010). Die Untersuchungsergebnisse des „Asymptomatic Carotid Artery Atherosclerosis Trial“ ergaben folgendes 5-Jahres-Risikoprofil für einen ipsilateralen Schlaganfall bei entsprechendem Stenosegrad der A. carotis externa:

Carotisstenose	5-Jahres-Risiko Apoplex
50-59%	12,9%
60-75%	14,8%
75-94%	18,5%
95-99%	14,7%
Verschluss	9,4%

Tab. 42: Apoplexrisiko in Abhängigkeit einer Carotisstenose; nach Mahlmann und Weiss 2015

Die NASCET-Studie (North American Symptomatic Carotid Stenosis Endarterectomy Trial) publizierte, dass von allen Infarktpatienten mit ipsilateraler Carotisstenose nur zu 55% diese Ursache eines Apoplexes war. Als weitere Ursachen wurden zu 30% lakunäre (mikroangiopathische) sowie zu 15% kardioembolisch bedingte Schlaganfälle genannt. Diese Studie untersuchte auch die Rate nachfolgender Behinderungen der einzelnen Subtypen. Mit einem Verhältnis von 2:1 zur Nichtbehinderung bedingten vor allem kardioembolische Schlaganfälle bleibende Behinderungen; Insulte durch Carotisstenosen hinterließen hingegen im Verhältnis 1:1 Behinderungen des

Patienten. Lakunäre Schlaganfälle führten mit einer Ratio von 1:5 am wenigsten zu konsekutiver Behinderung (Inzitari et al. 2000).

Eine Studie um Rouleau zeigte, dass 70%-ige Bifurkationsstenosen zu 7,7% mit einer Koexistenz einer über 50%-igen Siphon- oder Mediastenose oder zu 2,1% mit einer über 50%-igen Stenose der A. carotis communis einhergehen (Rouleau et al. 1999). Die Relevanz dieser sogenannten Tandemstenose ist nach aktueller Literatur noch nicht eindeutig geklärt. Eine Metaanalyse zeigte, dass das gleichzeitige Vorhandensein intra- und extrakranieller Stenosen das perioperative Schlaganfalls- und Mortalitätsrisiko um den Faktor 1,56 erhöht (Reith et al. 2013).

#### **d) Bifurkationsstenose und Prävention**

Nach Mahlmann und Weiss (2015) wird kein generelles Screening der Allgemeinbevölkerung auf eine Carotisstenose empfohlen. Es liegen bisher keine Forschungsergebnisse vor, die einen Vorteil des Screenings asymptomatischer Personen belegen. Allerdings zeigten die Ergebnisse der Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke Study Group in duplexsonographischen Verlaufsuntersuchungen an 1100 asymptomatischen Patienten, dass 20% der Carotisstenosen innerhalb von 8 Jahren progredient verliefen. In dieser Gruppe traten 30% aller Schlaganfälle auf und damit doppelt so häufig wie in der Gruppe mit einer stabilen Carotisstenose. Ein individuelles Screening auf eine Bifurkationsstenose scheint abhängig vom Risikoprofil des Patienten (Gefäßstatus) sinnvoll, um einen progredienten Verlauf zu erfassen und präventive Maßnahmen einleiten zu können (Kakkos et al. 2014).

Des Weiteren wird bei symptomatischen Patienten ein Screening auf Stenosen der extrakraniellen Aa. carotides für indiziert gehalten. Hierfür eignet sich am besten die farbkodierte Doppler-/Duplexsonographie, die eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität für Carotisstenosen aufweist. Radiologische Diagnostik per CT-/MR-Angiographie mit Kontrastmittel sollten nur bei unklaren Befunden oder vor Revaskularisierungen angewandt werden (Mahlmann und Weiss 2015). Ergänzend wird eine CT- oder diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung des Gehirns empfohlen, um eventuelle cerebrale Ischämien darzustellen bzw. eine Kollateralversorgung und Reservekapazitäten des Gehirns vor OP zu beurteilen (Ringleb et al. 2012, Lawall et al. 2012). Sonographisch erfasste Zunahmen des Plaquevolumens und Änderungen der Plaquemorphologie einer Carotisstenose wurden nach van Engelen et al. (2014) als Prädiktor für eine koronare und cerebrovaskuläre Symptomatik beschrieben. Die Society for Vascular Surgery empfiehlt ein Screening für Patienten mit pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) bzw. ab einem Alter von 65 Jahren u.a. mit einer koronaren Herzkrankheit, einem (ehemaligen) Nikotinabusus oder einer Hyperlipoproteinämie (Ricotta et al. 2011).

## 6.4 Klinische Relevanz für Demenzen

Cerebrovaskuläre Erkrankungen führen als zweithäufigste Ursache zu einer vaskulären Demenz (Hebert und Brayne 1995). Es wurde nachgewiesen, dass das Risiko für eine dementielle Erkrankung nach einem Apoplex um das 9-fache erhöht ist (Tatemichi et al. 1992). Die Assoziation zwischen Schlaganfällen und konsekutiver Demenz konnte durch verschiedene populationsbasierte Studien belegt werden (Tatemichi et al. 1994). Sowohl eine intrakranielle Kalkbelastung der A. carotis interna als auch eine ausgeprägte Leukencephalopathie oder ein Status lacunaris mit konfluierenden Einzelläsionen führten nach langjährigem Verlauf zu motorischen und kognitiven Störungen, die folgende Beeinträchtigungen hervorrufen: u.a. Gangstörungen, Vergesslichkeit, Veränderungen des Sprechens, des Affekts, der Stimmung und Harninkontinenz (Bäzner et al. 2003). Dabei gelten die Gangstörungen als Prädiktor für nicht-degenerative Demenzformen, v.a. vaskuläre Demenzerkrankungen (Vergehse et al. 2002).

Diskutiert wird, inwieweit Marklagerveränderungen des Gehirns und konsekutive dementielle Erscheinungen im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses auftreten (Liebetrau et al. 2005). Kontrovers diskutiert wird dieser Zusammenhang, da einige Studien keine Korrelation nachweisen konnten (Smith et al. 2000, Schmidt et al. 1999) und dieses im Gegensatz zu den Ergebnissen der Göteborg-Studie aus Schweden steht: Dort wurde in einer populationsbasierten Studie per CT-Diagnostik an 416 Patienten mit dem Alter von 85 Jahren der Zusammenhang zwischen cerebralen Marklagerläsionen, abgelaufenen Apoplexen (auch klinisch inapparenten Befunden) und nachfolgenden Demenzen untersucht. Hinsichtlich der Prävalenz einer Demenz waren folgende Aussagen zusammenfassend zu treffen: 1) die Prävalenz einer Demenz war um ein Vielfaches erhöht bei Personen mit nachgewiesenen Marklagerläsionen **oder** einem abgelaufenen Insult (51,9% vs. 18,6% bzw. 57,7% vs. 18,6%) und 2) die Prävalenz einer Demenz war am stärksten beim Nachweis von Marklagerläsionen **und** einer positiven Schlaganfallanamnese (78,9% vs. 18,6%) (siehe Tabelle 43). Die Demenzrate zeigte sich dabei abhängig vom Ausprägungsgrad der Marklagerläsion und betrug 100% bei schweren Marklagerläsionen (vs. 57,7% ohne Marklagerläsion (OR 1,7, 95% CI 1,2-2,3); vs. 71,4% mit leichter Marklagerläsion (OR 1,5, 95% 1,2-1,9; Liebetrau et al. 2005).

Tab. 43: **Demenzprävalenzen in Abhängigkeit von Leukoaraiosis bzw. Apoplex**

	Personen mit Demenz	Demenzprävalenz	OR	95%-CI
Keine Leukoaraiosis, kein Schlaganfall (n=97)	18	18,6%	1	-
Positive Leukoaraiosis, kein Schlaganfall (n=77)	40	51,9%	4,7	(2,4-9,4)
Keine Leukoaraiosis, positiver Schlaganfall (n=26)	15	57,7%	6,0	(2,4-15,2)
Positive Leukoaraiosis, positiver Schlaganfall (n=38)	30	78,9%	16,5	(6,5-41,8)
Gesamt (n=238)	103	43,3	-	-

(Liebetrau et al. 2005)

Schmidtke verdeutlichte 2006, dass die Aussagekraft der radiologischen Befunde bezüglich einer Demenz kritisch zu bewerten sei: Entsprechend den aktuellen Forschungskriterien müssten bei einer SAE-bedingten Demenz mehr als 25% des Marklagers durch eine SAE betroffen und/oder diverse Lakunen im Thalamus zu finden sein (Straaten et al. 2003); nachgewiesene Hypodensitäten im CCT bzw. Hyperintensitäten im MRT gäben lediglich einen vermehrten Wassergehalt wieder, jedoch keinen Funktionsverlust des Nervengewebes; im Gegensatz dazu werde die innere Atrophie des Gehirns (Hydrocephalus e vacuo) als Maß des Zelluntergangs bei einer SAE gesehen. Es sei die Lokalisation der Lakunen maßgeblich (v.a. im Thalamus und Nucleus caudatus).

Die durchgeführte MRT- und populationsbasierte Rotterdam-Studie (1015 Studienteilnehmer, 60-90 Jahre, Studienzeitraum: 1995-2000) hatte zum Ergebnis, dass klinisch stumme Insulte das Risiko für die Entwicklung einer Demenz verdoppeln (HR 2,26, 95%-CI 1,09 – 4,7) und die Mortalität erhöhen (Vermeer et al. 2003). In der Honolulu-Asia-Aging-Studie konnte eine positive Assoziation zwischen einer medikamentös nicht behandelten Hypertonie im mittleren Lebensalter (30-49 Jahre) und einer Demenzentwicklung festgestellt werden (Launer et al. 2000). Die Diagnose einer Demenz erfolgt in der Regel nach den Kriterien des DSM-Klassifikationssystems (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

## 6.5 Klinische Relevanz für Gangstörungen und Stürze

In der demographischen Entwicklung ist eine zunehmende Alterung der Bevölkerung festzustellen. Von individueller und sozialer Relevanz sind vor allem Stürze und Gangunsicherheiten, die die Morbidität alter Menschen erhöhen und ihre Mobilität beeinträchtigen. Über 30% der über 65-Jährigen stürzen ein- oder mehrmals im Jahr, wobei etwa zu 50% ernsthafte Verletzungen resultieren. 10% der Behandlungen alter Personen in Notaufnahmen werden durch Stürze verursacht (Whiting et al. 2003, Rubenstein et al. 2001, Murray et al. 2010). Dabei scheint nicht alleine das fortgeschrittene Alter die Symptomatik der Gangunsicherheit mit konsekutiven Stürzen zu erklären (Blahak und Bänzner 2014, Jahn et al. 2010). Die Integrität eines komplexen sensomotorischen Netzwerks, welches die Koordination von Stand, Gang und Gleichgewicht gewährleistet, wird durch eine kritische Anzahl subkortikaler Läsionen gestört (Bänzner und Hennerici 2005). So gehen Marklagerveränderungen u.a. mit Gangunsicherheiten, motorischen Defiziten und einem erhöhten Sturzrisiko einher (Vergehse et al. 2002). Die Schwere einer Gangstörung korreliert eindeutig mit der Ausprägung der cerebralen Mikroangiopathie. Dieser Zusammenhang konnte durch verschiedene größere Querschnitts- und Längsschnittstudien bestätigt werden (Rosano et al. 2005, de Laat et al. 2010, Soumaré et al. 2009, Bänzner et al. 2008).

Die LADIS-Studie (Leukoaraiosis And Disability Studie) untersuchte die Assoziation zwischen Gangunsicherheit bzw. Gleichgewichtsstörungen und der Schwere der cerebralen Mikroangiopathie. Es nahmen 11 europäische Studienzentren teil, so dass insgesamt 639 nicht behinderte Studienteilnehmer eingeschlossen werden konnten. Diese wurden prospektiv innerhalb eines Zeitraums von drei Jahren begleitet. Die mikroangiopathischen Veränderungen wurden als Marklagerveränderungen (Pantoni et al. 2005) mittels MRT-Bildgebung in drei Schweregrade eingeordnet und die motorischen Störungen bzw. Gangunsicherheiten u.a. über die „Short Physical Performance Battery“ (SPPB) als Untersuchungsprotokoll erfasst. Dieses umfasste drei Komponenten zur Bewertung: 1) das statische Gleichgewicht mit dem Romberg-, dem Semi-Tandem- und Tandem-Stand-Versuch, 2) die Ganggeschwindigkeit einer 4m-Laufstrecke, 3) das Aufstehen aus dem Sitzen, 5-mal nach Zeit. Die Untersuchungsergebnisse ergaben zusammengefasst eine Score-Summe von 0 bis 12 Punkten (Blahak und Bänzner 2014). Zum SPPB-Test wurden zwei weitere klinische Untersuchungen hinsichtlich Ganggeschwindigkeit und Einbeinstand durchgeführt und dokumentiert.

Eine Querschnittanalyse zeigte, dass die Schwere der Marklagerveränderungen mit zunehmenden motorischen Einschränkungen signifikant assoziiert war. Je schwerer der Marklagerschaden, desto langsamer war die untersuchte Ganggeschwindigkeit, desto schlechter die Einbeinstandzeit und desto schlechter der SPPB-Wert (Bänzner et al. 2000). Die Nachuntersuchungen der Probanden nach drei Jahren (Längsschnittstudie) ergaben insgesamt eine zunehmende Verschlechterung der Untersuchungsergebnisse. Diese Feststellung galt jedoch nur für Patienten mit mittelschweren und schweren Marklagerschäden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich Probanden mit einem Alter über 75,9 Jahren und schweren Marklagerveränderungen signifikant schneller innerhalb der Nachuntersuchungszeit verschlechterten als Probanden gleichen Alters mit leichten oder mittelschweren Marklagerschäden. Jüngere Probanden hingegen wiesen unabhängig von der Schwere ihrer

Veränderungen im Marklager eine ähnliche zeitliche Verschlechterung des SPPB-Werts pro Jahr auf. Das Alter der Studienteilnehmer scheint demnach ein wesentlicher Faktor für die Progredienz der Symptomatik zu sein (Kreisel et al. 2013).

Auch Rosano et al. (2005) publizierte in einer weiteren Studie den Zusammenhang zwischen mikroangiopathischen Veränderungen und Gang- bzw. Gleichgewichtstörungen. Die Cardiovascular Health Study untersuchte ca. 700 ältere Patienten und zeigte, dass die Ergebnisse hinsichtlich Gang und Gleichgewicht klinisch schlechter waren bei zunehmenden Marklagerläsionen (Novak et al. 2009, Blahak et al. 2009, Starr et al. 2003, Longstreth et al. 1998). Diese Studie beinhaltete eine Querschnitts- und eine Längsschnittstudie. Letztere umfasste einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren und untersuchte anamnestisch erhobene körperliche Defizite in Abhängigkeit bildmorphologischer Gehirnveränderungen, die mittels MRT-Verfahren zum Ausgangszeitpunkt der Studie erfasst worden waren. So berichteten mehr Studienteilnehmer von körperlichen Einschränkungen bei zuvor nachgewiesenen deutlichen Erweiterungen der Seitenventrikel (35% erhöhtes Risiko), mittelschweren Marklagerläsionen (22% erhöhtes Risiko) oder positiver Hirninfarktanamnese (26% erhöhtes Risiko). Die Studie zeigte außerdem, dass sich die Störungen hinsichtlich der Ganggeschwindigkeit schneller progredient entwickelten bei Patienten mit mittelschweren und schweren Marklagerläsionen als bei Patienten ohne Nachweis dieser mikroangiopathischen Veränderungen (Rosano et al. 2005). Zheng et al. veröffentlichten 2012 Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 287 älteren Patienten (Alter: 70-90 Jahre). Auch diese zeigten einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Marklagerveränderungen und deutlichen motorischen Behinderungen bzw. Stürzen. Nach 12 Monaten Nachbeobachtung der Studienteilnehmer hatten Personen mit schweren mikroangiopathischen Veränderungen ein 55% erhöhtes Sturzrisiko gegenüber Patienten mit geringen Marklagerveränderungen. Ein ähnliches Ergebnis lieferten Untersuchungen einer großen prospektiven Studie von Srikanth et al. (2009). Auch diese Studie ergab ein 50% erhöhtes Sturzrisiko nach 12 Monaten Nachbeobachtung für Patienten mit nachgewiesenen schweren Marklagerläsionen.

Nach Zheng et al. (2012) ergaben insbesondere Marklagerveränderungen tief frontoparietal und periventrikulär parietookzipital die stärkste Korrelation zu zunehmenden motorischen Störungen. Die LADIS-Studie differenzierte das Lokalisationsmuster genauer und kam zu dem Ergebnis, dass periventrikuläre und tief frontale Marklagerveränderungen, nicht aber anderer Lokalisation, ein signifikant erhöhtes Sturzrisiko bedingten (Blahak et al. 2009). Studien von de Laat et al. zur Lokalisation der Mikroangiopathie ergaben, dass vor allem Störungen im Zentrum semiovale und der Untergang interhemisphärer Verbindungsfasern im frontalen Marklager zu motorischen Beeinträchtigungen führten (de Laat et al. 2010, 2011a, 2011b). Die Schwere einer Kortextatrophie korrelierte außerdem mit zunehmenden Gangverschlechterungen bei Patienten mit mikroangiopathischen Veränderungen (de Laat et al. 2012).

Schließlich ist noch auf einen Schwelleneffekt der Marklagerläsionen hinzuweisen. Er kennzeichnet die Beobachtung, dass das Gehirn in der Lage ist, bis zu einem kritischen Maß Marklagerveränderungen zu kompensieren und somit klinische Korrelate zunächst nicht in Erscheinung treten (Soumaré et al. 2009). Um motorische Defizite durch Mikroangiopathie zu verzögern bzw. vermeiden, gilt vorrangig die Empfehlung einer

erhöhten körperlichen Aktivität. Besonders an das Alter angepasster regelmäßiger Ausdauersport bewirkt eine Stabilisierung der sensomotorischen Reflexbögen und -systeme und reduziert das Sturzrisiko (Bäzner et al. 2008). Sportliches Training, insbesondere mit Balanceübungen kann sogar bereits vorhandene motorische Defizite reduzieren und verbessert auch das Risiko für kognitive Störungen (Verdelho et al. 2012). Sowohl Insulte als auch Gangstörungen sind als Prädiktoren einer nachfolgenden Demenzerkrankung nachgewiesen. Für das zeitliche Auftreten einer dementiellen Symptomatik ist das individuelle Maß der kognitiven Reserve ausschlaggebend. Hieran sind die Größe des individuellen Kopfumfanges sowie der Bildungsstand des Patienten maßgeblich beteiligt (Gattringer und Fazekas 2014). Je größer das Hirnvolumen und die axonale bzw. synaptische Vernetzungsdichte sind, desto länger bleibt im Zeitverlauf der chronischen Erkrankung ein Defekt im Kontext der neuronalen Abläufe kompensiert. Lernvorgänge, also kognitive wie auch motorische Herausforderungen, steigern lebenslang die neuronale Plastizität diverser Hirnareale und wirken einer Demenzerkrankung präventiv entgegen (Schmidt et al. 2011).

## **6.6 Klinische Relevanz durch die Plaquemorphologie für das Apoplexrisiko**

Nach der Literatur hängt das Embolie- und Schlaganfallrisiko auch von der Plaquemorphologie der hirnversorgenden Gefäße ab. Hiernach ist hervorzuheben, dass ein Schlaganfallrisiko für ein ipsilaterales Defizit um das 4,6-fache erhöht ist bei Vorhandensein von echoarmen lipidreichen (weichen) Plaques im Vergleich zu echoreichen, kalkhaltigen und glattwandigen (harten) Plaques (Mathiesen et al. 2001). Weiche Plaques enthalten häufig einen zentralnekrotischen Lipidkern (MRT-Bildgebung), sind hämorrhagisch durchsetzt und besitzen eine dünne, fibröse Kappe zwischen Kern und Gefäßlumen (Altaf et al. 2007). Aufgrund der Dichte an Makrophagen-Schaumzellen einerseits und einem Kollagenmangel andererseits weisen sie häufig eine ulzerierte Oberfläche auf (Debus et al. 2013).

Atherome als harte Plaques weisen im Unterschied eine starke fibröse Kappe aus kollagenem Bindegewebe auf, die den Lipidkern vom Gefäßlumen trennt. Hierbei kann die Intimasklerose per se das Gefäß stenosieren oder ebenfalls als Läsion ulcerieren, einbluten oder gegebenenfalls thrombosieren. In Abhängigkeit vom Läsionsgrad der atheromatösen Plaques resultiert eine unterschiedliche klinische Symptomatik der Atherosklerose. So sind akute instabile Koronarsyndrome Folge einer intraluminalen Gefäßthrombosierung durch Ruptur eines Atheroms. Oberflächliche Plaquerupturen auf Höhe der Carotisbifurkation bedingen Thrombosen bzw. Embolien mit dem Auftreten einer TIA, komplette Gefäßverschlüsse hingegen münden nicht selten in Insulte oder Myokardinfarkte (Debus et al. 2013). Als klinische Untersuchungsmethode der ersten Wahl ist die Doppler-Duplex-Sonographie etabliert, die neben dem Stenosegrad eines Gefäßes Beurteilungen zulässt hinsichtlich der Plaqueoberfläche (ulzeriert, glattwandig, unregelmäßig) und der Plaquemorphologie (homogen, heterogen, echoarm, echoreich; AbuRahma et al. 1998, Geroulakos et al. 1994). Allerdings hat auch dieses Verfahren seine Grenzen, um Ulzerationen sicher zu diagnostizieren, so dass ergänzende bildgebende Verfahren indiziert sind.

Eine Studie von Cappeller et al. (2003) korrelierte die MRT-Bildgebung mit der Plaquemorphologie und untersuchte dies anhand von ACI-Stenosen an der Carotisbifurkation. Er verglich dabei die präoperativen MRT-Aufnahmen von 12 Patienten (Alter 55-79 Jahre) mit deren postoperativ untersuchten Plaquepräparaten. Diese wurden histologisch in Schichten aufgearbeitet und untersucht. Die Studie hatte zum Ergebnis, dass sich mittels MRT-Bildgebung die unterschiedlichen Plaquestrukturen mit Ausnahme der fibrösen Kappen differenziert darstellen ließen.

Laut Studie ließ sich allerdings bei bereits symptomatischen Patienten der Pathomechanismus einer Plaqueruptur bzw. -ulzeration mit konsekutiver Thrombusentstehung bildmorphologisch differenziert im MRT darstellen (Cappeller et al. 2003). Schließlich wurde festgestellt, dass der nekrotische Kern und die fibröse Kappe bildmorphologische Kriterien bieten, die Hochrisikokonstellationen detektieren: Je dicker der nekrotische Kern und je dünner die fibröse Kappe sind (Cheng et al. 1993), desto höher ist das Rupturrisiko der Plaques. Auch der Abstand zwischen dem nekrotischen Kern zum Gefäßlumen bzw. der fibrösen Kappe scheint maßgeblich an der klinischen Symptomatik beteiligt zu sein: symptomatische Patienten wiesen einen geringeren Abstand des nekrotischen Kerns zum Gefäßlumen auf als asymptomatische Patienten (0,27 mm vs. 0,5 mm; Bassiouny et al. 1997). Ergänzende Ergebnisse zur Plaquemorphologie zeigten weitere Studien: Mit zunehmender Kalzifikation nahm die Stabilität eines Atheroms zu (Saba et al. 2013, Nicholls et al. 2007) und korrelierte mit der klinischen Beobachtung, dass Plaques von symptomatischen Patienten weniger kalzifiziert sind (Shaalán et al. 2004). Die MRT-Diagnostik der Plaquemorphologie sollte weiter evaluiert werden. Eine frühzeitige Indikationsstellung zu einer revaskularisierenden Intervention ist für den Patienten klinisch relevant. Da den eingesetzten interventionellen Verfahren jeweils sehr unterschiedliche OP-Risiken und Komplikationsraten anhaften, ist eine präoperative Information über die Plaquemorphologie sehr wichtig.

Nach Literatur verändert sich die Plaquemorphologie in Abhängigkeit der Blutdruckeinstellung: Normotoniker weisen eher weiche Plaques und Hypertoniker eher harte Plaques auf (European Carotid Plaque Study Group 1995). Weiche und ulzeröse Plaques führen häufiger zu cerebralen Embolien und korrelieren mit der Ausprägung eines neurologischen Defizits (Balzer et al. 2003). Die Kontrolle des metabolischen Risikoprofils gewinnt hierfür zunehmend an Bedeutung für die Prävention.

## **7. Limitationen der Studie**

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen. Da in der eigenen Studie nur die native CT-Bildgebung zur Anwendung kam, konnten nur die kalkhaltigen Anteile einer Gefäßstenose bzw. des Gefäß-Plaques zur Darstellung kommen. Bei den erhobenen Befunden können somit überwiegend glatte, harte Plaques angenommen werden, deren Kalkanteil erhöht ist. Bildmorphologisch konnte keine Beurteilung hinsichtlich des atheromatösen Plaqueanteils erfolgen, weder im individuellen Fall noch im Gesamtkollektiv. Limitierend ist außerdem, dass Patienten ohne Nachweis von höhergradigen Stenosen per CT gegebenenfalls eher weiche ulzeröse Plaques aufweisen können, die jedoch über die CT-Bildgebung nicht detektiert wurden. Eine methodisch bedingte Anzahl an falschen Negativbefunden hinsichtlich detektierter Gefäßstenosen ist daher in dieser Studie nicht auszuschließen; ebenso falsche Negativbefunde durch eingeschlossene Patienten, bei denen eine akute Marklagererkrankung per CT nicht diagnostiziert worden wäre. Desgleichen besteht eine Möglichkeit falsch positiver Marklagerbefunde, indem die differentialdiagnostische Abgrenzung mikroembolischer Läsionen als Folge einer Makroangiopathie fehlerhaft gewesen wäre.

Die vorliegende Studie hat auch keine anamnestischen Angaben u.a. zu vaskulären Risikofaktoren der Studienteilnehmer, neurologische Befunde oder Angaben zu Komorbiditäten erfasst, so dass eine weitergehende Bearbeitung der Hypothese mit einer Subgruppenanalyse zur Korrelierung von Einflussfaktoren nicht erfolgt ist.

Zur Einordnung der makroangiopathischen Befunde in der Schnittbildtechnik wurden eigene Kriterien erstellt, da die Anwendung der leitliniengerechten Kriterien nach NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) metrische Untersuchungen der Gefäßstenose voraussetzt und andere Untersuchungsverfahren erfordert. Statistische Ergebnisse dieser Studie sind daher mit Ergebnissen anderer Studien nicht direkt vergleichbar.

## **8. Ausblick**

Der Diskussion dieser Arbeit folgend erscheint die Quantifizierung der Carotissiphonverkalkung per Score sinnvoll (Subedi et al. 2015), um die Gefäßverkalkung als Surrogatmarker einer Leukoaraiose zur Risikostratifizierung und Detektion von Hochrisikopatienten für klinisch relevante cerebro-vaskuläre Ereignisse wie z.B. einem Insult zu verwenden. Da das kombinierte Risiko einer Leukoaraiose und eines Infarktereignisses die Demenzwahrscheinlichkeit potenziert, könnte dieses Score-System gegebenenfalls sekundär für klinische Parameter wie dem Ausmaß einer vaskulären Demenz validiert werden, um u.a. eine Sekundärprävention zu initiieren. Einen möglichen wissenschaftlichen Ansatz bietet aktuell die Entwicklung des amerikanischen ASCVD-Scores (= Atherosclerotic Cardiovascular Disease-Score). Dieser berechnet das individuelle 10-Jahres Risiko letaler und nicht-letaler kardio- und cerebrovaskulärer Erkrankungen (u.a. Herzinfarkt und Apoplex) und zeigt für die deutsche Bevölkerung im Vergleich zu anderen Score-Systemen eine hohe Sensitivität und Spezifität (Grammer et al. 2019, Siegmund-Schultze 2019). Der Score berücksichtigt dabei folgende Parameter: Alter,

Geschlecht, ethnische Herkunft, Cholesterinwerte, Blutdruck, Bluthochdrucktherapie, Diabetes mellitus und das Raucherverhalten. Eine Erweiterung des Scores um die Verkalkung des Carotissiphons wäre denkbar. Hierzu haben Taoka et al. (2006) gezeigt, dass der Agatston-Score eine hohe Korrelation mit der Verkalkung am Carotissiphon als auch der Carotisbifurkation aufweist. Außerdem existieren bereits semiautomatische Softwareprogramme, die das Kalkvolumen berechnen können. Weitere Studien und Untersuchungen sind in Zukunft notwendig, um einen validen Score zu entwickeln.

## **9. Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Eine Atherosklerose führt sowohl an kleinsten intracerebralen Gefäßen wie auch an großen Arterien zu typischen pathologischen Befunden. Die cerebrale Mikroangiopathie wird mit dem CT-Befund der Leukoaraiose abgebildet. Sie betrifft mit einer diffusen und einer lakunären Manifestationsform kleinste arterielle Gefäße des weißen Marklagers und der tiefen grauen Substanz. Radiologische Ausprägungsgrade können altersentsprechend zunehmen oder klinisch relevant über kognitive, motorische und sensorische Defizite in eine Demenz münden sowie ein ischämisch bedingtes Infarktisiko erhöhen. Die Pathogenese der cerebralen Mikroangiopathie gründet sich hauptsächlich auf eine Arterioloahyalinose, die zur Minderperfusion bzw. Okklusion dieser Gefäße führt.

Eine Atherosklerose der A. carotis tritt häufig an dem intrakraniell gelegenen Carotissiphon als auch an der extrakraniell befindlichen Carotisbifurkation auf. Diese Makroangiopathien weisen an ihren Prädilektionstellen eine diffuse Sklerose oder Atherome auf, die abhängig von ihrer Oberflächenstruktur ein cerebrales Embolierisiko kennzeichnen.

### **Hypothese**

Aufgrund klinischer Beobachtung in der diagnostischen Radiologie wurde die Hypothese untersucht, nach der eine Leukoaraiose als cerebrale Marklagerläsion stärker mit einer Carotissiphonkalkifizierung assoziiert sei als mit einer Atherosklerose der Carotisbifurkation.

### **Methode**

An der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, wurden in einer beobachtenden Querschnittstudie an 372 Patienten (Alter 50 - 99 Jahre, Median 76 Jahre) traumaassoziierte, native CT-Aufnahmen des Kopfes sowie der Halswirbelsäule gesichtet und auf das Vorliegen einer diffusen oder lakunären Mikroangiopathie bzw. einer intrakraniellen oder extrakraniellen Carotiskalkifizierung hin untersucht. In die Studie wurden 300 Patienten eingeschlossen, die bildmorphologisch keinen Anhalt für eine neurologische Grunderkrankung oder eine akute cerebrale Pathologie boten. Die CT-Bildgebung erfolgte zwischen Januar 2014 und Ende März 2014.

In den Bildbefunden wurden die Ausprägungsgrade der beiden Mikro- und Makroangiopathie-Gruppen qualitativ erfasst und nach neu definierten visuellen Kriterien kategorisiert. Diese wurden in Anlehnung an bereits etablierte Kriterien erstellt. Die statistische Auswertung dieser Studie erfolgte deskriptiv u.a. unter Anwendung des Korrelationskoeffizienten Kendall-Tau-b.

## **Ergebnisse**

Im Ergebnis wurde die Hypothese bestätigt. Sowohl die diffuse als auch die lakunäre Mikroangiopathie waren jeweils signifikant stärker assoziiert mit der Carotissiphonkalzifikation (Korrelationskoeffizienten z.B. linksseitig: bei diffuser/lakunärer Mikroangiopathie 0,591/0,343,  $p < 0,001$ ) als mit einer Bifurkationsatherosklerose (Korrelationskoeffizienten z.B. linksseitig: bei diffuser/lakunärer Mikroangiopathie 0,234/0,163,  $p < 0,001$ ). Im Vergleich untereinander zeigte die diffuse Mikroangiopathie als chronische Manifestationsform die stärkste Assoziation zu einer Carotissiphonkalzifikation mit dem Korrelationskoeffizienten linksseitig 0,591 und rechtsseitig 0,572. Die moderate bis gute Korrelation der diffusen Mikroangiopathie mit einer intrakraniellen Makroangiopathie beinhaltete in dieser Studienpopulation nahezu lineare Zuordnungen von jeweiligen Ausprägungsgraden.

## **Schlussfolgerung**

Die Ausprägung der Leukoaraiose hängt somit signifikant vom Ausmaß der intrakraniellen Carotisverkalkungen ab. Dieses Ausmaß könnte daher als Surrogatmarker für die cerebrale Mikroangiopathie und potentiell assoziierte klinische Syndrome dienen. Als Annahme für einen pathogenetischen Zusammenhang diene der Hinweis, dass bei einer Carotissiphonkalzifikation gleichzeitig eine Schädigung der protektiven, vasoaktiven Funktionen der intracerebralen Arteriolen vorliegen könnte. Eine Subgruppenanalyse nach Alter und vaskulären Risikofaktoren wäre notwendig, um koinzidente Faktoren oder Confounder zu identifizieren.

## 10. Literaturverzeichnis

Carotid artery plaque composition--relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. European Carotid Plaque Study Group (1995). In: *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 10 (1), S. 23–30.

AbuRahma, A. F.; Kyer, P. D.; Robinson, P. A.; Hannay, R. S. (1998): The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage: clinical implications. In: *Surgery* 124 (4), 721-6; discussion 726-8. DOI: 10.1067/msy.1998.91488.

Ahlhelm, F. J.; Ludwieg, A.; Ahlhelm, D.; Roth, C.; Papanagiotou, P.; Reith, W. (2009): Magnetresonanz- und computertomographische Befunde bei lakunären Hirninfarkten. In: *Der Radiologe* 49 (4), S. 305–311. DOI: 10.1007/s00117-008-1771-1.

Ahlhelm, F. J.; Naumann, N.; Haass, A.; Grunwald, I.; Schulte-Altendorneburg, G.; Fassbender, K.; Reith, W. (2006): Hirninfarkt. In: *Radiologie* 46, S. 905–918. DOI: 10.1007/s00117-006-1408-1.

Akiguchi, I.; Tomimoto, H.; Suenaga, T.; Wakita, H.; Budka, H. (1997): Alterations in glia and axons in the brains of Binswanger's disease patients. In: *Stroke* 28 (7), S. 1423–1429.

Akiguchi, I.; Tomimoto, H.; Suenaga, T.; Wakita, H.; Budka, H. (1998): Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease; an immunohistochemical study. In: *Acta neuropathologica* 95 (1), S. 78–84.

Akins, P. T.; Pilgram, T. K.; Cross, D. T.; Moran, C. J. (1998): Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. In: *Stroke* 29 (2), S. 433–438.

Altaf, N.; MacSweeney, S. T.; Gladman, J.; Auer, D. P. (2007): Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. In: *Stroke* 38 (5), S. 1633–1635. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.473066.

Aumüller, G. (2007): Leitungsbahnen im Kopfbereich. In: Aumüller, G.; Aust, G.; Doll, A.; Engele, J.; Kirsch, J.; Mense, S.; Reißig, D.; Salvetter, J.; Schmidt, W.; Schmitz, F.; Schulte, E.; Spanel-Borowski, K.; Wolff, W.; Wurzinger, L. J.; Zilch, H.-G. (Hrsg.), *Anatomie, Duale Reihe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Babiarz, L. S.; Yousem, D. M.; Wasserman, B. A.; Wu, C.; Bilker, W.; Beauchamp, N. J. (2003): Cavernous carotid artery calcification and white matter ischemia. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 24 (5), S. 872–877.

Baezner, H.; Hennerici, M. (2005): From trepidant abasia to motor network failure--gait disorders as a consequence of subcortical vascular encephalopathy (SVE): review of historical and contemporary concepts. In: *Journal of the neurological sciences* 229-230, S. 81–88. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.008.

Baezner, H.; Blahak, C.; Poggesi, A.; Pantoni, L.; Inzitari, D.; Chabriat, H. et al. (2008): Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. In: *Neurology* 70 (12), S. 935–942. DOI: 10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.

Balzer, K.; Müller, K. M.; Heger, J.; Gudz, I.; Prangenberg, K. (2003): Korrelation sonographischer, morphologischer und klinischer Befunde bei der Endarteriektomie der Karotisregion. In: *Gefäßchirurgie* 2003.8:106-113. DOI: 10.1007/s00772-003-0275-6.

Bassiouny, H. S.; Sakaguchi, Y.; Mikucki, S. A.; McKinsey, J. F.; Piano, G.; Gewertz, B. L.; Glagov, S. (1997): Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. In: *Journal of vascular surgery* 26 (4), S. 585–594.

Bäzner, H.; Oster, M.; Daffertshofer, M.; Hennerici, M. (2000): Assessment of gait in subcortical vascular encephalopathy by computerized analysis: a cross-sectional and longitudinal study. In: *Journal of neurology* 247 (11), S. 841–849.

- Bäzner, H.; Daffertshofer, M.; Hennerici, M. (2003): Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie. In: *Akt Neurolog* 2003, S. 266-280.
- Benisty, S.; Gouw, A. A.; Porcher, R.; Madureira, S.; Hernandez, K.; Poggesi, A. et al. (2009): Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80 (5), S. 478–483. DOI: 10.1136/jnnp.2008.160440.
- Berliner, J. A.; Navab, M.; Fogelman, A. M.; Frank, J. S.; Demer, L. L.; Edwards, P. A. et al. (1995): Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. In: *Circulation* 91 (9), S. 2488–2496.
- Blahak, C.; Baezner, H. (2014): Gangstörungen und Stürze bei älteren Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie - Klinische Präsentation, Klassifikation, Diagnostik und Therapie. In: *Akt Neuro* 41, S. 107–115. DOI: 10.1055/s-0034-1369835.
- Blahak, C.; Baezner, H.; Pantoni, L.; Poggesi, A.; Chabriat, H.; Erkinjuntti, T. et al. (2009): Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80 (6), S. 608–613. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154633.
- Bos, D.; Portegies, M. L. P.; van der Lugt, A.; Bos, M. J.; Koudstaal, P. J.; Hofman, A. et al. (2014): Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: the Rotterdam Study. In: *JAMA neurology* 71 (4), S. 405–411. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.6223.
- Boström, K.; Watson, K. E.; Horn, S.; Wortham, C.; Herman, I. M.; Demer, L. L. (1993): Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. In: *The Journal of clinical investigation* 91 (4), S. 1800–1809. DOI: 10.1172/JCI116391.
- Breteler, M. M.; van Swieten, J. C.; Bots, M. L.; Grobbee, D. E.; Claus, J. J.; van den Hout, J. H. et al. (1994): Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. In: *Neurology* 44 (7), S. 1246–1252.
- Buggle, F.; Grau, J.; Hacke, W. (2001): Die Behandlung von Risikofaktoren zur Primärprophylaxe zerebraler Ischämien. In: *Dtsch. Med. Wschr.* 2001; 126: 24-29
- Bugnicourt, J.-M.; Chillon, J.-M.; Massy, Z. A.; Canaple, S.; Lamy, C.; Deramond, H.; Godefroy, O. (2009): High prevalence of intracranial artery calcification in stroke patients with CKD: a retrospective study. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (2), S. 284–290. DOI: 10.2215/CJN.02140508.
- Bugnicourt, J.-M.; Leclercq, C.; Chillon, J.-M.; Diouf, M.; Deramond, H.; Canaple, S. et al. (2011): Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge: a cohort study. In: *Stroke* 42 (12), S. 3447–3453. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.618652.
- Bühling, K. J (2008): Arteriosklerose. In: Bühling, K. J.; Lepenies, J.; Witt, K. (Hrsg.), Intensivkurs, Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Aufl., Urban und Fischer, München
- Cappeller, W.A.; Schlüter, A.; Hammer, A.; Jassoy, A. (2003): Morphologische Charakteristika von Karotisplaques. In: *Der Chirurg* 2003.74:743-748. DOI: 10.1007/s00104-003-0661-3.
- Chen, X.-Y.; Lam, W. W. M.; Ng, H. K.; Fan, Y.-H.; Wong, K. S. (2006): The frequency and determinants of calcification in intracranial arteries in Chinese patients who underwent computed tomography examinations. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 21 (1-2), S. 91–97. DOI: 10.1159/000090206.
- Chen, X.-Y.; Lam, W. W. M.; Ng, H. K.; Fan, Y.-H.; Wong, K. S. (2007): Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke. In: *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging* 17 (4), S. 300–303. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2007.00158.x.

- Cheng, G. C.; Loree, H. M.; Kamm, R. D.; Fishbein, M. C.; Lee, R. T. (1993): Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. In: *Circulation* 87 (4), S. 1179–1187.
- Chung, P.-W.; Park, K.-Y.; Kim, J.-M.; Shin, D.-W.; Ha, S.-Y. (2014): Carotid artery calcification is associated with deep cerebral microbleeds. In: *European neurology* 72 (1-2), S. 60–63. DOI: 10.1159/000358513.
- Chung, P.-W.; Park, K.-Y.; Moon, H.-S.; Kim, Y.-B.; Youn, Y. C.; Byun, J. S.; Kwon, O.-S. (2010): Intracranial internal carotid artery calcification: a representative for cerebral artery calcification and association with white matter hyperintensities. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 30 (1), S. 65–71. DOI: 10.1159/000314622.
- Chutinet, A.; Biffi, A.; Kanakis, A.; Fitzpatrick, K. M.; Furie, K. L.; Rost, N. S. (2012): Severity of leukoaraiosis in large vessel atherosclerotic disease. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 33 (8), S. 1591–1595. DOI: 10.3174/ajnr.A3015.
- Coutinho, T.; Turner, S. T.; Kullo, I. J. (2011): Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. In: *JACC. Cardiovascular imaging* 4 (7), S. 754–761. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.04.011.
- Debette, S.; Markus, H. S. (2010): The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 341, c3666.
- Debus, E. S.; Torsello, G.; Schmitz-Rixen, T.; Flessenkämper, I.; Storck, M.; Wenk, H.; Grundmann, R. T. (2013): Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. In: *Gefäßchirurgie* 2013, 18.544-550. DOI 10.1007/s0772-013-1233-6.
- Derdeyn, C. P.; Powers, W. J. (1996): Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid atherosclerotic disease. In: *Stroke* 27 (11), S. 1944–1950.
- Dhore, C. R.; Cleutjens, J. P.; Lutgens, E.; Cleutjens, K. B.; Geusens, P. P.; Kitslaar, P. J. et al. (2001): Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 21 (12), S. 1998–2003.
- Enzinger, C. (2017): Inzidentelle Befunde vaskulärer Atiologie in der kranialen MRT. In: *psychopraxis.neuropraxis* 20: S. 12-19. DOI: 10.1007/s00739-016-0372-4.
- Fassbender, K.; Mielke, O.; Bertsch, T.; Nafe, B.; Fröschen, S.; Hennerici, M. (1999): Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. In: *Lancet (London, England)* 353 (9164), S. 1586–1587. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)00309-8.
- Fazekas, F.; Schmidt, R.; Kleinert, R.; Kapeller, P.; Roob, G.; Flooh, E. (1998): The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. In: *Journal of neural transmission. Supplementum* 53, S. 31–39.
- Fiebich, J. B.; Schellinger, P. D. (2003): Moderne Kernspintechiken beim Schlaganfall. In: *Der Radiologe* 43 (3), 251-63; quiz 263-4. DOI: 10.1007/s00117-003-0884-9.
- Fisher, C. M. (1965): Lacunes: small, deep cerebral infarcts. In: *Neurology* 15, S. 774–784. DOI: 10.1212/wnl.15.8.774.
- Forsting, M. (2007): Zerebrale Ischämie. In: Uhlenbrock, D.; Forsting, M. (Hrsg.), *MRT und MRA des Kopfes, RRR Referenz-Reihe Radiologie*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Foulkes, M. A.; Wolf, P. A.; Price, T. R.; Mohr, J. P.; Hier, D. B. (1988): The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. In: *Stroke* 19 (5), S. 547–554.
- Gaehtgens, P. (2003): Das Kreislaufsystem. In: Klinker, R.; Silbernagl, S. (Hrsg.), *Lehrbuch der Physiologie*, Auflg. 4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- Gattringer, T.; Fazekas, F. (2014): Zerebrale Marklagerhyperintensitäten in der Magnetresonanztomografie und deren klinische Relevanz. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 82 (8), S. 471–482. DOI: 10.1055/s-0034-1366703.
- Geroulakos, G.; Domjan, J.; Nicolaidis, A.; Stevens, J.; Labropoulos, N.; Ramaswami, G. et al. (1994): Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. In: *Journal of vascular surgery* 20 (2), S. 263–266.
- Gerste, R. D. (2018): Schlaganfallgefahr lässt sich mit regelmäßig erhobenem Score vorhersagen. In: *Dt. Aerztebl.* 2018, Jg. 115, Heft 42
- Gouw, A. A.; Seewann, A.; Vrenken, H.; van der Flier, W. M.; Rozemuller, J. M.; Barkhof, F. et al. (2008): Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology. In: *Brain: a journal of neurology* 131 (Pt 12), S. 3286–3298. DOI: 10.1093/brain/awn265.
- Gouw, A. A.; van der Flier, W. M.; Fazekas, F.; van Straaten, E. C. W.; Pantoni, L.; Poggesi, A. et al. (2008): Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. In: *Stroke* 39 (5), S. 1414–1420. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.498535.
- Grammer, T. B.; Dressel, A.; Gergei, I.; Kleber, M. E.; Laufs, U.; Scharnagl, H. et al. (2019): Cardiovascular risk algorithms in primary care: Results from the DETECT study. In: *Scientific Reports* 9 (1), S. 1101. DOI: 10.1038/s41598-018-37092-7.
- Grau, A. J.; Weimar, C.; Buggle, F.; Heinrich, A.; Goertler, M.; Neumaier, S. et al. (2001): Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. In: *Stroke* 32 (11), S. 2559–2566.
- Gupta, A.; Giambone, A. E.; Gialdini, G.; Finn, C.; Delgado, D.; Gutierrez, J. et al. (2016): Silent brain infarction and risk of future stroke: A systematic review and meta-Analysis. In: *Stroke* 47 (3), S. 719–725. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011889.
- Gusbeth-Tatomir, P.; Covic, A. (2007): Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. In: *Kidney & blood pressure research* 30 (2), S. 97–107. DOI: 10.1159/000100905.
- Hachinski, V. C.; Potter, P.; Merskey, H. (1987): Leuko-araiosis. In: *Archives of neurology* 44 (1), S. 21–23.
- Haverich, A.; Kreipe, H. (2016): Warum wir die KHK nicht verstehen. In: *Dt. Aerztebl.* 2016, Jg. 113, Heft 10
- Hébert, R.; Brayne, C. (1995): Epidemiology of vascular dementia. In: *Neuroepidemiology* 14 (5), S. 240–257.
- Hénon, H.; Vrolyand, P.; Durieu, I.; Pasquier, F.; Leys, D. (2003): Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. In: *Stroke* 34 (12), S. 2935–2940. DOI: 10.1161/01.STR.0000103747.58719.59.
- Hentschel, F. (2001): Andere Erkrankungen mit primär neuronalem Befall. In: Sartor, K. (Hrsg.), *RRR-Neuroradiologie*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Herder, M.; Johnsen, S. H.; Arntzen, K. A.; Mathiesen, E. B. (2012): Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. In: *Stroke* 43 (7), S. 1818–1823. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646596.
- Hirota, S.; Imakita, M.; Kohri, K.; Ito, A.; Morii, E.; Adachi, S. et al. (1993): Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification. In: *The American journal of pathology* 143 (4), S. 1003–1008.
- Hofer, M. (2014): *Physikalische und technische Grundlagen; Basisregeln der CT-Bildinterpretation*. CT-Kursbuch, 8. Aufl., Didamed Verlag GmbH, Düsseldorf
- Hong, N. R.; Seo, H. S.; Lee, Y. H.; Kim, J. H.; Seol, H. Y.; Lee, N. J.; Suh, S.-I. (2011): The correlation between carotid siphon calcification and lacunar infarction. In: *Neuroradiology* 53 (9), S. 643–649. DOI: 10.1007/s00234-010-0798-y.

- Ikram, M. A.; Vernooij, M. W.; Hofman, A.; Niessen, W. J.; van der Lugt, A.; Breteler, M. M. B. (2008): Kidney function is related to cerebral small vessel disease. In: *Stroke* 39 (1), S. 55–61. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.493494.
- Inzitari, D.; Eliasziw, M.; Gates, P.; Sharpe, B. L.; Chan, R. K.; Meldrum, H. E.; Barnett, H. J. (2000): The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. In: *The New England journal of medicine* 342 (23), S. 1693–1700. DOI: 10.1056/NEJM200006083422302.
- Inzitari, D.; Simoni, M.; Pracucci, G.; Poggesi, A.; Basile, A. M.; Chabriat, H. et al. (2007): Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. In: *Archives of internal medicine* 167 (1), S. 81–88. DOI: 10.1001/archinte.167.1.81.
- Inzitari, D.; Pracucci, G.; Poggesi, A.; Carlucci, G.; Barkhof, F.; Chabriat, H. et al. (2009): Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 339, b2477.
- Jackson, C.; Sudlow, C. (2005): Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. In: *Stroke* 36 (4), S. 891–901. DOI: 10.1161/01.STR.0000157949.34986.30.
- Jackson, C. A.; Hutchison, A.; Dennis, M. S.; Wardlaw, J. M.; Lewis, S. C.; Sudlow, C. L. M. (2009): Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study. In: *Stroke* 40 (12), S. 3679–3684. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558221.
- Jackson, C. A.; Hutchison, A.; Dennis, M. S.; Wardlaw, J. M.; Lindgren, A.; Norrving, B. et al. (2010): Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? In: *Stroke* 41 (4), S. 624–629. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558809.
- Jahn, K.; Zwergat, A.; Schniepp, R. (2010): Gangstörungen im Alter: Klassifikation, Diagnostik und Therapie aus neurologischer Sicht. In: *Dtsch. Aerzteblatt Int* 2010; 107: 306-316.
- Jansen, O. (2008): Computertomographie. In: Jansen, O.; Forsting, M.; Sartor, K. (Hrsg.), *RRR-Neuroradiologie*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Jansen, O.; Tietke, M. (2008): Ischämische Hirnerkrankungen. In: Forsting, M.; Sartor, K. (Hrsg.), *RRR-Neuroradiologie*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Jokinen, H.; Gouw, A. A.; Madureira, S.; Ylikoski, R.; van Straaten, E. C. W.; van der Flier, W. M. et al. (2011): Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. In: *Neurology* 76 (22), S. 1872–1878. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
- Jorm, A. F.; Jolley, D. (1998): The incidence of dementia: a meta-analysis. In: *Neurology* 51 (3), S. 728–733.
- Kakkos, S. K.; Nicolaides, A. N.; Charalambous, I.; Thomas, D.; Giannopoulos, A.; Naylor, A. R. et al. (2014): Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. In: *Journal of vascular surgery* 59 (4), 956-967.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.10.073.
- Kasner, S. E.; Chimowitz, M. I.; Lynn, M. J.; Howlett-Smith, H.; Stern, B. J.; Hertzberg, V. S. et al. (2006): Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. In: *Circulation* 113 (4), S. 555–563. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578229.
- Kreisel, S. H.; Blahak, C.; Bänzner, H.; Inzitari, D.; Pantoni, L.; Poggesi, A. et al. (2013): Deterioration of gait and balance over time: the effects of age-related white matter change—the LADIS study. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 35 (6), S. 544–553. DOI: 10.1159/000350725.
- Laat, K. F. de; van Norden, A. G. W.; Gons, R. A. R.; van Oudheusden, L. J. B.; van Uden, I. W. M.; Bloem, B. R. et al. (2010): Gait in elderly with cerebral small vessel disease. In: *Stroke* 41 (8), S. 1652–1658. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.583229.

- Laat, K. F. de; van Norden, A. G. W.; Gons, R. A. R.; van Oudheusden, L. J. B.; van Uden, I. W. M.; Norris, D. G. et al. (2011): Diffusion tensor imaging and gait in elderly persons with cerebral small vessel disease. In: *Stroke* 42 (2), S. 373–379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596502.
- Laat, K. F. de; Tuladhar, A. M.; van Norden, A. G. W.; Norris, D. G.; Zwiers, M. P.; Leeuw, F.-E. de (2011): Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. In: *Brain : a journal of neurology* 134 (Pt 1), S. 73–83. DOI: 10.1093/brain/awq343.
- Laat, K. F. de; Reid, A. T.; Grim, D. C.; Evans, A. C.; Kötter, R.; van Norden, A. G. W.; Leeuw, F.-E. de (2012): Cortical thickness is associated with gait disturbances in cerebral small vessel disease. In: *NeuroImage* 59 (2), S. 1478–1484. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.005.
- Lastilla, M. (2006): Lacunar infarct. In: *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)* 28 (3-4), S. 205–215.
- Laubenberg, Th.; Laubenberg, J. (1999): Computertomographie (CT). Technik der medizinischen Radiologie, 7. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Launer, L. J.; Ross, G. W.; Petrovitch, H.; Masaki, K.; Foley, D.; White, L. R.; Havlik, R. J. (2000): Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. In: *Neurobiology of aging* 21 (1), S. 49–55.
- Lawall, H.; Görtler, M.; Ringleb, P.; Sander, D.; Eckstein, H.-H.; Kühnl, A. et al. (2012): S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose: Kapitel 9: Nachsorge, Rezidivtherapie und Lebensqualität. In: *Gefäßschirurgie : Zeitschrift für vaskuläre und endovaskuläre Medizin : Organ der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßschirurgie unter Mitarbeit der Schweizerischen Gesellschaft für Gefäßschirurgie* 17 (6), S. 606–614. DOI: 10.1007/s00772-012-1072-x.
- Lechner, H.; Schmidt, R.; Bertha, G.; Justich, E.; Offenbacher, H.; Schneider, G. (1988): Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. In: *Stroke* 19 (2), S. 263–265.
- Lewington, S.; Clarke, R.; Qizilbash, N.; Peto, R.; Collins, R. (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. In: *Lancet (London, England)* 360 (9349), S. 1903–1913. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- Liebetrau, M.; Hamann, G.F.; Skoog, I. (2005): Marklagerläsionen als Risikofaktor für Schlaganfälle und Demenzen. In: *Der Nervenarzt* 2005.76:708-715. DOI 10.1007/s00115-004-1832-2.
- Lindley, R. I.; Wang, J. J.; Wong, M.-C.; Mitchell, P.; Liew, G.; Hand, P. et al. (2009): Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. In: *The Lancet. Neurology* 8 (7), S. 628–634. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70131-0.
- Linn, J.; Wiesmann, M.; Brückmann, H. (2011): Vaskuläre Erkrankungen. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
- Linn, J. (2015): Neue Standards in der Bildgebung zerebraler Mikroangiopathien. In: *DNP-Der Neurologe & Psychiater* 16 (12) 2015, S: 58-65.
- Longstreth, W. T.; Bernick, C.; Manolio, T. A.; Bryan, N.; Jungreis, C. A.; Price, T. R. (1998): Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. In: *Archives of neurology* 55 (9), S. 1217–1225.
- Lüllmann-Rauch, R. (2003): Arterien. Histologie, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Mahlmann, A.; Weiss, N. (2015): Asymptomatische Carotisstenose – wie sinnvoll ist Screening?, In: *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1192-1194. DOI 10.1055/s-0041-102034.
- Maillard, P.; Carmichael, O.; Harvey, D.; Fletcher, E.; Reed, B.; Mungas, D.; DeCarli, C. (2013): FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 34 (1), S. 54–61. DOI: 10.3174/ajnr.A3146.

- Mast, H.; Koennecke, H. C.; Hartmann, A.; Stapf, C.; Marx, P. (1997): Assoziation von Hypertonie und Diabetes mellitus mit mikroangiopathischen Hirninfarktmustern. In: *Der Nervenarzt* 68 (2), S. 129–134.
- Mathiesen, E. B.; Bønaa, K. H.; Joakimsen, O. (2001): Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. In: *Circulation* 103 (17), S. 2171–2175.
- Mense, S. (2007): ZNS-Aufbau und Organisation. In: Aumüller, G.; Aust, G.; Doll, A.; Engele, J.; Kirsch, J.; Mense, S.; Reißig, D.; Salvetter, J.; Schmidt, W.; Schmitz, F.; Schulte, E.; Spanel-Borowski, K.; Wolff, W.; Wurzing, L. J.; Zilch, H.-G. (Hrsg.), *Anatomie, Duale Reihe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Meyer, W.W.; Beck, H. (1955): Das röntgenanatomische und feingewebliche Bild der Arteriosklerose im intrakraniellen Abschnitt der A. carotis interna. In: *Virchows Archiv*, Bd. 326, S. 700-731.
- Murray, M. E.; Senjem, M. L.; Petersen, R. C.; Hollman, J. H.; Preboske, G. M.; Weigand, S. D. et al. (2010): Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. In: *Archives of neurology* 67 (11), S. 1379–1385. DOI: 10.1001/archneurol.2010.280.
- Nahab, F.; Cotsonis, G.; Lynn, M.; Feldmann, E.; Chaturvedi, S.; Hemphill, J. C. et al. (2008): Prevalence and prognosis of coexistent asymptomatic intracranial stenosis. In: *Stroke* 39 (3), S. 1039–1041. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.499475.
- Nicholls, S. J.; Tuzcu, E. M.; Wolski, K.; Sipahi, I.; Schoenhagen, P.; Crowe, T. et al. (2007): Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. In: *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2), S. 263–270. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.038.
- Novak, V.; Haertle, M.; Zhao, P.; Hu, K.; Munshi, M.; Novak, P. et al. (2009): White matter hyperintensities and dynamics of postural control. In: *Magnetic resonance imaging* 27 (6), S. 752–759. DOI: 10.1016/j.mri.2009.01.010.
- Ott, B. R.; Faberman, R. S.; Noto, R. B.; Rogg, J. M.; Hough, T. J.; Tung, G. A.; Spencer, P. K. (1997): A SPECT imaging study of MRI white matter hyperintensity in patients with degenerative dementia. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 8 (6), S. 348–354.
- Ovesen, C.; Abild, A.; Christensen, A. F.; Rosenbaum, S.; Hansen, C. K.; Havsteen, I. et al. (2013): Prevalence and long-term clinical significance of intracranial atherosclerosis after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a cohort study. In: *BMJ open* 3 (10), e003724. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003724.
- Pantoni, L. (2010): Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. In: *The Lancet. Neurology* 9 (7), S. 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- Pantoni, L.; Basile, A. M.; Pracucci, G.; Asplund, K.; Bogousslavsky, J.; Chabriat, H. et al. (2005): Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. In: *Neuroepidemiology* 24 (1-2), S. 51–62. DOI: 10.1159/000081050.
- Park, K.-Y.; Kim, Y. B.; Moon, H.-S.; Suh, B.-C.; Chung, P.-W. (2009): Association between cerebral arterial calcification and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with acute ischemic stroke. In: *European neurology* 61 (6), S. 364–370. DOI: 10.1159/000210549.
- Poggesi, A.; Pantoni, L.; Inzitari, D.; Fazekas, F.; Ferro, J.; O'Brien, J. et al. (2011): 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 32 (6), S. 577–588. DOI: 10.1159/000334498.
- Potter, G. M.; Doubal, F. N.; Jackson, C. A.; Sudlow, C. L. M.; Dennis, M. S.; Wardlaw, J. M. (2012): Lack of association of white matter lesions with ipsilateral carotid artery stenosis. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 33 (4), S. 378–384. DOI: 10.1159/000336762.
- Qureshi, A. I. (2005): Endovascular revascularization of symptomatic acute extracranial internal carotid artery occlusion. In: *Stroke* 36 (11), S. 2335–2336. DOI: 10.1161/01.STR.0000185930.45475.05.

- Qureshi, A. I.; Feldmann, E.; Gomez, C. R.; Johnston, S. C.; Kasner, S. E.; Quick, D. C. et al. (2009): Intracranial atherosclerotic disease: an update. In: *Annals of neurology* 66 (6), S. 730–738. DOI: 10.1002/ana.21768.
- Reith, W.; Delorme, S.; Reimer, P.; Schäfer-Prokop, C.; Schüller-Weidekamm, C.; Uhl, M. (2013): Extrakranielle Karotisstudie. In: *Der Radiologe* 2013.S3:545-560. DOI 10.1007/s00117-013-2512-7.
- Ricotta, J. J.; Aburahma, A.; Ascher, E.; Eskandari, M.; Faries, P.; Lal, B. K. (2011): Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. In: *Journal of vascular surgery* 54 (3), S. 832–836. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.004.
- Ringelstein, E. B.; Kuhlenbäumer G. (2003): Zerebrale Mikroangiopathien. In: *Klin Neuroradiol* 14, S. 64–76. DOI: 10.1007/s00062-004-5378-2.
- Ringleb, P.; Görtler, M.; Nabavi, D. G.; Arning, C.; Sander, D.; Eckstein, H.-H. et al. (2012): S3-Leitlinie Extrakranielle Carotisstenose: Kapitel 7: Symptome und Diagnostik von Carotisstenosen. In: *Gefäßschirurgie : Zeitschrift für vaskuläre und endovaskuläre Medizin : Organ der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie unter Mitarbeit der Schweizerischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie* 17 (6), S. 502–519. DOI: 10.1007/s00772-012-1052-1.
- Ritter, C. S.; Slatopolsky, E. (2016): Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (6), S. 1088–1100. DOI: 10.2215/CJN.11901115.
- Roessner, A. (2008): Atherosklerose. In: Roessner, A.; Pfeifer, U.; Müller-Hermelink, H. K. (Hrsg.), Grundmann, Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie, 11. Aufl., Urban und Fischer, München
- Roggendorf, W. (2012): Hirngefäßerkrankungen. In: Paulus, W.; Schröder, J.M. (Hrsg.), Pathologie, Neuropathologie, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, DOI 10.1007/978-3-642-02324-8\_10.
- Rosano, C.; Kuller, L. H.; Chung, H.; Arnold, A. M.; Longstreth, W. T.; Newman, A. B. (2005): Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4), S. 649–654. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53214.x.
- Rouleau, P. A.; Huston, J.; Gilbertson, J.; Brown, R. D.; Meyer, F. B.; Bower, T. C. (1999): Carotid artery tandem lesions: frequency of angiographic detection and consequences for endarterectomy. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 20 (4), S. 621–625.
- Rubenstein, L. Z.; Powers, C. M.; MacLean, C. H. (2001): Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. In: *Annals of internal medicine* 135 (8 Pt 2), S. 686–693.
- Rukavina, M. (2016): Kein erhöhtes Risiko bei Mikroangiopathie. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 84, S. 187.
- Saba, L.; Raz, E.; Grassi, R.; Di Paolo, P. L.; Iacomino, A.; Montisci, R.; Piga, M. (2013): Association between the volume of carotid artery plaque and its subcomponents and the volume of white matter lesions in patients selected for endarterectomy. In: *AJR. American journal of roentgenology* 201 (5), W747-52. DOI: 10.2214/AJR.12.10217.
- Sacco, R. L.; Kargman, D. E.; Gu, Q.; Zamanillo, M. C. (1995): Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. In: *Stroke* 26 (1), S. 14–20.
- Sacco, R. L.; Benjamin, E. J.; Broderick, J. P.; Dyken, M.; Easton, J. D.; Feinberg, W. M. et al. (1997): American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. In: *Stroke* 28 (7), S. 1507–1517.
- Hähnel, S. (2006): Zerebrale Mikroangiopathie. In: Sartor, K.; Hähnel, S.; Kress, B. (Hrsg.), Pareto-Reihe Radiologie Gehirn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- Sandritter, W. (1975): Gefäße. Histopathologie, 6. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart New York
- Schmidt, R.; Fazekas, F.; Kapeller, P.; Schmidt, H.; Hartung, H. P. (1999): MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. In: *Neurology* 53 (1), S. 132–139.
- Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J et al. (2011): Heterogeneity in age-related white matter changes. In: *Acta Neuropathol* 122, S. 171–185.
- Schmidt, R.; Grazer, A.; Enzinger, C.; Ropele, S.; Homayoon, N.; Pluta-Fuerst, A. et al. (2011): MRI-detected white matter lesions: do they really matter? In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 118 (5), S. 673–681. DOI: 10.1007/s00702-011-0594-9.
- Schmidtke, K. (2006): Vaskuläre Demenz und Morbus Alzheimer, Abgrenzung und Überlappung. In: *Akt. Neurol* 2006; 33: 509-524.
- Schneider, R. (2011): Begutachtung zerebraler Ischämien und Blutungen. In: *Nervenarzt* 2011; 82: 1541-1547. DOI 10.1007/s0115-011-3288-5.
- Shalan, W. E.; Cheng, H.; Gewertz, B.; McKinsey, J. F.; Schwartz, L. B.; Katz, D. et al. (2004): Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation. In: *Journal of vascular surgery* 40 (2), S. 262–269. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.04.025.
- Siegmund-Schultze, N. (2019): Der amerikanische ASCVD-Score ist auch für die deutsche Bevölkerung gut geeignet, *Dt. Ärztebl.*, Jg, 116, Heft 18
- Skoog, I.; Nilsson, L.; Palmertz, B.; Andreasson, L. A.; Svanborg, A. (1993): A population-based study of dementia in 85-year-olds. In: *The New England journal of medicine* 328 (3), S. 153–158. DOI: 10.1056/NEJM199301213280301.
- Skoog, I.; Palmertz, B.; Andreasson, L. A. (1994): The prevalence of white-matter lesions on computed tomography of the brain in demented and nondemented 85-year-olds. In: *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 7 (3), S. 169–175. DOI: 10.1177/089198879400700308.
- Smith, C. D.; Snowdon, D. A.; Wang, H.; Markesbery, W. R. (2000): White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. In: *Neurology* 54 (4), S. 838–842.
- Soumaré, A.; Elbaz, A.; Zhu, Y.; Maillard, P.; Crivello, F.; Tavernier, B. et al. (2009): White matter lesions volume and motor performances in the elderly. In: *Annals of neurology* 65 (6), S. 706–715. DOI: 10.1002/ana.21674.
- Srikanth, V.; Beare, R.; Blizzard, L.; Phan, T.; Stapleton, J.; Chen, J. et al. (2009): Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. In: *Stroke* 40 (1), S. 175–180. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.524355.
- Stachulski, F. (2013): Klinik und Therapie intrakranieller Stenosen. In: *CardioVasc* 13 (5).
- Starr, J. M.; Leaper, S. A.; Murray, A. D.; Lemmon, H. A.; Staff, R. T.; Deary, I. J.; Whalley, L. J. (2003): Brain white matter lesions detected by magnetic resonance correction of resonance imaging are associated with balance and gait speed. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74 (1), S. 94–98.
- Steinvil, A.; Sadeh, B.; Arbel, Y.; Justo, D.; Belei, A.; Borenstein, N. et al. (2011): Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (7), S. 779–783. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.047.
- Subedi, D.; Zishan, U. S.; Chappell, F.; Gregoriades, M.-L.; Sudlow, C.; Sellar, R.; Wardlaw, J. (2015): Intracranial Carotid Calcification on Cranial Computed Tomography: Visual Scoring Methods, Semiautomated Scores, and Volume Measurements in Patients With Stroke. In: *Stroke* 46 (9), S. 2504–2509. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009716.

- Taoka, T.; Iwasaki, S.; Nakagawa, H.; Sakamoto, M.; Fukusumi, A.; Takayama, K. et al. (2006): Evaluation of arteriosclerotic changes in the intracranial carotid artery using the calcium score obtained on plain cranial computed tomography scan: Correlation with angiographic changes and clinical outcome. In: *Journal of computer assisted tomography* 30 (4), S. 624–628.
- Tatemichi, T. K.; Desmond, D. W.; Mayeux, R.; Paik, M.; Stern, Y.; Sano, M. et al. (1992): Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. In: *Neurology* 42 (6), S. 1185–1193.
- Tatemichi, T. K.; Paik, M.; Bagiella, E.; Desmond, D. W.; Stern, Y.; Sano, M. et al. (1994): Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. In: *Neurology* 44 (10), S. 1885–1891.
- van Dijk, A. C.; Fonville, S.; Zadi, T.; van Hattem, A. M. G.; Saiedie, G.; Koudstaal, P. J.; van der Lugt, A. (2014): Association between arterial calcifications and nonlacunar and lacunar ischemic strokes. In: *Stroke* 45 (3), S. 728–733. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003197.
- van Engelen, A.; Wannarong, T.; Parraga, G.; Niessen, W. J.; Fenster, A.; Spence, J. D.; Bruijine, M. de (2014): Three-dimensional carotid ultrasound plaque texture predicts vascular events. In: *Stroke* 45 (9), S. 2695–2701. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005752.
- van Rooden, S.; Maat-Schieman, M. L. C.; Nabuurs, R. J. A.; van der Weerd, L.; van Duijn, S.; van Duinen, S. G. et al. (2009): Cerebral amyloidosis: postmortem detection with human 7.0-T MR imaging system. In: *Radiology* 253 (3), S. 788–796. DOI: 10.1148/radiol.2533090490.
- van Straaten, E. C. W.; Scheltens, P.; Knol, D. L.; van Buchem, M. A.; van Dijk, E. J.; Hofman, P. A. M. et al. (2003): Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. In: *Stroke* 34 (8), S. 1907–1912. DOI: 10.1161/01.STR.0000083050.44441.10.
- Verdelho, A.; Madureira, S.; Ferro, J. M.; Baezner, H.; Blahak, C.; Poggesi, A. et al. (2012): Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. In: *Stroke* 43 (12), S. 3331–3335. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.661793.
- Vergheze, J.; Lipton, R. B.; Hall, C. B.; Kuslansky, G.; Katz, M. J.; Buschke, H. (2002): Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. In: *The New England journal of medicine* 347 (22), S. 1761–1768. DOI: 10.1056/NEJMoa020441.
- Vermeer, S. E.; Prins, N. D.; den Heijer, T.; Hofman, A.; Koudstaal, P. J.; Breteler, M. M. B. (2003): Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. In: *The New England journal of medicine* 348 (13), S. 1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066.
- Vernooij, M. W.; Ikram, M. A.; Tanghe, H. L.; Vincent, A. J. P. E.; Hofman, A.; Krestin, G. P. et al. (2007): Incidental findings on brain MRI in the general population. In: *The New England journal of medicine* 357 (18), S. 1821–1828. DOI: 10.1056/NEJMoa070972.
- Wardlaw, J. M. (2005): What causes lacunar stroke? In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76 (5), S. 617–619. DOI: 10.1136/jnnp.2004.039982.
- Wardlaw, J. M.; Sandercock, P. A. G.; Dennis, M. S.; Starr, J. (2003): Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? In: *Stroke* 34 (3), S. 806–812. DOI: 10.1161/01.STR.0000058480.77236.B3.
- Wardlaw, J. M.; Smith, E. E.; Biessels, G. J.; Cordonnier, C.; Fazekas, F.; Frayne, R. et al. (2013): Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. In: *The Lancet. Neurology* 12 (8), S. 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- Weerd, M. de; Greving, J. P.; Hedblad, B.; Lorenz, M. W.; Mathiesen, E. B.; O'Leary, D. H. et al. (2010): Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. In: *Stroke* 41 (6), S. 1294–1297. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581058.
- Weih, M.; Müller-Nordhorn, J.; Amberger, N.; Masuhr, F.; Lürtzing, F.; Dreier, J. P.; Hetzel, A. (2004): Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls. Übersicht über die Evidenz in der Primärprävention. In: *Der Nervenarzt* 75 (4), S. 324–335. DOI: 10.1007/s00115-003-1639-6.

Weimar, C.; Goertler, M.; Harms, L.; Diener, H.-C. (2006): Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. In: *Archives of neurology* 63 (9), S. 1287–1291. DOI: 10.1001/archneur.63.9.1287.

Whiting, P.; Rutjes, A. W. S.; Reitsma, J. B.; Bossuyt, P. M. M.; Kleijnen, J. (2003): The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. In: *BMC medical research methodology* 3, S. 25. DOI: 10.1186/1471-2288-3-25.

Wong, K. S.; Ng, P. W.; Tang, A.; Liu, R.; Yeung, V.; Tomlinson, B. (2007): Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients. In: *Neurology* 68 (23), S. 2035–2038. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264427.09191.89.

Wong, K. S.; Gao, S.; Chan, Y. L.; Hansberg, T.; Lam, W. W. M.; Droste, D. W. et al. (2002): Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. In: *Annals of neurology* 52 (1), S. 74–81. DOI: 10.1002/ana.10250.

Yilmaz, A.; Akpınar, E.; Topcuoglu, M. A.; Arsava, E. M. (2015): Clinical and imaging features associated with intracranial internal carotid artery calcifications in patients with ischemic stroke. In: *Neuroradiology* 57 (5), S. 501–506. DOI: 10.1007/s00234-015-1494-8.

Zhang, J.; Li, Y.; Wang, Y.; Niu, W.; Zhang, Y.; Gao, P. et al. (2011): Arterial stiffness and asymptomatic intracranial large arterial stenosis and calcification in hypertensive chinese. In: *American journal of hypertension* 24 (3), S. 304–309. DOI: 10.1038/ajh.2010.246.

Zheng, J. J. J.; Delbaere, K.; Close, J. C. T.; Sachdev, P.; Wen, W.; Brodaty, H.; Lord, S. R. (2012): White matter hyperintensities are an independent predictor of physical decline in community-dwelling older people. In: *Gerontology* 58 (5), S. 398–406. DOI: 10.1159/000337815.

# 11. Anhänge

11.1 Poster: Jahrestagung 2015, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln

## „Die Abhängigkeit der cerebralen Mikroangiopathie vom Ausmaß der Atherosklerose hirnersorgender Gefäße“

Gminder, K., Wiese, C., Jansen, O.  
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

### Einleitung

Laut einer Studie haben intracranielle Kalzifizierungen der A. carotis interna und Schlaganfälle unterschiedlicher Genese einen statistisch signifikanten Zusammenhang [1]. Häufig fällt jedoch in der klinischen Routine auch eine Korrelation zwischen der Verkalkung der extrakraniellen Halsgefäße (= Makroangiopathie) und einer Leukecephalopathie im Sinne mikroangiopathischer Veränderungen auf. Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurde die **Abhängigkeit der Leukecephalopathie vom Grad der Kalzifizierungen an Carotissiphon (intracerebral) und Carotisbifurkation** untersucht.

### Die Studie

- **Retrospektive Beobachtungsstudie**
- Um ein repräsentatives Patientenkollektiv zu erhalten, wurden Patienten eingeschlossen, deren Bildgebung primär aufgrund eines Traumas erfolgte
- **Erfassungszeitraum** der Bilddaten (mit Philips Brilliance 64): 1.1.2014 – 27.03.2014
- 372 Patientendaten gesichtet; 72 Patienten ausgeschlossen
- **Auswertung** nativer CCT und CT-HWS-Untersuchungen hinsichtlich vierer radiologischer Aspekte
  1. im Weichteilfenster: 1.1 diffuse Mikroangiopathie (Grd. 0-3)
    - 1.2 lakunäre Mikroangiopathie (Grd. 0-3)
  2. im Knochenfenster: 2.1 Verkalkung Carotissiphon (Grd. 0-4)
    - 2.2 Verkalkung Carotisbifurkation (Grd. 0-4)
- **Einschlusskriterien:** Traumapatient, Alter:  $\geq 50$  Jahre, CCT und CT-HWS Untersuchung im angegebenen Zeitraum
- **Ausschlusskriterien:** Erkrankungen, die die Dichte des Marklagers im CCT verändern (Tumoren, raumfordernde Blutungen, größere Infarkte, größere Parenchymdefekte, MS, Hydrocephalus), größere Artefakte in der Bildgebung (durch Bewegung, DBS-Sonde), ACI-Stenose mit Stentimplantation

### Die Kohorte

- **Kohortengröße:** 300 Traumapatienten des UKSH Kiel
- **Geschlecht:** 150 männliche und 150 weibliche Patienten
- **Alter:** 50 – 99 Jahre (Median 76 Jahre, SD  $\pm$  13,1 Jahre)

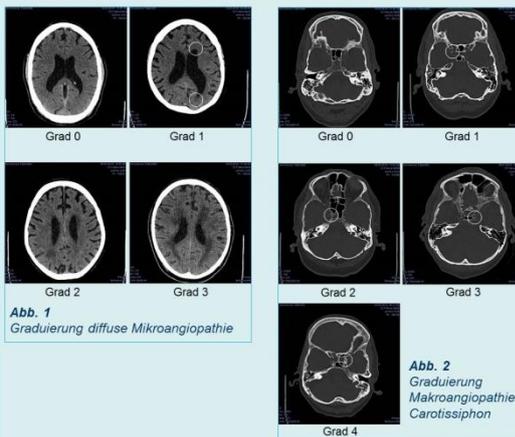


Abb. 1  
Graduierung diffuse Mikroangiopathie

Abb. 2  
Graduierung Makroangiopathie Carotissiphon

### Ergebnisse

Mit dem Grad der Verkalkung des Carotissiphons (hier exemplarisch rechte Seite) steigt der Grad der diffusen cerebralen Mikroangiopathie (s. Abb. 3). So nimmt die durchschnittliche Siphonverkalkung mit 0,7 bei einer Grad 0-Mikroangiopathie über 1,7 und 2,4 auf 2,7 bei einer Grad 3-Mikroangiopathie zu. Dieser nahezu lineare Zusammenhang lässt sich bei der Betrachtung der Bifurkationsverkalkungen nicht beobachten (s. Abb. 4). Für den Zusammenhang zwischen der Siphonverkalkung und der diffusen Mikroangiopathie ergibt sich ein Kendall-Tau-b-Koeffizient von 0,574 ( $p < 0,001$ ), für den Zusammenhang zwischen der Bifurkationsverkalkung und der diffusen Mikroangiopathie ein Wert von 0,226 ( $p < 0,001$ ).

### Schlussfolgerung

Die Ausprägung einer diffusen Mikroangiopathie korreliert signifikant stärker mit dem Grad der Verkalkung des Carotissiphons als mit dem Grad der Verkalkung an der Carotisbifurkation.

Makroangiopathie an Carotissiphon und diffuse Mikroangiopathie

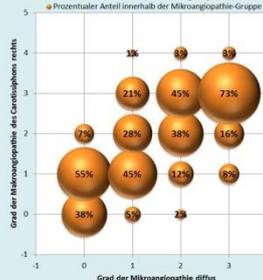


Abb. 3  
Siphonverkalkungen und Mikroangiopathie

Makroangiopathie an Carotisbifurkation und diffuse Mikroangiopathie

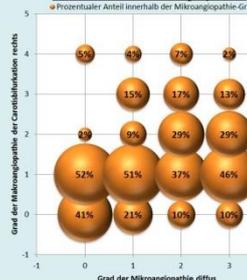


Abb. 4  
Bifurkationsverkalkungen und Mikroangiopathie

LITERATUR  
[1] Yilmaz A, Akpinar E, Topcuoglu MA, Arsvava EM (2015) Clinical and imaging features associated with intracranial internal carotid artery calcifications in patients with ischemic stroke. Neuroradiology 57: 501-506

Kontakt  
Karin Gminder  
Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel  
kagminder@versanet.de

0231

**„Die Abhängigkeit mikroangiopathischer Veränderungen des Hirngewebes vom Ausmaß der Atherosklerose hirnversorgender Gefäße“**

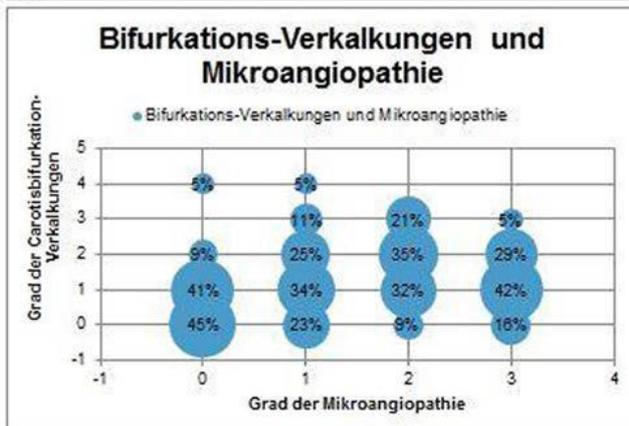
K. Gminder, C. Wiese, O. Jansen  
 UKSH Kiel, Neuroradiologie, Kiel, Deutschland

**Fragestellung:** In der klinischen Routine fällt häufig eine Korrelation zwischen Verkalkungen der Halsgefäße und einer Leukenzephalopathie auf. Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie ist es, die Abhängigkeit der Leukenzephalopathie von dem Grad der Verkalkung an Carotissiphon und Carotisbifurkation zu untersuchen.

**Material und Methoden:** Es wurden retrospektiv 172 native CCT und CT-HWS Untersuchungen (Philips Brilliance 64), die im Zeitraum 01/2014 bis 02/2014 aufgrund eines Traumas durchgeführt wurden, gesichtet und in Bezug auf eine Leukenzephalopathie und makroskopisch sichtbare Verkalkungen an Carotisbifurkation und Carotissiphon ausgewertet. Dabei wurden Patienten ausgeschlossen, deren Leukenzephalopathie nicht mikroangiopathischer Genese ist. Die Mikroangiopathie wurde auf einer Skala 0–3 graduiert, die Makroangiopathie auf einer Skala von 0–4. Die 159 eingeschlossenen Patienten waren mindestens 50 Jahre alt, im Median 76 Jahre. Es wurden 79 Frauen und 80 Männer eingeschlossen.

**Ergebnisse:** Mit dem Grad der Verkalkungen am Carotissiphon (Grad 0–4) steigt auch die zerebrale Mikroangiopathie (Grad 0–3) deutlich an. Bei Grad 0-Verkalkungen am Carotissiphon liegt die Mikroangiopathie im Durchschnitt bei 0,9, und steigt dann über 1,7 und 2,5 auf 2,7 bei Grad 3-Verkalkungen an. Ein solcher annähernd linearer Anstieg ist bei makroangiopathischen Veränderungen der Carotisbifurkation nicht abgrenzbar.

**Schlussfolgerung:** Im Kollektiv steigt die Ausprägung einer diffusen Mikroangiopathie mit der Stärke der Verkalkung am Carotissiphon, es scheint somit eine Abhängigkeit zu bestehen. Die Verkalkungen an der Carotisbifurkation scheinen keinen unmittelbaren Einfluss auf das Vorliegen einer Mikroangiopathie zu haben.



## **12. Danksagungen**

Ich bedanke mich sehr bei allen, die mich bei der Erstellung der Promotionsarbeit unterstützt und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben:

Herrn Prof. Dr. med. O. Jansen für die Überlassung dieses Dissertationsthemas an der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, sowie die eingehende Beratung und Durchsicht der Arbeit;

Frau Dr. med. N. Larsen für die fachliche und stetige Betreuung während der Zeit der Ausarbeitung der Dissertation und ihre stets freundliche Ansprechbarkeit;

Herrn Dr. med. C. Wiese für die fachärztliche Beratung bei der Datensammlung und die grundlegende Unterstützung bei der statistischen Auswertung;

dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik der CAU Kiel für die Eingangsberatung statistischer Dokumentation.