

**Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. C. Weiller**

**Leukoaraiosis und kognitive Defizite  
als Folge eingeschränkter cerebraler Vasomotorenreserve und  
Autoregulation -  
eine vergleichende Untersuchung mittels  
neuropsychologischer Testung, transkranieller  
Dopplersonographie (Kipptisch), Doppler-CO<sub>2</sub>-Test  
und Kernspintomographie**

**Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Steffi Pietsch**

**aus Erfurt  
Hamburg 2004**

**Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 18. Juni 2004**

**Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. C. Weiller**

**Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. C. Dettmers**

**Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. U. Sliwka**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	1
I. Arbeitshypothese und Fragestellung .....	2
II. Einleitung .....	3
1. Begriffsbestimmung: Demenz versus kognitive Defizite .....	3
2. Klassifikation dementieller Syndrome .....	4
3. Vaskuläre Demenzen.....	5
4. Morbus Binswanger-ein historischer Rückblick.....	14
III. Material und Methoden .....	17
1. Grundlagen der Dopplersonographie .....	17
1.1. Dopplereffekt .....	17
1.2. Transkranielle Dopplersonographie .....	19
2. Kipptischuntersuchung.....	20
2.1. Apparative Grundausrüstung.....	20
2.2. Untersuchungsablauf .....	21
2.3. Auswertung .....	21
3. Doppler-CO <sub>2</sub> -Test .....	21
3.1. Apparative Grundausrüstung.....	22
3.2. Untersuchungsablauf .....	22
3.3. Auswertung .....	24
4. Neuropsychologische Testung .....	25
5. MRT-Untersuchung .....	31
6. Patientenselektion .....	33

7. Patientencharakterisierung.....	34
8. Statistische Analyse .....	35
IV. Ergebnisse.....	36
1. Risikofaktoren.....	36
2. Kipptischuntersuchung.....	37
3. Doppler-CO <sub>2</sub> -Test .....	39
4. Neuropsychologische Testung.....	42
5. MRT-Untersuchung .....	43
6. Vergleichende Auswertung (Statistik) .....	45
V. Diskussion .....	47
1. Diskussion: Material/Methoden.....	47
1.1. Risikofaktoren.....	47
1.2. Transkranielle Dopplersonographie/Kipptischuntersuchung .....	47
1.3. Doppler-CO <sub>2</sub> -Test .....	49
1.4. Neuropsychologische Testung .....	50
1.5. MRT-Untersuchung.....	52
2. Diskussion:Ergebnisse/Korrelationen .....	54
VI. Zusammenfassung.....	57
VII. Literaturverzeichnis.....	59
VIII.Danksagung.....	72
IX. Lebenslauf .....	73
X. Erklärung .....	74

Anhang: Tabellen

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	-	anterior cerebral artery
ABP <sub>d</sub>	-	diastolischer Blutdruck
ABP <sub>mean</sub>	-	mittlerer arterieller Blutdruck
ABP <sub>s</sub>	-	systolischer Blutdruck
ALN	-	aktuelles Leistungsniveau
ARIC-Studie	-	Atherosclerosis Risk in Communities Study
A.R.Q.	-	Autoregulationsstörungsquotient
CBFV	-	cerebrale Blutflußgeschwindigkeit
CT	-	Computertomographie
DSM-IV	-	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
d2	-	Aufmerksamkeits- und Belastungstest „Durchstreichtest“
ESCP	-	Enzephalitis subcorticalis chronica progressiva
FWI	-	Farbe-Wort-Interferenztest
HR	-	Herzfrequenz (Herzrate)
ICD-10	-	International Classification of Diseases
LPS	-	Leistungs-Prüf-System
MCA	-	middle cerebral artery
MID	-	Multiinfarkt-Demenz
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MT	-	Mosaik-Test
NCR	-	normierte CO <sub>2</sub> -Reaktivität
PCA	-	posterior cerebral artery
PLN	-	prä morbides Leistungsniveau
SAE	-	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SAS	-	Statistical Analysis System
SDMT	-	Symbol-Digit-Modalities-Test
TCD	-	transkranielle Dopplersonographie
TIA	-	transitorische ischämische Attacke
TMT	-	Trail-Making-Test
VAD	-	vaskuläre Demenz
VMR	-	Vasomotorenreaktivität
WGT	-	Wechsler-Gedächtnis-Test

# I. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Durchführung der Studie fand in der Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. C. Weiller) der Universität Jena unter Leitung von PD Dr. C. Dettmers und PD Dr. U. Sliwka statt.

Folgende Hypothesen sollten in unserer SAE-Studie überprüft werden:

- 1.) Leukoaraiosis führt zu einer Marklagerschädigung und Diskonnektion und damit zu kognitiven Defiziten.
- 2.) Läßt sich die Pathophysiologie der Leukoaraiosis noch näher bestimmen? Läßt sich zum Beispiel eine Einschränkung der Vasomotorenreserve als Hinweis für hämodynamische Ursachen erfassen? Läßt sich gehäuft eine eingeschränkte Autoregulation als Hinweis auf mögliche hypotone Episoden mit cerebralen Perfusionsstörungen nachweisen ?

Es sollte untersucht werden, ob sich eine Korrelation zwischen

- 1.) dem Ausmaß der neuropsychologischen Defizite und der Leukoaraiosis,
- 2.) dem Ausmaß der neuropsychologischen Defizite und der Vasomotorenreaktivität (CO<sub>2</sub>-Test),
- 3.) dem Ausmaß der neuropsychologischen Defizite und der Autoregulationsstörung (Kipptischuntersuchung.),
- 4.) der Vasomotorenreaktivität (CO<sub>2</sub>-Test) und der Autoregulationsstörung (Kipptisch),
- 5.) der Leukoaraiosis und der Autoregulationsstörung (Kipptisch),
- 6.) der Leukoaraiosis und der Vasomotorenreaktivität (CO<sub>2</sub>-Test) findet.

Ergänzend sollten die Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Alkoholabusus, Nikotinabusus, Adipositas) aller Patienten erfaßt werden.

## II. Einleitung

### 1.) Begriffsbestimmung: Demenz versus kognitive Defizite

Demenzerkrankungen werden als „schleichende Epidemie“ oder „Krankheit des Jahrhunderts“ bezeichnet (Hart and Semple, 1990).

Der Begriff „Demenz“ wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts eingeführt, um erworbene globale kognitive Beeinträchtigungen zu beschreiben, die von geistiger Behinderung, Delir und primären Störungen des Affekts und Denkinhaltes abgegrenzt sind (Whitehouse et al., 1993).

Das Hauptmerkmal einer Demenz ist laut DSM-IV die Entwicklung multipler kognitiver Defizite, wobei eine Gedächtnisstörung und mindestens eine der folgenden kognitiven Einbußen vorhanden sein müssen: Aphasie, Apraxie, oder eine Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen. Die kognitiven Defizite müssen eine Verschlechterung gegenüber einem vormals höheren Leistungsniveau darstellen. Die Diagnose einer Demenz sollte nicht gestellt werden, wenn die kognitiven Defizite ausschließlich im Verlauf eines Delirs auftreten.

In der Vergangenheit bezeichnete der Begriff Demenz einen fortschreitenden oder irreversiblen Verlauf. Die ICD-10 definiert die Demenz noch wie folgt: Demenz ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewußtsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei cerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.

Dagegen basiert die DSM-IV Definition einer Demenz nicht auf einer bestimmten Prognose. Eine Demenz kann sich zurückbilden, auf einem bestimmten Niveau stehen bleiben oder auch progredient verlaufen. Die Reversibilität einer Demenz ist eine Funktion der zugrundeliegenden Erkrankung und der Zugänglichkeit und rechtzeitigen Anwendung einer wirksamen Behandlung. Außerdem sind der Beginn und der Verlauf einer Demenz von der zugrundeliegenden Ätiologie abhängig.

Schätzungen des Vorkommens dementieller Erkrankungen ergeben für die Altersgruppe über 65 Jahre konsistent Werte von 4-8% für mittelgradige bis schwere Demenzformen (Bickel, 1995). Der Anteil dementiell erkrankter Personen nimmt ab dieser (willkürlich gewählten) Altersgrenze exponentiell zu und verdoppelt sich nach jeweils 5,1 Altersjahren in der Bevölkerung (Jorm et al., 1987). Die jährliche Erkrankungsrate wird mit 2% für Personen über 65 Jahre angegeben und erreicht einen Wert von rund 10% in der Altersgrenze der über 90-jährigen.

Für das Vorkommen von Demenzen unterhalb von 60 Jahren sowie von geringgradigen Demenzformen gibt es keine genauen Angaben (Bickel, 1995).

Die Entwicklung reliabler, diagnostischer und differentialdiagnostischer Kriterien, die eine Erfassung auch geringfügiger kognitiver Defizite in frühen Krankheitsstadien ermöglichen, gilt als wesentliche Voraussetzung für die Erforschung kausaler Mechanismen oder möglicher Risikofaktoren der Demenzen (Hart and Semple, 1990).

## **2.) Klassifikation dementieller Syndrome**

Dementielle Syndrome im fortgeschrittenen Lebensalter können viele Ursachen haben (für einen Überblick siehe Whitehouse et al., 1993) und mit einer großen Zahl an cerebralen und extracerebralen Erkrankungen einhergehen.

Das Vorliegen einer *primären* oder *sekundären* Demenz (Mayer-Gross, 1969) kann angenommen werden, wenn entsprechende Ausschlußdiagnosen getroffen worden sind, oder wenn eine neurologische oder interne Erkrankung mit bekannter auslösender Bedingung diagnostiziert werden kann (Mielke und Kessler, 1994).

Es gibt mindestens 60 verschiedene Demenzerkrankungen. Eine umfangreiche Aufzählung und Beschreibung findet sich u.a. bei Cummings und Benson (1983). Viele dieser Krankheiten sind allerdings selten.

Den weitaus größten Anteil aller dementieller Syndrome bilden die primären degenerativen Demenzen, bei denen neuronale Verluste zu irreversibel fortschreitenden kognitiven Funktionseinbußen führen. Zu den klinischen Merkmalen dieser Demenzform gehört ein schleichender Beginn bei vormals normalen oder zumindest höherem Ausgangsniveau intellektueller Funktion. Obwohl in vielen Fällen vom Vorliegen genetischer Komponenten ausgegangen werden kann, ist die Ätiologie meist unklar (Whitehouse et al., 1993). Rund



50-60% der Fälle werden gegenwärtig mit den typischen neuropathologischen Veränderungen der Alzheimer'schen Krankheit in Verbindung gebracht (Terry und Katzmann, 1983). Degenerative Demenzen und besonders die Demenz vom Alzheimer Typ treten im höherem Lebensalter gehäuft auf ( Huppert und Brayne, 1994).

Zu den sekundär verursachten Demenzen zählen Zustände nach cerebralen Infektionen (z.B. Neurosyphilis, Creuzfeldt-Jakob-Krankheit, HIV), toxischen und metabolischen Störungen (z.B. Hyperthyreose, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel), intrakraniellen Raumforderungen und Hydrozephalus.

Eine weitere Gruppe wird von den vaskulären Demenzen gebildet, z.B. Multiinfarkt-Demenz und subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie-Morbus Binswanger (Hachinski et al., 1974).

Die vaskuläre Demenz macht etwa 20% der Gesamtdemenzen aus und ist damit die zweithäufigste Form der Demenzen in Europa und den USA und die häufigste Form in Asien (Roman, 1991; Roman et al., 1993; Desmond, 1996).

### **3.) Vaskuläre Demenzen**

Bei kaum einem anderen neurologischen oder psychiatrischem Krankheitskomplex erfolgt die Vermengung taxonomischer Ebenen, wie Ätiologie, Pathogenese, Lokalisation von Läsionen, Syndrom u.ä. so unkritisch, wie bei den sog. vaskulären Demenzen. Der Begriff selbst ist mißverständlich: Gefäße, auch pathologische, sagen zunächst nichts über gestörte Hirnfunktionen aus. Unter vaskulären Demenzen werden ischämisch-hypoxisch bedingte Funktionsstörungen oder Läsionen des Hirngewebes verstanden, welche ein Demenzsyndrom verursachen (Gertz et al., 2002).

Die vaskuläre Demenz (VAD) als klinisches Syndrom steht im Zusammenhang mit verschiedenen vaskulären Mechanismen und Veränderungen im Gehirn und hat verschiedene Ursachen und klinische Manifestationen.

Die VAD ist nicht nur die traditionelle Multiinfarkt-Demenz (Erkinjuntti und Hachinski, 1993).

Die vaskulären Demenzen können zwar als eine klinische Krankheitsgruppe aufgefaßt werden, aber trotzdem in verschiedene Untergruppen aufgegliedert werden. Die Einteilung der VAD kann auf folgenden vier Kriterien basieren:

1. Einteilung entsprechend der vaskulären Ätiologie,
2. Einteilung nach Art der ischämischen Hirnläsion,
3. Einteilung entsprechend der Lokalisation der Hirnläsion,
4. Einteilung entsprechend klinischer Syndrome.

Die am häufigsten anzutreffenden Funktionsstörungen sind die Makroangiopathien (arterio-arterielle Embolie, Verschuß der extra-und intrakraniellen Arterien), kardiale Embolien, die Mikroangiopathien (lakunäre Infarkte, ischämische Läsionen der weißen Substanz) und hämodynamische Mechanismen.

Eine ausführliche Darstellung gibt die Tabelle 1:

(Brun, 1994; Amar und Wilcock, 1996 Erkinjuntti et al., 1996)

Tab.1: Klassifikation der vaskulären Demenz.

Ausführliche Klassifikation der VAD
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einteilung entsprechend der vaskulären Ätiologie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Makroangiopathie <ul style="list-style-type: none"> <li>-Arterio-arterielle Embolien</li> <li>-Verschuß extra-oder intrakranieller Arterien</li> </ul> </li> <li>• Kardiale Emboliequellen</li> <li>• Mikroangiopathie <ul style="list-style-type: none"> <li>-lakunäre Infarkte</li> <li>-ischämische Läsionen der weißen Substanz</li> </ul> </li> <li>• Hämodynamische Mechanismen</li> <li>• Spezifische Arteriopathien</li> <li>• Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>-intrakranial</li> <li>-subarachnoidal</li> </ul> </li> <li>• Hämatologische Faktoren</li> <li>• Venenerkrankungen</li> <li>• Hereditäre Ursachen</li> <li>• Nicht geklärte Ätiologie</li> </ul> </li> <li>2. Einteilung nach Art der ischämischen Hirnläsion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Territorialinfarkt</li> <li>• Grenzzoneninfarkt</li> </ul> </li> </ol>

- Lakunärer Infarkt
- Ischämische Läsionen der weißen Substanz
- Inkomplette ischämische Schäden

### 3. Einteilung entsprechend der Lokalisation der Hirnläsionen

- Kortical
  - fokale Läsionen in bestimmten Gebieten (ACA, MCA, PCA)
  - kombinierte kortikale Gebiete
  - Grenzzoneninfarkte
- Subkortical
  - multiple tiefe Lakunen
  - ausgedehnte ischämische Veränderungen der weißen Substanz
- Kortical und Subkortical
- Strategisch
  - kortical
  - in der Tiefe

### 4. Einteilung entsprechend klinischer Syndrome

- Kortical
  - Subkortical
- 

Bei den meisten Patienten, bei denen eine VAD diagnostiziert wird, sind verschiedene Faktoren beteiligt.

Die subkortikale VAD, ein eher homogener Subtyp, läßt sich wie folgt in diese Klassifikation einordnen: die Mikroangiopathie ist der vaskulären Ätiologie zuzuordnen, der lakunäre Infarkt und die ischämischen Läsionen der weißen Substanz der Art der Hirnläsion, die subkortikale Lokalisation dem Ort der Läsion und die subkortikalen Syndrome der klinischen Manifestation.

Die Subtypen der VAD, die die gebräuchlichen Klassifikationen einschließen, sind: die kortikale VAD oder die Multiinfarkt-Demenz, die subkortikale VAD oder die Mikroangiopathie und die strategische Infarktdemenz (Erkinjuntti, 1987; Roman et al., 1993; Brun, 1994; Cummings, 1994; Loeb und Meyer, 1994; Wallin und Blennow, 1994; Konno et al., 1997) und viele schließen auch die Hypoperfusions-Demenz mit ein (Sulkava und Erkinjuntti, 1987; Roman et al., 1993; Brunn, 1994; Cummings, 1994).

Weitere Subtypen, die vorgeschlagen wurden, sind: die hämorrhagische Demenz, die hereditäre Demenz und kombinierte oder gemischte Demenzen (siehe Tabelle 2).

Tab.2: Subtypen der vaskulären Demenz.

---

<u>Subtypen der VAD:</u>
-Kortikale VAD oder Multiinfarkt-Demenz
-Subkortikale VAD oder Mikroangiopathie
-Strategische Infarkt-Demenz
-Hypoperfusions Demenz
-Hämorrhagische Demenz
-Hereditäre VAD
-Andere VAD

---

Eine Frage ist nach wie vor, ob die Subtypen ätiologisch und klinisch abgegrenzt werden können und ob sie einer differentiellen Therapie zugänglich sind (Wallin und Blennow, 1994).

Ziel der Klassifikation ist es jedoch, homogene Subtypen zu schaffen, die zum Beispiel einen Vergleich von Studien erleichtern (Chui et al., 1992).

### **Klinische Kriterien**

Seit dem Jahre 1970 sind verschiedene klinische Kriterien für die VAD benutzt worden (Erkinjuntti, 1994; Rockwood et al., 1994; Wetterling et al., 1996).

Die am häufigsten genutzten Kriterien für die VAD umfaßt die DSM-IV und die ICD-10 (siehe Tabelle 3 und 4):

Tab.3: DSM-IV Definition der vaskulären Demenz.

---

DSM-IV Definition der VAD:

---

- A. Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich zeigen in
- (1) einer Gedächtnisbeeinträchtigung (beeinträchtigte Fähigkeit, neue Informationen zu erlernen oder früher Gelerntes abzurufen) als auch
  - (2) mindestens einer der folgenden kognitiven Störungen:
    - (a) Aphasie
    - (b) Apraxie
    - (c) Agnosie
    - (d) Störung der Exekutivfunktionen.
- B. Die kognitiven Defizite aus Kriterium A1 und A2 verursachen jeweils in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen und stellen eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar.
- C. Neurologische Fokalzeichen und Symptome (z.B. Steigerung der Muskeleigenreflexe, Fußsohlenextensorreflex, Pseudobulbärparalyse, Gangstörung, Schwäche einer Extremität) oder Laborbefunde, die auf eine cerebrovaskuläre Erkrankung hinweisen (z.B. multiple Infarkte, die den Kortex und die darunterliegende weiße Substanz betreffen) und die als ursächlich für das Störungsbild eingeschätzt werden.
- D. Die Einbußen treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf.

Tab. 4: ICD-10 Definition der vaskulären Demenz.

---

ICD-10 Definition der VAD:

---

Die vaskuläre Demenz ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der cerebrovaskulären Hypertonie. Es liegt eine Störung höherer kognitiver Funktionen vor. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Der Beginn liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter.

(A) Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn

Diese entwickelt sich meist sehr schnell nach einer Reihe von Schlaganfällen als Folge von cerebrovaskulärer Thrombose, Embolie oder Blutung. In seltenen Fällen kann eine einzige massive Infarzierung die Ursache sein.

(B) Multiinfarkt-Demenz

Sie beginnt allmählich, nach mehreren kleineren vorübergehenden ischämischen Episoden, die eine Anhäufung von Infarkten im Hirngewebe verursachen.

Vorwiegend kortikale Demenz.

(C) Subkortikale vaskuläre Demenz

Hierzu zählen Fälle mit Hypertonie in der Anamnese und ischämischen Herden im Marklager der Hemisphären. Im Gegensatz zur Demenz bei Alzheimer-Krankheit, an die das klinische Bild erinnert, ist die Hirnrinde gewöhnlich intakt.

(D) Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz

(E) Sonstige vaskuläre Demenz

---

Die zwei Hauptelemente, die die klinischen Kriterien für die VAD erfüllen, sind die Definition der kognitiven Syndrome der Demenz (Erkinjuntti et al., 1997) und die Identifikation der vaskulären Ursache der Demenz (Wetterling et al., 1994; Wetterling et al., 1996).

Die verschiedenen Definitionen des dementiellen Syndroms (Erkinjuntti et al., 1996) haben zu der kritischen Konsequenz geführt, daß durch die verschiedenen Definitionen eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung zustande kommt und daß Befunde oft nicht mit der Art und der Verteilung der Hirnläsion korrelieren (Rockwood et al., 1994).

Die DSM-IV Definition der VAD benötigt fokale neurologische Zeichen und Symptome oder Labornachweise einer fokalen neurologischen Schädigung, die auf die Störung hinweist. Als Ursache wird ein plötzlicher kognitiver und funktionaler Verlust angegeben. Die DSM-IV Kriterien berücksichtigen keine bildgebenden Verfahren, die Definition der VAD ist sehr grob gehalten und es fehlen detaillierte klinische und radiologische Richtlinien.

Die ICD-10 verlangt Defizite kognitiver Funktionen sowie fokale Ausfälle als Nachweis einer lokalen Hirnschädigung und einer signifikanten cerebrovaskulären Erkrankung (Wetterling et al., 1994; Erkinjuntti et al., 1997).

### **Multiinfarkt-Demenz**

Isolierte große komplette Infarkte, die vor allem auf einem embolischen Gefäßverschluß größerer Gefäße beruhen und die die kortikalen und subkortikalen Gebiete betreffen, manifestieren sich klinisch selten als Demenz (Roman et al., 1993).

Die Multiinfarkt-Demenz (MID) ist durch rezidivierende ischämische Ereignisse in Verbindung mit der Entwicklung einer Demenz charakterisiert.

Eine schrittweise Verschlechterung ist ein Kennzeichen der MID, ist aber manchmal nicht offenkundig in der Anamnese. Typisch für die Anamnese der Erkrankung sind

neurologische Ausfälle wie Hemiparesen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Sprach- und Sprechstörungen sowie Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen.

Die vier häufigsten Symptome nach einem Schlaganfall bei Patienten mit kortikaler MID sind nach Erkinjuntti:

- Motorisch-sensorische Hemiparese (22,6%),
- Aphasie (19,5%),
- Schwindel (12,3%),
- Apraktisch-ataktischer Gang (9,9%).

Bei der subkortikalen MID sind es:

- Dysarthrie (27,9%),
- Pure motor stroke/Hemiparese (24,5%),
- Schwindel (14,8%),
- Apraktisch-ataktischer Gang (14,8%).

Außerdem neigen Patienten mit einer kortikalen MID öfter als Patienten mit einer subkortikalen MID zu abrupten kognitiven Ausfällen, zu nächtlicher Verwirrtheit und Vorhofflimmern (Erkinjuntti, 1987). Patienten mit einer subkortikalen MID zeigen dagegen häufiger Depressionen und eine emotionale Inkontinenz.

Den Begriff der Multiinfarkt-Demenz führte Hachinski 1974 ein.

Ursprünglich beinhaltete der Begriff, daß eine Anzahl von Infarkten zusammenkommen muß, um eine Demenz zu erzeugen (Tomlinson et al., 1970).

Andererseits war für vaskulär bedingte Demenzen Voraussetzung, daß komplette Infarkte abgelaufen sein mußten. Dieses Konzept hat sich aber aus verschiedenen Gründen als unzutreffend erwiesen.

Es muß sich ein vaskulär bedingter Schaden weder als Vollbild einer Demenz manifestieren, noch sind umschriebene Infarkte notwendig. Deshalb schlug Hachinski den Begriff „vaskulär bedingte kognitive Einschränkung“ vor (Hachinski, 1992; Hachinski, 1994).

Dieser Begriff berücksichtigt, daß sich Durchblutungsstörungen histologisch als selektiver Zellschaden und neuropsychologisch als umschriebenes oder diskretes Defizit manifestieren können, ohne die DSM IV oder ICD-10 Kriterien einer Demenz zu erfüllen.

Die Erweiterung des Begriffes der MID zur „vaskulär bedingten kognitiven Einschränkung“ besagt, daß ischämische Schäden diskret, selektiv (d.h. nur an gegenüber Ischämie vulnerablen Zellen) oder disseminiert auftreten können und daß sie nicht das Vollbild einer Demenz erreicht haben müssen. Praktisch heißt das, daß eine progrediente Symptomatik ohne abgesetzte Phasen einer Verschlechterung aufgrund von ischämischen Läsionen vaskulär bedingt sein kann.

Durch den Begriff soll es ferner ermöglicht werden, Patienten mit vaskulär bedingten kognitiven Einschränkungen schon frühzeitig zu erfassen, noch bevor sie eine manifeste Demenz entwickelt haben, denn vaskulär verursachte Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit sind behandelbar und potentiell auch verhinderbar (Hachinski, 1992).

### **Leukoarachiosis**

Auch der Begriff Leukoarachiosis wurde von Hachinski im Jahre 1987 eingeführt.

Leukoarachiosis beschreibt eine Dichteminderung der weißen Substanz des Gehirns. Dies wird als Hypointensität in der Computertomographie und als Hyperintensität in der T2-gewichteten Magnetresonanztomographie deutlich.

Diese Veränderungen sind allerdings unspezifisch und können auch bei anderen neurologischen Erkrankungen in ähnlicher Form gefunden werden, zum Beispiel bei der Multiplen Sklerose, der progressiven, multifokalen Leukoenzephalopathie, Leukodystrophien, nach Bestrahlung, Methotrexatschäden, Normaldruckhydrozephalus, mitochondrialen Erkrankungen, der Alzheimer-Erkrankung und anderen Erkrankungen (Roman et al., 1993).

Besonders ausgeprägt sind diese Veränderungen bei der neurologischen Diagnostik des Morbus Binswanger (Caplan, 1995).

Die Marklagerrarefizierung liegt meistens periventrikulär und kann sich bis in das Centrum semiovale ausdehnen. Die Region vor den Vorderhörnern der Seitenventrikel ist besonders betroffen. Manchmal gehen die Veränderungen auch von den hinteren Regionen der weißen Substanz aus. Liegt eine besonders schwere Erkrankungsform vor, sind sämtliche Markregionen befallen und die Läsionen können sich in Richtung der Rindengrenze erstrecken.

Neuropathologische Untersuchungen (van Swieten et al., 1991; Brunn, 1994) und Durchblutungsmessungen (Herholz et al., 1990) weisen darauf hin, daß ein Teil der



Veränderungen bzw. große konfluierende Signalveränderungen ischämisch bedingt sind. Hyalinisierungen und Verdickungen der Arteriolen der weißen Substanz wurden neuropathologisch beschrieben (Englund and Brun, 1990; Brunn, 1994; Fazekas et al., 1993). Auch machten einige Autoren darauf aufmerksam, daß die Abnahme des Perfusionsdruckes und hypotone Episoden wahrscheinlich für die ischämische Schädigung verantwortlich sind (Brun, 1994; Dettmers et al, 1997). Diese Veränderungen bezeichneten sie als inkomplette Infarzierung der weißen Substanz.

Die Ursachen der Leukoaraiosis sind noch nicht vollständig verstanden, weil die ätiologischen und histologischen Veränderungen, die mit der Leukoaraiosis assoziiert sind, nicht spezifisch sind (Chimowitz, 1992; Pantoni, 1995). Sowohl die Hypointensität im CT als auch die Hyperintensität im MRT zeigen eine Zunahme des Hirnwassergehaltes (Ormerod et al., 1984). Es können also verschiedene Mechanismen als Ursache der Leukoaraiosis angenommen werden.

Trotz der Heterogenität der radiologischen und histologischen Befunde ist das häufigste übereinstimmende histologische Substrat der Leukoaraiosis eine diffuse Blässe der weißen Substanz, die auf eine Rarefizierung der Myelin-Scheiden zurückzuführen ist (Inzitari, 1989; Leifer, 1990).

#### **4.) Morbus Binswanger - ein historischer Rückblick**

Otto Binswanger, wurde am 14.10.1852 in Münsterlingen (Thurgau) geboren und starb am 15.07.1929 in Kreuzlingen. Er wurde 1882 an die Universität Jena berufen und wurde außerordentlicher Professor und Direktor der Psychiatrie an der Universitätsklinik (Kreuter, 1996).

Er beschrieb 1894 eine Erkrankung, die er „Enzephalitis subcorticalis chronica progressiva“ (ESCP) nannte.

Binswanger machte seine ersten Beobachtungen in einer Zeit, in der die Neurosyphilis noch unbekannt war, der Blutdruck noch nicht gemessen werden konnte und die senile Demenz noch nicht als eigene Erkrankung verstanden war (Fisher, 1988).

In drei Artikeln zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse, die er in einem Berliner Wochenjournal für praktizierende Ärzte 1894 veröffentlichte, beschrieb er eine Krankheit, die von ihm als Sonderform der Hirnsklerose angesehen wurde und gekennzeichnet war durch den bevorzugten Sitz der morphologischen Veränderungen im Hemisphärenmark (Caplan, 1985). Er beschrieb eine ausgesprochene Atrophie der weißen Hirnsubstanz, die diffus oder auf eine oder mehrere Regionen begrenzt sein konnte, besonders aber den Temporal- oder Occipitallappen betraf. Der cerebrale Kortex war dürrig, die Ventrikel waren beachtlich vergrößert. Eine Atheromatose umgab die Läsionen. Die Erkrankung begann zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Es folgten cerebrale Krampfanfälle, cerebrale Insulte und eine langsam progressive Verschlechterung während der nächsten 5-10 Jahre.

Dysphagie, Hemianopsie, Hemiparese, Sensibilitätsstörungen waren Symptome sowie ein „erbarmungsloser“ geistiger Verfall bis zu einem vollständigen Verlust geistiger Fähigkeiten.

Seine Beobachtungen stützten sich auf 8 Patienten (Binswanger 1894; Olszewski 1962).

Er deutete an, daß die Atrophie der weißen Hirnsubstanz aus einer unzureichenden Blutversorgung resultierte und durch eine Arteriosklerose verursacht wurde (Viken and Allen, 1985).

Binswanger hat wahrscheinlich nie Beschreibungen seiner mikroskopischen Befunde veröffentlicht, obwohl er dies mehrmals ankündigte (Caplan, 1985).

Sowohl Alzheimer (1902), als auch später Nissel (1920) waren eng vertraut mit Binswangers ESCP. Sie konnten beide schon ziemlich genaue Einzelheiten über die Gefäßveränderungen in der weißen Hirnsubstanz angeben.

Alois Alzheimer, ein Schüler Binswangers, ergänzte seine mikroskopischen Beobachtungen, indem er hervorhob, daß die Hirnrinde relativ unbeeinflußt war und die subkortikalen U-Fasern nicht betroffen waren, daß sich aber in der weißen Hirnsubstanz fokale Entmarkungsherde mit einer Proliferation der Glia und eine hochgradige Arteriosklerose der langen penetrierenden Markgefäße fanden und zwar in der Kapsula interna, im Putamen, im Thalamus, in der Pons und zum Teil im Cerebellum, so daß er sagte: „man kann fast von einer Systemerkrankung sprechen“ (Alzheimer, 1902).

Er bestätigte Binswangers Befunde und nannte die Erkrankung „Binswangers Enzephalopathie.“

Weder Binswanger noch Alzheimer veröffentlichten Photographien von ihrem Material (Fisher, 1988).

Es folgten in den kommenden Jahren eine Reihe ähnlicher klinischer und pathologischer Befunde von Patienten, wie sie Binswanger beschrieb: Kashida, 1925; Foix and Chavany, 1926; Farnell and Globus, 1932; Davison, 1942; Garcin et al., 1960, bis Olszewski, ein kanadischer Neuropathologe, 1962 Artikel von Binswanger, Alzheimer und Nissel übersetzte und die Pathologie von zwei seiner eigenen Patienten beschrieb. Er hob hervor, daß die Läsionen auch die Stammganglien befallen können, daß sie oft mit Lakunen und kortikalen Infarkten einhergehen und nannte diese Erkrankung deshalb „subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie“ - SAE (Viken and Allan, 1970).

In den nächsten Jahrzehnten folgten verschiedene, gut dokumentierte Fälle (Mikol, 1968; Aronson, 1974), die veröffentlicht wurden und in welchen die Pathophysiologie der periventrikulären Degeneration der weißen Hirnsubstanz studiert wurde (Feigin und Popoff, 1963; De Reuck, 1971).

1964 überdachten Jellinger und Neumayer die Pathologie und postulierten eine Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke, da der Blutfluß besonders in den arteriellen Grenzzonen schlecht war, was zu ausgedehnten Schädigungen der grauen und weißen Substanz führte.

Caplan und Schoene überprüften 1978 die klinischen Merkmale der SAE und beschrieben 11 neue Fälle, von denen 5 pathologisch bestätigt wurden. Sie bemerkten, daß fast alle Fälle mit einem Hypertonus auftraten. Der klinische Verlauf war heterogen und ging in einem Teil der Fälle mit einem akuten Schlaganfall einher, aber auch ein schleichender Beginn war vorhanden. Bei einem Teil der Patienten wurde eine allmähliche Progredienz durch akute neurologische Störungen überlagert.

Neben vorübergehenden Fluktationen der Symptomatik sind aber auch längere Plateauphasen vorhanden. Der Krankheitsverlauf ist durch eine große Schwankungsbreite von Monaten bis zu 20 Jahren gekennzeichnet. Der durchschnittliche Krankheitsverlauf beträgt 5 Jahre.

Bei den meisten Patienten werden Störungen kognitiver Art gefunden, die sich anfangs als Antriebsmangel, Persönlichkeitsveränderungen, Verhaltensstörungen oder Gedächtnisstörungen manifestieren und gegen Ende der Erkrankung in ein schweres Demenz-Syndrom übergehen.

Bis Ende 1970 war die Diagnose Morbus Binswanger abhängig von pathologischen Befunden einer Autopsie.

Zeumer et al., 1980 und Loizon et al., 1981 analysierten CT-Befunde, die es mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erlaubten, die Diagnose bereits vor dem Tod zu stellen.

Mit der Einführung der kranialen Computertomographie und der Magnetresonanztomographie wurde es möglich, die morphologischen Läsionen der weißen Substanz in vivo zu erfassen, wobei das MRT sensitiver ist als das CT, um typische weiße Substanzläsionen des Morbus Binswanger zu erkennen (Erkinjuntii et al., 1984; Naheedy et al., 1985).

Durch die Bildgebung ist das Interesse an der Binswanger-Erkrankung bzw. die Häufigkeit der Diagnose wieder stark angestiegen.

In den letzten Jahren wurde über eine große Anzahl von Patienten berichtet, bei denen die computer- oder magnetresonanztomographischen Befunde in Einklang mit der klinischen Symptomatik der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie standen (Goto et al., 1981; Zeumer et al., 1981; Babinski und Ropper, 1987; Gupta et al., 1988).

Der Zusammenhang zwischen den klinisch-pathologischen Befunden und CT- bzw. MRT-Befunden war entscheidend für das Verständnis dieser Erkrankung (Fisher, 1988).

### III. Material und Methoden

#### 1.) Grundlagen der Dopplersonographie

##### 1.1. Dopplereffekt

In der Abhandlung „Über das farbige Licht der Sterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“ wurde der Dopplereffekt erstmals von dem Mathematiker Hans-Christian Doppler beschrieben (Doppler, 1842).

Bewegen sich Sender und Empfänger relativ zueinander, kommt es zu einer Frequenzverschiebung. Bewegt sich der Sender in Richtung des Empfängers, kommt es zu einer positiven Frequenzverschiebung. Die Wellenfront wird in Ausbreitungsrichtung des Schalls zusammengedrückt, die Frequenz erscheint höher. Bewegt sich der Sender vom Empfänger weg, kommt es zu einer negativen Frequenzverschiebung. Die Wellenfront wird in Ausbreitungsrichtung auseinandergezogen, die Frequenz erscheint niedriger.

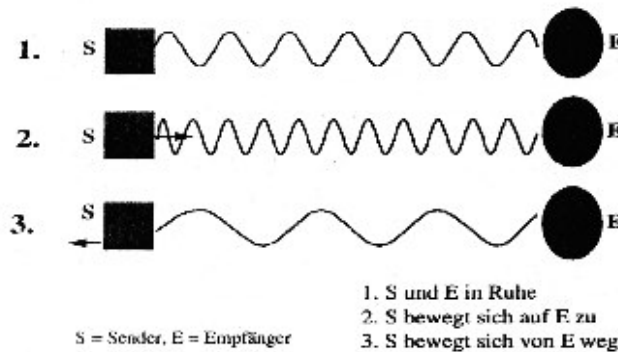


Abb.1: Der Dopplereffekt.

Auch im täglichen Leben kann dieser Dopplereffekt beobachtet werden, indem diese Frequenzänderung des Geräusches von einem Beobachter (Empfänger) von einem vorbeifahrenden Fahrzeug (Sender) wahrgenommen wird. In der Medizin wird der Dopplereffekt für die Messung der korpuskulären Bestandteile im Blut verwendet. Bei Auftreffen einer Schallwelle auf ein bewegtes Objekt (Erythrozyten) wird die Frequenz der reflektierten Schallwelle proportional der Objektgeschwindigkeit in Richtung auf die Schallquelle zu oder von ihr weg verschoben. Eine Verlangsamung der Frequenz kommt bei der Bewegung des Objektes auf die Schallquelle zustande. Bei Bewegung des Objektes in die entgegengesetzte Richtung kommt es zu einer Frequenzzunahme. Diese Differenz

zwischen ausgesendeter und empfangener Frequenz wird als Frequenzverschiebung ( $\Delta f$ ) oder Dopplerfrequenz bezeichnet.

Sie ist abhängig von der Blutströmungsgeschwindigkeit  $v$ , der Schallgeschwindigkeit  $c$  und der Sendefrequenz der Ultraschallsonde. Daraus ergibt sich folgende Gleichung:

Formel 1: 
$$\Delta f = \frac{2 \cdot v \cdot f}{c}$$

$\Delta f$  = Frequenzverschiebung in Hz (Dopplerfrequenz)

$v$  = Blutströmungsgeschwindigkeit (cm/s)

$f$  = Mittelwert der Sendefrequenz (Hz)

$c$  = Schallgeschwindigkeit (m/s)

Werden  $c$  und  $f$  konstant gehalten, ist die Dopplerfrequenz der Blutflußgeschwindigkeit direkt proportional.

Da angenommen wird, daß sich die Blutbestandteile nicht radial auf die Schallquelle zu- oder wegbewegen, ist ein Korrekturfaktor nötig, der als Beschallungswinkel  $\alpha$  bezeichnet wird.

Formel 2: 
$$\Delta f = \frac{2 \cdot v \cdot f \cdot \cos \alpha}{c}$$
  $\alpha$  = Beschallungswinkel

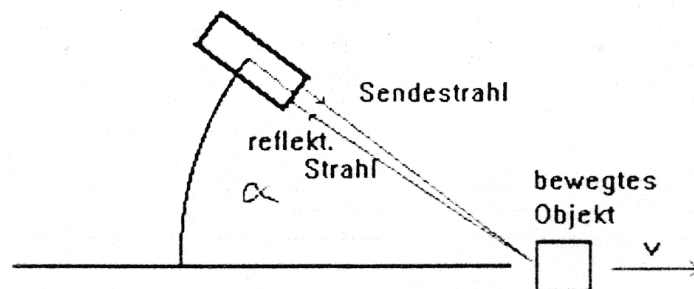


Abb.2: Die Illustration des Beschallungswinkels  $\alpha$ .

Bei der Dopplersonographie der Venen und Arterien dienen die korpuskulären Bestandteile, v.a. die Erythrozyten, als Schallreflektoren. Es werden zwei verschiedene Arten der Dopplersonographie unterschieden.

Zum einen kann von einer Ultraschallsonde ein kontinuierliches Ultraschallsignal ausgesendet werden (Continuous-wave-Doppler). Diese Methode dient zur Messung der Blutgeschwindigkeit in den extrakraniellen Gefäßen (Kanelo et al., 1961).

Es werden ständig von einer Sonde Dopplersignale ausgesendet und diese Signale von einer zweiten Sonde, einem sogenannten Ultraschallumwandler, aufgefangen.

Zum anderen können in regelmäßigen Abständen kurze Wellenzüge, sogenannte „bursts“ emittiert werden (Pulsed-wave-Doppler). Jede Schallwelle, die von einer Schallsonde ausgesendet wird, wird in verschiedenen Tiefen an den Grenzflächen zwischen Gewebe mit unterschiedlicher Schallimpedanz reflektiert.

Da bei dem Dopplerverfahren ein kurzer Impuls gesendet wird und das Echo nach einer frei wählbaren Laufzeit  $\Delta t$  registriert werden kann, läßt sich die Eindringtiefe berechnen.

## 1.2. Transkranielle Dopplersonographie

Die Einführung der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) erfolgte durch Aaslid (1982). Mit Hilfe einer niederfrequenten, gepulsten Schallsonde wurde es möglich, Flußgeschwindigkeiten in den großen Hirngefäßen aufzuzeichnen. Die transkranielle Dopplersonographie ist nur an Stellen mit niedriger Knochendichte bzw. bei Beschallung durch Weichteile möglich.

Schallfenster befinden sich im Bereich des Temporalknochens, im Bereich der Orbita und transnuchal. Bei der transtemporalen Beschallung befindet sich das sogenannte Knochenfenster oberhalb des Os zygomaticum und unterhalb der Linea temporalis inferior. Hier befindet sich bei 95% aller Erwachsenen eine dünne Knochenlamelle, so daß die Gefäße des Circulus arteriosus beschallt werden können. Bei Frauen jenseits des 60. Lebensjahres kann ein ausreichendes Schallfenster temporal fehlen.

Durch das transtemporale Knochenfenster wird die Beschallung der Arteria cerebri media, die T- Gabel der Arteria carotis interna, die Arteria cerebri anterior und die Arteria cerebri posterior möglich. Mit Hilfe der Sondenposition, der Flußrichtung in dem zu untersuchenden Gefäß, der Strömungsgeschwindigkeit und der Beschallungstiefe lassen sich die Gefäße identifizieren (Aaslid et al., 1982; Ringelstein et al., 1990; Newell und Aaslid, 1992).

## **2. Kipptischuntersuchung**

Durch die Untersuchung mit dem Kipptisch ist eine standardisierte Untersuchungsdurchführung möglich.

Sie ist eine bewährte Methode zur Testung neurologischer Kreislaufreflexe und gehört heute zum Standard vieler neurophysiologischer und kardiologischer Labore, die eine autonome Funktionsdiagnostik durchführen.

### 2.1. Apparative Grundausstattung

Für die Untersuchung wurde ein Transkranieller Dopplermonitor (TCD-Monitor, Multi-Dop® X4, der Firma DWL, Sipplingen) eingesetzt, der die Hüllkurven der TCD-Signale aufzeichnen kann und sie simultan mit den anderen abgeleiteten Parametern (Herzfrequenz, Blutdruck) darstellen kann. Die Arteria cerebri media wurde in liegender Position bilateral abgeleitet. Die Sonden wurden durch eine spezielle Haltevorrichtung am Kopf befestigt, um eine ausreichende Fixierung am Kopf und somit eine qualitativ hochwertige Aufzeichnung der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) zu garantieren. Die Messung der Herzfrequenz und des Blutdruckes erfolgte automatisiert durch ein externes Gerät, dem Portapress, welches an den Dopplermonitor angeschlossen wurde und mit dem auf plethysmographischem Wege die kontinuierliche Blutdruckkurve und Pulskurve am Mittelfinger abgeleitet werden kann. Verschiedene Studien (Boehmer, 1987; Imholz, 1991) haben einen engen Zusammenhang dieser Messung mit dem am Arm gemessenen Blutdruck nachgewiesen.

Über eine am Kipptisch angebrachte Vorrichtung war es möglich, die Hand, an dem das Portapress angelegt wurde, während des Kippmanövers immer in Herzhöhe zu halten. Es wurde ein 60 cm langes gepolstertes Brett verwendet und der Arm um ca. 80° abduziert und mit zwei Gurten fixiert. Zur Fixierung des Patienten auf dem Kipptisch wurden zwei Sicherheitsgurte an den Oberschenkeln und am Rumpf verwendet. Eine große Plattform am Fußende sorgte für einen sicheren Stand des Patienten. Die Kippung erfolgte durch einen Motor, der in ca. 20 Sekunden den Tisch von der Horizontalen in die Vertikale (und umgekehrt) bewegte und so eine standardisierte Versuchsdurchführung ermöglichte.



## 2.2. Untersuchungsablauf

Zuerst erfolgte die Anlage des Portapress und die Fixierung des Patienten, dann das Aufsuchen der Arteriae cerebri mediae mit Hilfe von Meßsonden mit anschließender Fixierung in einer TCD-Sondenhalterung. Während dieser Zeit konnte sich der Kreislauf an die liegende Position adaptieren.

Zur Bestimmung der Baseline-Werte wurde über 5 Minuten im Liegen abgeleitet. Dann erfolgte eine Kippung um 80° und die Meßparameter wurden über 6 Minuten im Stehen abgeleitet.

## 2.3. Auswertung

Folgende Parameter wurden als Mittelwerte über die 5-minütige Liegephase bzw. über die letzten fünf Minuten der Kippphase berechnet:

- Herzfrequenz (HR),
- Mittlerer arterieller Blutdruck ( $ABP_{\text{mean}}$ ),
- Systolischer Blutdruck ( $ABP_s$ ),
- Diastolischer Blutdruck ( $ABP_d$ ),
- Maximale mittlere Blutflußgeschwindigkeit (CBVF).

Die 16-minütige Ableitung der o.g. Parameter während der Liegephase/Kippphase/Liegephase wurde kontinuierlich gemessen und kontinuierlich auf die Hard Disk des Multidop X4 gespeichert. Mittels Cursorpositionierung wurden artefaktfreie Meßabschnitte herausgesucht, die Mittelwerte berechnet und später ausgedruckt.

## **3. Doppler-CO<sub>2</sub>-Test**

Kohlendioxid ist ein hochpotenter Vasodilatator der cerebralen Arteriolen (Kuschinsky und Wahl, 1978). Die Vasomotorenreaktivität (VMR) ist definiert als das Ausmaß der Hirndurchblutungszunahme durch einen definierten vasoaktiven Reiz. Die Beurteilung der VMR durch Variation des intraarteriellen CO<sub>2</sub>-Drucks (pCO<sub>2</sub>) ist eine etablierte funktionsdopplersonographische Methode (Ringelstein et al., 1992).

### 3.1. Apparative Grundausrüstung

Für die Untersuchung wurde ein transkranieller Dopplermonitor (TCD-Monitor, Multi-Dop® X4, der Firma DWL, Sipplingen) zur bitemporalen transkraniellen Ableitung der Blutflußgeschwindigkeit der Arteria cerebri media eingesetzt, der die Hüllkurven der TCD- Signale aufzeichnen kann, ein Kapnograph (Datex-Engström) und ein Blutdruckmeßgerät (Portapress, TNO Biomedical Instrumentation).

Über ein Mundstück, durch das der Proband während der gesamten Untersuchung atmet, wird über den Kapnographen der endtidale  $\text{CO}_2$ -Partialdruck der Atemluft gemessen. An dieses Mundstück sind zwei Atembeutel angeschlossen, die mit Carbogen, einem Gasgemisch aus 95%  $\text{O}_2$  und 5%  $\text{CO}_2$ , aus einer Gasflasche aufgefüllt werden.

Das Rückatmungssystem ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Das Blutdruckmeßgerät mißt den Blutdruck nichtinvasiv an einem Finger und berechnet den mittleren arteriellen Blutdruck. Die Meßdaten von Dopplersonograph, Kapnograph und Blutdruckmeßgerät werden mit Hilfe einer eigenen Software gespeichert und graphisch aufgearbeitet.

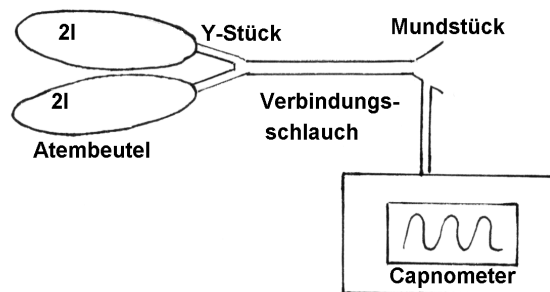


Abb.3:Schematische Darstellung des Rückatmungssystem.

### 3.2. Untersuchungsablauf:

Zuerst erfolgt die korrekte Einstellung der Arteria cerebri mediae mit Hilfe von TCD-Sonden, die mit einem Gestell verbunden sind, das in den äußeren Gehörgängen und auf der Nase befestigt wird. Dadurch ist eine optimale Einstellung des Dopplersignals während der gesamten Messung möglich. Anschließend wird das Blutdruckmeßgerät an einem Finger angebracht und danach das Mundstück aufgesetzt. Dieses ist zunächst nicht mit dem Rückatmungssystem verbunden, ermöglicht aber trotzdem die  $\text{CO}_2$ -

Partialdruckmessung der Atemluft des Probanden, der anfangs normale Raumluft atmet. Die Meßwerte werden nun über mindestens 5 Minuten bei normaler Atmung des Probanden aufgezeichnet und dienen zur Ermittlung eines Ausgangswertes (baseline) vor der CO<sub>2</sub>-Belastung. Die zwei Atembeutel werden dann mit dem Gasgemisch gefüllt und an das Mundstück angeschlossen. Der Proband wird aufgefordert ruhig und tief weiter zu atmen. Durch Rückatmung in die Atembeutel und die schon vorhandenen 5% CO<sub>2</sub> des Gasgemisches wird ein Anstieg des pCO<sub>2</sub> nach wenigen Sekunden erreicht, bei Bedarf kann auch noch Carbogen nachgefüllt werden. Nach Erreichen eines Anstieges des endexpiratorischen pCO<sub>2</sub> um etwa 7-8 mmHg werden die Atembeutel wieder diskonnektiert und der Proband atmet Raumluft bis neue stabile Werte der einzelnen Meßparameter erreicht sind. Während der Rückatmungsphase steigt die CBFV-Kurve (Cerebral blood flow velocity) des Transkraniellen Dopplers (TCD) mit Verzögerung von wenigen Sekunden deutlich an und sinkt nach Diskonnektion wieder. Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt während der Messung relativ unverändert.

Die graphische Aufarbeitung einer solchen Messung ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt:

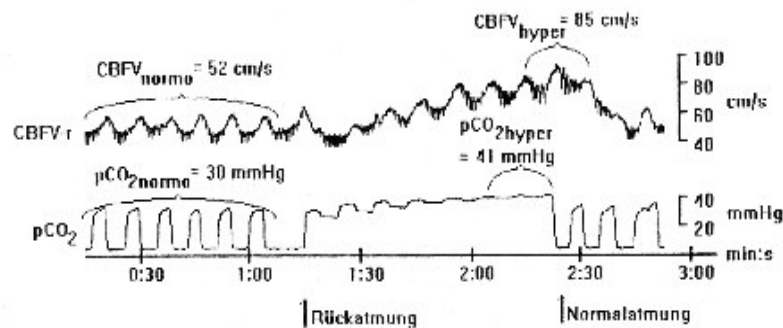


Abb.4: Zunehmender Anstieg der pCO<sub>2</sub>-Kurve während 1-minütiger Rückatmungsperiode mit verzögertem Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) der rechten MCA bei Normalprobanden.

### 3.3. Auswertung

Zur Berechnung der baseline-Werte werden mittels geeigneter Software die Mittelwerte aus den Maxima der Kurven errechnet, die anfangs während Normokapnie aufgezeichnet wurden ( $CBFV_{normo}$  und  $pCO_2_{normo}$ ). Die Werte der letzten Minute vor Beginn der Rückatmung werden verwendet. Zur Bestimmung des  $CO_2$ -Druckes am Ende der Rückatmungsphase wird der Mittelwert aus den drei letzten und höchsten  $CO_2$ -Maxima vor Diskonnektion der Atembeutel bestimmt ( $pCO_2_{max}$ ). Zur Kompensation der respiratorisch bedingten  $CBFV$ -Pulsationen wird auch bei der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit das Maximum ( $CBFV_{max}$ ) durch Mittelwertbildung aus den zwei bis drei höchsten Maxima bestimmt. Diese können auch noch nach Beendigung der Rückatmungsphase auftreten, werden aber nur bis höchstens 30 Sekunden nach Ende der Rückatmung verwendet. Die Kurve des mittleren arteriellen Blutdruckes ( $ABP_{mean}$ ) wird auf einen starken Anstieg während der  $CO_2$ -Belastung untersucht, da bei einem solchen Anstieg der Einfluß des Blutdruckanstieges auf den Anstieg der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit ( $CBFV$ ) nicht mehr sicher auszuschließen ist und somit die Messung nur noch fraglich verwertbar ist.

Die Vasomotorenreaktivität (VMR) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Formel 3: } VMR = 100 \cdot \frac{CBFV_{max} - CBFV_{normo}}{CBFV_{normo} \cdot \Delta CO_2} \cdot \left[ \frac{\%}{mmHg} \right]$$

#### **4.) Neuropsychologische Testung**

Neuropsychologische Defizite sind konstituierende Symptome einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE); dies sehr wahrscheinlich in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium und dem Ausmaß der zugrundeliegenden vaskulär bedingten Hirnveränderungen. Bei der SAE sollen insbesondere folgende neuropsychologische Funktionen beeinträchtigt sein (Cummings, 1990; Bornstein und Brown, 1991; Lang, 1994):

- Gedächtnis,
- Kognitives Tempo,
- Kognitive Umstellfähigkeit,
- Konzentration/Aufmerksamkeit,
- Intelligenz,
- Visuell/konstruktive Funktionen.

Zur Erfassung dieser Funktionen wurden anhand mehrerer Leistungstestkompendien (Wolfram et al., 1989; v. Cramon et al., 1993; Lezak, 1995) neuropsychologische Testmethoden ausgesucht nach den Kriterien:

- a) relativ geringe zeitliche Beanspruchung der Patienten,
- b) möglichst hohe Erfüllung der Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität, Validität),
- c) Vorhandensein eindeutiger und für ältere Menschen gut verständlicher Testinstruktionen,
- d) Vorhandensein von Altersnormen für über 60-jährige,
- e) hoher und möglichst internationaler Verbreitungsgrad der Testmethoden.

Für unsere neuropsychologische Testbatterie wurden deshalb folgende Tests ausgewählt:

##### Aufmerksamkeits- und Belastungstest d2 nach Brickenkamp (1994)

Der d2-Test ist ein sogenannter „Durchstreichtest“.

Der Patient hat auf einem DIN A4-Blatt mit 14 Zeilen zu je 47 Buchstaben (d und p) mit verschiedener Anzahl von Strichen alle „d“ durchzustreichen, die mit zwei Strichen versehen sind. Die Zeitvorgabe beträgt pro Zeile 20 Sekunden.

Die Auswertung erfolgt mittels Schablone nach Fehlerzahl und nach der Anzahl der bearbeiteten Zeichen. Für diesen Test werden etwa 7-8 Minuten benötigt. Er erfasst die Aufmerksamkeit und Konzentration bei Wahrnehmungsaufgaben über einen kurzen Zeitraum. Es wurden damit Konzentration und kognitives Tempo geprüft.

#### Trail-Making-Test (TMT) (Reitan 1956, Lezak 1995)

Der Patient hat die Aufgabe, auf einem DIN A4-Blatt in Form A 25 Ziffern in der richtigen Reihenfolge möglichst schnell miteinander zu verbinden. In der Form B soll er 25 zufällig angeordnete Buchstaben und Zahlen abwechselnd so schnell wie möglich fortlaufend verbinden (1-A-2-B...). Die Auswertung erfolgt nach der benötigten Zeit. Form A prüft das kognitive Tempo bei einfachen Anforderungen und die Fähigkeit zur schnellen Übersicht über ein ungeordnetes Wahrnehmungsfeld. Form B prüft das kognitive Tempo bei erschwerten perzeptiv-mnestischen Anforderungen und ebenfalls die Fähigkeit zur schnellen Übersicht über ein unstrukturiertes Wahrnehmungsfeld. Für die Durchführung beider Formen werden ungefähr 6 Minuten benötigt.

#### Farbe-Wort-Interferenzttest (FWI) nach Stroop (1935), Kurzform nach Wolfram u.a. (1989)

Dem Patienten wird ein DIN A4-Blatt vorgelegt, auf dem in 10 Reihen je 10 Farbwörter gedruckt sind, wobei Druckfarbe und Wortbedeutung nicht übereinstimmen. Im ersten Teil sollen die geschriebenen Wörter lediglich vorgelesen werden.

Im zweiten Teil soll der Patient die Druckfarben benennen. Wir verwendeten die Kurzform, ließen also jeweils nur 5 Zeilen vorlesen. Die Auswertung erfolgte nach der benötigten Zeit, Lesefehler werden als 1/50 der gesamten Zeit dazu gezählt. Insgesamt werden für die Kurzform des FWI etwa 5 Minuten benötigt. Der Test prüft die kognitive Umstellfähigkeit und die Interferenzneigung, d.h. die Neigung, die schwächere Reaktion (Benennen der Druckfarben) durch die dominante Reaktion (Lesen der Farbnamen) unterdrücken bzw. stören zu lassen.

#### Leistungs-Prüf-System (LPS) 50+ Untertest 3 nach Sturm u.a. (1993)

Bei diesem Test wird dem Patienten ein DIN A4-Blatt vorgelegt, auf dem in 40 Zeilen jeweils 8 Zeichen nebeneinander gedruckt sind. Die 8 Zeichen jeder Zeile sind durch ein logisches Prinzip miteinander verbunden. Der Patient soll erkennen, welches Zeichen

jeweils die Gesetzmäßigkeit der übrigen durchbricht und dieses Zeichen durchstreichen. Er hat dazu 5 Minuten Zeit. Der Test prüft die Intelligenz anhand des logischen Denkens in Struktursymbolen („flüssige Intelligenz“).

#### Mosaik-Test (MT) nach Wechsler (Tewes 1991)

Der MT ist ein Untertest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE). Dem Patienten werden maximal nacheinander neun Karten mit Mustern gezeigt, die sich aus roten und weißen Dreiecken zusammensetzen. Er hat die Aufgabe, die Muster aus rot-weißen Würfeln nachzulegen. Die Auswertung erfolgt nach der Zeit, die für die richtige Nachbildung der Muster nötig ist. Für diesen Test benötigt man etwa 5 Minuten. Er prüft vorwiegend das anschaulich-analytische und synthetische Denken und die visuell/konstruktiven Funktionen.

#### Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) (Smith 1991, Lezak 1995)

Dem Patienten werden Kombinationen der Ziffern 0 bis 9 mit bestimmten einfachen Symbolen vorgegeben. Nach einer Übungsphase soll er 90 Sekunden lang unter den Symbolen die zugehörige Zahl schreiben. Die Auswertung erfolgt nach Richtigkeit und Anzahl der bearbeiteten Zeichen. Der Test prüft u.a. die assoziative Beweglichkeit und das kognitive Tempo.

#### Labyrinth-Test (Oswald und Fleischmann 1995)

Der Patient hat hier die Aufgabe vom Zentrum eines Labyrinthes ausgehend einen Weg zum Ausgang möglichst schnell und ohne Umwege zu finden und einzuzeichnen. Der Labyrinth-Test findet Anwendung als Form A (Oswald und Roth 1995) als einfacher Test. In der Auswertung gehen in der vorliegenden Arbeit nur die benötigten Zeiten ein. Der Labyrinth-Test mißt in erster Linie das kognitive Tempo und das planende Denken. Die Zeitdauer beträgt etwa 3 Minuten.

#### Wechsler-Gedächtnis-Test (WGT) (Wechsler 1987)

Im Kern besteht dieser Test aus fünf kurzen Gedächtnisaufgaben, von denen zwei (Geschichtennacherzählen, verbales-assoziatives Gedächtnis) zur Bestimmung der verbal/sprachlichen Kurzzeitgedächtnisleistungen und drei (figurales, visuell/assoziatives und visuelles Gedächtnis) zur Erfassung der visuell/räumlichen Kurzzeitgedächtnisleistungen dienen. Eine nochmalige Bearbeitung von vier der fünf

Untertests nach ca. 30 Minuten ermöglicht Aussagen über das Langzeitgedächtnis. Der Test beansprucht etwa 25 Minuten. Die beiden verbal/sprachlichen Untertests wurden von Wolfram (persönliche Mitteilung) vom Englischen ins Deutsche übersetzt. Die geplante offizielle deutsche Version dieses Gedächtnistests (Härting im Druck) stand zum Zeitraum der Datenerhebung noch nicht zur Verfügung.

Diese Tests wurden zur Vermeidung von Plazierungseffekten allen Patienten in gleicher Reihenfolge dargeboten. Die Instruktionen wurden vom Versuchsleiter bei Bedarf mehrmals wiederholt, bis der Patient die Aufgabenstellung verstanden hatte. Kurze Pausen zwischen der Durchführung einzelner Aufgaben waren gestattet, um Ermüdungseffekte zu vermeiden.

Bei allen konstruktiven Aufgaben wurde darauf hingewiesen, daß die zeichnerische Qualität nicht bewertet würde.

#### Prämorbides Leistungsniveau (PLN)

Die für eine Leistungsabbaudiagnostik unbedingt notwendigen Informationen über das prämorbid Leistungsniveau wurden über die Schätzung des prämorbidem Leistungsniveaus anhand schulisch/beruflicher Entwicklungsdaten (Wolfram und Wiczorek 1990) eingeholt. Grundlage dieser Methode ist eine Befragung des Patienten über Schulbildung (Schulart, Abschlußnote, Mathematiknote) und Berufsausbildung (Art des Abschlusses, Note, Qualifizierungen). Nachdem der Intelligenzquotient (IQ) = Rohwert des Patienten ermittelt wurde, konnte nach den vom Autor angegebenen Tabellen der entsprechende C-Wert bestimmt werden. Der C-Wert ist der konkrete Testwert einer Person aus einer normalverteilten Grundgesamtheit mit den Eigenschaften  $m=5$ ;  $s=2$ .

Wolfram und Wiczorek (1990) berichteten von Korrelationen  $r = 0.74$  bis  $r = 0.77$  zwischen diesem Wert (prämorbidem Leistungsniveau) und dem aktuellen Leistungsniveau bei Gesunden.

Bei einigen Tests, bei denen in den zugehörigen Testhandbüchern keine Altersnormen für über 60-jährige veröffentlicht waren, wurden von Wolfram (persönliche Mitteilung) die von ihm ermittelten Normwerte für diese Altersgruppen zur Verfügung gestellt.

Zur Festlegung des Schweregrades der erworbenen Hirnleistungsminderung erfolgte die Berechnung der Differenz der C-Werte zwischen prämorbidem Leistungsniveau (PLN) und aktuellem, ermitteltem Leistungsniveau (ALN) für die jeweils einzelnen kognitiven Basisfunktionen (Gedächtnis, kognitives Tempo, Intelligenz, kognitive Umstellfähigkeit, Konzentration und visuell/konstruktive Funktion) bzw. für das durchschnittliche



Leistungsniveau. Ist die Differenz ermittelt, kann anhand von Tabellen, in denen das Alter berücksichtigt wird, für jede einzelne kognitive Basisfunktion der Abbauschweregrad bestimmt werden.

Die Methodik hierfür wurde von Wolfram (persönliche Mitteilung) erarbeitet.

Die Zuordnung der verschiedenen Testvariablen zu den einzelnen Leistungsbereichen ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tab.5: Zuordnung der verschiedenen Testvariablen zu den einzelnen Leistungsbereichen.

<b>Leistungsbereich</b>	<b>Testvariable</b>
Gedächtnis	Wechsler - Gedächtnis - Test
Kognitives Tempo	Test d2 - Gesamtzeichen FWI - Lesezeit FWI - kritische Zeit Labyrinth - Test Form A SDMT TMT - Form A TMT - Form B
Intelligenz	LPS - Untertest 3 MT
Kognitive Umstellfähigkeit	FWI - kritische Zeit
Konzentration	d2 - F % d2 - GZ - F
visuell/konstruktive Funktionen	MT

Die Differenzen zwischen aktuellem und prämorbidem Leistungsniveau wurden anhand des psychometrischen Vorgehens nach Wolfram (persönliche Mitteilung) unterschiedlichen Klassen von Leistungsabbauschweregraden zugeordnet. Dabei wurde als

Bezugssystem die Abweichung der aktuellen (ALN) von den prämorbidem Leistungswerten (PLN) in Streuungseinheiten verwendet. Die Abweichungen des aktuellen Leistungswertes über den Zufallsbereich hinaus

- bis 1 Streuungsbereich vom PLN entsprach das einem leichten Abbauschweregrad,
- bis 2 Streuungsbereiche vom PLN entsprach das einem mittelschweren Leistungsabbau,
- bis 3 Streuungsbereiche einem schweren Leistungsabbau und
- bis 4 Streuungsbereiche einem sehr schweren Leistungsabbau.

Dies ist nur als grobes Raster und nur für ein durchschnittliches prämorbidem Leistungsniveau gültig. Bei anderen PLN-Werten mußten wegen des Problems des unterschiedlichen Skalenumfanges der individuell erreichbaren PLN-ALN-Differenzen und der Unproportionalität gleich großer Skalenbereiche Korrekturwerte einbezogen werden. Dementsprechend erfolgte die Einteilung des Leistungsabbaus in 7 Schweregradklassen:

0,5-1,0  $\triangleq$  leichte erworbene Hirnleistungsminderung,

1,0-1,5  $\triangleq$  leichte bis mittelschwere erworbene Hirnleistungsminderung,

1,5-2,0  $\triangleq$  mittelschwere erworbene Hirnleistungsminderung,

2,0-2,5  $\triangleq$  mittelschwere bis schwere erworbene Hirnleistungsminderung,

2,5-3,0  $\triangleq$  schwere erworbene Hirnleistungsminderung,

3,0-3,5  $\triangleq$  schwere bis sehr schwere erworbene Hirnleistungsminderung,

3,5-4,0  $\triangleq$  sehr schwere erworbene Hirnleistungsminderung.

## **5.) MRT-Untersuchung**

Läsionen der weißen Hirnsubstanz sind seit Beginn der Schnittbilddiagnostik ein bekanntes und kontrovers diskutiertes Problem (Award et al., 1986). Die Leukoaraiose in der Computertomographie (CT) wurde als Prädiktor für die Lebenserwartung (Inzitari et al., 1997), aber auch als diagnostisch unerhebliche, altersassoziierte normale Beobachtung ohne eigene pathologische Bedeutung beurteilt (Zimmermann et al., 1986). Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) wurde die Differenzierung der Leukoaraiose möglich (Fazekas et al., 1998).

Die unterschiedliche Sensitivität für die Läsionen der weißen Hirnsubstanz in der Bildgebung mit CT und speziellen MR-Sequenzen, einschließlich T2-gewichteter FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)–Sequenzen, ist erheblich für die Detektion der Befunde, die sich bei diskreter Ausprägung im CT dem Nachweis entziehen können (Lechner et al., 1988). Die Feldstärke der MRT-Geräte ist positiv korreliert mit der Identifikation von Läsionen der weißen Hirnsubstanz (Ott et al., 1997).

Alle unserer Patienten erhielten ein MRT-Bild mit einer für Läsionen der weißen Hirnsubstanz sensitiven MR-FLAIR-Sequenz (1,5 T Philips Gyroscan ACS II).

Ausschlußkriterien für die MRT-Untersuchung waren:

- Herzschrittmacher,
- Dislozierte ferromagnetische Fremdkörper,
- Infusionspumpen,
- Manche Shuntsysteme der Hirnventrikel,
- Cochleaprothesen,
- Neurostimulatoren,
- Implantierte Defibrillatoren.

Zuerst erfolgte eine visuelle Gradeinteilung der Demyelinisierungsherde (Grad 0-9) der MRTs anhand der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study) (Duanping et al., 1996) durch einen erfahrenen Radiologen nach folgenden Kriterien:

- Grad 0: keine Signalabnormitäten der weißen Substanz,
- Grad 1: Nichtkontinuierlicher periventrikulärer Rand oder minimale Pünktchen der subkortikalen weißen Substanz,
- Grad 2: dünner kontinuierlicher periventrikulärer Rand oder einige Flecken der subkortikalen weißen Substanz,
- Grad 3: breiter kontinuierlicher periventrikulärer Rand mit verstreuten Flecken der subkortikalen weißen Substanzläsionen,
- Grad 4: dicker, zottiger periventrikulärer Rand und leichte subkortikale weiße Substanzläsionen, es können minimale periventrikuläre Läsionen auftreten,
- Grad 5: leichter periventrikulärer Zusammenfluß der Läsionen in Umgebung der Frontal- und Occipitalhörner,
- Grad 6: mäßiger periventrikulärer Zusammenfluß der Läsionen in Umgebung der Frontal- und Occipitalhörner,
- Grad 7: periventrikulärer Zusammenfluß der Läsionen mit mäßiger Einbeziehung des Zentrum semiovale,
- Grad 8: periventrikulärer Zusammenfluß der Läsionen, den größten Teil des Zentrum semiovale einnehmend,
- Grad 9: die gesamte weiße Substanz einnehmend.

Nach zwei Monaten wurde nochmals eine visuelle Gradeinteilung durch den selben Radiologen durchgeführt. Es wurde untersucht, wie stark die Abweichungen der visuellen Gradeinteilungen sind.

Der Radiologe war geblindet gegenüber den anderen Untersuchungsdaten.

Die Läsionen der weißen Substanz wurden in Einzelschichtauswertung von einer dafür qualifizierten Person für das gesamte Marklager erfaßt. Das Gesamtvolumen der Demyelinisierungsherde konnte mit Hilfe einer speziellen Software (Quick-Reference Guide, Gyroview-HR, Release 2.1, High Resolution imaging workstation, Philips Medical Systems) berechnet werden.

Zusätzlich wurde untersucht, ob eine Beteiligung des Hirnstammes vorlag.

## **6.) Patientenselektion**

Nach Zustimmung der Ethikkommission erfolgte die Patientenselektion fortlaufend über MRT und cCT-Befunde neurologischer Patienten, die in der Röntgenbesprechung demonstriert wurden. Als potentielle „SAE-Patienten“ wurden solche Patienten selektiert, die im cCT oder MRT Hinweise auf eine Schädigung der weißen Substanz hatten (Leukoaraiosis), entweder im Marklager oder periventrikulär.

Ausschlußkriterien waren:

- Enzephalitis,
- Multiple Sklerose,
- Bestrahlung,
- Malignome,
- andere vermutete Ursachen einer Leukoaraiosis oder Leukencephalopathie sowie
- Beeinträchtigungen der Hör- und Sehfähigkeit.

Die Studie fand an 20 Patienten im Alter von 61-90 Jahren (Mittelwert:  $73,2 \pm 7,53$  SD) statt. Bei 3 Patientinnen konnte kein Knochenfenster gefunden werden, so daß keine transkraniale Dopplersonographie möglich war bei der Kipptischuntersuchung und bei dem Doppler-CO<sub>2</sub>-Test.

17 Patienten erhielten eine MRT-Untersuchung (5 Frauen, 12 Männer). Alle 20 Patienten wurden neuropsychologisch untersucht.

Die gesamte Untersuchung (MRT, transkraniale Dopplersonographie auf dem Kipptisch, Doppler-CO<sub>2</sub>-Test, Neuropsychologische Untersuchung) dauerte pro Patient 2 Tage und 400 Minuten reine Untersuchungszeit. Insgesamt ergab sich für alle Patienten eine reine Untersuchungszeit von 8000 Minuten ( $\triangleq 133$  Stunden).

Die Kontrollgruppe für den Doppler-CO<sub>2</sub>-Test umfaßte 18 Probanden im Alter von 33-85 Jahren (Mittelwert:  $54,61 \pm 12,41$  SD).

Als Kontrollgruppe für den Doppler-CO<sub>2</sub>-Test wurden Patienten eingeschlossen, die keine cerebrovaskuläre Erkrankung und unauffällige cCT/MRT-Befunde hatten und bei denen folgende Gründe für die Durchführung eines MRT vorliegen konnten:

- Kopfschmerzen,
- Schwindel,
- epileptische Anfälle,
- gutartige Hirntumoren.

5 dieser Probanden hatten Kopfschmerzen, 2 der Probanden Schwindel, bei den verbleibenden 11 Probanden lagen keine neurologischen Erkrankungen vor.

### **7.) Patientencharakterisierung:**

Bei den SAE-Patienten wurden folgende Risikofaktoren als vorhanden/nicht vorhanden kategorisiert:

- Diabetes mellitus,
- Hypertonie,
- Hypercholesterinämie,
- Alkoholabusus,
- Nikotinabusus,
- Adipositas.

Als Diabetiker wurden alle Patienten eingestuft, bei denen ein klinisch manifester Diabetes mellitus mit einem Nüchtern-Blutzuckerwert  $\geq 6,7$  mmol/l vorlag und die entweder diätetisch, mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin behandelt wurden.

Die Patienten wurden als Hypertoniker klassifiziert, wenn eine dauernde Erhöhung des Blutdruckes auf Werte von systolisch  $\geq 140$  mmHg und diastolisch  $\geq 90$  mmHg vorlagen, bzw. wenn die Patienten bereits mit einem Antihypertonicum eingestellt waren.

Eine Hypercholesterinämie wurde angenommen, wenn die Konzentration von Cholesterin im Serum  $\geq 6,5$  mmol/l betrug.

Von einem Alkoholabusus wurde ausgegangen, wenn der Patient regelmäßig und in größeren Mengen Alkohol zu sich nahm, von einem Nikotinabusus, wenn regelmäßig Zigaretten konsumiert wurden.

Eine Adipositas lag vor, bei einem Body mass index (BMI) von  $>25$  kg/m<sup>2</sup>.

## **8.) Statistische Analyse**

Mit Hilfe des Statistikprogramms SAS (Statistical Analysis System) wurden die Daten der Studie statistisch untersucht. Folgende Tests kamen zur Anwendung: Mann-Whitney-U-Test für unpaarige, unverbundene Stichproben und der Wilcoxon Test für paarige, abhängige Stichproben. Letzterer wurde zur Analyse des CO<sub>2</sub>-Testes benutzt.

Signifikanz wurde angenommen bei einem errechneten p-Wert  $<0,05$  nach Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche.

## IV. Ergebnisse

### 1.) Risikofaktoren

In unserer SAE-Studie wurden 20 Patienten im Alter von 61-90 Jahren (Mittelwert:  $73,2 \pm 7,53$  SD) untersucht. Es fand sich bei 10 Patienten (50%) ein Diabetes mellitus, 19 Patienten (95%) hatten einen Hypertonus. Eine Hypercholesterinämie konnte bei 7 Patienten (35%) nachgewiesen werden. Bei 8 Patienten (40%) war ein Alkoholabusus, bei 4 Patienten (20%) ein Nikotinabusus vorhanden. Eine Adipositas konnte bei 4 Patienten (20%) festgestellt werden. Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Risikofaktoren.

Tab.6: Risikofaktoren mit Anzahl der betroffenen Patienten.

Risikofaktoren	Anzahl der betroffenen Patienten	Prozent (%)
Diabetes mellitus	10	50
Hypertonie	19	95
Hypercholesterinämie	7	35
Alkoholabusus	8	40
Nikotinabusus	4	20
Adipositas	4	20

Eine ausführliche Auflistung der jeweiligen Risikofaktoren eines jeden Patienten sowie Alter und Geschlecht sind der Tabelle I im Anhang zu entnehmen.



## 2.) Kipptischuntersuchung

Die einzelnen Werte der Kipptischuntersuchung sind Tabelle III im Anhang zu entnehmen.

### 2.1. Konventionelle Analyse:

Um systemische Kreislaufregulationsstörungen zu erfassen, ist eine genaue Analyse von Blutdruck und Herzrate nötig. Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die verschiedenen normalen und pathologischen Formen der Kreislaufregulation nach Hinsteilen.

Tab.7: Klassifikation der verschiedenen normalen und pathologischen Formen der Kreislaufregulation nach Hinsteilen (Diehl und Berlit, 1996).

Reaktion	Blutdruck	Herzrate
• Normal	systolisch ↔ diastolisch ↑	↑
• Hyperadrenerg	systolisch ↓ diastolisch ↑	↑↑
• Hypoadrenerg (Vagus intakt)	systolisch ↓(↓↓) diastolisch ↓	↑↑
• hypoadrenerg (mit kardialer Denervierung)	systolisch ↓(↓↓) diastolisch ↓	↔
• neurokardiogen (vasovagal)	systolisch ↓↓ diastolisch ↓↓	↓(↓↓)

Entsprechend dieser Klassifikation, ergab sich bei einem Patienten eine leichte hypoadrenerge Kreislaufreaktion. Bei den übrigen SAE-Patienten lagen normale Formen der Kreislaufregulation vor. Bei einem Patienten mußte die Untersuchung abgebrochen werden, da er eine vasovagale Synkope erlitt.

## 1.2. TCD-Analyse:

Anhand der TCD-Befunde ist es möglich, die neuro-kardiovaskuläre Diagnose durch folgende Zusätze zu ergänzen:

- „mit suffizienter cerebrovaskulärer Kompensation“ bzw.
- „mit insuffizienter cerebrovaskulärer Kompensation“.

Wenn die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) um weniger als 28% während der orthostatischen Hypotension fällt, liegt eine suffiziente cerebrovaskuläre Kompensation vor, liegt eine größere Reduktion der CBFV vor, handelt es sich um eine insuffiziente cerebrovaskuläre Kompensation (Diehl und Berlit, 1996).

In unserer SAE-Studie fand sich 1 Patient mit einer insuffizienten cerebrovaskulären Kompensation. Die Differenz der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit ( $\Delta$ CBFV) zwischen stehend zu liegend betrug bei diesem Patient 54,2%. Dieser Wert liegt deutlich über den erwähnten 28%, also liegt eine insuffiziente cerebrovaskuläre Kompensation vor. 2 Patienten hatten eine grenzwertige suffiziente Kompensation. Die cerebrovaskuläre Kompensation lag hier bei 22,1% bzw. bei 22,6%. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle III im Anhang hervorgehoben.

Außerdem läßt sich eine Autoregulationsstörung ermitteln. Die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) und der mittlere Blutdruck ( $ABP_{mean}$ ) sind für jeden Patienten bekannt. Bildet man nun das Verhältnis von dem prozentualen Abfall in der CBFV zu dem prozentualen Abfall im ABP, erhält man den Autoregulationsstörungs-Quotienten:

$$\text{Autoregul.-Quotient: } \frac{\Delta CBFV}{\Delta ABP_{mean}}$$

Von einer Autoregulationsstörung kann ausgegangen werden, wenn der Quotient  $>1,40$  ist (Diehl und Berlit, 1996). In unserer Studie wurde bei 7 Patienten (46,7%) eine Autoregulationsstörung nachgewiesen. Diese Werte sind in Tabelle III im Anhang dick hervorgehoben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der konventionellen Analyse der Kiptischuntersuchung 10% pathologisch waren: 1 Patient erlitt eine vasovagale Synkope,

einer eine leichte hypoadrenerge Kreislaufreaktion, bei 7 Patienten lag eine Autoregulationsstörung vor.

### 3.) Doppler-CO<sub>2</sub>-Test

Der Doppler-CO<sub>2</sub>-Test ergab eine Vasomotorenreaktivität (VMR) der SAE-Patienten (n=17) auf der linken Seite von m=23,8 %/kPa; s=13,79 (bzw. m=3,18 %/mmHg; s=1,83) und eine Vasomotorenreaktivität (VMR) auf der rechten Seite von m=25,1 %/kPa; s=15,73 (bzw. m=3,3 %/mmHg; s=2,08).

Bei den Probanden (n=17) lag die Vasomotorenreaktivität auf der linken Seite bei 32,1 %/kPa, s=15,3 (bzw. m=4,28 %/mmHg; s=2,04) und die Vasomotorenreaktivität auf der rechten Seite bei 33,2 %/kPa; s=16,6 (bzw. 4,43 %/mmHg, s=2,21). Eine Übersicht gibt Tabelle 8.

Der Umrechnungsfaktor von %/kPa in %/mmHg beträgt 7,5.

Tab.8: Vasomotorenreaktivität (VMR) der Probanden und der SAE-Patienten.

	Patienten Mittelwert(m)±Standardabw.(s)	Probanden Mittelwert(m)±Standardabw.(s)	p
n	17	17	
Alter	73,2±7,5	54,6±12,4	
VMR links	23,8±13,8	32,1±15,3	0,047
VMR rechts	25,1±15,7	33,2±16,6	0,031

Die Vasomotorenreaktivität der linken Seite bzw. der rechten Seite ist bei den Patienten gegenüber den gesunden Probanden eingeschränkt (p=0,047; p=0,031). Die Abbildungen 5 und 6 zeigen eine graphische Darstellung.

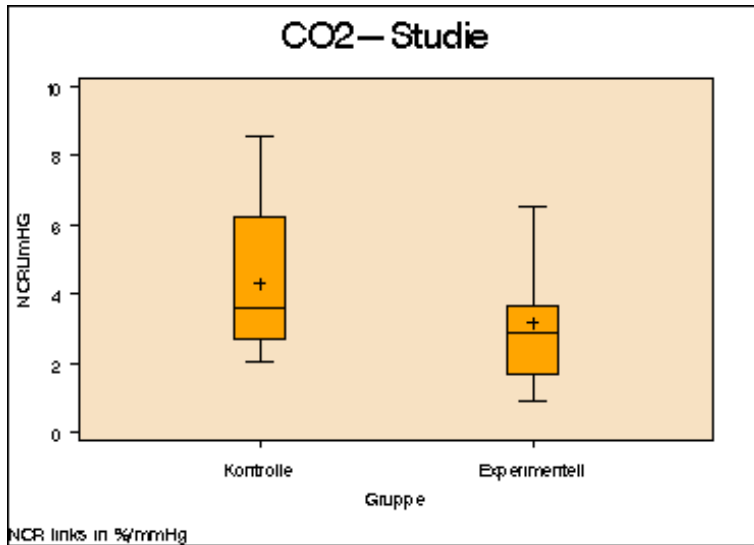


Abb.5: Eingeschränkte Vasomotorenreaktivität der linken Seite bei Patienten und Probanden.

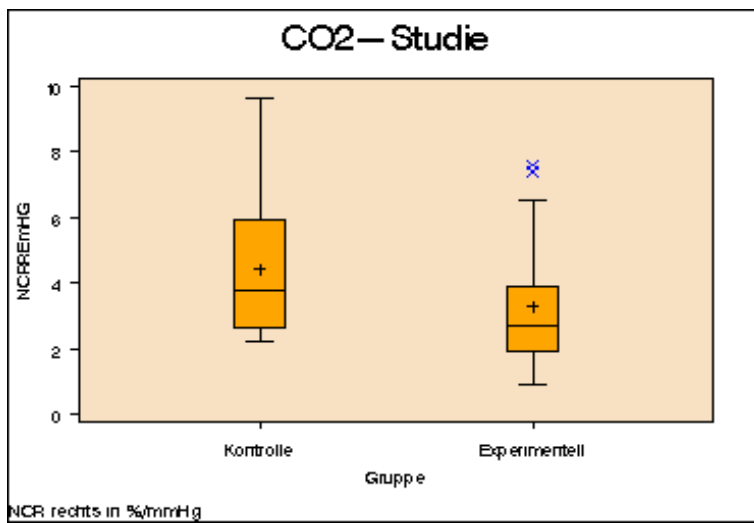


Abb.6: Eingeschränkte Vasomotorenreaktivität der rechten Seite bei Patienten und Probanden.

Die in unserer Klinik durch Terborg et al. ermittelten Normwerte der Vasomotorenreaktivität lagen zwischen 22-30 %/kPa.

An diesen Normwerten orientierend bedeutet das für die SAE-Patienten, daß 9 Patienten (53%) eine eingeschränkte VMR auf der linken Seite haben und 10 Patienten (59%) eine eingeschränkte VMR auf der rechten Seite.

In der Kontrollgruppe liegt bei 5 Probanden (29%) eine eingeschränkte VMR auf der linken Seite vor und bei 5 Probanden (29%) eine eingeschränkte VMR auf der rechten Seite. Die entsprechenden Werte sind dick hervorgehoben in Tabelle I und II im Anhang.

Diehl et al. haben aufgrund von Untersuchungen an Probanden eigene diagnostische Kriterien aufgestellt. Er unterscheidet 3 Stufen einer gestörten VMR:

1. relative VMR-Minderung: Seitendifferenz  $>2,90$  %/mmHg und VMR  $>2,15$  %/mmHg,
2. eingeschränkte VMR: VMR  $<2,15$  %/mmHg,
3. erschöpfte VMR: VMR  $<1,00$  %/mmHg.

Aufgrund dieser Schweregradeinstufung haben 3 Patienten (18%) unserer Studie eine eingeschränkte VMR beidseitig, 2 Patienten (12%) eine eingeschränkte VMR rechts, 1 Patient eine eingeschränkte VMR links sowie eine erschöpfte VMR rechts und 1 Patient eine erschöpfte VMR links sowie eingeschränkte VMR rechts.

Bei den Probanden dagegen fand sich nur bei 1 Person eine eingeschränkte VMR links und bei 1 Person eine relative VMR-Minderung (Seitendifferenz = 3,35).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Patienten mit Leukoaraiosis eine erhöhte Einschränkung der Vasomotorenreserve gegenüber gesunden Personen haben.

#### 4.) Neuropsychologische Testung

Alle erhobenen Daten der untersuchten Patienten (6 Frauen/14 Männer), bei denen eine neuropsychologische Testung in den Bereichen Intelligenz, kognitive Umstellungsfähigkeit, kognitives Tempo, Konzentration, visuell/konstruktive Funktion und Gedächtnis durchgeführt wurde, zeigt Tabelle IV im Anhang.

Die erste Spalte der Tabelle zeigt jeweils den aktuellen Testwert, die zweite Spalte den Abbauschweregrad unter Berücksichtigung des prämorbidem Leistungsniveaus. Aus diesen Werten läßt sich der Gesamtabbauschweregrad jedes einzelnen Patienten berechnen.

Folgende Abbauschweregrade konnten ermittelt werden und entsprechend den 7 Schweregradklassen (siehe Methodikteil) zugeordnet werden:

Bei 5 Patienten (25%) war kein Abbauschweregrad festzustellen, bei 5 Patienten (25%) war ein leichter Abbauschweregrad vorhanden. 4 Patienten (20%) hatten einen leicht bis mittelschweren Abbauschweregrad. Ein mittelschwerer Abbauschweregrad lag bei 3 Patienten (15%) vor. Bei einem Patienten (5%) wurde ein mittel bis schwerer Abbaugrad festgestellt. Außerdem wurde ein schwer und ein schwer bis sehr schwerer Abbaugrad bei einem Patienten (5%) ermittelt. Ein sehr schwerer Abbaugrad wurde bei keinem Patienten (0%) gefunden (siehe Tabelle 9).

Der Gesamtabbauschweregrad aller Patienten betrug  $m=1,17$ ;  $s=0,91$ . Dies entspricht einem leicht bis mittelschweren Abbaugrad aller SAE-Patienten.

Tab.9: Schweregradklassen, entsprechender Abbaugrad und Anzahl der jeweils betroffenen Patienten.

Schweregradklassen	Abbaugrad	Anz. der betroffenen Patienten	Prozent (%)
0	kein	5	25
0,5-1,0	leicht	5	25
1,0-1,5	leicht-mittel	4	20
1,5-2,0	mittel	3	15
2,0-2,5	mittel-schwer	1	5
2,5-3,0	schwer	1	5
3,0-3,5	schwer-sehr schwer	1	5
3,5-4,0	sehr schwer	0	0

Betrachtet man die einzelnen Teilbereiche der neuropsychologischen Testung genauer, so läßt sich feststellen, daß der größte Abbauschweregrad in dem Teilbereich Umstellfähigkeit zu finden ist, gefolgt von den Abbauschweregraden in den Teilbereichen Gedächtnis, kognitives Tempo, visuell/konstruktive Funktionen, Konzentration und Intelligenz (siehe Tabelle 10).

Tab.10: Rangfolge der Abbauschweregrade der einzelnen Teilbereiche mit Mittelwert (m) und Standardabweichung (s).

Rangfolge der Abbauschweregrade Der einzelnen Teilbereiche:	Mittelwert (m)	Standardabweichung (s)
Umstellfähigkeit	2,18	1,79
Gedächtnis	1,25	1,31
Kognitives Tempo	1,20	1,25
Visuell/konstruktive Funktion	0,73	1,15
Konzentration	0,68	0,98
Intelligenz	0,53	0,83

Zusammenfassend finden sich bei den Patienten mit Leukoaraiosis häufig kognitive Defizite. Besonders sensibel erscheint die Umstellfähigkeit zu sein.

### **5.) MRT-Untersuchung**

Das Gesamtvolumen der Demyelinisierungsherde im Gehirn aller Patienten beträgt  $m=105,8 \pm 46,0$ . Der Referenzwert (visuell gesundes Hirngewebe) beträgt  $m=571,5 \pm 104,8$ .

Eine Hirnstammeteiligung lag bei 8 Patienten vor.

Die einzelnen Werte sind in Tabelle V dargestellt.

Die visuelle Gradeinteilung der einzelnen MRT-Bilder anhand der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study) durch einen erfahrenen Radiologen ergab folgendes Ergebnis (siehe Tabelle 11):

Bei der ersten Beurteilung wurde Grad 0 und Grad 1 bei keinem Patienten gefunden, Grad 2 betraf 1 Patienten (6%), Grad 3 betraf 3 Patienten (18%), Grad 4 wurde bei 1 Patienten (6%) festgestellt, Grad 5 bei ebenfalls 1 Patienten (6%), Grad 6 hatten 7 Patienten (41%) vorzuweisen, Grad 7 lag bei 2 Patienten (12%) und Grad 8 bei 2 Patienten (12%) vor, Grad 9 wurde keinem Patienten zugewiesen.

Bei der zweiten Beurteilung, 2 Monate später, fand sich Grad 0 und Grad 1 ebenfalls bei keinem Patienten, Grad 2 und Grad 3 hatten jeweils 1 Patient (6%), Grad 4 lag bei 3 Patienten (18%) vor, bei 2 Patienten (12%) fand sich Grad 5, Grad 6 wurde bei 6 Patienten (35%) festgestellt, Grad 7 bei 3 Patienten (18%), Grad 8 erhielt 1 Patient (6%) und Grad 9 wurde ebenfalls keinem Patienten zugewiesen.

Bei beiden Einteilungen kam die Gradeinteilung 6 (41% und 35%) am häufigsten vor. Grad 6 entspricht einem mäßigen periventriculärem Zusammenfluß der Läsionen in der Umgebung der Frontal- und Occipitalhörner.

Bei dem zweiten Durchgang kam es zu geringen Abweichungen im Vergleich zum ersten Durchgang. Es traten Abweichungen von nur einem Grad auf ( $p=0,001$ ).

Tab.11: Visuelle Gradeinteilung anhand des ARIC-Scores mit entsprechender Anzahl der erkrankten Patienten zum Zeitpunkt 0 und 2 Monate später.

<b>ARIC-Score I: Zeitpunkt 0</b>			<b>ARIC-Score II: 2 Monate später</b>		
visuelle. Gradeint.	Anz. Patienten	%	visuelle Gradeint.	Anz. Patienten	%
0	0	0	0	0	0
1	0	0	1	0	0
2	1	6	2	1	6
3	3	18	3	1	6
4	1	6	4	3	18
5	1	6	5	2	12
6	7	41	6	6	35
7	2	12	7	3	18
8	2	12	8	1	6
9	0	0	9	0	0



## 6.) Vergleichende Auswertung (Statistik)

Folgende Zusammenhänge wurden statistisch untersucht und sind in der Tabelle 12 tabellarisch dargestellt.

Tab.12: Korrelationen zwischen allen untersuchten Parametern.

Korrelation zwischen:		p
Alter	-Neuropsychy. Testung/Abbaugrad:	0,27
Alter	-CO <sub>2</sub> -Test/NCR li./re.:	0,28/0,24
Alter	-MRT/Volumen:	0,71
Alter	-MRT/ARIC-Score 1/2:	0,30/0,31
Alter	-Kipptischunters./A.R.Q.:	0,60
<b><u>Neuropsychy. Testung/Abbaugrad</u></b>	<b><u>-CO<sub>2</sub>-Test/NCR li./re.:</u></b>	<b><u>0,02/0,04</u></b>
Neuropsychy. Testung/Abbaugrad	-MRT/Volumen:	0,25
Neuropsychy. Testung/Abbaugrad	-MRT/ARIC-Score 1/2:	0,93/0,86
Neuropsychy. Testung/Abbaugrad	-Kipptischunters./A.R.Q.:	0,84
CO <sub>2</sub> -Test/NCR li./re.	-MRT/Volumen:	0,64/0,54
CO <sub>2</sub> -Test/NCR li./re.	-MRT/ARIC-Score 1/2:	0,40/0,66; 0,47/0,60
<b><u>CO<sub>2</sub>-Test/NCR li./re.</u></b>	<b><u>-Kipptischunters./A.R.Q.:</u></b>	<b><u>0,03/0,03</u></b>
MRT/Volumen	-Kipptischunters./A.R.Q.:	0,92
<b>MRT/Volumen</b>	<b>-MRT/ARIC-Score 1/2:</b>	<b>0,02/0,005</b>
MRT/ARIC-Score 1/2	-Kipptischunters./A.R.Q.:	0,31/0,23

Die statistische Untersuchung lieferte folgende Ergebnisse:

Zwischen dem Alter und den einzelnen Untersuchungen (Neuropsychologie, Doppler-CO<sub>2</sub>-Test, MRT, Kipptischuntersuchung) fanden sich keine Korrelationen.

Eine enge Korrelation fand sich zwischen der Neuropsychologischen Testung, also dem berechneten Abbaugrad der SAE-Patienten und dem Doppler-CO<sub>2</sub>-Test, der normierten CO<sub>2</sub>-Reaktivität der linken und rechten Seite der SAE-Patienten (p=0,02/p=0,04).

Keine Korrelation fand sich zwischen der Neuropsychologischen Testung und den MRT-Untersuchungen, sowie der Kipptischuntersuchung.

Die Ergebnisse des Doppler-CO<sub>2</sub>-Tests korrelieren mit den Ergebnissen der Kipptischuntersuchung, dem Autoregulationsstörungs-Quotienten (p=0,03/0,03). Sie korrelieren nicht mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung.

Die MRT-Untersuchungen, sowohl das Gesamtvolumen der Läsionen im MRT-Bild, als auch die Schweregradeinteilung anhand des ARIC-Scores, korrelieren nicht mit dem Autoregulationsstörungs-Quotienten der Kipptischuntersuchung.

Zwischen dem Gesamtvolumen der Läsionen im MRT-Bild und der Schweregradeinteilung anhand des ARIC-Scores lag eine zu erwartende Korrelation von  $p=0,02/0,005$  vor.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine enge Korrelation zwischen dem Abbauschweregrad der neuropsychologischen Testung und dem Doppler-CO<sub>2</sub>-Test besteht, sowie eine enge Korrelation zwischen dem Doppler-CO<sub>2</sub>-Test und dem Autoregulationsstörungs-Quotienten der Kipptischuntersuchung.

## V. Diskussion

### 1.) Diskussion: Material/Methoden

#### 1.1. Risikofaktoren

Im Methodikteil wurden die Kriterien für das Vorhandensein von Risikofaktoren beschrieben. Ziel dieser Studie ist es nicht, die Risikofaktoren der SAE-Patienten zu ermitteln, was mit größeren Patientenzahlen schon ausreichend untersucht wurde, sondern es geht darum, die Patienten klinisch besser charakterisieren zu können.

#### 1.2. Transkranielle Dopplersonographie/Kipptischuntersuchung

Der transkranielle Doppler (TCD) ist geeignet, um die cerebrale Autoregulation zu quantifizieren. Der TCD dient der Lokalisation von Stenosen, Vasospasmen, aber auch der Emboli-Detektion und der autoregulatorischen Antwort auf verschiedene Medikamente. Er ist heute eines der wichtigsten nicht-invasiven Geräte, um die cerebrale Zirkulation zu erfassen (Newell et al., 1994; Sliwka et al., 1998).

Ein erheblicher Vorteil des transkraniellen Dopplers ist dessen nicht invasiver Charakter und eine relativ einfache, leicht wiederholbare Durchführbarkeit. Radiologische Methoden sind dagegen mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden oder sind sehr aufwendig in ihrer Durchführung. Deswegen wird heute überwiegend der transkranielle Doppler zur Messung der cerebrovaskulären Reservekapazität eingesetzt (Stoll und Hamann, 2002).

Die transkranielle Dopplersonographie ist aber auch eine Methode mit Grenzen und Einschränkungen. Nur Patienten mit einem suffizienten transtemporalem Knochenfenster können mit dieser Methode untersucht werden. Bei Frauen jenseits des 60. Lebensjahres kann ein ausreichendes Schallfenster temporal fehlen. Die Ausfallrate ist bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern. In unserer Studie war das der Grund dafür, warum viele ältere Frauen aus der Studie wieder ausgeschlossen werden mußten.

Je nach Compliance des Patienten ist die Untersuchungsdauer nicht beliebig erweiterbar. Dies trifft insbesondere für sehr kranke und sehr alte Patienten zu, was ebenfalls zum Ausschluß vieler Patienten führte.

Die Orthostaseuntersuchung auf dem Kipptisch bietet gegenüber einem aktiven Stehtest (Schellong-Test) einige Vorteile. Die Kipptischuntersuchung ermöglicht zum einen eine standardisierte Untersuchungsdurchführung und das Orthostase-Manöver ist unabhängig vom Stehvermögen des Patienten. Zum anderen ist die orthostatische Belastung beim passiven Stehen auf dem Kipptisch stärker, da dem venösen „pooling“ weniger durch Muskelpumpenaktivität entgegengewirkt wird als beim aktiven Stehen. Außerdem besteht durch die Fixierung des Patienten auf dem Kipptisch die Möglichkeit des raschen Hinlegen bei präsynkopalen Symptomen und damit eine erhöhte Sicherheit des Patienten (Diehl und Berlit, 1996).

Ein weiterer Vorteil für das TCD-Monitoring bei der Kipptischuntersuchung gründet sich darauf, daß es nur dann zu subjektiven Beschwerden bei einer orthostatischen Hypotension kommt, wenn sich die periphere Kreislaufdepression auch auf die Hirndurchblutung auswirkt. Die kombinierte Körper- und Hirnkreislaufuntersuchung gestattet es häufig besser, der komplexen Interaktion zwischen den Regelkreisen für die Blutdruckstabilisierung und für die Konstanthaltung des cerebralen Blutflusses gerecht zu werden (Diehl und Berlit, 1996).

Die Kipptischuntersuchung hat aber auch Fehlerquellen. Bei der Kipptischuntersuchung mit TCD-Monitoring ist die häufigste Fehlerquelle das Verrutschen der TCD-Sonden während des Kippmanövers, so daß es zur Beschallung von Gefäßen an einer anderen Position mit unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten kommt.

Diehl et al. haben eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß des CBFV-Abfalls und dem Auftreten von orthostatischen Beschwerden gefunden (Diehl et al., 1991).

Wir konnten in unserer Studie zeigen, daß Patienten mit Leukoaraiosis in einem hohen Maße orthostatische Fehlregulationen sowie Autoregulationsstörungen haben. Bei der konventionellen Auswertung der Kipptischuntersuchung fielen 10% pathologisch aus: ein Patient erlitt eine vasovagale Synkope, einer eine leichte hypoadrenerge Kreislaufreaktion, bei 3 Patienten fand sich eine insuffiziente cerebrovaskuläre Kompensation und bei 7 Patienten (47%) eine Autoregulationsstörung.

### 1.3. Doppler-CO<sub>2</sub>-Test

Die Beurteilung der Vasomotorenreaktivität (VMR) durch Variation des intraarteriellen CO<sub>2</sub>-Druckes (pCO<sub>2</sub>) ist die etablierteste funktionsdopplersonographische Methode (Diehl und Berlit, 1996).

Allerdings wird der Test von manchen Patienten und auch Probanden als unangenehm empfunden. Im Methodikteil wird die Testdurchführung mit der Rückatmungsmethode im Detail beschrieben. Außerdem müssen die Patienten bis zu einem gewissen Grad kooperationsfähig sein.

Auch beim CO<sub>2</sub>-Test wird der transkranielle Doppler (TCD) eingesetzt. Es gelten die gleichen Vor- und Nachteile des TCD wie sie im vorherigen Abschnitt beschrieben wurden.

In unserer Studie konnten wir zeigen, daß die VMR der linken und rechten Seite der SAE-Patienten gegenüber den gesunden Probanden eingeschränkt ist (p=0,047; 0,031). Dieses Ergebnis konnte bestätigt werden durch eine ebenfalls an der Universitätsklinik Jena durchgeführten Studie durch Terborg et al. Sie untersuchten die VMR von 46 Patienten mit SAE und konnten bei ihnen ebenfalls eine signifikante Reduktion der VMR bei SAE-Patienten gegenüber gesunden Probanden feststellen (p=0,022; p=0,009). Außerdem konnten sie zeigen, daß die Reduktion der CO<sub>2</sub>- induzierten VMR bei Patienten mit schwerer SAE höher ist als bei Patienten mit leichter SAE (Terborg et al., 2000).

Unsere Studie zeigt, daß bei Patienten mit Leukoaraiosis eine deutliche Einschränkung der Vasomotorenreserve vorliegt.

## 1.4 Neuropsychologische Testung

Die Entwicklung reliabler diagnostischer und differentialdiagnostischer Kriterien, die eine Erfassung auch geringfügiger kognitiver Defizite in frühen Krankheitsstadien ermöglichen, gilt als wesentliche Voraussetzung für die Erforschung kausaler Mechanismen oder möglicher Risikofaktoren der Demenzen (Hart und Semple, 1990). So ist insbesondere die frühzeitige Erkennung, die Prävention und Behandlung der Risikofaktoren wichtig und nicht die Behandlung der Komplikationen.

Die neuropsychologische Testung ist ein wertvolles Instrument zur klinischen Einschätzung und Erforschung von kognitiven Defiziten bei der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (Boone et al., 1992).

Alle unsere Patienten wurden anhand einer Reihe etablierter neuropsychologischer Verfahren oder deren Abwandlungen untersucht (Wolfram et al., 1989; v. Cramon et al., 1993; Lezak, 1995). Die Zusammenstellung der Aufgaben orientierte sich dabei an spezifischen Kriterien, die im Methodikteil beschrieben wurden.

Zum einen sollte eine relativ geringe zeitliche Beanspruchung der Patienten erfolgen. Die Testung dauerte pro Patient 1,5 Stunden. Kurze Pausen zwischen der Durchführung einzelner Aufgaben waren möglich, um Ermüdungseffekte zu vermeiden.

Es wurde eine möglichst hohe Erfüllung der Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität, Validität) angestrebt.

Weiter wird das Vorhandensein eindeutiger und für ältere Menschen gut verständlicher Testinstruktionen gefordert. Dies war bei unserer neuropsychologischen Testung gegeben. Die Aufgaben wurden von allen Patienten in derselben Reihenfolge durchgeführt, bei Bedarf konnten die Instruktionen vom Versuchsleiter mehrmals wiederholt werden, bis der Patient die Aufgabenstellung verstanden hatte.

Weiterhin sollten Altersnormen für über 60-jährige vorhanden sein. Die Altersnormen für über 60-jährige hat Dr. Wolfram (Neuropsychologe) zur Verfügung gestellt. Als Letztes wird ein hoher und möglichst internationaler Verbreitungsgrad der Testmethoden gefordert. Auch dies war bei unseren neuropsychologischen Testmethoden gegeben.

Die klinisch-neuropsychologische Erforschung dementieller Erkrankungen des Gehirns hat vor dem Hintergrund steigender Prävalenzen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen (Milke und Kessler, 1994).

Vor allem die milden kognitiven Defizite sind klinisch relevant, weil ihr Fortschreiten in eine Demenz potentiell verhinderbar ist (Wentzel et al., 2001). Auch in unserer Studie

konnten wir zeigen, daß die Patienten zum größten Teil milde kognitive Defizite hatten. 25% der Patienten hatten keinen Abbauschweregrad, 25% einen leichten, 20% einen leicht-mittelstarken Abbauschweregrad und 15% einen mittelstarken Abbauschweregrad (siehe Tabelle 8).

Wentzel et al. kritisieren, daß wenig über die Progression bei vaskulären kognitiven Defiziten bekannt ist. In ihrer kanadischen Studie untersuchten sie 149 Patienten (79,3 Jahre  $\pm$  6,7; 61% Frauen) bei denen vaskuläre kognitive Defizite vorlagen, aber keine Demenz (cognitive impairment, no dementia = CIND). Nach 5 Jahren waren 77 Patienten (52%) gestorben und 58 (46%) hatten eine Demenz entwickelt. Frauen hatten ein größeres Risiko zu erkranken. Von 32 Patienten, die überlebten ohne Demenz, verschlechterte sich bei 7 die Kognition und bei 4 verbesserte sie sich. Die Hälfte der Patienten mit vaskulären kognitiven Defiziten ohne Demenz (CIND) entwickelten innerhalb der nächsten 5 Jahre eine Demenz. Sie verweisen darauf, daß man hier präventiv eingreifen sollte. Die frühzeitige Entdeckung kognitiver Defizite ist bedeutend und der Schlüssel für eine erfolgreiche Behandlung und Vorsorge der Funktionsstörungen.

Sieht man sich die Reihenfolge der Abbauschweregrade der einzelnen Teilbereiche in unserer Studie an (siehe Tabelle 9), so ist die Umstellfähigkeit am stärksten betroffen. Umstellfähigkeit kennzeichnet die individuelle Möglichkeit sich an wechselnde Bedingungen, Aufgaben, Anforderungen und Situationen anzupassen. Dabei soll das Verhalten darauf ausgerichtet sein, sich möglichst schnell den jeweiligen Gegebenheiten anzupassen. Der Farbe-Wort-Interferenztest ist die am häufigsten angewandte Methode zur Erfassung der kognitiven Umstellfähigkeit.

Andere neuropsychologische Untersuchungen bei SAE-Patienten haben Defizite in einfacher und geteilter Aufmerksamkeit, Perseverationen, Schwierigkeiten im Wisconsin Card Sorting Test sowie Defizite in der motorischen Ausführung von Aufgaben, sequentiellen Schlußfolgerungen und Analysen gezeigt (Kertesz und Clydesdale, 1994).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unsere Studie das hohe Ausmaß neuropsychologischer Defizite bei Patienten mit Leukoaraiosis bestätigt.

## 1.5. MRT-Untersuchung

Die Ausschlußkriterien für die MRT-Untersuchung wurden im Methodikteil genau beschrieben. Tatsächlich mußten auch in unserer Studie einige Patienten wieder ausgeschlossen werden, da bei ihnen keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden konnte. 2 Patienten hatten einen Herzschrittmacher, 1 Patient einen Defibrillator, 1 Patient hatte so starke Platzangst, daß eine Untersuchung nicht möglich war, und 1 Patient konnte nicht ruhig liegen, so daß die Untersuchung abgebrochen werden mußte.

Läsionen der weißen Substanz werden im MRT oft bei nicht-dementen und dementen älteren Personen gefunden. Sie sind zurückzuführen auf degenerative Veränderungen der kleinen Gefäße und sind mit der Pathogenese kognitiver Defizite und Demenz verbunden. Besonders periventrikuläre Läsionen der weißen Substanz werden in Verbindung mit kognitiven Defiziten gebracht, während subkortikale Läsionen der weißen Substanz für den Ausbruch einer Depression verantwortlich sein können. Die Häufigkeitsverteilung subkortikaler und periventrikulärer Läsionen der weißen Substanz ist abhängig vom Alter und vom Geschlecht (de Leeuw et al., 2001).

In unserer Studie wurden die MRT-Bilder der SAE-Patienten anhand des ARIC-Scores (Atherosclerosis Risk in Communities Study) den entsprechenden Schweregraden zugeordnet. Bei beiden Beurteilungen, zum Zeitpunkt 0 und 2 Monate später, wurde die Gradeinteilung 6 am häufigsten diagnostiziert, welche einem mäßigen periventrikulären Zusammenfluß der Läsionen in der Umgebung der Frontal- und Occipitalhörner entspricht. Das tatsächlich ausgemessene Volumen der Läsionen der weißen Substanz im MRT-Bild mit Hilfe geeigneter Software durch unseren Radiologen und die subjektive Einschätzung der Schweregrade anhand des ARIC-Scores, zum Zeitpunkt 0 und 2 Monate später, stimmen in unserer Studie sehr gut überein ( $p=0,02/0,005$ ).

In der Rotterdam Scan Studie von de Leeuw wurde bei 1077 Personen aus der Bevölkerung zwischen 60-90 Jahren eine MRT-Untersuchung durchgeführt und geprüft, ob entweder eine subkortikale oder eine periventrikuläre Läsion vorliegt. 8% der Probanden hatten keine subkortikale Läsion der weißen Substanz, 20% hatten keine periventrikuläre Läsion der weißen Substanz und 5% hatten keine der beiden Läsionen.

Die Studie zeigte, daß die Prävalenz und der Schweregrad der cerebralen Läsionen der weißen Substanz mit dem Alter zunimmt und das Frauen einen höheren Schweregrad an Läsionen der weißen Substanz haben als Männer. Dies könnte die Ursache dafür sein, daß



die Inzidenz einer Demenz im höheren Alter bei Frauen größer ist als bei Männern. Dies konnten wir in unserer Studie nicht zeigen, da die Patientenzahl zu gering ist.

Die Rotterdam Scan Study von Groot et al. überprüfte die Beziehung zwischen Läsionen der weißen Substanz und subjektiven kognitiven Dysfunktionen. Untersucht wurden 1049 ältere, nicht demente Probanden aus der Bevölkerung. Die subjektiven kognitiven Dysfunktionen wurden durch einen Fragebogen (15 Fragen), die objektiven kognitiven Dysfunktionen durch neuropsychologische Tests ermittelt. Es erfolgte wieder eine Unterteilung der Läsionen der weißen Substanz in periventrikuläre und subkortikale. Die Läsionen der weißen Substanz waren häufiger mit subjektiven kognitiven Störungen assoziiert und die Läsionen waren schwerer bei Probanden, die eine Progression dieser Störungen hatten, im Vergleich zu Probanden ohne diese Störungen und besonders bei Probanden mit einer höheren kognitiven Performance ( $p=0,008$  für periventrikuläre Läsionen der weißen Substanz). Probanden mit schweren Läsionen der weißen Substanz berichteten von mehr als doppelt so häufiger Progression von kognitiven Störungen als Probanden mit wenigen oder keinen Läsionen. Es konnte eine Beziehung zwischen der Schwere der Läsionen der weißen Substanz und subjektiven kognitiven Störungen bei periventrikulären und subkortikalen Läsionen der weißen Substanz festgestellt werden (de Groot et al., 2001).

Die Patienten in unserer Studie erhielten alle ein MRT-Bild mit einer T2-gewichteten FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery). O'Sullivan et al. wiesen darauf hin, daß T2-gewichtete Bilder sensitiv sind, um subkortikale vaskuläre Erkrankungen zu erfassen, sie aber wenig Informationen über die Schwere von pathologischen Veränderungen liefern, was die relativ bescheidene Korrelation zwischen T2-gewichteten Bildern und kognitiver Dysfunktion erklärt. Ein Diffusions-MRT stellt eine bessere Methode dar, um pathologische Veränderungen zu zeigen (O'Sullivan et al., 2001).

Sie untersuchten 30 Patienten mit ischämischer Leukoaraiosis. Die ischämische Leukoaraiosis wurde definiert als eine diffuse Hyperintensität im T2-gewichteten MRT-Bild bei Patienten mit klinischen Symptomen. Es erfolgte ein Vergleich mit 17 gesunden Kontrollpersonen. Es wurden 2 kognitive Scores für die Analyse verwendet: der Mini-Mental State Examination Test (MMSE) für die globale kognitive Funktion und der Wisconsin Card Sorting Test (WCST), welcher sensitiv für die exekutive Dysfunktion ist. Beide Tests korrelieren mit den Veränderungen im Diffusions-MRT.

Wir konnten in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen unserer neuropsychologischen Testung und Läsionen der weißen Substanz im MRT nachweisen.

## **2.) Diskussion: Ergebnisse/Korrelationen**

In der vorliegenden Studie konnten 2 positive Korrelationen herausgearbeitet werden. Zum einen korrelierte die Neuropsychologische Testung, also der ermittelte Abbauschweregrad der SAE-Patienten mit dem CO<sub>2</sub>-Test, also der Vasomotorenreserve der linken und rechten Seite der Patienten (p=0,02/0,04).

Zum anderen korrelierte die Kipptischuntersuchung, also der ermittelte Autoregulationsstörungsquotient, ermittelt durch das Verhältnis von dem prozentualen Abfall der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) zu dem prozentualen Abfall im mittleren arteriellen Blutdruck (ABP<sub>mean</sub>), mit dem CO<sub>2</sub>-Test (p=0,03/0,03).

Sabri et al. fanden heraus, daß eine mikroangiopathische Demenz und eine neuropsychologische Beeinträchtigung mit einer Reduktion der regionalen cerebralen Blutflußrate und der Glukoseausnutzung korreliert, aber nicht mit MRT Veränderungen (Sabri et al., 1999).

Auch wir konnten keine Korrelationen zwischen MRT-Veränderungen und dem CO<sub>2</sub>-Test, dem neuropsychologischen Test und der Kipptischuntersuchung feststellen.

Eine vor kurzem publizierte Studie zu diesem Thema lieferten Hentschel et al. Sie untersuchten 152 Patienten mit einer für die Fragestellung optimierten MR-FLAIR-Sequenz und einer psychologischen Testbatterie. WML-Scores (white matter lesions = Läsionen der weißen Hirnsubstanz) waren für psychologisch Gesunde mit Mikroangiopathie linear mit dem Alter korreliert, bei Patienten mit vaskulärer Demenz mit dem Grad der Demenz. WML-Scores differenzierten psychologisch Gesunde mit einer Mikroangiopathie von Patienten mit einer vaskulären Demenz mit einer Sicherheit von bis zu 88% und einer Spezifität von etwa 95% mit Bezug auf die rechte Frontalregion. Bei der Analyse der WML in Anzahl, Lokalisation, Lateralität und Ausprägung kommt den Läsionen im frontalen Marklager eine besondere diagnostische Bedeutung zu. In Korrelation mit psychologischen Tests ermöglichen die WML-Scores die diagnostische Differenzierung zwischen altersassoziierter Mikroangiopathie (ohne Demenz) und vaskulär Demenz im MRT (Hentschel et al., 2003).

Ob ein normaler neurologischer und neuropsychologischer Status mit einer erhaltenen Autoregulation bei Patienten mit cerebraler Mikroangiopathie korreliert, muß noch untersucht werden. Wir konnten in unserer Studie einen Zusammenhang zwischen der Kipptischuntersuchung, also dem ermittelten Autoregulationsstörungsquotienten und dem Doppler-CO<sub>2</sub>-Test zeigen (p=0,03).

In den letzten Jahren ist die transkranielle Dopplersonographie ausgedehnt wurden, um die Blutflußgeschwindigkeit in den basalen intrakraniellen Arterien und der cerebrovaskulären Reaktivität durch verschiedene Stimuli genauer zu beurteilen. Obwohl zahlreiche Studien eine Abnahme der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit mit dem Alter gezeigt haben, ist die Altersabhängigkeit der cerebrovaskulären Reaktivität, einschließlich der cerebrovaskulären CO<sub>2</sub>-Reaktivität, umstritten (Kastrup et al., 1998). Kastrup et al. untersuchten bei 100 gesunden, nichtrauchenden Probanden, zwischen 20-70 Jahren (10 Männer, 10 Frauen pro Dekade), die cerebrovaskuläre Reaktivität mittels transkranieller Dopplersonographie. Bei Männern wurden keine Veränderungen der cerebrovaskulären Reaktivität festgestellt mit steigendem Alter, im Gegensatz zu den Frauen, bei denen eine signifikante Abnahme der cerebrovaskulären Reaktivität von der 4. zur 5. Dekade zu verzeichnen war ( $p < 0,01$ ).

Eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen zeigt eine erhöhte cerebrovaskuläre Reaktivität (Kastrup et al., 1998).

Kastrup et al. untersuchten in einer weiteren Studie die regionale cerebrale Blutsauerstoffveränderung während des Apnoe-Tests im T2-gewichteten MRT (1.5T) an 6 gesunden Personen. Wiederholte Untersuchungen des Apnoe-Tests durch unterschiedliche Dauer verursachten einen Anstieg der vom Sauerstoff des Blutes abhängigen Signalintensitäten. Diese Signalintensitäten waren am größten in der grauen Substanz und nicht-signifikant in der weißen Substanz. Die Studie zeigte, daß cerebrale Blutsauerstoffveränderungen während der Apnoephase im fMRT (1.5T) entdeckt werden können. Der Apnoe-Test, eine kurze und nichtinvasive Methode, um die cerebrale Hämodynamik mittels MRT zu messen, könnte eine erfolgreiche Alternative gegenüber dem CO<sub>2</sub>-Test und dem Diamox-Test werden (Kastrup et al., 1998). Voraussetzung für den Apnoe-Test ist allerdings die Fähigkeit des Patienten, für mindestens 30 Sekunden den Atem anhalten zu können. Wie für den Doppler-CO<sub>2</sub>-Test besteht eine Indikation für den Apnoe-Test bei Patienten mit okklusiven Erkrankungen der hirnversorgenden Gefäße zur orientierenden Abschätzung der cerebrovaskulären Reservekapazität. Ein weiterer Test zur Bestimmung der cerebrovaskulären Reservekapazität ist der sogenannte Acetazolamid- oder Diamox-Test. Im Unterschied zu fast allen anderen funktionsdopplersonographischen Tests kann bei diesem Verfahren auf die Kooperation des Patienten verzichtet werden.

Wir beschränkten uns in der vorliegenden Studie nur auf den Doppler-CO<sub>2</sub>-Test und untersuchten die cerebrovaskuläre Reservekapazität. Die Begriffe cerebrovaskuläre Reservekapazität und cerebrale Autoregulation werden oft nicht eindeutig voneinander getrennt und sollen deshalb an dieser Stelle kurz diskutiert werden.

Unter der cerebrovaskulären Reservekapazität versteht man die Perfusionsreserve des Gehirns. Es soll damit angegeben werden, wie sehr die Gehirndurchblutung, von Ruhebedingungen ausgehend, durch Stimulation, in unserer Studie durch CO<sub>2</sub>, noch ansteigen kann. Sowohl die Art der Stimulation der cerebralen Durchblutung, als auch deren Meßmethode, beeinflussen das Ergebnis entscheidend.

Die cerebrovaskuläre Reservekapazität ist trotz der gemeinsamen Endstrecke, den präkapillären Widerstandsgefäßen, nicht mit der cerebralen Autoregulation gleichzusetzen. Die Autoregulation beschreibt allein die Reaktion dieser Gefäße auf Blutdruckänderungen, die Reservekapazität die Reaktion auf andere, vasodilatorische Stimuli. Bei eingeschränkter cerebraler Reservekapazität ist sicherlich auch mit geringeren Reaktionsmöglichkeiten der Autoregulation auf Blutdruckabfälle zu rechnen. Grundsätzlich kann die Reaktion der Widerstandsgefäße auf verschiedene Stimuli aber unterschiedlich ausfallen, so daß der Abfall des Perfusionsdruckes einen anderen Effekt hat, wie der gängige Stimulus CO<sub>2</sub>. Dies bestätigen auch die Messungen in Orthostase von Stoll et al., wo bei Patienten mit aufgehobener cerebrovaskulärer Reservekapazität noch eine Dilatation der Widerstandsgefäße in Orthostase möglich ist (Stoll et al., 2002).

Wir konnten in unserer Studie zeigen, daß Patienten mit nachgewiesenen kognitiven Defiziten in der neurologischen Testung eine eingeschränkte Vasomotorenreserve haben und das bei SAE-Patienten mit einer eingeschränkten Vasomotorenreserve gehäuft Autoregulationsstörungen vorliegen.

## VI. Zusammenfassung

Eine Rarifizierung des Marklagers (Leukoaraiosis) ist neben kognitiven Defiziten und der Diagnose einer Hypertonie essentieller Bestandteil der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE, Morbus Binswanger). Ursache der Leukoaraiosis ist vermutlich eine Minderperfusion vor allem im Bereich der „letzten Wiese“, die nicht zu einem kompletten Infarkt, sondern zu einem selektiven Zellverlust führt. Hypothese dieser Studie war, daß es bei Patienten mit Leukoaraiosis gehäuft zu hypotonen Episoden kommt und/oder eine Einschränkung der Vasomotorenreserve und/oder eine Störung der Autoregulation vorliegt.

Aus dem Patientengut der neurologischen Universitätsklinik Jena wurden konsekutiv aus der Röntgenbesprechung 20 Patienten mit Leukoaraiosis selektiert. Ausschlußkriterien waren andersartige spezifische Ursachen für Marklagerläsionen wie Multiple Sklerose, Z.n. Radiatio und andere Leukenzephalopathien. Die Patienten erhielten ein MRT-Bild mit T2-gewichteter FLAIR Sequenz. Das Volumen der Leukoaraiosis wurde halbautomatisch ausgemessen. Entsprechend der Literatur (ARIC-Studie) wurde die Leukoaraiosis in einem zweiten Verfahren von einem Radiologen, geblindet gegenüber den anderen Ergebnissen, in Grad 0-9 eingeteilt.

Die transkraniale Dopplersonographie (TCD) wurde mittels Multi-Dop X4 (DWL) bestimmt. Zur Bestimmung der Vasomotorenreserve wurde eine CO<sub>2</sub>-Belastung durchgeführt, zur Bestimmung der Autoregulation eine Kipptischuntersuchung. Folgende neuropsychologische Tests wurden durchgeführt: Aufmerksamkeits- und Belastungstest nach Brickenkamp (d2), Trail-Making-Test (TMT), Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWI), Leistungs-Prüf-System 50+ Untertest 3 nach Sturm, Mosaik-Test nach Wechsler, Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) nach Smith und Lezak, Labyrinth Test nach Oswald und Fleischmann, Wechsler-Gedächtnis-Test und prämorbidem Leistungsniveau (PLN). Die Differenz zwischen dem Schätzwert des prämorbidem und aktuellen Leistungsniveaus wurde in sieben Schweregrade eingeteilt nach Wolfram. Es wurde das Auftreten pathologischer Werte anhand laborinterner Normalwerte bestimmt und eine Korrelation zwischen den erhobenen Parametern bestimmt.

Die Patienten zeigten erwartungsgemäß ein hohes Risikoprofil (95% Hypertonie, 50% Diabetes mellitus, 35% Hypercholesterinämie, 20% Nikotinabusus etc.). Bei der konventionellen Auswertung der Kipptischuntersuchung fielen 10% pathologisch aus: 1 Patient erlitt eine vasovagale Synkope, einer eine leichte hypoadrenerge Kreislaufreaktion.

47% wiesen eine Autoregulationsstörung auf. 59% zeigten eine Einschränkung der Vasomotorenreserve. 25% zeigten entsprechend den neuropsychologischen Tests einen leichten Abbau, 20% einen leicht bis mittelgradigen, 15% einen mittleren, 5% jeweils einen mittel bis schweren, schweren und schwer bis sehr schweren Abbau. Am sensibelsten für den hirnrorganischen Abbau erwies sich die Umstellfähigkeit. Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen dem kognitiven Abbaugrad und der Vasomotorenreserve, sowie zwischen der Vasomotorenreserve und der Autoregulationsstörung.

Die Studie bestätigt das hohe Ausmaß neuropsychologischer Defizite bei Patienten mit Leukoaraiosis. Vorrangig betroffen ist die kognitive Flexibilität. Bei Patienten mit Leukoaraiosis zeigen sich in einem hohen Maße orthostatische Fehlregulationen, eine Einschränkung der Vasomotorenreserve und Autoregulationsstörungen. Es wird gefolgert, daß eine Einschränkung der Vasomotorenreserve zu kognitiven Einbußen führt. Die Befunde unterstützen die These, daß Hypoperfusion bei orthostatischen Manövern zur Pathogenese der Leukoaraiosis beiträgt. Dies kompliziert das therapeutische Regime, das neben einer Senkung des Blutdrucks zur Prävention von Arteriosklerose auch die Vermeidung von Hypoperfusion bei orthostatischen Manövern zum Ziel haben muß.

## VII. Literaturverzeichnis

Aaslid R, Markwalder TM, Normes H (1982) Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57: 769-774

Alzheimer A (1902) Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. *Z Psychiatr* 59: 695-711

Aronson SM, Perl DP (eds) (1974) Clinical neuropathological conference. *Dis Nerv Syst* 35: 286-291

Award IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA (1986) Incidental subcortical lesions identified on magic resonance imaging in the elderly. *Stroke* 17: 1090-1097

Babinkian V, Ropper AH (1987) Binswanger`s disease: a review. *Stroke* 18: 2-12

Bickel H (1995) Gesundheitspolitische Bedeutung von Demenzerkrankungen. *Klinikarzt* 4: 151-155

Binswanger O (1894) Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl Klin Wochenschr* 31: 1103-1005, 1137-1139, 1180-1186

Boehmer RD (1987) Continuous, realtime, noninvasive monitor of blood pressure: Penaz methodology applied to the finger. *J Clin Monit* 3: 282-287

Boone KB, Miller BL, Lesser LM (1992) Neuropsychological correlates of white matter lesions in healthy elderly subjects-a threshold effect. *Arch Neurol* 49: 549-554

Bornstein RA, Brown GG (1991) Neurobehavioural aspects of cerebrovascular disease. Oxford Univ. Press, New York

Bots ML, van Swieten JC, Bretler MM, de Jong PT, van Gijn J, Hofman A, Grobbee DE (1993) Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam study. *Lancet* 341: 1232-1237

Brickenkamp R (1994) Test d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest. Hogrefe, 8.Aufl. Göttingen

Brun A (1994) Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 5: 145-147

Caplan LR (1995) Binswanger's disease-revisited. *Neurology* 45: 626-633

Caplan LR (1985) Binswanger's disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HC (eds) *Handbook of clinical neurology*. vol 46: Neurobehavioural disorders. New York: Elsevier 317-321

Caplan L and Schoene W (1978) Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger Disease). *Neurology* 28: 1206-1215

Chapuis F (1959) *Der Labyrinth-Test*, Huber, Bern

Chimowitz MI, Estes ML, Furlan AJ, Awad IA (1992) Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 49: 747-752

Chui HC, Growdon JH, Rossor MN (eds) (1992) Rethinking vascular dementia: moving from myth to mechanism. In: *The Dementias* (Butterworth-Heinemann: Boston) 377-401

Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R (1992) Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 42: 473-480

Cramon DV, Mai N, Ziegler W (1993) *Neuropsychologische Diagnostik*. Verlagsgesellschaft, Weinheim

Cummings JL, Benson DF (1983) *Dementia. A clinical approach*. Butterworths, Boston

Cummings JL (1994) Vascular subcortical dementia: clinical aspects. *Dementia* 5: 177-180



- Cummings JL (1990) Subcortical dementia. Oxford Univ. Press, New York
- Davison C (1942) Progressive subcortical encephalopathy (Binswanger's Disease).  
J Neuropathol Exp Neurol 1 42-48
- De Reuck J (1971) The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. Eur Neurol 5: 321-334
- Desmond DW (1996) Vascular dementia: a construct in evolution. Cerebr Brain Metab Rev 8: 296-325
- Dettmers C, Hagendorff A, Lüderitz B, Hartmann A (1997) Progrediente cerebrale Parenchymschäden durch rezidivierende arterielle Hypotonien. Nervenarzt 68: 625-632
- Dettmers C, Solymosi L, Hartmann A, Buermann J, Hagendorff A (1997) Confirmation of CT Criteria to Distinguish Pathophysiologic Subtypes of Cerebral Infarction. AJNR 18: 335-342
- Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders (1998) 4. Edition, DSM-IV; American Psychiatric Assoziation
- Diehl RR und Berlit P (1996) Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York
- Doddy RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL (2001) Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Neurology 56: 1154-1166
- Doppler C (1842) Über das farbige Licht der Sterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Versuch einer der Bradley'sche Aberrationstheorie als integrierenden Teil in sich einschließenden allgemeinen Theorie. Abh kgl böhm Ges Wiss Prag 465-482

- Duanping L, Copper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Hutchinson R, Tyroler H (1996) Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension; its treatment and its control. The ARIC Study. *Stroke* 27: 2262-2270
- England E and Brun A (1990) White matter changes in dementia of Alzheimer's type: the difference in vulnerability between all components. *Histopathology* 16: 433-439
- Erkinjuntii T, Sipponen JT, Iivaninen M, Ketonen L, Salkava R, Sebbonen RE (1984) Cerebral NMR and CT imaging in dementia. *J Comput Assist Tomogr* 8: 614-618
- Erkinjuntii T (1987) Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 75: 391-399
- Erkinjuntii T and Hachinski VC (1993) Rethinking vascular dementia. *cerebrovasc Dis* 3: 3-23
- Erkinjuntii T (1994) Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. *Dementia* 5: 189-192
- Erkinjuntii T, Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi TK (eds) (1996) Clinicopathological study of vascular dementia. In: *Vascular Dementia. Current concepts*. John Wiley & Sons: Chichester 73-112
- Erkinjuntii T (1997) Vascular dementia: challenge of clinical diagnosis. *Int Psychogeriatr* 9 (Suppl 1): 51-88
- Farnell F and Globus J (1932) Chronic progressive vascular subcortical encephalopathy. *Arch Neurol Psychiatry* 27: 593-604
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Ledner H (1993) Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 43: 1683-1689

Fazekas F, Schmidt R, Kleinert G (1998) The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm* 53: 31-39

Feigin I and Popoff N (1963) Neuropathological changes late in cerebral edema: The relationship of trauma, hypertensive disease and Binswanger's encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 22: 500-511

Fisher CM (1988) Binswanger's encephalopathy: a review. *J Neurol* 236: 65-79

Foix C and Chavany J (1926) Pallilalie syllabique. Sclerose intracerebrale en foyers dissminees. *Rev Neurol* 1: 61-68

Garcin R, Lapresk J, Lyon G (1960) Encephalopathie sous-corticale chronique de Binswanger. *Rev Neurol* 102: 423-440

Gertz HJ, Wolf H, Arendt T (2002) Vaskuläre Demenz. *Nervenarzt* 73: 393-404

Goto K, Ishii N, Fukasawa H (1981) Diffuse white matter disease in the geriatric population. *Radiology* 141: 687-695

Groot de JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB (2001) Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction. The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 56: 1539-1545

Gupta SR, Naheedy MH, Young JC, Ghobrial M, Rubino FA, Hindo W (1988) Periventricular white matter changes and dementia. Clinical, neuropsychological, radiological and pathological correlation. *Arch Neurol* 45: 637-641

Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J (1974) Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 2: 207-210

Hachinski VC (1992) Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet* 340: 645-648

- Hachinski VC (1994) Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* 5: 130-132
- Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Lalabrese P, Deisinger K, Kessler J Wechsler-Gedächtnis-Test (WMS-R), deutsche Fassung. Hogrefe, Göttingen, im Druck
- Hart S, Semple JM (1990) *Neuropsychology and the dementia*. London: Taylor and Francis
- Hentschel F, Kreis M, Damian M, Krumm B (2003) Mikroangiopathische Läsionen der weißen Hirnsubstanz. *Nervenarzt* 74: 355-361
- Herholz K, Heindel W, Rachel A, Neubauer I, Steinbrick W, Pietrzyk U, Erasmin-Körber H, Heiss WD (1990) Regional cerebral blood flow in patients with leukoaraiosis and atherosclerotic carotid artery disease. *Arch Neurol* 47: 392-396
- Huppert FA and Brayne C (1994) What is the relationship between dementia and normal aging? In Huppert FA, Brayne C, O'Connor DW (eds) *Dementia and normal aging* (pp. 3-11) Cambridge:Cambridge University Press
- Inzitari D, Mascalchi M, Giordano GP, Marini P, Sita D, Abhamondi A (1989) Histopathological correlates of leukoaraiosis in patients with ischemic stroke. *Eur Neurol* 29 (suppl 2): 23-26
- Inzitari D, Cadelo M, Marranci ML (1997) Vascular deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 177-181
- Imholz BPM, Wielinger W, Lange wouters GJ, van Moutfras GA (1991) Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Autonom Res* 1: 43-53
- Jellinger K and Neumayer E (1964) Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger: eine klinisch-neuropathologische Studie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 205: 523-554

Jorm AF, Korten AE, Henderson AS (1967) The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76: 465-479

Kanelo Z, Kotani H, Komuta K, Satomura S (1961) Studies on peripheral circulation by „ultrasonic blood-rheograph“. *Jap Circ J* 25: 203-213

Kashida S (1925) Über Gehirnarteriosklerose des frühen Alters und über Kombination von corticalen, pyramidalen und extrapyramidalen Symptomen bei Gehirnarteriosklerose. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 94: 659-702

Kastrup A, Li T, Takahashi A, Glover GH, Mosely ME (1998) Functional Magnetic Resonance Imaging of regional cerebral blood oxygenation changes during breath holding. *Stroke* 29: 2641-2645

Kastrup A, Didgans J, Niemeier M, Sclabet M (1998) Changes of cerebrovascular CO<sub>2</sub> Reactivity During Normal Aging. *Stroke* 29: 1311-1314

Kertesz A and Clydesdale S (1994) Neuropsychological deficits in vascular dementia vs Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 51: 1226-1231

Konno S, Meyer JS, Terayama Y, Margishrili GM, Morteli KF (1997) Classification, diagnosis and treatment of vascular dementia. *Drugs Aging* 11: 361-373

Lechner H, Schmidt R, Bertha G (1988) Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 19: 263-265

Leeuw de FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LMP, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MMB (2001) Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 9-143

Leifer D, Buonanno FS, Richardson EP (2001) Clinicopathologic correlations of cranial magnetic resonance imaging of periventricular white matter. *Neurology* 40: 911-918

Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC (2001) Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 56: 1143-1153

Kuschinsky W, Wahl M (1978) Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol Rev* 58: 656-689

Lang C (1994) Demenz: Diagnose und Differentialdiagnose. Chapman und Hall, Weinheim

Lezak MD (1995) Neuropsychological Assessment. Oxford Univ. Press, 3.Auflage, New York

Loeb C and Meyer JS (1996) Vascular dementia: still a debatable entity? *J Neurol Sci* 143: 31-40

Loizou L, Kendall B, Marshall J (1981) Subcortical arteriosclerotic encephalopathy-a clinical and radiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44: 294-304

Mayer-Gross W, Slater E, Roth M (1969) *Clinical Psychiatry* (3<sup>rd</sup> ed.) London: Bailliere, Tindal, Cassell Ltd.

Mielke R, Kessler J (1994) *Alzheimersche Erkrankung und andere Demenzen*. Göttingen: Hogrefe

Mikol J (1968) Maladie de Binswanger et formes apparentees. *Rev Neurol (Paris)* 118: 111-132

Naheedy MH, Gupta SR, Young JC, Ghobrial M, Rubino FA, Ross ER, Hindo W (1985) Periventricular white matter changes and subcortical dementia. Clinical neuropsychological, radiological and pathological correlation (abstract). *AJNR* 6: 468

Newell DW, Aaslid R, Stooss R, Reulen HJ (1992) The relationship pressure B-waves. *J Neurosurg* 76: 415-421

Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS and Winn HR (1994) Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 25: 793-797

Nissel F (1920) Zur Kasuistik der arteriosklerotischen Demenz (Ein Fall von sogenannten `Encephalitis subcorticalis`). *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 19: 438-443

Olszewski J (1962) Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *World Neurol* 3 359-375

Ormerod IEC, Roberts RC, du Boulay EP, Mc Donald WI, Callanan MM, Halliday AM, Johnson G, Kendall BE, Logsdail SJ, Mac Manus DG, Moseleys IF, Ron MA, Rudge P, Zilkha KJ (1984) NMR in multiple sclerosis and cerebral vascular disease. *Lancet* 2: 1334-1335

O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SCR, Markus HS (2001) Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: A diffusion tensor MRI study. *Neurology* 57: 2307-2310

Oswald WD, Fleischmann KM (1995) Nürnberger-Alters-Inventar (NAI). Hogrefe, 3.Auflage, Göttingen

Ott BR, Faberman RS, Noto RB (1997) A SPECT imaging study of MRT white matter hyperintensity in patients with degenerative dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 8: 348-354

Pantoni L and Garcia JH (1995) The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* 26: 1293-1301

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST (2001) Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 56:1133-1142

Reitan RM (1956) Trail-Making-Test. Indianapolis

Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Wiggemeyer E, Otis SM (1990) Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med Bio* 16: 745-761

Ringelstein EB, van Eyck S, Mertens I (1992) Evaluation of vasomotor reactivity by various vasodilatory stimuli: Comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metabol* 12: 162-168

Rockwood K, Parhad I, Hachinski V (1994) Diagnosis of vascular dementia: Consortium of Canadian Centres for clinical cognitive Research consensus statement. *Can J Neurol Sci* 21: 358-364

Roman GC (1991) The epidemiology of vascular dementia. In: Hartmann A, Kuschinsky W, Hoyer S (eds) *Cerebral Ischemia and Dementia*. Springer-Verlag: Berlin 9-15

Roman GC, Tatemidi TK, Erkinjuntti T (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NIDS-AIREN International Work Group, *Neurology* 43: 250-260

Sabri O, Ringelstein EB, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, Mull M, Buell U (1999) Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion patients with cerebral microangiopathy. *Stroke* 30: 556-566

Sabri O, Hellwig D, Schreckenberger M, Cremerins U, Schneider R, Kaiser HJ, Doherty C, Muel M, Ringelstein EB, Buell U (1998) Correlation of neuropsychological, morphological and functional (regional cerebral blood flow and glucose utilization) findings in cerebral microangiopathy. *J Nucl Med* 39: 147-154

Sliwka U, Krasney JA, Simon SG, Schmidt P, Noth J (1998) Effects of sustained low-level elevations of carbon dioxide on cerebral blood flow and autoregulation of the intracerebral arteries in humans. *Aviat Space Environ Med* 68: 299-306

Smith A (1991) *Symbol Digit Modalities Test*. Western Psychological Services, 3. Auflage, Los Angeles



Stoll M, Seidel A, Schimrigk K, Hamann GF (1999) Orthostasis as a test for cerebral autoregulation in normal persons and patients with carotid artery disease. *J Neuroimag* 9: 113-117

Stoll M und Hamann GF (2002) Die cerebrovaskuläre Reservekapazität: *Nervenarzt* 73: 711-718

Sturm W, Willmes K, Horn W (1993) Leistungsprüfsystem für 50-90-jährige (LPS 50+), Hogrefe, Göttingen

Sulkava R, Erkinjuntti T (1987) Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurol Scand* 76: 123-128

Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther J (2000) Reduced Vasomotor Reactivity in Cerebral Microangiopathy. A Study with Near-Infrared Spectroscopy and Transcranial Doppler Sonography. *Stroke* 31: 924-929

Terry RD and Katzmann R (1983) Senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology* 14: 149-506

Tewes U (1991) Hamburger-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991 Huber, Bern

Tomlinson BN, Blessed G, Roth M (1970) Observation on the brains of dementia old people. *J Neurol Sci* 11: 205-242

Van Swieten JC, van den Hout JHW, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JHJ, van Gijn J (1991) Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. *Brain* 114: 761-774

Viken B and Allan HR (1970) Binswanger's Disease: A Review. *Stroke: Journal of Cerebral Circulation*, New York

Wallin A and Blennow K (1994) The clinical diagnosis of vascular dementia. *Dementia* 5: 181-184

Wechsler D (1987) Wechsler Memory Scale- Revised. The Psychological corporation. San Antonio

Wentzel C, Rockwood K, Macknight C, Haschinski V, Hogan DB, Feldman H, Ostbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, Mac Dowell I (2001) Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 57: 714-716

Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ (1996) Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-VI, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 27: 30-36

Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ (1994) The ICD-10 criteria for vascular dementia. *Dementia* 5: 185-188

Whitehouse PJ, Lerner A, Hedera P (1993) Dementia. In Heilman KM und Valenstein E (eds.) *clinical Neuropsychology* (pp. 603-645) Oxford: Oxford University Press

Wolfram H, Neumann J, Wieczorek V (1989) *Psychologische Leistungstests in der Neurologie und Psychiatrie* Thieme, 2.Auflage, Leipzig

Wolfram H, Wieczorek V (1990) Zur Messung des prämorbidem Leistungsniveaus. *Nervenarzt* 61: 495-498

World Health Organization (1992) *ICD-10: International statistical classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Geneva, WHO, Vol. 1*

Zeumer H, Hacke W, Hündge R (1981) Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie. Klinische, CT-morphologische und elektrophysiologische Befunde. *Fortschr Neurol Psychiat* 49: 223-231

Zeumer H, Schonsky B, Sturm K (1981) Predominant white matter involvement in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). J Comput Assisted Tomography 4: 14-19

Zimmermann RD, Fleming CA, Lee BCP (1986) Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. Am J Radiol 146: 443-450

## VIII. Danksagung

Herrn PD Dr. Dettmers danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie die engagierte Betreuung der Arbeit.

Besonderen Dank schulde ich Dr. Wolfram, der mich in die Thematik der Neuropsychologie eingeführt hat und mir bei allen Fragen und Problemen immer zur Seite stand.

Ich danke besonders Herrn PD Dr. Sliwka für die Einführung und methodische Betreuung der dopplersonographischen Untersuchung und die Nutzung des Labors, Herrn Dr. Terborg und seinen Doktoranden F. Gora und M. Albrecht, die mir die Daten des Doppler-CO<sub>2</sub>-Testes zur Verfügung gestellt haben, sowie Herrn PD Dr. Pfeleiderer für die Auswertung der MRT-Bilder.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. Diehl aus Essen, bei dem ich hospitieren durfte, der mich in die Grundlagen der Kipptischuntersuchung einführte und aus dessen Buch „Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie“ ich Abbildungen für meine Arbeit verwenden konnte.

Ein herzliches Dankeschön geht weiterhin an Herrn Dr. Meyer für die statistische Beratung.

Nicht vergessen möchte ich Herrn Dr. Göttlicher, der mich bei der Korrektur der Arbeit unterstützt hat und Herrn PD Dr. Borst, der mich ständig ermutigt hat, die Arbeit fertigzustellen.

Allen Personen, die sich zur Mitwirkung an der vorliegenden Studie bereit erklärt haben, bin ich zu tiefem Dank verpflichtet. Meine Achtung und Dankbarkeit möchte ich nicht zuletzt allen Patienten und ihren Angehörigen aussprechen, die diese Arbeit mit großer Anstrengung unterstützt haben.

## **X. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Steffi Pietsch

Patienten (SAE-Studie)			mell.	tonie	cholest.	abusus	abusus		in %/KPa	in %/KPa	in %/mmHg	in %/mmHg
Ag. Hor.	61	0	ja	ja	nein	nein	nein	nein	11,4	12,5	1,5	1,7
Al. Wal.	64	1	ja	ja	nein	nein	nein	ja		29,8		4,0
Ap. Wol.	75	0	nein	ja	nein	ja	ja	ja	21,3	35,0	2,8	3,3
Be. Wol.	71	0	nein	ja	ja	ja	nein	nein	25,7	21,9	3,4	2,9
Bl. Kur.	77	0	nein	ja	nein	nein	nein	nein	27,2	29,1	3,6	3,9
Bi. Will.	70	0	ja	ja	ja	ja	ja	nein	20,1	14,1	2,7	1,9
Dü. Mag.	81	1	ja	ja	nein	nein	nein	nein				
Fi. Kur	90	0	nein	ja	nein	nein	nein	nein	8,6	6,6	1,2	0,9
Ha. Man.	65	0	ja	ja	nein	ja	ja	nein	6,6	8,6	0,9	1,1
Lö. Rud.	71	0	ja	ja	nein	nein	nein	nein	21,5	19,9	2,9	2,7
Ot. Lis.	75	1	nein	ja	ja	nein	nein	nein	48,6	48,7	6,5	6,5
Pr. Ger.	66	0	nein	ja	nein	ja	nein	nein	17,8	19,1	2,4	2,5
Ri. Dor.	77	1	ja	ja	ja	ja	nein	nein				
Schä. Kon.	84	0	nein	ja	nein	ja	nein	ja	14,4	14,8	1,9	1,9
Sche. Ger.	75	1	ja	ja	nein	nein	nein	nein				
Schl. Wer.	71	0	nein	nein	ja	ja	ja	ja	49,1	55,4	6,5	7,4
Schr. Kar.	80	0	nein	ja	nein	nein	nein	nein	46,9	56,7	6,3	7,6
Schü. Kät.	68	1	ja	ja	ja	nein	nein	nein	9,7	12,7	1,3	1,7
We. Hel.	81	0	ja	ja	ja	nein	nein	nein	28,0	27,9	3,7	3,7
Ze. Han.	62	0	nein	ja	nein	nein	nein	nein	23,9	14,5	3,2	1,9
<b>Mittelwert:</b>	<b>73,20</b>		<b>10</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>23,80</b>	<b>25,14</b>	<b>3,18</b>	<b>3,27</b>
<b>Standartabweichung:</b>	<b>7,53</b>								<b>13,79</b>	<b>15,73</b>	<b>1,83</b>	<b>2,08</b>

**Tabelle I: Risikofaktoren und Ergebnisse des CO<sub>2</sub>-Tests bei SAE-Patienten.**

Die Risikofaktoren wurden als vorhanden/ nicht vorhanden kategorisiert entsprechend folgenden Werten:

Diabetes mellitus: Nüchtern-BZ > 6,7mmol/l u. Behandlung

Hypertonie: systol.>140mmHg; diast.>90mmHg od. antihypertensiver Th.

Hypercholest.: Cholestrin i.S.>6,5mmol/l

Alk.abusus: regelmäßiger Genuß in größeren Mengen

Nikotinabusus: regelmäßiger Genuß in größeren Mengen

Adipositas: BMI >25 kg/m<sup>2</sup>

0= männlich

1=weiblich

NCR=normierte CO<sub>2</sub>-Reaktivität

<b>CO<sub>2</sub>-TEST</b>						
<b>Probanden</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>NCR li. in %/kPa</b>	<b>NCR re. in %/kPa</b>	<b>NCR li. in %/mmHg</b>	<b>NCR re. in %/mmHg</b>
Op. Ger.	65	0	15,1	19,1	2,01	2,55
Ro. Eva.	63	1	29,1	33,8	3,88	4,51
Du. Chr.	63	1	64,2	52,7	8,56	7,03
Ba. Ber.	33	0	50,2	44,2	6,69	5,89
Nü. Man.	53	0	46,8	71,9	6,24	9,59
Wi. Han.	54	0	20,4	19,9	2,72	2,65
St. Jür.	54	0	19,1	18,7	2,55	2,49
Schr. Ger.	43	0	50,5	54,0	6,73	7,20
Ho. Kla.	61	0		21,6		2,88
Kö. Hor.	41	0	27,9	29,2	3,72	3,89
Schn. Ren.	55	1	24,3	19,5	3,24	2,60
Schi. Bea.	46	1	37,7	31,1	5,03	4,15
Lu. Hor.	49	0	20,3	20,6	2,71	2,75
Ti. Con.	75	0	22,0	24,9	2,93	3,32
Pf. Man.	54	0	54,0	61,2	7,20	8,16
Lu. Mon.	49	1	18,2	16,6	2,43	2,21
Th. Wol.	40	0	26,8	26,9	3,57	3,59
Le. Eri.	85	0	19,2	31,9	2,56	4,25
<b>Mittelwert:</b>	<b>54,61</b>		<b>32,11</b>	<b>33,21</b>	<b>4,28</b>	<b>4,43</b>
<b>Standartabw.:</b>	<b>12,41</b>		<b>15,28</b>	<b>16,61</b>	<b>2,04</b>	<b>2,21</b>

**Tabelle II: CO<sub>2</sub>-Test bei Probanden.**

0=männlich

1=weiblich

Patienten (SAE-Studie)	Alter	Geschl.	liegend					stehend					Diff. (stehend zu liegend)					A.R.-Q
			HR (bpm)	ABP s (mmHg)	ABP d (mmHg)	ABP mean (mmHg)	CBFV (cm/s)	HR (bpm)	ABP s (mmHg)	ABP d (mmHg)	ABP mean (mmHg)	CBFV (cm/s)	HR (bpm)	ABP s mmHg	ABP d mmHg	ABP mean %	CBFV %	
Ag. Hor.	61	0	70,4	163	113,0	136,0	47,0	109,0	165,0	129,0	141,0	40,7	38,6	2,0	16,0	-3,7	13,4	-3,60
Al. Walt.	64	1	86,2	142	81,6	101,0	17,4	100,0	148,0	95,1	112,0	24,5	13,8	6,0	13,5	-10,9	7,1	-0,65
Ap. Wol.	75	0	62,4	140	70,0	92,0	32,8	66,0	149,0	69,8	90,1	29,3	3,6	9,0	-0,2	2,1	10,7	<b>5,10</b>
Be. Wol.	71	0	68,1	196	133,0	160,0	40,1	74,9	208,0	137,0	163,0	36,7	6,8	12,0	4,0	1,9	8,5	<b>4,50</b>
Bl. Kur.	77	0	77,7	161	85,1	116,0	45,3	74,4	179,0	93,5	131,0	35,3	-3,3	18,0	8,4	-12,9	<b>22,1</b>	-1,70
Bi. Will.	70	0	61,8	144	65,9	90,3	44,9	74,1	147,0	64,8	88,1	38,5	12,3	3,0	-1,1	2,4	14,3	<b>5,90</b>
Dü. Mag.	81	1																
Fi. Kur.	90	0	71,7	157	68,9	100,0	47,3	77,4	179,0	67,4	104,0	42,1	5,7	22,0	-1,5	-4,0	10,9	-2,70
Ha. Man.	65	0	71,4	153	109,0	126,0	35,8	83,5	162,0	113,0	130,0	16,4	12,1	9,0	4,0	-3,2	<b>54,2</b>	-16,90
Lö. Rud.	71	0	82,3	171	86,7	116,0	21,5	80,2	185,0	75,5	109,0	19,5	-2,1	14,0	-11,2	6,0	9,3	<b>1,60</b>
Ot. Lis.	75	1	54,0	136	66,9	89,3		58,6	134,0	56,9	78,7		4,6	-2,0	-10,0	11,9		
Pr. Ger.	66	0	57,4	122	69,9	88,3	32,3	76,8	138,0	82,0	98,8	28,6	19,4	16,0	12,1	11,9	11,5	1,00
Ri. Dor.	77	1	75,4	171	59,8	101,0		73,3	173,0	66,9	97,7		-2,1	2,0	7,1	3,3		
Schä. Kon.	84	0	75,8	131	65,8	90,0	59,0	84,9	136,0	65,8	95,4	54,9	9,1	5,0	0,0	-6,0	6,9	-1,20
Sche. Ger.	75	1	58,7	184	79,2	117,0		69,6	190,0	81,2	114,0		10,9	6,0	2,0	2,6		
Schl. Wer.	71	0	78,1	145	82,7	103,0	22,1	83,6	147,0	78,0	99,0	17,1	5,5	2,0	-4,7	3,9	<b>22,6</b>	<b>5,80</b>
Schr. Kar.	80	0	71,7	145	84,6	103,0	30,8	81,0	151,0	79,3	97,0	27,6	9,3	6,0	-5,3	5,8	10,4	<b>1,80</b>
Schü. Kät.	68	1	90,7	163	97,1	127,0	24,4	102,0	170,0	88,1	114,0	23,4	11,3	7,0	-9,0	10,2	4,1	0,40
We. Hel.	81	0	64,4	134	55,8	78,3	51,1	69,8	136,0	44,9	66,3	44,1	5,4	2,0	-10,9	15,3	13,7	0,90
Ze. Han.	62	0	73,4	149	105,0	118,0	33,7	87,6	155,0	101,0	116,0	32,4	14,2	6,0	-4,0	1,7	3,9	<b>2,30</b>
Mittelwert :	73,20		71,14	153,00	83,16	108,01	36,59	80,35	160,63	83,64	107,64	31,94	9,22	7,63	0,48	2,02	13,98	
Standartabweichung :	7,73		9,80	18,78	20,36	20,01	11,90	12,59	20,90	23,65	22,56	10,69	9,28	6,26	8,27	7,54	11,96	

Tabelle III: Kipptischuntersuchung bei SAE-Patienten.

A.R.-Q.=Autoregulationsstörung-Quotient

A.R.-Q.=CBFV/ABPmean

Herzrate (HR)

0 = männlich

systolischer Blutdruck (ABP s)

1 = weiblich

diastolischer Blutdruck (ABP d)

mittlerer Blutdruck (ABP mean)

cerebrale Blutflußgeschwindigkeit (CBFV)



Patienten (SAE-Studie)	Alter	Geschl.	Neuropsychologische Testung														insges. akt. Leist.	insges. Abbaugrad
			Intelligenz		Umstellfähigkeit		kognitives Tempo		Konzentration		visuell/konstrukt. Fkt.		Gedächtnis		prämobides Leist.niveau			
			aktuell	Abbau SG	aktuell	Abbau SG	aktuell	Abbau SG	aktuell	Abbau SG	aktuell	Abbau SG	aktuell	Abbau SG				
Ag. Hor.	61	0	2,50	2,00	-1,00	4,00	0,75	3,50	1,00	3,00	2,30	2,50	-0,25	4,00	6,20	0,88	3,2	schwer-sehr schwer
Al. Wal.	64	1	1,00	2,00	1,00	2,00	0,60	2,50	6,00	0,00	1,00	2,00	0,70	2,50	3,30	1,72	1,8	mittel
Ap. Wol.	75	0	6,70	0,00	-1,00	4,00	4,50	0,00	3,00	1,00	7,00	0,00	4,60	0,00	4,30	4,13	1,0	leicht
Be. Wol.	71	0	8,50	0,00	6,00	0,00	5,20	0,00	7,50	0,00	8,00	0,00	4,80	1,00	6,30	6,67	0,0	kein
Bl. Kur.	77	0	5,40	0,00	0,00	4,00	6,20	0,00	7,50	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,30	4,82	1,0	leicht
Bi. Will.	70	0	4,20	0,00	-1,00	4,00	1,75	2,00	3,50	0,00	4,00	0,00	1,75	2,00	3,60	2,37	1,3	leicht-mittel
Dü. Mag.	81	1	4,00	0,00	5,00	0,00	3,20	1,50	5,50	0,00	4,00	0,00	2,10	2,00	4,90	3,97	1,0	leicht
Fi. Kur.	90	0	6,30	0,00	-2,00	4,00	3,60	1,50	5,50	0,00	6,00	0,00	4,00	1,50	6,80	3,90	1,2	leicht-mittel
Ha. Man.	65	0	4,00	1,50	6,00	0,00	4,30	1,00	2,50	2,00	4,00	1,50	0,25	4,00	6,40	3,51	1,7	mittel
Lö. Rud.	71	0	3,20	1,50	-1,00	4,00	-2,00	4,00	5,50	0,00	3,00	1,50	2,75	1,50	5,30	1,91	2,1	mittel-schwer
Ot. Lis.	75	1	8,00	0,00	1,00	3,00	9,20	0,00	6,00	0,00	7,00	0,00	6,30	0,00	6,80	6,25	1,0	leicht
Pr. Ger.	66	0	6,00	0,00	3,00	2,00	4,60	1,50	5,00	1,00	7,00	0,00	5,00	1,00	7,30	5,10	1,0	leicht
Ri. Dor.	77	1	5,90	0,00	-1,00	4,00	4,00	1,00	2,00	2,50	0,00	4,00	5,80	0,00	5,80	2,78	1,9	mittel
Schä. Kon.	84	0	5,20	0,00	-1,00	4,00	2,20	2,00	3,50	1,00	5,00	0,00	3,80	1,00	5,00	3,12	1,3	leicht-mittel
Sche. Ger.	75	1	3,00	2,00	2,00	2,50	2,13	2,50	3,00	2,00	3,00	2,00	1,90	2,50	6,40	2,51	2,7	schwer
Schl. Wer.	71	0	6,80	0,00	6,00	0,00	5,80	0,00	9,00	0,00	6,00	0,00	6,30	0,00	5,00	6,65	0,0	kein
Schr. Kar.	80	0	6,60	0,00	6,00	0,00	7,20	0,00	8,00	0,00	7,00	0,00	6,90	0,00	6,40	6,95	0,0	kein
Schü. Kät.	68	1	4,40	0,00	8,00	0,00	4,90	0,00	4,00	0,00	5,00	0,00	7,10	0,00	5,00	5,57	0,0	kein
We. Hel.	81	0	7,60	0,00	3,00	2,00	6,40	0,00	10,50	0,00	8,00	0,00	8,00	0,00	7,30	7,25	0,0	kein
Ze. Han.	62	0	3,20	1,50	6,00	0,00	4,40	1,00	4,00	1,00	4,00	1,00	2,80	2,00	5,60	4,07	1,1	leicht-mittel
<b>Mittelwert</b>	<b>73,20</b>		<b>5,13</b>	<b>0,53</b>	<b>2,25</b>	<b>2,18</b>	<b>3,95</b>	<b>1,20</b>	<b>5,13</b>	<b>0,68</b>	<b>4,82</b>	<b>0,73</b>	<b>3,98</b>	<b>1,25</b>	<b>5,65</b>	<b>4,21</b>	<b>1,17</b>	
<b>Standartabw.</b>	<b>7,53</b>		<b>2,00</b>	<b>0,83</b>	<b>3,26</b>	<b>1,79</b>	<b>2,56</b>	<b>1,25</b>	<b>2,47</b>	<b>0,98</b>	<b>2,24</b>	<b>1,15</b>	<b>2,41</b>	<b>1,31</b>	<b>1,13</b>	<b>1,85</b>	<b>0,91</b>	

Tabelle IV: Neuropsychologische Testung bei SAE-Patienten.

Abbaugrade :

- 0 = kein
  - 0,5-1,0 = leicht
  - 1,0-1,5 = leicht- mittel
  - 1,5-2,0 = mittel
  - 2,0-2,5 = mittel- schwer
  - 2,5-3,0 = schwer
  - 3,0-3,5 = schwer- sehr schwer
  - 3,5-4,0 = sehr schwer
- 0 = männlich
  - 1 = weiblich

Patienten	Alter	Geschl	Ref.Mitt	Ref.SD	Volumen	Hirnstamm	ARIC-Score1	ARIC-Score2
Ag. Hor.	61	0	713,50	92,20	155,60	ja	8	7
Al. Wal.	64	1	520,30	68,30	50,40	nein	4	4
Ap. Wol.	75	0	598,20	63,10	71,50	nein	5	6
Bl. Kur.	77	0	550,30	48,90	86,40	ja	7	6
Bi. Will.	70	0	723,40	161,30	149,30	nein	8	8
Fi. Kur.	90	0	523,90	77,90	132,70	ja	6	6
Ha. Man.	65	0	555,90	63,80	55,30	nein	6	5
Lö. Rud.	71	0	850,60	117,00	119,00	nein	7	7
Ot. Lis.	75	1	425,20	80,20	164,90	ja	3	4
Pr.Ger.	66	0						
Ri. Dor.	77	1	525,90	36,30	67,76	ja	6	6
Schä. Kon.	84	0	551,20	74,60	129,60	ja	3	4
Sche. Ger.	75	1	525,90	71,40	120,38	ja	6	5
Schl. Wer.	71	0	576,60	82,60	18,50	nein	2	2
Schr. Kar.	80	0	579,40	87,20	167,60	nein	6	7
Schü. Kät.	68	1	476,40	67,80	119,00	ja	6	6
We. Hel.	81	0	561,20	78,80	139,60	nein	6	6
Ze. Has.	62	0	457,00	67,90	51,60	nein	3	3
Mittelwert	73,29		571,46	78,78	105,83		5,41	5,41
Standartabw.	7,97		104,81	27,53	46,00		1,80	1,58

**Tabelle V: MRT-Ergebnisse bei SAE-Patienten.**

Ref.Mitt.= Referenzwert  
(visuell gesundes Hirngewebe)

Ref.SD = doppelte Standardabweichung

ARIC-Score  
Atherosclerosis Risk in Communities study

0 = männlich

1 = weiblich