

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

White matter hyperintensities als Präventivfaktor in Bezug zum kardiovaskulären Risikoprofil

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Bartosz Olbramski

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Christian Heiss

Zweitgutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Judith Haendeler

I. Zusammenfassung

White matter hyperintensities (WMH) sind mikroangiopathische Veränderungen in der weißen Substanz des Gehirns. Das Auftreten dieser Läsionen zeigt eine klinische Relevanz. So ist das Auftreten von WMH zum Beispiel mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet eine Demenz, einen Schlaganfall oder eine psychiatrische Erkrankung (u.a. Depression, Schizophrenie) zu erleiden. Auch ist das Auftreten von WMH mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die WMH sind im Kontext von neurologischen und psychiatrischen Komorbiditäten gut erforscht. Ein Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Komorbiditäten ist jedoch derzeit evidenzbasiert nicht derart gut belegt. WMH zeigen sich nicht nur bei kranken Menschen, sondern auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung. Ob die WMH ein valider Präventivfaktor im kardiovaskulären Kontext ist, soll anhand der Ausarbeitung näher exploriert werden. In der Dissertation wird ein primärprophylaktisches Kollektiv untersucht (n=172 Patienten). Diese Probanden unterzogen sich im Jahr 2015 einer erweiterten Vorsorgeuntersuchung. In der Studie wurden die WMH des Kollektivs analysiert. Zudem wurde das Kollektiv anhand biometrischer Charakteristika (z.B. Lipid-Status, Körpergewicht) und kardiovaskulärer Risikofaktoren (u.a. chronischer Nikotinabusus, arterielle Hypertonie) hin aufgeschlüsselt. Ein Zusammenhang der WMH zur Biometrik sowie den kardiovaskulären Komorbiditäten wurde näher examiniert. Das Kollektiv bestand überwiegend aus gesunden Probanden mit nur gering ausgeprägten kardiovaskulären Risikofaktoren. Nichtsdestotrotz waren WMH-Läsionen bei jedem Probanden nachweisbar. Probanden mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus sowie einem chronischem Nikotinabusus hatten im Vergleich zu Patienten ohne diese Komorbiditäten vermehrt WMH, was jedoch nur hinsichtlich des Nikotinabusus statistisch signifikant war. Patienten mit einem Plaque in den Karotiden bzw. im *Bulbus caroticus* hatten im Vergleich zu Probanden ohne einen Plaque vermehrt WMH, was jedoch nur annähernd statistisch signifikant war. In der Korrelations-Analyse konnte ein linearer, positiver Zusammenhang von WMH-Läsionen in Bezug zum Alter, systolischen Blutdruck und LDL-Cholesterin aufgezeigt werden, der statistisch signifikant war. Die PROCAM-Risikokalkulation (PROCAM Weibull score, 10-jähriges Herzinfarkt-Risiko) zeigte ebenso einen positiven Zusammenhang zur Quantität an WMH-Läsionen, was statistisch höchst signifikant war. Diese Ausarbeitung konnte einen Zusammenhang von WMH-Läsionen zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie biometrischen Charakteristika (z.B. Alter) aufzeigen, was jedoch in diesem primärprophylaktischen Kollektiv nicht durchwegs statistisch signifikant war. Es wurde ein „gesundes“ Kollektiv untersucht. In einem Kollektiv mit dezidierten kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. systolische Herzinsuffizienz) sowie auch größerer Fallzahl könnten sich andere Zusammenhänge aufzeigen. Die WMH bieten ein gutes Potential als ein Präventivfaktor im kardiovaskulären Kontext, insbesondere, da die Läsionen bereits subklinisch bei „gesunden“ Probanden nachweisbar sind. Damit könnte die Manifestation von Erkrankungen womöglich verlangsamt bzw. verhindert werden, indem Patienten je nach Intensität an WMH-Läsionen verstärkt in Präventionsmaßnahmen eingeschleust werden. Bezüglich der Analyse der WMH-Läsionen gibt es derzeit noch kein standardisiertes Verfahren. Die Läsionen können händisch, halb-automatisiert so wie auch voll-automatisiert ausgewertet werden. Eine Standardisierung wäre zur adäquaten Vergleichbarkeit von Resultaten in unterschiedlichen Studien gefragt. Im Kontext von neurologisch-psychiatrischen Komorbiditäten sind die WMH gut erforscht. Im kardiovaskulären Kontext ist dies derzeit noch nicht der Fall. Hier sind große, multizentrische und prospektive Studien gefordert. Letztendlich hat sich eine klinische Relevanz von WMH aufgezeigt, jedoch ist hier ein noch stärkerer Evidenzgrad gefragt.

II. Abstract

White matter hyperintensities (WMH) represent microangiopathic changes in the white substance of the brain. These lesions seem to be of clinical relevance. For instance, the occurrence of WMH is associated with an increased risk to come down with dementia, a stroke or psychiatric diseases (e.g., depression, schizophrenia). The appearance of WMH is associated with an increased mortality as well. So far, WMH are well investigated in the context of neurological and psychiatric comorbidities. In contrast, there is not much evidence of WMH in the context of cardiovascular risk factors and comorbidities. WMH occur not only in ill people, but also in healthy individuals of the general population. If WMH are a valid preventive factor in the context of cardiovascular risk factors and comorbidities, is to be examined in the dissertation. In this work, a primary prophylactic collective is investigated (n=172 patients). These individuals have done an advanced, preventive, medical checkup in 2015. In this population, the occurrence and extent of WMH is analyzed. Furthermore, the biometric characteristics (e.g., lipid profile, body weight) and cardiovascular risk factors (including nicotine abuse and arterial hypertension) of the population are examined. An association of WMH to the biometric characteristics as well as the cardiovascular risk factors and comorbidities of the collective is investigated. The population consisted for the most part of healthy individuals with a rather low expression of cardiovascular risk factors. Nevertheless, WMH appeared in the brain of every individual. Patients with arterial hypertension, diabetes mellitus as well as nicotine abuse had more WMH than patients without these comorbidities. However, this result was only of statistical significance with regard to the nicotine abuse. Individuals with a plaque in the carotids and the *Bulbus caroticus* respectively, had more WMH than patients without a plaque. This was just nearly of statistical significance, though. The correlation analysis has revealed a linear, positive association of WMH lesions in relation to age, systolic blood pressure as well as the LDL cholesterol. This was of statistical significance. The PROCAM risk calculation (PROCAM Weibull *score*, 10 year risk of myocardial infarction) has shown a positive relationship to the quantity of WMH as well, what was extremely, statistically significant. This dissertation has presented a relation of WMH lesions to cardiovascular risk factors and comorbidities as well as to biometric characteristics (e.g., age). In this primary prophylactic collective, not all results have shown statistical significance, however. A “healthy” population has been examined. In a collective with various cardiovascular diseases (e.g., systolic heart failure) as well as in a greater collective with more individuals, there could be maybe other results. The WMH have a good potential as a preventive factor in the cardiovascular context. In particular, because these lesions occur subclinically and early in “healthy” individuals before the manifestation of various diseases. Therefore, the manifestation of diseases could probably be slowed down and prevented respectively, when individuals are incorporated strongly in prevention programs depending on the extent of WMH. So far, there is no standardized method for the analysis of WMH. These lesions can be analyzed manually, half automated as well as fully automated. A standardization is needed so that results of various studies can be compared with each other adequately. WMH are well investigated in the context of neurological and psychiatric comorbidities. In contrast, there is not that much evidence with regard of WMH to cardiovascular risk factors and comorbidities. So, huge, multicenter as well as prospective studies are needed. Finally, WMH have shown clinical relevance. However, there is the need of a greater level of evidence.

III. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°	Grad
μmol	Mikromol
A.	<i>Arteria</i>
Aa.	<i>Arteriae</i>
Abb.	Abbildung
BMI	<i>body-mass-Index</i>
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm²	Quadratzenimeter
cm³	Kubikzenimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
e.g.	<i>exempli gratia</i>
EPC	<i>european prevention center</i>
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
i.e.	<i>id est</i>
kg	Kilogramm
l	Liter
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
m	Meter
m²	Quadratmeter

MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OR	Odds-Ratio
py	Packungsjahr (<i>packy years</i>)
RR	Riva-Rocci, Blutdruck
s	Sekunde
s.	siehe
WMH	<i>white matter hyperintensities</i>
z.B.	zum Beispiel

IV. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 <i>White matter hyperintensities</i>	1
1.2 <i>White matter hyperintensities</i> und psychiatrische Komorbiditäten.....	5
1.3 <i>White matter hyperintensities</i> und neurologische Komorbiditäten.....	7
1.4 <i>White matter hyperintensities</i> und das Geschlecht.....	9
1.5 <i>White matter hyperintensities</i> und das Alter.....	9
1.6 <i>White matter hyperintensities</i> und die Mortalität.....	9
1.7 <i>White matter hyperintensities</i> und kardiovaskuläre Komorbiditäten.....	10
1.7.1 arterielle Hypertonie.....	10
1.7.2 linksventrikuläre Hypertrophie.....	12
1.7.3 Diabetes mellitus.....	12
1.7.4 chronischer Nikotinabusus.....	13
1.7.5 Hypercholesterinämie.....	14
1.7.6 Homocystein.....	15
1.7.7 Adipositas.....	16
1.7.8 weitere kardiovaskuläre Erkrankungen.....	16
1.8 Ziele der Arbeit.....	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1 Methodik.....	19
2.2 Statistik.....	21
2.3 Patientenkollektiv.....	23
3. Ergebnisse.....	27
3.1 <i>White matter hyperintensities</i> , deskriptive&explorative Statistik.....	27
3.2 kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	28
3.3 <i>White matter hyperintensities</i> , deskriptiv.....	36
3.4 <i>White matter hyperintensities</i> und kardiovaskuläre Komorbiditäten sowie Risikofaktoren, t-Test.....	42
3.5 <i>White matter hyperintensities</i> und biometrische Charakteristika sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren, bivariate Korrelationsanalyse.....	51
4. Diskussion.....	61
4.1 <i>White matter hyperintensities</i> im primärprophylaktischen Patientenkollektiv und Kontext kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	61

4.2 Schlussfolgerungen.....	70
5. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	73

1. Einleitung

1.1 *White matter hyperintensities*

White matter hyperintensities (WMH) entsprechen mikroangiopathischen Veränderungen in der weißen Substanz des Gehirns(1-4). Diese erscheinen als helle (hyperintense) Areale auf T2-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildern des Schädels. Auch in *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)-MRT-Sequenzen sind diese Läsionen hyperintens(4, 5). Auf T1-gewichteten MRT-Sequenzen stellen sich die WMH hypo- und isointens dar(4-6). Im Schädel-CT (Computertomographie) zeigen sich diese Läsionen hypodens(4-6).

Abb. 1 illustriert *white matter hyperintensities* in einem CT von einem Patienten mit ausgeprägten WMH-Läsionen.

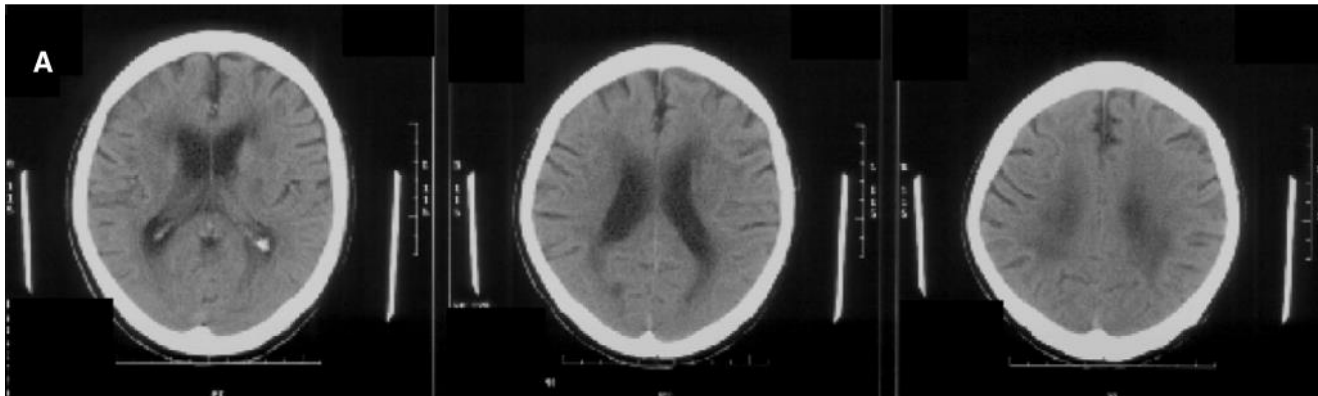


Abb. 1: WMH im CT. 3 unterschiedliche Schnittebenen einer Schädel-CT-Aufnahme von einem Patienten mit ausgeprägten WMH. Diese Läsionen erscheinen hypodens. WMH = *white matter hyperintensities*, CT = Computertomographie(5).

In Abb. 2 sind die WMH auf Schädel-MRT-Aufnahmen mit einer FLAIR-Sequenz illustriert. Diese Abbildung zeigt jeweils eine Schnittebene von 4 unterschiedlichen Patienten. Dabei ist die Ausprägung an WMH-Läsionen abgestuft von leichtgradig (ganz links in der Abbildung) bis hochgradig (ganz rechts in der Abbildung) gezeigt.

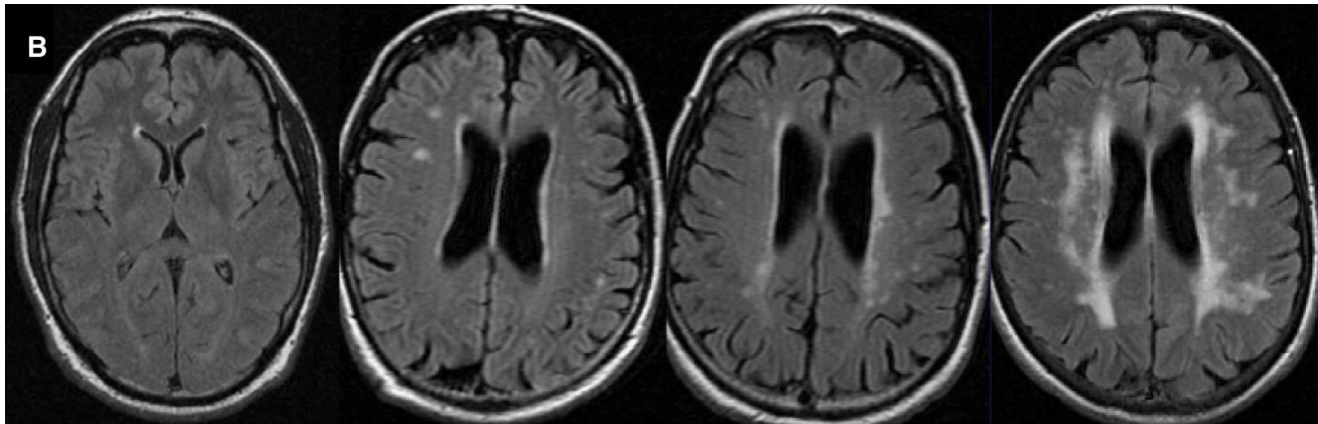


Abb. 2: WMH im MRT. Von links nach rechts sieht man Schädel-MRT-Schnittbilder von 4 unterschiedlichen Patienten. Die Aufnahmen sind mit einer FLAIR-MRT-Sequenz dargestellt. Sukzessive reicht das Ausmaß an WMH-Läsionen von links mit geringer Ausprägung bis rechts mit hochgradiger Ausprägung. Die Läsionen sind hyperintens. WMH = *white matter hyperintensities*, MRT = Magnetresonanztomographie, FLAIR = *fluid attenuated inversion recovery*(5).

Das MRT ist hinsichtlich der Erfassung von WMH sensitiver als das CT und üblicherweise werden die WMH mittels der FLAIR MRT-Sequenz beschrieben, was die sensitivste Methode ist, um WMH darzustellen(4, 6-8).

Abb. 3 veranschaulicht, dass die FLAIR-MRT-Sequenz als sensitivste Methode zur Darstellung der WMH, der T2-gewichteten-MRT-Sequenz überlegen ist(4, 5). In der oberen Reihe sieht man 2 Schnittebenen von einem Patienten, wo die WMH mittels FLAIR-MRT-Sequenz dargestellt sind. Die untere Reihe zeigt dieselben Schnittebenen von demselben Patienten, jedoch in T2-gewichteten-MRT-Aufnahmen. Dort treten die Läsionen nicht so deutlich in Erscheinung wie auf den Aufnahmen mit der FLAIR-Sequenz.

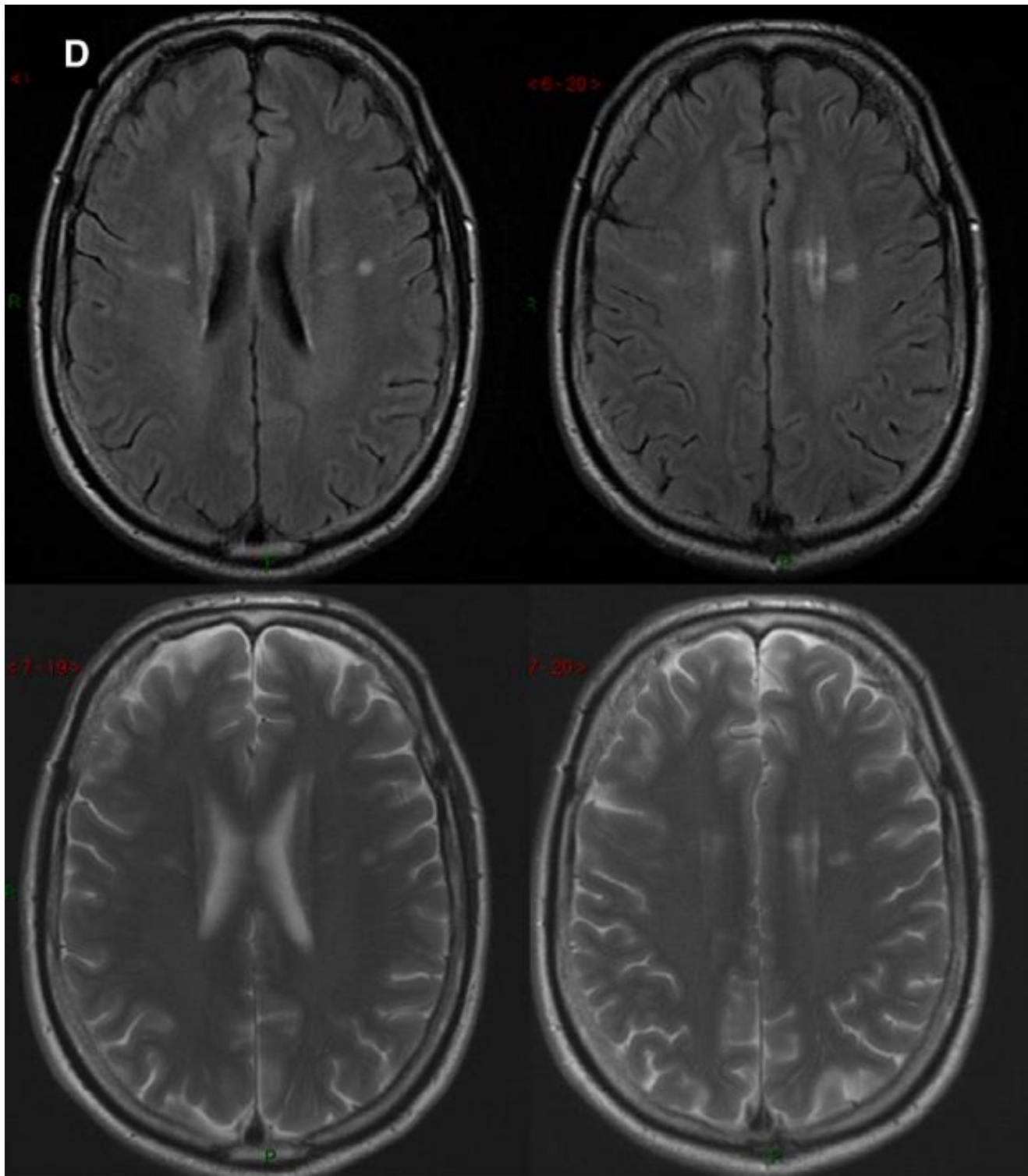


Abb. 3: WMH in FLAIR- sowie T2-gewichteten MRT-Sequenzen. Dargestellt sind 2 MRT-Schnittebenen von einem Patienten. In der oberen Reihe sind die Aufnahmen mittels FLAIR-Sequenz dargestellt. Die untere Reihe zeigt dieselben Ebenen in einer T2-gewichteten-MRT-Sequenz. Auf beiden Sequenzen erscheinen die WMH hyperintens. WMH = *white matter hyperintensities*, MRT = Magnetresonanztomographie, FLAIR = *fluid attenuated inversion recovery*(5).

WMH kann man qualitativ gemäß der regionalen Verteilung in der weißen Substanz des Gehirns (subkortikal, tief in der weißen Hirnsubstanz, periventrikulär) klassifizieren(4, 5). Zudem können die WMH auch quantitativ mittels unterschiedlicher Methoden näher beschrieben werden (gesamtes Volumen an WMH im Vergleich zur gesamten Hirnmasse; Anzahl an WMH-Läsionen; diverse, automatisierte oder nicht-automatisierte (visuelle) *rating*-Skalen z.B. Coffey-Skala(9), Boyko-Skala(10) oder Fazeka-Skala(11) als die geläufigsten Skalen(3))(3-6, 12).

Bekannt sind die WMH schon seit über 30 Jahren(1, 2). Diesen „Phänomenen“ auf MRT-Bildern ist jedoch initial wenig Beachtung geschenkt worden. Sie wurden als Artefakte bzw. klinisch irrelevante Begleiterscheinungen gewertet(2, 3, 5). Mittlerweile hat sich eine klinische Relevanz herauskristallisiert(5).

Die *white matter hyperintensities* sind derzeit eingehend in Form von diversen, großen Meta-Analysen im Kontext von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen erforscht(3, 5, 7, 13). Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und kardiovaskulärer Komorbiditäten ist der Evidenzgrad jedoch nicht vergleichbar gut und es fehlen noch weitergehende, groß angelegte Studien wie Meta-Analysen und prospektive Untersuchungen, wo die Rolle der WMH näher exploriert wird(5, 8, 14-19).

Darüber hinaus wird die Rolle der WMH zu anderweitigen Domänen der Medizin wie Erkrankungen des Auges herausgearbeitet, wo derzeit auch nur spärlich Daten vorliegen. Beispielsweise zeigten sich die WMH bei Patienten mit einem Glaukom, einem Pseudoexfoliations-Glaukom sowie Pseudoexfoliations-Syndrom im Vergleich zu gesunden Probanden ohne diese Erkrankungen relevant vermehrt(20, 21).

1.2 *White matter hyperintensities* und psychiatrische Komorbiditäten

White matter hyperintensities (WMH) sind im Formenkreis der neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen in Form von vielen Meta-Analysen und diversen prospektiven Studien gut untersucht(3, 5, 7, 13).

Große Meta-Analysen zeigten, dass die WMH bei psychiatrischen Patienten mit Erkrankungen der bipolaren Störung, Depression und Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden relevant vermehrt waren(3, 13).

Das Team um Beyer hat die WMH im Kontext der bipolaren Störung in einer großen Meta-Analyse näher untersucht(3). Für die Analyse wurden alle verfügbaren Studien im Zeitraum von 1966 bis 2008, die die WMH in Zusammenhang zu Patienten mit einer bipolaren Störung näher exploriert haben, herausgearbeitet. Dabei wurden insgesamt 27 Studien mit einem kumulativen Gesamtkollektiv von 573 Patienten mit einer bipolaren Störung und einer Kontrollgruppe von 850 Probanden ohne diese Erkrankung in die Meta-Analyse inkludiert(3). Die WMH wurden quantitativ anhand der etablierten Skalen erfasst und zeigten sich bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zur Kontrollgruppe 2,5-fach deutlicher ausgeprägt(3). Bei Jugendlichen und Kindern waren die WMH noch stärker (5,7-fach deutlicher) ausgeprägt.

Auch in der Übersichtsarbeit von Hahn und Kollegen aus dem Jahr 2014 zeigten sich die WMH bei bipolaren Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe relevant vermehrt(22). Die prospektive Studie vom Team um Altshuler zeigte bei Patienten mit bipolarer Störung ein gehäuftes Vorkommen von WMH im Vergleich zu nicht erkrankten Probanden(23). Kempton und Kollegen publizierten eine Meta-Analyse im Jahr 2011 wo die WMH von depressiven Patienten und Patienten mit bipolarer Störung näher untersucht wurden(24). Diese Meta-Analyse umfasste alle relevanten Studien im Zeitraum 1980 bis 2010. Dabei wurden insgesamt 225 wissenschaftliche Arbeiten eingeschlossen. Das Patientenkollektiv bestand kumulativ aus 9533 Patienten mit bipolarer Störung oder Depression und 8846 gesunden Probanden in der Kontrollgruppe(24). Sowohl bei depressiven Patienten als auch bei Patienten mit bipolarer Störung waren die WMH im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe

deutlicher ausgeprägt. Die Sub-Gruppen-Analyse hat gezeigt, dass die WMH bei Patienten mit bipolarer Störung 2-fach stärker als bei depressiven Patienten vorlagen.

Eine andere Meta-Analyse aus dem Jahr 2008 inkludierte 141 Studien im Zeitraum von 1980-2007, wo WMH im Kontext der bipolaren Störung näher untersucht wurden(25). Dabei waren die WMH in der tiefen weißen Hirnschicht 2,49 Mal deutlicher ausgeprägt, als bei gesunden Probanden. Das zeigten auch andere Studien, wie z.B. die Arbeit von Figiel und Kollegen(26)

Die Meta-Analyse vom Team um Frazier untersuchte die frühe Manifestation einer bipolaren Störung bei Jugendlichen(27). Studien im Zeitraum von 1990 bis 2005 wurden in die Analyse eingeschlossen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die WMH bei jungen Patienten mit bipolarer Störung deutlicher ausgeprägt waren, als bei nicht erkrankten Probanden der Kontrollgruppe. Eine 4 Jahre später publizierte Übersichtsarbeit ergab gleiche Resultate(28).

Nebst bei Patienten mit bipolarer Störung sind die WMH auch bei depressiven Patienten im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten deutlicher ausgeprägt. So publizierte die Arbeitsgruppe um Wang 2014 eine Meta-Analyse, die aufzeigte, dass Patienten mit ausgeprägten WMH ein um 1,12-fach höheres Risiko hatten, an einer Depression zu erkranken(13). Zu ähnlichen Resultaten kamen weitere Meta-Analysen(29, 30). Die groß angelegte Übersichtsarbeit von van Agtmaal und Kollegen aus dem Jahr 2017 zum Beispiel, inkludierte alle in diesem Kontext publizierten Studien bis 2016(31). Insgesamt wurden 48 Studien eingeschlossen, wovon 8 Studien von longitudinalem Studiendesign waren. Kumulativ umfasste es ein gesamtes Kollektiv von 43600 untersuchten Probanden(31). Patienten mit ausgeprägten WMH hatten ein um 1,29 höheres Risiko an einer Depression zu erkranken(31).

Auch bei schizophrenen Patienten waren die WMH in mehreren Studien im Vergleich zu gesunden Probanden stärker ausgeprägt(22, 32, 33). Das zeigte sich z.B. in einer Arbeit von Persaud und Kollegen, wo das Auftreten von WMH schizophrener Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv untersucht wurde(34). Schizophrene Patienten hatten deutlich mehr WMH als die Kontrollgruppe. Die Arbeit vom Team um Keshavan war kollinear damit(35). Dabei waren WMH bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu geschlechts- und alterskontrollierten Probanden der Kontrollgruppe deutlicher ausgeprägt. Andere Publikationen ergaben ähnliche Ergebnisse(36).

1.3 *White matter hyperintensities* und neurologische Komorbiditäten

WMH sind nebst psychiatrischer Komorbiditäten auch bei neurologischen Erkrankungen mittels vieler Meta-Analysen und prospektiver Studien gut untersucht(5, 7).

Die WMH zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Demenz und eines Schlaganfalls(7). Zudem besteht ein Zusammenhang zu einer beschleunigten Abnahme der Kognition und Gangstörungen(7, 37, 38).

Die Meta-Analyse vom Team um DeBette wertete in ihrer Arbeit alle verfügbaren Studien im Zeitraum von 1966 bis 2009 aus(7). Darunter waren 17 longitudinale Studien, die im Kontext der WMH und Demenz konzipiert waren. Für die Meta-Analyse wurden davon 9 Studien verwendet. Diese zeigten, dass WMH mit einem 1,9 höheren Risiko assoziiert waren, an einer Demenz zu erkranken. Eine longitudinale Arbeit untersuchte z.B. die WMH im Kontext eines Kollektivs der Allgemeinbevölkerung(39). Eingeschlossen wurden 2229 Patienten, die im Mittel 62 Jahre alt waren und im Zeitraum von 1999 bis 2005 untersucht wurden(39). Die Ausprägung an WMH war unabhängig von vaskulären Risikofaktoren und einem Schlaganfall mit einem 2,2-fach erhöhtem Risiko vergesellschaftet an einer Demenz zu erkranken(39). Eine weitere longitudinale Studie aus der Allgemeinbevölkerung mit einem Gesamtkollektiv von 3608 Menschen, zeigte, dass die Intensität an WMH mit einem im Mittel 1,8-fach erhöhten Risiko in Zusammenhang stand, an einer Demenz neu zu erkranken(40).

In Bezug um Schlaganfall umfasste eine Meta-Analyse 9 longitudinale Studien(7). Dabei zeigten die WMH eine Assoziation mit einem 3,5-fach erhöhten Risiko einen Schlaganfall zu erleiden(7). Beispielsweise publizierte die Arbeitsgruppe um Bokura 2006 eine Ausarbeitung in diesem Kontext(41). Es war eine longitudinale Studie aus einem repräsentativem Kollektiv der Allgemeinbevölkerung, dass 2684 Teilnehmer umfasste, die im Mittel 58 Jahre alt waren(41). Im untersuchten Zeitraum (im Mittel 6,3 Jahre) zeigten WMH (periventrikulär und tief in der weißen Hirnrinde liegend zusammengefasst) ein im Mittel um 2,4-fach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden(41). Die Publikation von Kuller und Kollegen inkludierte 3293 Probanden aus

der Allgemeinbevölkerung in ihrer Arbeit mit longitudinalem Studiendesign(42). Dabei bestand bei Patienten mit ausgeprägten WMH ein höheres Risiko einen Schlaganfall zu erleiden als bei Probanden mit weniger stark ausgeprägten WMH. Patienten mit einem hohen Ausprägungsgrad an WMH hatten ein um 2,8% erhöhtes Risiko pro Jahr einen Schlaganfall zu erleiden. Im Gegensatz dazu betrug das Risiko von Probanden mit einer geringen Intensität an WMH-Läsionen 0,6% pro Jahr an einem Schlaganfall zu erkranken(42).

Mehrere Publikationen zeigten, dass eine höhere Intensität an WMH mit einer beschleunigten Abnahme der Kognition vergesellschaftet ist(7, 39, 43-46). In einer longitudinalen Arbeit aus dem Jahr 2010 mit einem großen Patientenkollektiv (n=2229 Probanden) bestand bei Patienten mit ausgedehnten WMH ein um 2,47 erhöhtes Risiko eine kognitive Beeinträchtigung (*mild cognitive impairment* (MCI)) zu erleiden(39). Die multizentrische, longitudinale Publikation vom Team um Kuller untersuchte die WMH auch im Kontext der kognitiven Beeinträchtigung(44). Das Kollektiv bestand aus 3469 Probanden, als repräsentatives Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung. Patienten mit ausgeprägten WMH zeigten ein um 1,4 erhöhtes Risiko für eine geringe Punktzahl in einem kognitiven Test(44). Die longitudinale Arbeit von Longstreth und Kollegen untersuchte den Progress an WMH bei repräsentativen Probanden der Allgemeinbevölkerung (n=832)(47). Dabei hatten Patienten mit einer deutlichen Zunahme an WMH ein schlechteres Ergebnis in den angewandten kognitiven Tests.

WMH zeigen einen Zusammenhang zu Gangstörungen(5, 48). Die Studie von de Laat und Kollegen untersuchte WMH in diesem Kontext bei 429 Patienten(37). Patienten mit Demenz oder einer Parkinson-Erkrankung wurden ausgeschlossen. Das Kollektiv war im Mittel 65,2 Jahre alt (Altersspanne:50-85 Jahre). Der Gang wurde digital ausgewertet. Die Untersuchung ergab, dass WMH mit einem schlechteren Resultat im Gang assoziiert war. Eine andere Publikation von longitudinalem Studiendesign kam zu ähnlichen Resultaten(38). Dabei wurde der Gang in multiplen Tests bei 639 Probanden analysiert, Je deutlicher die WMH ausgeprägt waren, desto schlechtere Ergebnisse wurden in den angewandten Gang-Tests erzielt(38).

1.4 *White matter hyperintensities* und das Geschlecht

Es gibt mehrere Publikationen, die das Geschlecht in Zusammenhang zu WMH näher exploriert haben. Überwiegend zeigte sich diesbezüglich kein Hinweis auf einen relevanten Zusammenhang(49, 50). Die Studie von Schmidt und Kollegen untersuchte 234 Patienten mit einem Schlaganfall und eine Kontrollgruppe ohne Schlaganfall(51). Dabei hatte das Geschlecht keinen relevanten Zusammenhang zu den WMH. Auch eine andere Publikation von 128 repräsentativen Probanden aus der Allgemein-Bevölkerung konnte keine Assoziation des Geschlechts zu den WMH aufzeigen(49). Die große populationsbasierte Studien von de Leeuw und Kollegen untersuchte ein Kollektiv von 1077 Probanden der allgemeinen Bevölkerung(52). Frauen hatten im Vergleich zu Männern mehr WMH, jedoch war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant.

1.5 *White matter hyperintensities* und das Alter

Das Alter spielt im Kontext der WMH eine relevante Rolle. Die WMH nehmen mit dem Alter zu, sind darüber hinaus in ihrer Prävalenz aber auch durch andere Aspekte, wie kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus), beeinflusst(5, 7). Große, populations-basierte, longitudinale Studien zeigten, dass WMH bei 11-21% von 64-jährigen und 94% von 82-jährigen Menschen der Allgemeinbevölkerung vorliegen(5, 49, 53).

1.6 *White matter hyperintensities* und die Mortalität

Die WMH stehen in Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität(7, 39, 41, 54, 55). Eine Meta-Analyse von 8 großen, longitudinalen Studien zeigte, dass WMH mit einem 2-fach erhöhten Risiko eines Todes assoziiert waren. Beispielsweise publizierte das Team um Bokura 2006 eine populations-basierte, longitudinale Studie, die ein Patientenkollektiv von 2684 Patienten inne hatte(41). WMH waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Für periventrikuläre WMH war das Risiko eines Todes im Mittel

um 4,01 erhöht(41). Eine weitere, große populations-basierte Studie mit longitudinalem Studiendesign (n=2229) ergab bei Patienten mit ausgeprägten WMH eine um 2,27-fach höhere Mortalität im Gegensatz zu Patienten ohne gehäufte WMH(39).

1.7 White matter hyperintensities und kardiovaskuläre Komorbiditäten

WMH stehen in Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten(5, 7). Dies ist jedoch derzeit im Gegensatz zum hohem Evidenzgrad von WMH im Kontext von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen nicht so gut erforscht (vgl. Kapitel 1.1-1.3).

1.7.1 arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist mit einem erhöhten Auftreten von WMH vergesellschaftet. Die longitudinale Arbeit von Awad und Kollegen untersuchte ein Kollektiv von 240 Patienten, die im Zeitraum von 6 Monaten verlaufskontrolliert wurden(56). Hypertoniker zeigten ein gehäuftes Auftreten an WMH. Eine andere Publikation verglich den Blutdruck von dementen Patienten im Vergleich zu alterskontrollierten Probanden(57). Ein erhöhter systolischer Blutdruck zeigte dabei einen positiven, signifikanten Zusammenhang zum Auftreten und Intensitätsgrad von WMH. Dieser Zusammenhang zeigte sich sowohl für demente Patienten als auch für die nicht erkrankte Kontrollgruppe. In einer anderen Arbeit wurden Patienten mit WMH mit alterskontrollierten Patienten ohne WMH verglichen (n=52)(58). Eine arterielle Hypertonie war bei den Patienten mit WMH häufiger ausgeprägt. Auch die Publikation von Swieten und Kollegen zeigt sich kollinear damit(59). In der Arbeit wurden 42 Patienten mit arterieller Hypertonie mit 42, alters- und geschlechtskontrollierten Probanden ohne Hypertonus verglichen. Bei dem Kollektiv mit der arteriellen Hypertonie waren vermehrt WMH nachweisbar(59).

Eine große Querschnitts-Studie mit einem Kollektiv von 13680 gesunden Patienten zeigte, dass die arterielle Hypertonie mit einem erhöhten Aufkommen von WMH assoziiert war(60).

Dufoil und Kollegen publizierten 2001 eine große, longitudinale Studie in diesem Kontext, die ein Kollektiv von 845 Probanden (Altersspanne von 59 bis 71 Jahre) umfasste(19). Die Patienten wurden über 4 Jahre verlaufskontrolliert. Patienten mit arterieller Hypertonie hatten im Vergleich zu Patienten ohne Hypertonus ein vermehrtes Auftreten von WMH nach 4 Jahren. Es zeigte sich zudem, dass Patienten mit arterieller Hypertonie, die unter antihypertensiver Therapie normoton waren, im Vergleich zu Patienten mit schlecht eingestellter arterieller Hypertonie, ein geringeres Auftreten von WMH hatten. Patienten die sowohl zu Studienbeginn als auch nach 4 Jahren erhöhte Blutdrücke aufwiesen, hatten im Vergleich zu Patienten, die nur in der Verlaufskontrolle nach 4 Jahren erhöhte Blutdrücke hatten, ein erhöhtes Auftreten von WMH(19). Eine weitere, groß angelegte, multizentrische Arbeit von longitudinalem Studiendesign untersuchte insgesamt kumulativ 1625 Probanden in Europa und zeigte ähnliche Resultate(18). Sowohl der diastolische als auch der systolische Blutdruck korrelierte positiv mit der Intensität an WMH. Erhöhte systolische Blutdrücke zeigten ein signifikant gehäuftes Auftreten von WMH im Vergleich zu normotonen Werten. Patienten mit schlecht eingestellter arterieller Hypertonie (unter Therapie) sowie Patienten mit arterieller Hypertonie (ohne bisherige Therapie) hatten ausgeprägtere WMH als Patienten ohne arterielle Hypertonie bzw. mit gut eingestelltem Hypertonus (unter Therapie)(18).

Die populations-basierte Arbeit vom Team um Verhaaren untersuchte den Progress der WMH im Kontext der arteriellen Hypertonie prospektiv(61). Das Kollektiv bestand aus 665 repräsentativen Probanden der Allgemeinbevölkerung, die bezüglich der WMH über 2 bis 5 Jahre verlaufskontrolliert wurden. Je höher der systolische als auch diastolische Blutdruck war, desto deutlicher war der Progress an WMH. Auch in dieser Studie hatten Hypertoniker, die unter antihypertensiver Therapie schlecht eingestellt waren und hypertone Werte hatten, im Vergleich zu Patienten, die gut therapeutisch eingestellt waren, deutlich mehr WMH(61). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer anderen großen longitudinalen Studie (n=579 Patienten)(16).

1.7.2 linksventrikuläre Hypertrophie

Mehrere Arbeiten konnten einen Zusammenhang von WMH zur linksventrikulären Hypertrophie aufzeigen. Eine große longitudinale Studie untersuchte WMH bei 2699 Patienten mit einem Schlaganfall(62). Die linksventrikuläre Hypertrophie zeigte dabei einen positiven Zusammenhang zum Ausmaß der WMH. Eine andere Studie umfasste 62 repräsentative Patienten aus der Allgemeinbevölkerung(63). Probanden mit deutlicher, linksventrikulärer Hypertrophie hatten dabei ein erhöhtes Auftreten von WMH. Eine große Meta-Analyse analysierte die linksventrikuläre Hypertrophie im Kontext der WMH(64). In die Meta-Analyse wurden insgesamt 31 Studien mit einem kumulativen Gesamt-Kollektiv von 25562 Patienten eingeschlossen(64). Die linksventrikuläre Hypertrophie zeigte dabei in der Meta-Analyse von populations-basierten Arbeiten aus der Allgemeinbevölkerung, dass Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie ein um 1,73-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von ausgedehnten WMH hatten(64).

1.7.3 Diabetes mellitus

Auch Diabetes mellitus wurde in mehreren Studien im Kontext der WMH näher untersucht. Eine groß angelegte Meta-Analyse von Beobachtungsstudien befasste sich kumulativ mit einem Gesamt-Kollektiv von 104468 Patienten(65). Dabei zeigten sowohl Patienten mit Prä-Diabetes als auch solche mit manifestem Diabetes mellitus ein vermehrtes Auftreten von WMH. Eine weitere große Übersichts-Arbeit und Meta-Analyse untersuchte alle publizierten Studien im Zeitraum von 1966 bis 2006(66). 46 Publikationen wurden eingeschlossen. Insgesamt hatten Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein erhöhtes Auftreten und Ausmaß an WMH(66). Eine kleine Querschnitts-Studie untersuchte langjährige Typ 1-Diabetiker (n=74 Patienten)(67). Bis auf Diabetes waren weitere Komorbiditäten (wie eine arterielle Hypertonie oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems) ein Ausschlusskriterium. Patienten mit einer diabetischen Retinopathie hatten im Vergleich zu Diabetikern ohne Retinopathie ein gehäuftes Auftreten von WMH(67). In einer weiteren Studie zeigte sich für Diabetiker im Vergleich zu nicht an Diabetes erkrankten Patienten eine positive

Korrelation zum Ausmaß an WMH(51). Kertesz und Kollegen publizierten eine Studie an Patienten mit akutem Schlaganfall sowie einer Kontrollgruppe ohne Schlaganfall(68). Dabei bestand eine Assoziation zwischen Diabetes und dem Auftreten von WMH.

Eine kleine Arbeit an 52 österreichischen, asymptomatischen Patienten ohne neurologische Erkrankungen zeigte, dass Diabetes bei Patienten mit WMH deutlicher ausgeprägt war, als bei solchen ohne WMH(58). Eine populations-basierte Vergleichsstudie aus dem Jahr 2006 untersuchte insgesamt ein Kollektiv von 164 Patienten(69). Bei Diabetikern waren die WMH stärker ausgeprägt als bei der nicht-diabetischen Vergleichsgruppe. Ähnliches Resultat zeigte sich einer groß angelegten Querschnitts-Studie aus Großbritannien(60). In der Arbeit wurden 13680 gesunde Patienten hinsichtlich der WMH und kardiovaskulärer Risikofaktoren näher untersucht. Patienten mit Diabetes mellitus hatten eine deutlichere Ausprägung an WMH als nicht-diabetische Probanden.

1.7.4 chronischer Nikotinabusus

WMH wurden im Kontext eines chronischen Nikotinabusus näher untersucht. Die Querschnitts-Studie von Gons und Kollegen begutachtete die WMH im Kontext des Nikotinabusus bei 499 Patienten(17). Ehemalige Raucher sowie unverändert Rauchende wiesen ausgeprägtere WMH als Patienten ohne chronischen Nikotinabusus auf. Je länger die ehemaligen Raucher abstinent waren, desto geringer waren auch die WMH-Läsionen ausgeprägt. Lang abstinente Raucher (Abstinenz über 20 Jahre) hatten ein vergleichbares Ausmaß an WMH wie Probanden, die niemals geraucht hatten(17). Eine Querschnitts-Studie von 461 Patienten mit einem Schlaganfall schloss WMH nebst weiterer cerebraler Läsionen in ein Punkte-System ein(70). Chronischer Nikotinabusus wies in einer multivariablen Regression-Analyse eine mittelmäßig starke, positive Korrelation (OR (Odds-Ratio):2,81) zum angewandten Punkte-System auf. Raucher hatten also ausgeprägtere, cerebrale Läsionen als Probanden ohne chronischen Nikotinabusus(70). Eine weitere, große Querschnitts-Studie (n=13680 gesunde Patienten) zeigte, dass chronischer Nikotinabusus mit einem erhöhten Ausmaß an WMH vergesellschaftet war(60). Dabei hatten starke Raucher (über 50 *packy years*) im

Vergleich zu leichten Rauchern (10 bis 50 *packy years*) eine deutlichere Ausprägung von WMH.

Eine populations-basierte Studie von 383 älteren Probanden (mittleres Alter: 73 Jahre) zeigte, dass die Anzahl an Jahren, die ein Patient geraucht hatte, mit einem erhöhten Auftreten von WMH in Zusammenhang stand(71).

1.7.5 Hypercholesterinämie

Der Zusammenhang einer Hypercholesterinämie zu WMH ist derzeit inkonklusiv. In diesem Kontext sollte insbesondere zwischen dem Gesamt-Cholesterin und Fraktionen davon (i.e., *low-density lipoprotein* (LDL)-Cholesterin, *high-density lipoprotein* (HDL)-Cholesterin) unterschieden werden. Eine große, prospektive Studie untersuchte 2699 Probanden mit einem erstmaligen Schlaganfall(62). Das Gesamt-Cholesterin zeigte bei der Untergruppe von älteren Patienten über 70 Jahre einen positiven Zusammenhang zum Auftreten von WMH. Dies war jedoch nicht beim gesamten Patientenkollektiv der Fall, sondern nur bei Patienten über 70 Jahre. Ältere Patienten ohne arterielle Hypertonie, die unter einer Therapie mit Statinen standen, hatten im Vergleich zu Patienten ohne Statin-Therapie geringer ausgeprägte WMH(62). Die Arbeit zeigte keinen Zusammenhang der LDL- und HDL-Fraktion des Cholesterins im Bezug zu den WMH.

In einer anderen Ausarbeitung von 144 gesunden Probanden der Allgemeinbevölkerung bestand keine Assoziation des LDL-Cholesterins in Bezug zum Ausmaß an WMH(72). Die große, retrospektive Analyse von 4683 hospitalisierten Patienten ohne höhergradige neurologische oder kardiovaskuläre Erkrankungen (wie Schlaganfall und koronare Herzerkrankung) zeigte, dass das LDL-Cholesterin keinen Zusammenhang zum Ausmaß der WMH hatte(73). Eine kleine Beobachtungsstudie verglich 97 Patienten mit WMH mit einer Kontrollgruppe von 73 Patienten ohne WMH(74). Relevante Erkrankungen (neurologisch, kardiovaskulär, autoimmunologisch sowie onkologisch, z.B. Vorhofflimmern, *Valvulopathie*, Multiple Sklerose, progressive *Leukenzephalopathie*, Kollagenosen oder Krebserkrankungen) waren ein Ausschlusskriterium(74). Das Gesamt-Cholesterin sowie die HDL-Fraktion zeigte

keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit WMH und Probanden ohne WMH. Das LDL-Cholesterin war bei Patienten mit WMH signifikant niedriger. Zudem konnte eine schwach negative Korrelation zwischen dem LDL-Cholesterin und der Häufigkeit an WMH (Korrelationskoeffizient:-0,25) aufgezeigt werden(74).

Die Publikation von Dickie und Kollegen untersuchte retrospektiv den Verlauf der WMH von 439 gesunden, älteren Probanden der allgemeinen Bevölkerung über 3 Jahre(75). Die untersuchte Altersspanne betrug 73 Jahre bis 76 Jahre. Das Gesamt-Cholesterin zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zum Ausmaß an WMH. Patienten mit höheren HDL-Cholesterinwerten hatten geringer ausgeprägte WMH. Die HDL-Fraktion zeigte in der Regressions-Analyse einen schwach negativen Zusammenhang zum Ausmaß an WMH (Korrelations-Koeffizient vom HDL-Wert bei 73 Jahren und der WMH-Ausprägung mit 73 Jahren:-0,171)(75).

Eine große Querschnitts-Studie untersuchte ein gesundes Patientenkollektiv von 13680 Patienten im Hinblick der WMH zu kardiovaskulären Risikofaktoren(60). Die angewandte Regressionsanalyse zeigte, dass die Hypercholesterinämie einen schwach positiven Zusammenhang zum Ausmaß der WMH hatte (Korrelationskoeffizient:0,24)(60).

1.7.6 Homocystein

Das Homocystein wurde in mehreren Studien in Zusammenhang zu WMH näher exploriert. Eine Untersuchung von 144 gesunden Probanden der Allgemeinbevölkerung, zeigte, dass eine Hyperhomocysteinämie mit einem erhöhtem Auftreten von WMH vergesellschaftet war(72). Ähnliche Resultate zeigten sich in einer anderen, großen Studie(76). Diese populationsbasierte Arbeit untersuchte 1077 Probanden der allgemeinen Bevölkerung. Je höher das Homocystein war, desto ausgeprägter waren die WMH bei den Probanden. Dasselbe Resultat zeigte sich in einer anderen Arbeit, die 923 Patienten mit einem Schlaganfall untersuchte(77). Auch hier waren hohe Homocystein-Spiegel im Plasma mit einem erhöhten Auftreten von WMH vergesellschaftet. Eine weitere große Studie von 937 neurologisch gesunden Probanden zeigte, dass der Plasma-Spiegel des Homocysteins einen positiven Zusammenhang zum Auftreten von

periventrikulären WMH hatte(78). Die Analyse von 4683 chinesischen Patienten ohne höhergradige, neurologische sowie kardiologische Komorbidität (z.B. intrakranielle Blutung, Schlaganfall, koronare Herzerkrankung, Parkinson-Erkrankung oder Multiple Sklerose) ergab, dass höhere Spiegel von Homocystein mit einem erhöhtem Auftreten von WMH vergesellschaftet waren(73).

1.7.7 Adipositas

Die Adipositas wurde im Kontext der WMH in einigen Studien untersucht. Eine große Querschnitts-Studie (n=13680 gesunde Patienten) zeigte, dass das Taille-Hüft-Verhältnis (*waist-to-hip-ratio*) einen positiven Zusammenhang zum Ausmaß an WMH hatte(60). Die Publikation von Cox und Kollegen untersuchte ein großes, repräsentatives Kollektiv der allgemeinen Bevölkerung (n=9722 Probanden)(79). Sowohl der *body-mass*-Index (BMI) als auch das Taille-Hüft-Verhältnis hatte einen positiven Zusammenhang zur Intensität an WMH. Ähnliches Resultat bestand bei einer weiteren, großen, populations-basierten Studie aus dem Jahr 2019(80). In dieser Arbeit wurden 1825 Patienten im Alter von 20 bis 82 Jahren untersucht. Patienten mit einem höheren Taille-Hüft-Verhältnis sowie einem höheren BMI hatten ein vermehrtes Auftreten von WMH. Die Arbeit von Kim und Kollegen untersuchte 2046 gesunde Probanden, die sich einer Vorsorgeuntersuchung unterzogen(81). Der BMI sowie das Taille-Hüfte-Verhältnis war positiv mit der Intensität an WMH assoziiert.

1.7.8 weitere kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen sich gehäuft bei Patienten mit WMH, was jedoch über die arterielle Hypertonie hinausgehend, noch nicht gut in Form von großen, longitudinalen Studien erforscht ist. Eine kleine Studie untersuchte 52 gesunde Patienten mit WMH und verglich diese alterskontrolliert mit Probanden ohne WMH(58). Kardiovaskuläre Erkrankungen (inkl. koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen) waren bei Patienten mit WMH häufiger anzutreffen als bei Patienten ohne WMH. Eine große Arbeit untersuchte 1814

Probanden ohne neurologische Erkrankungen (z.B. Demenz, Schlaganfall) und ohne Krebserkrankungen im Hinblick der WMH(82). Die Untergruppe der kardiovaskulären Erkrankung (koronare Herzerkrankung und peripher-arterielle Verschluss-Erkrankung) hatte im Vergleich zur Gruppe ohne diese kardiovaskulären Erkrankungen ein gehäuftes Auftreten von WMH. Die Publikation von Longstreth und Kollegen untersuchte die WMH im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen bei einem Kollektiv von 3301 Patienten aus der allgemeinen Bevölkerung(83). Ein Schlaganfall war ein Ausschlusskriterium. Patienten mit einem Herzinfarkt zeigten ein erhöhtes Auftreten von WMH. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz oder einer koronaren Herzerkrankung bestand jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Ausmaß an WMH. Eine Publikation von Vogels und Kollegen untersuchte die WMH bei 58 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, 48 Patienten mit kardiologischer Erkrankung (z.B. koronare Herzerkrankung) ohne manifeste Herzinsuffizienz sowie einer Kontroll-Gruppe von 42 gesunden Probanden(84). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte sich eine deutlichere Ausprägung an WMH als bei kardiologischen Patienten ohne Herzinsuffizienz und der gesunden Kontrollgruppe. Die kardiologischen Patienten ohne Herzinsuffizienz hatten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte Intensität an WMH. In der Regressions-Analyse bestand ein negativer Zusammenhang der linksventrikulären Ejektionsfraktion zum Ausmaß an WMH. Bei Patienten mit höhergradig eingeschränkter, systolischer Pump-Funktion war der Ausprägungs-Grad an WMH höher(84).

1.8 Ziele der Arbeit

White matter hyperintensities (WMH) sind im Kontext von psychiatrischen und neurologischen Komorbiditäten gut erforscht. Bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Komorbiditäten gibt es in diesem Zusammenhang keinen derart hohen Evidenzgrad (vgl. Kapitel 1.1-1.7).

Ob und in welchem Ausmaß WMH in einem primärprophylaktischen Kollektiv nachweisbar sind ist unklar. Zudem ist nicht gänzlich evident, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten einen relevanten Zusammenhang zu WMH aufzeigen. Dabei ist noch zu eruieren welche konkreten Faktoren eine Assoziation zu den WMH haben und wie stark dieser Zusammenhang ist.

Es ist zudem noch unklar ob die WMH als ein Präventivfaktor in diesem thematischen Kontext valide sind. Dies soll im Rahmen der durchgeführten Ausarbeitung an einem primärprophylaktischen Kollektiv näher eruiert werden. Einerseits soll das Auftreten und Ausmaß der WMH am Kollektiv herausgearbeitet und veranschaulicht werden. Dann ist der Bezug zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus, BMI) zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1 Methodik

In der retrospektiven Studie (Querschnitts-Studie) wurden die Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT)-Bilder von 172 ambulanten kardiologischen Patienten (primärprophylaktisches Patientenkollektiv) im Kontext der WMH näher analysiert und auf relevante Zusammenhänge zu kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie, Nikotinabusus) hin untersucht. Die Patienten führten im Jahr 2015 (19.02.2015-23.12.2015) eine erweiterte Vorsorgeuntersuchung am Düsseldorfer Präventivzentrum (*european prevention center* (EPC), Prof. Dr. med. Uwe Nixdorff, Luise-Rainer-Straße 6-10, 40235 Düsseldorf) durch. Die Untersuchung umfasste eine Anamnese, erweiterte Laborkontrolle (inkl. Lipidprofil und kardiologische Risikomarker wie Homocystein oder Lipoprotein (a)), Lungenfunktion, Spiroergometrie, Herzultraschall, Duplexsonographie der Carotiden sowie eine Pulswellenanalyse. Zudem erfolgte eine native Ganzkörper-Magnetresonanztomographie mit Ganzkörper-Magnetresonanz-Angiographie. Eine kardiale Mehrschicht-Computertomographie (inkl. koronarem Calcium-Scoring) wurde ebenso durchgeführt.

Die WMH der MRT-Aufnahmen des Patientenkollektivs werden in der retrospektiven Analyse näher beschrieben. Es handelt sich um Schädel-MRT-Aufnahmen, die mittels *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)-MRT-Sequenz gewichtet sind. Die WMH wurden quantitativ bestimmt (Anzahl an WMH (n)), planimetrisch ausgemessen (Messung in 3 Ebenen, die gemittelt wurde, Angabe in cm²) und volumetrisch bestimmt (Bestimmung auf Basis der planimetrischen Ausmessung über 3 Ebenen, Angabe in cm³).

Bei der Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren kommt die PROCAM-Risikokalkulation (PROCAM Weibull *score*, 10-jähriges Herzinfarkt-Risiko) zur Anwendung(85-87). Der PROCAM Weibull *score* berechnet auf Basis der Ausprägung mehrerer kardiovaskulärer Komorbiditäten (inkl. LDL-Cholesterinspiegel, systolischer Blutdruck, Nikotinabusus) das Risiko innerhalb von 10 Jahren einen Herzinfarkt oder

ein anderes höhergradiges Ereignis („*major coronary event*“ = Herzinfarkt (überlebend oder tödlich (fatal)) oder plötzlicher Herztod) zu erleiden(85). Neben der PROCAM-Herzinfarkttrisikokalkulation gibt es auch eine PROCAM-Schlaganfallrisikokalkulation (PROCAM *cerebral ischaemic event score*)(85). Die PROCAM Risikokalkulationen basieren auf der PROCAM-Studie (*Prospective Cardiovascular Münster study*)(87). Diese große prospektive Studie (n>27000; Patientenalter bei Studienbeginn:20-78 Jahre) startete 1978 in Münster mit Fokus auf Herz-Kreislaufkrankungen (inkl. kardiologischer Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Auftreten eines Herzinfarkts und Auftreten eines Schlaganfalls)(85, 87). Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen wurden bereits multiple Risikokalkulationen (PROCAM Herzinfarktscore, PROCAM Schlaganfallscore, s.o.) entworfen und im Verlauf mehrfach überarbeitet(85-87).

Die Patientendaten wurden in den Studiauswertungen anonymisiert (die personenbezogenen Patientendaten wurden anhand einer aufsteigenden Nummer codiert) und sind im Düsseldorfer Präventivzentrum (*european prevention center* (EPC), Prof. Dr. med. Uwe Nixdorff, Luise-Rainer-Straße 6-10, 40235 Düsseldorf) für 10 Jahre gespeichert. Der Doktorvater ist in der Lage Einblick in die Originaldaten der Patientendaten zu nehmen, um die Richtigkeit der Doktorarbeit überprüfen zu können.

Die Durchführung der retrospektiven Analyse wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Aktenzeichen der Studiennummer:5614).

2.2 Statistik

Das Patientenkollektiv (inkl. kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten) wurde deskriptiv analysiert (deskriptive Statistik), wobei nominalskalierte sowie auch metrisch skalierte, statistische Variablen herausgearbeitet und illustriert wurden.

Die *white matter hyperintensities* (WMH) waren das Hauptzielkriterium der Arbeit. Diese wurden quantitativ (Anzahl an WMH (n)), planimetrisch (Messung in 3 Schnittebenen der Schädel-MRT-Aufnahme (FLAIR-Sequenz), gemittelt, Angabe in cm²) sowie volumetrisch (Bestimmung auf Basis der planimetrischen Ausmessung über 3 Ebenen, Angabe in cm³) bestimmt und veranschaulicht.

Bei der explorativen Analyse (explorative Statistik) erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Pearson, bei der ein linearer Zusammenhang von WMH in Bezug zu den erhobenen, metrischen Variablen untersucht wurde. Um den Zusammenhang der WMH zu den nominalskalierten Variablen herauszuarbeiten, erfolgte ein t-Test.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 25).

In Abb. 4 ist das Grundkonzept der Arbeit illustriert.

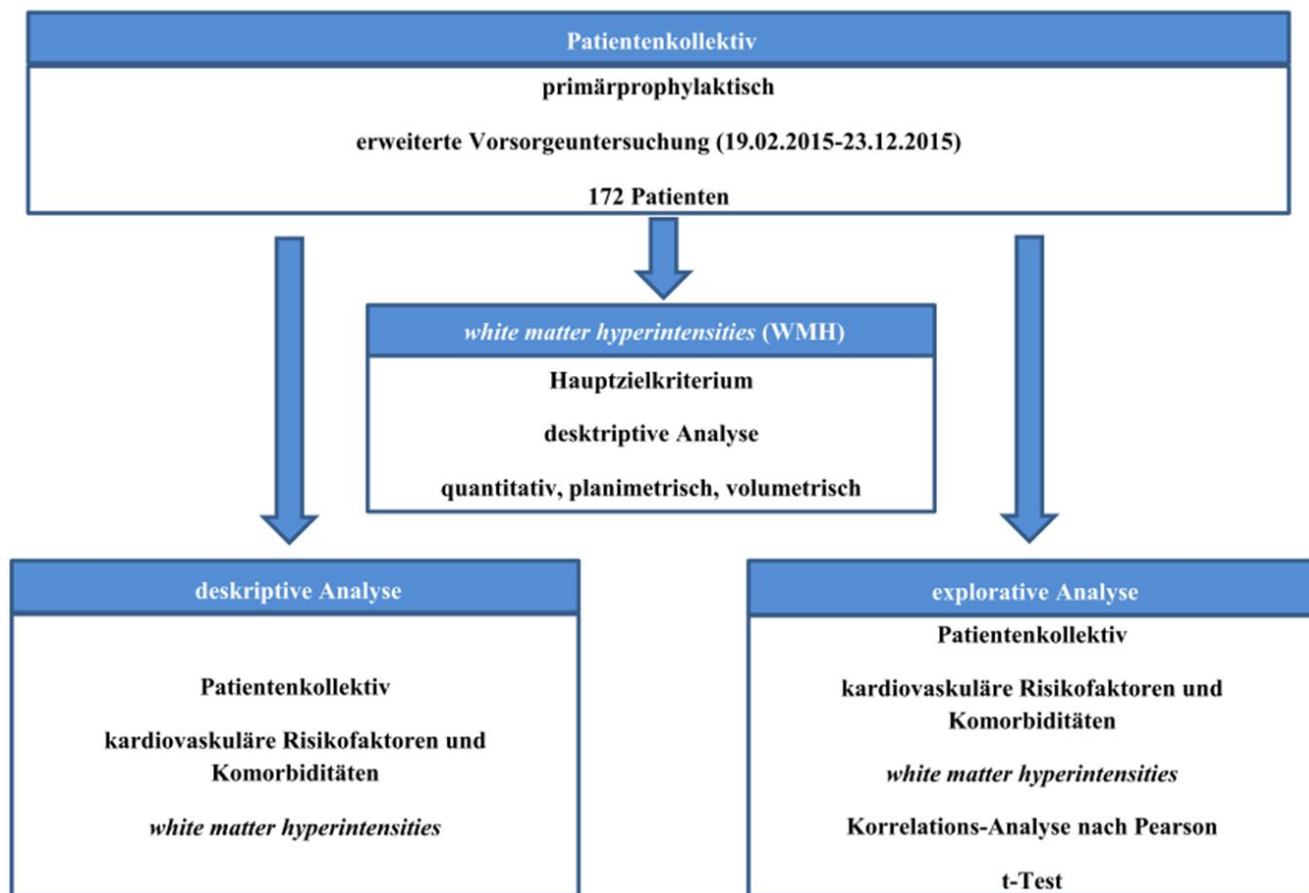


Abb. 4: Konzept der Arbeit. Diese Abbildung veranschaulicht das Grundkonzept der Arbeit. Darin wurde ein primärprophylaktisches Patientenkollektiv exploriert. Die *white matter hyperintensities* (WMH) waren das Hauptzielkriterium der Arbeit. Diese wurden deskriptiv herausgearbeitet und veranschaulicht. Nebst deskriptiver Analyse der WMH wurde das Patientenkollektiv samt kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten näher analysiert. Letztlich wurden die WMH auf einen Zusammenhang zu den kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten des Patientenkollektivs hin untersucht (explorative Analyse).

2.3 Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten (n=172) bestanden aus einem primärprophylaktischen Kollektiv, die sich einer ambulanten Vorsorgeuntersuchung am Düsseldorfer Präventivzentrum (*european prevention center* (EPC), Prof. Dr. med. Uwe Nixdorff, Luise-Rainer-Straße 6-10, 40235 Düsseldorf) unterzogen haben (vgl. Kapitel 2.1 Methodik).

Eingeschlossen wurden alle erwachsenen Patienten ohne obere Altersgrenze (Mindestalter: 18 Jahre). Die Patienten waren asymptomatisch und ohne relevante kardiovaskuläre Erkrankung. Ausgeschlossen wurden alle nicht erwachsenen Patienten (Alter < 18 Jahre). Zudem wurden alle Patienten mit höhergradigen, kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. hochgradige *Valvulopathie* oder hochgradige Herzinsuffizienz), die in Krankenhäusern weiter verlaufskontrolliert bzw. behandelt werden, ausgeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde auf eine kardiologische Komorbidität (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) sowie etablierten kardiovaskulären Risikofaktor (chronischer Nikotinabusus, Adipositas, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperhomocysteinämie, Erhöhung von Lipoprotein (a), positive Familienanamnese bezüglich eines Herzinfarkts, duplexsonographischer Nachweis eines Plaque in der *Arteria carotis communis* oder im *Bulbus caroticus*) hin analysiert.

In Tabelle 1 sind die Charakteristika des Kollektivs dargestellt. Es waren insgesamt 172 Patienten. Die WMH waren die primäre Untersuchungsvariable in der Dissertation und daher bei allen Patienten verfügbar (s. gültige Werte in Tabelle 1). Für das gesamte Kollektiv waren fast durchgehend alle untersuchten Parameter verfügbar. Fehlende Werte zeigten sich höchstens bis zum Ausmaß von 19-27 fehlenden Werten für die Variablen Knöchel-Arm-Index, Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex (s. fehlende Werte in Tabelle 1).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung	gültige Werte	fehlende Werte
Alter (Jahre)	22	89	48,73	47,5	10,98	172	0
Größe (cm)	154	196	177,96	178	9,29	171	1
Körpergewicht (kg)	46,1	129,2	82,28	81,2	15,48	171	1
Muskelmasse (kg)	20,9	80,6	58,43	60,25	11,02	170	2
Fettmasse (%)	4	48,6	24,5	22,7	7,89	171	1
Phasenwinkel (°)	3,9	8,6	6,38	6,4	0,87	168	4
BMI (kg/m²)	16,3	40,9	25,88	25,2	4,16	171	1
Taillenumfang (cm)	63	123	91,84	92	12,58	171	1
Hüftumfang (cm)	74	125	98,84	98	8,72	171	1
systolischer Blutdruck (mmHg)	90	180	123,54	120	15,66	171	1
diastolischer Blutdruck (mmHg)	60	100	79,42	80	10,09	171	1
Knöchel-Arm-Index	0,99	1,56	1,26	1,26	0,1	145	27
Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	4,8	15,6	8,41	8	1,84	153	19
Augmentationsindex (%)	-84	55,3	-30,23	-37	30,75	153	19
Gesamtcholesterin (mg/dl)	133	292	205,92	203,5	36,15	172	0
HDL-Cholesterin (mg/dl)	18	136	57,65	56	17,02	172	0
LDL-Cholesterin (mg/dl)	63	210	134,93	135,5	34,07	172	0
Triglyceride (mg/dl)	26	965	124,76	103,5	98,81	172	0
CRP (mg/dl)	0,1	4,29	0,25	0,11	0,4	172	0
Homocystein (µmol/l)	6,66	50	12,31	11,42	4,53	168	4
Lipoprotein a (mg/dl)	0,54	240	43,72	16,81	61,45	168	4
Intima-Media-Dicke der linken A. carotis communis (mm)	0,08	1,04	0,57	0,54	0,13	168	4
Intima-Media-Dicke der rechten A. carotis communis (mm)	0,08	0,89	0,55	0,52	0,13	168	4
Intima-Media-Dicke beider Aa. carotes communes (Mittelwert; mm)	0,085	0,88	0,56	0,54	0,11	168	4
Nikotinabusus (py)	0	340	8,684	0	28,83	172	0
PROCAM-Risikoscore (%)	0,1	57	5,05	1,9	9,11	171	1
white matter hyperintensities , Anzahl an Läsionen (n)	11	378	61,61	51	41,88	172	0
white matter hyperintensities , Fläche (cm²)	0,1	6,31	0,67	0,53	0,73	172	0
white matter hyperintensities , Volumen (cm³)	0,032	15,851	0,72434	0,386	1,701213	172	0

Tabelle 1: Patientenkollektiv. mm = Millimeter, cm = Zentimeter, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter, m = Meter, m² = Quadratmeter, dl = Deziliter, l = Liter, µmol = Mikromol, mg = Milligramm, kg = Kilogramm, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Anzahl, % = Prozent, ° = Grad, s = Sekunde, A. = Arteria, Aa. = Arteriae, BMI = body-mass-Index, CRP = C-reaktives Protein, HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein, py = Packungsjahr (packy years).

Die Patienten waren durchschnittlich 48,73 Jahre alt (Alters-Median:47,5 Jahre, Altersspektrum:22-89 Jahre). In Abb. 5 ist das Altersprofil illustriert.

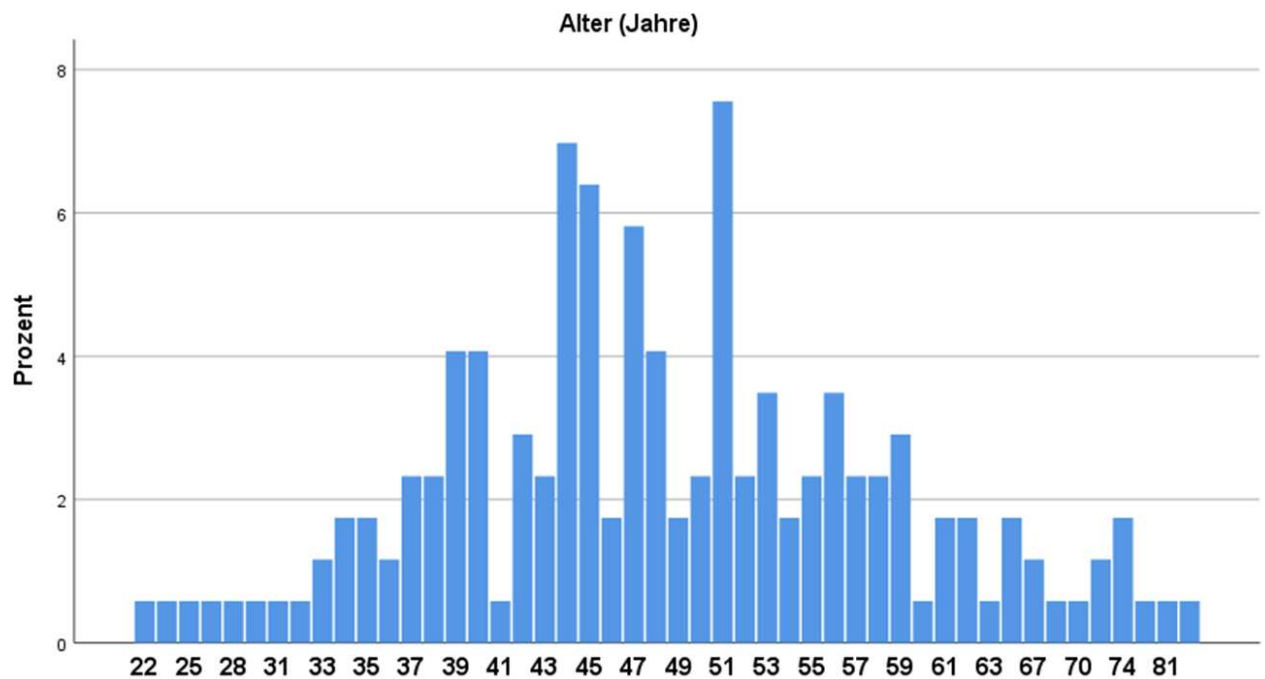


Abb. 5: Altersprofil.

Das männliche Geschlecht (n=133, 77,33%) war stärker vertreten als das weibliche Geschlecht (n=39, 22,67%), was in Abb. 6 veranschaulicht ist.

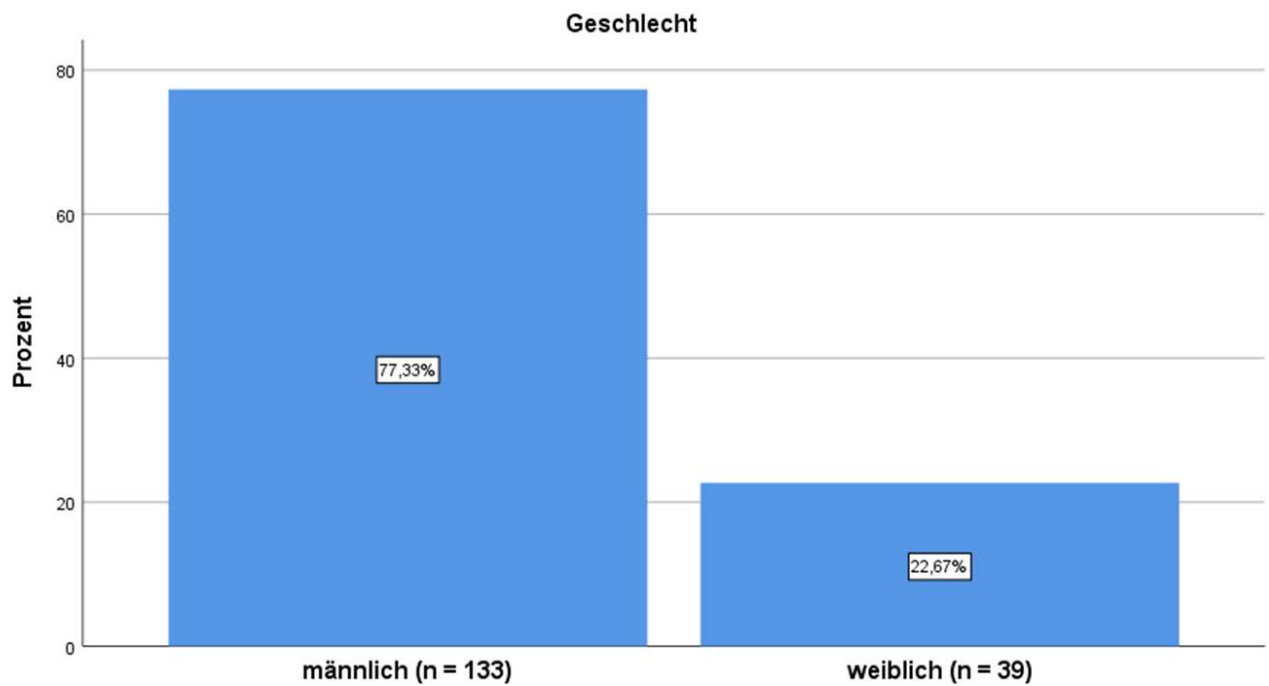


Abb. 6: Geschlechterverhältnis. n = Anzahl, % = Prozent.

Die weiteren Charakteristika des Patientenkollektivs (z.B. biometrische Charakteristika, Analyse der kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren) sind in Kapitel 3.2 (kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren) ausgearbeitet.

3. Ergebnisse

3.1 *White matter hyperintensities*, deskriptive&explorative Statistik

In den folgenden Kapiteln (s. Kapitel 3.2-3.5) werden die Ergebnisse präsentiert. Zunächst wird das Patientenkollektiv samt biometrischer Charakteristika und kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie Komorbiditäten näher dargestellt. Konsekutiv werden die *white matter hyperintensities* (WMH) des Kollektivs deskriptiv herausgearbeitet. Letztlich wird der Zusammenhang von WMH zum Patientenkollektiv (inkl. kardiologischer Risikofaktoren und Komorbiditäten) näher untersucht.

3.2 kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren

In diesem Kapitel werden die kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie weiteren Charakteristika des Patientenkollektivs näher herausgearbeitet. In dem Kapitel 2.3 (Patientenkollektiv) war bereits die Altersstruktur und das Geschlechterverhältnis der Patienten analysiert (s. Kapitel 2.3 Patientenkollektiv). In Tabelle 1 sind die Charakteristika des Kollektivs erneut dargestellt.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung	gültige Werte	fehlende Werte
Alter (Jahre)	22	89	48,73	47,5	10,98	172	0
Größe (cm)	154	196	177,96	178	9,29	171	1
Körpergewicht (kg)	46,1	129,2	82,28	81,2	15,48	171	1
Muskelmasse (kg)	20,9	80,6	58,43	60,25	11,02	170	2
Fettmasse (%)	4	48,6	24,5	22,7	7,89	171	1
Phasenwinkel (°)	3,9	8,6	6,38	6,4	0,87	168	4
BMI (kg/m²)	16,3	40,9	25,88	25,2	4,16	171	1
Taillenumfang (cm)	63	123	91,84	92	12,58	171	1
Hüftumfang (cm)	74	125	98,84	98	8,72	171	1
systolischer Blutdruck (mmHg)	90	180	123,54	120	15,66	171	1
diastolischer Blutdruck (mmHg)	60	100	79,42	80	10,09	171	1
Knöchel-Arm-Index	0,99	1,56	1,26	1,26	0,1	145	27
Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	4,8	15,6	8,41	8	1,84	153	19
Augmentationsindex (%)	-84	55,3	-30,23	-37	30,75	153	19
Gesamtcholesterin (mg/dl)	133	292	205,92	203,5	36,15	172	0
HDL-Cholesterin (mg/dl)	18	136	57,65	56	17,02	172	0
LDL-Cholesterin (mg/dl)	63	210	134,93	135,5	34,07	172	0
Triglyceride (mg/dl)	26	965	124,76	103,5	98,81	172	0
CRP (mg/dl)	0,1	4,29	0,25	0,11	0,4	172	0
Homocystein (µmol/l)	6,66	50	12,31	11,42	4,53	168	4
Lipoprotein a (mg/dl)	0,54	240	43,72	16,81	61,45	168	4
Intima-Media-Dicke der linken A. carotis communis (mm)	0,08	1,04	0,57	0,54	0,13	168	4
Intima-Media-Dicke der rechten A. carotis communis (mm)	0,08	0,89	0,55	0,52	0,13	168	4
Intima-Media-Dicke beider Aa. carotes communes (Mittelwert; mm)	0,085	0,88	0,56	0,54	0,11	168	4
Nikotinabusus (py)	0	340	8,684	0	28,83	172	0
PROCAM-Risikoscore (%)	0,1	57	5,05	1,9	9,11	171	1
white matter hyperintensities , Anzahl an Läsionen (n)	11	378	61,61	51	41,88	172	0
white matter hyperintensities , Fläche (cm²)	0,1	6,31	0,67	0,53	0,73	172	0
white matter hyperintensities , Volumen (cm³)	0,032	15,851	0,72434	0,386	1,701213	172	0

Tabelle 1: Patientenkollektiv. mm = Millimeter, cm = Zentimeter, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter, m = Meter, m² = Quadratmeter, dl = Deziliter, l = Liter, µmol = Mikromol, mg = Milligramm, kg = Kilogramm, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Anzahl, % = Prozent, ° = Grad, s = Sekunde, A. = Arteria, Aa. = Arteriae, BMI = body-mass-Index, CRP = C-reaktives Protein, HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein, py = Packungsjahr (packy years).

Das Körpergewicht der Patienten erstreckte sich von 46,1kg bis 129,2kg und lag im Durchschnitt bei 82,28kg (s. Tabelle 1). Der durchschnittliche BMI betrug 25,88, was einer leichtgradigen Adipositas entspricht.

Die Ausprägung der kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren ist in Tabelle 1 sowie Abb. 7 bis Abb. 12 illustriert. Eine arterielle Hypertonie bestand nur bei ca. einem Fünftel der Patienten (n=34, 19,77%; s. Abb. 7). Diabetes mellitus als weitere kardiovaskuläre Komorbidität war nur bei ca. 3% des Kollektivs vorliegend (n=5, 2,91%; s. Abb. 8). Ein chronischer Nikotinabusus lag bei 76 Patienten (44,19%) vor und der größere Teil vom Kollektiv bestand aus Nicht-Rauchern (n=96, 55,81%, s. Abb. 9). Im Durchschnitt zeigten sich bezüglich des Nikotinabusus 8,68 Packungsjahre (s. Tabelle 1). Der Großteil der Patienten hatte keine positive Familienanamnese bezüglich eines Herzinfarkts (n=126, 73,26%; s. Abb. 10). Der PROCAM-Risikoscore reichte bei den Patienten von 0,1% bis 57% und betrug im Schnitt 5,05% (Median:1,9%; s. Tabelle 1).

Die Ergebnisse der serologischen Analyse des Kollektivs sind in Tabelle 1 dargestellt. Das Gesamtcholesterin betrug durchschnittlich 205,92mg/dl, wobei die Fraktion an LDL-Cholesterin als relevantem kardiovaskulärem Risikofaktor 134,93mg/dl (Durchschnitt) ausmachte. Das Lipoprotein a war mit 43,72mg/dl beim Patientenkollektiv durchschnittlich erhöht (s. Tabelle 1). Im Mittel sowie Median bestand keine Hyperhomocysteinämie bei den Patienten (Mittelwert:12,31µmol/l, Median:11,42µmol/l, s. Tabelle 1).

Die Intima-Media-Dicke der *Aa. carotes communes* betrug durchschnittlich 0,56mm (Median:0,54mm) und war damit im Referenzbereich.

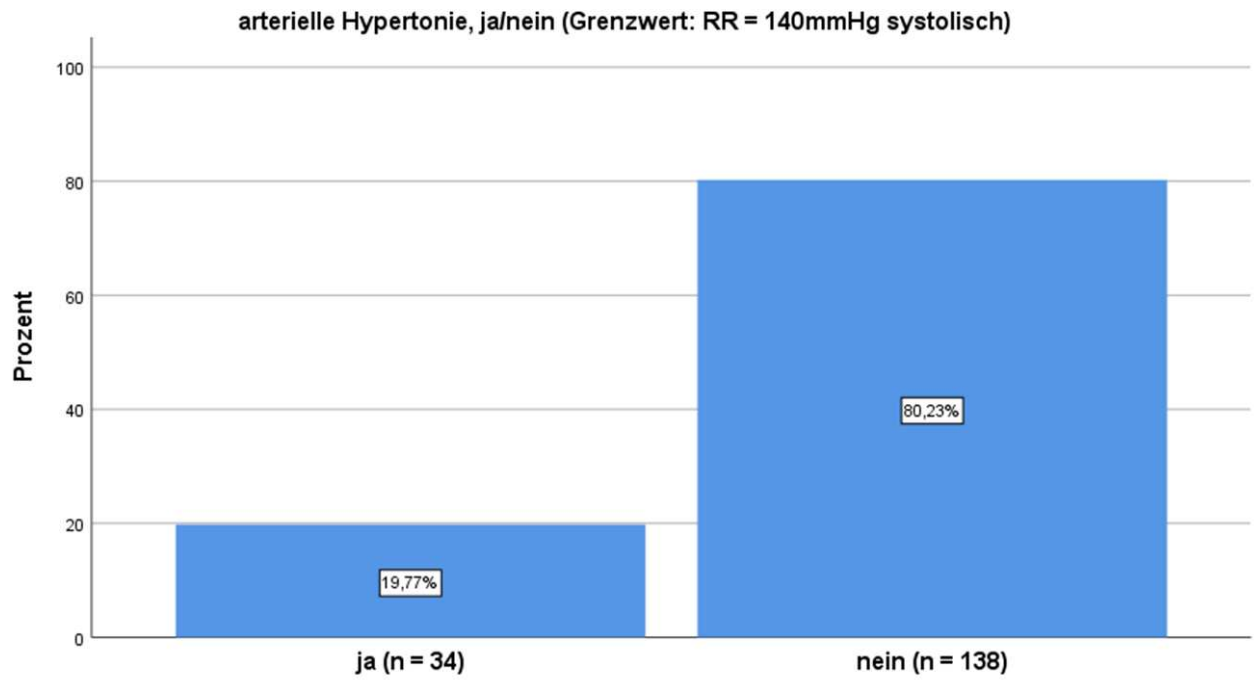


Abb. 7: arterielle Hypertonie. n = Anzahl, % = Prozent, RR = Riva-Rocci, Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule.

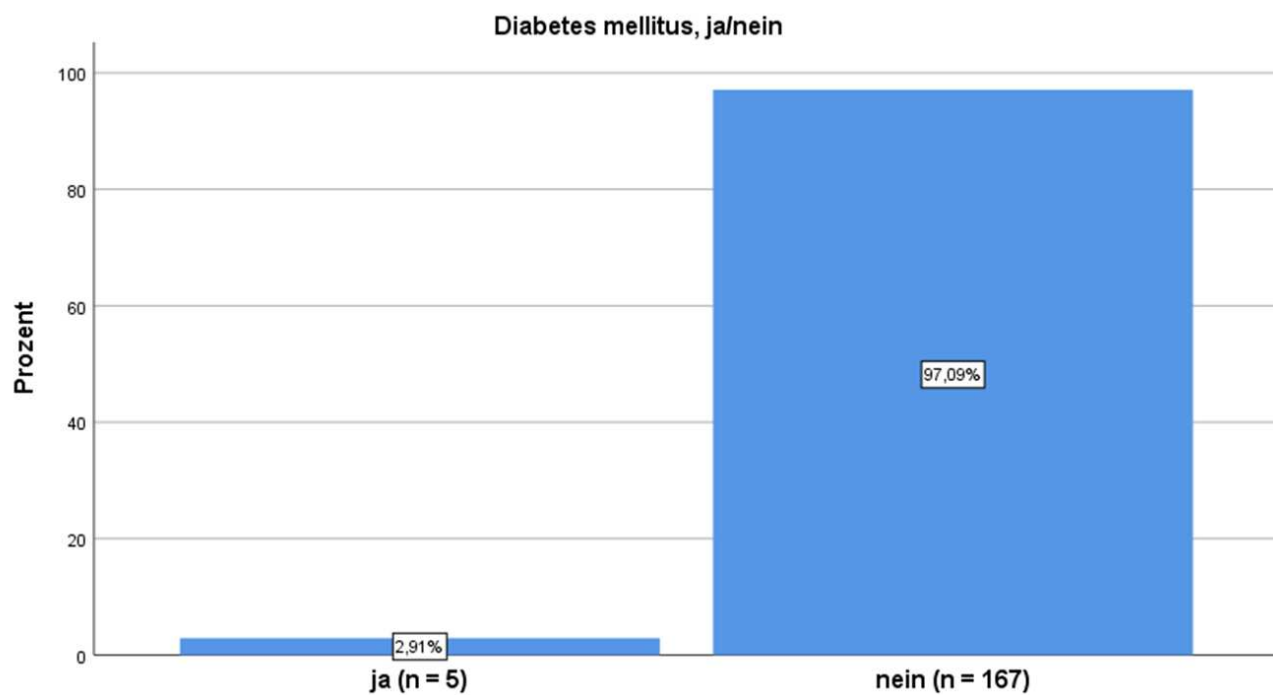


Abb. 8: Diabetes mellitus. n = Anzahl, % = Prozent.

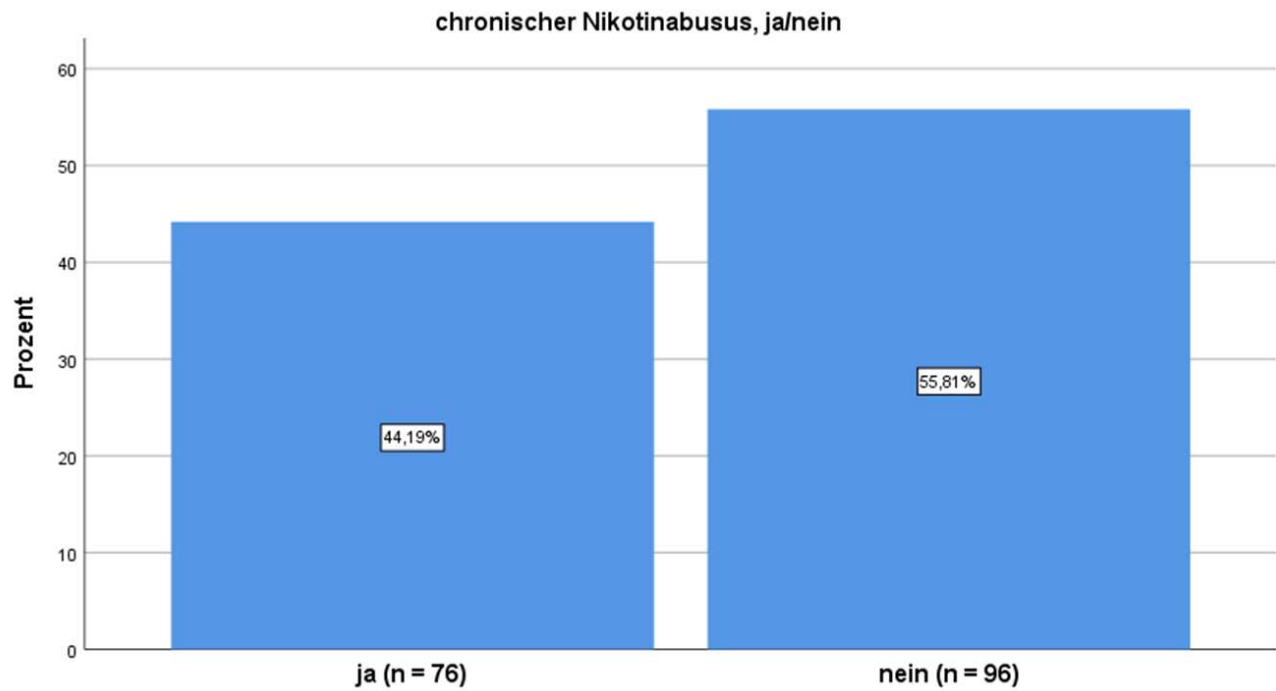


Abb. 9: chronischer Nikotinabusus. n = Anzahl, % = Prozent.

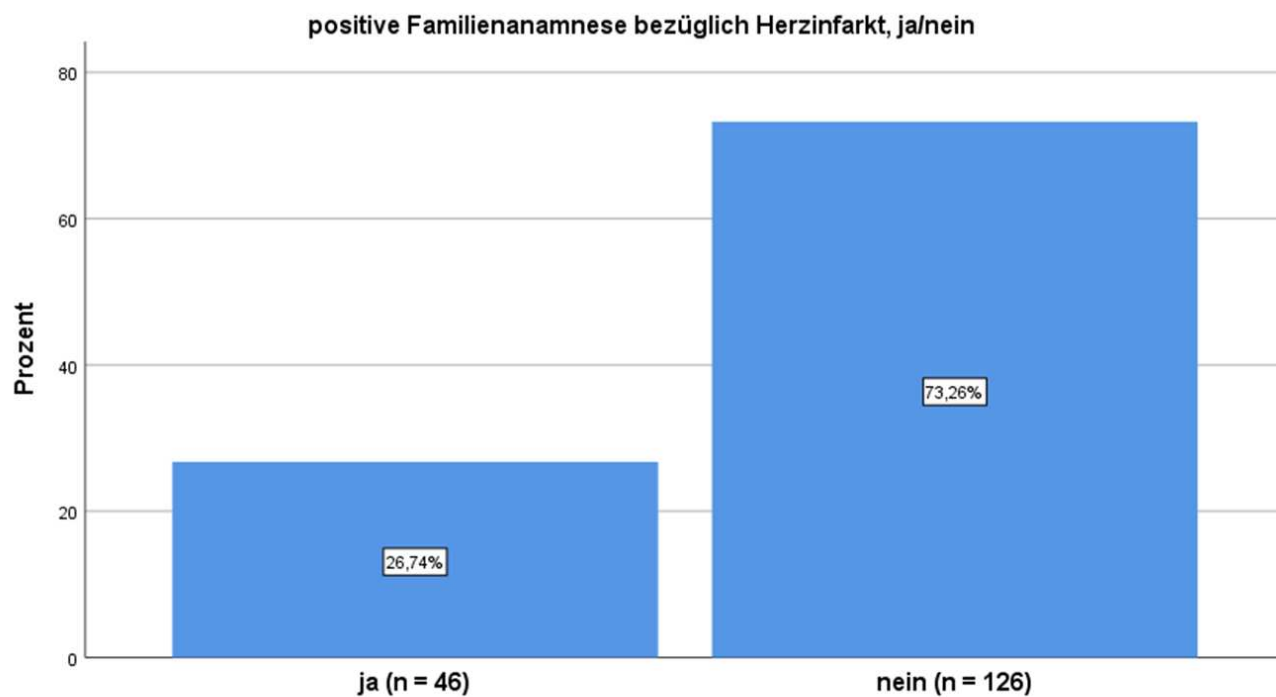


Abb. 10: Familienanamnese bezüglich Herzinfarkt. n = Anzahl, % = Prozent.

In den Abb. 11 bis Abb. 12 sowie Tabelle 2 bis Tabelle 4 ist die Ausprägung eines duplexsonographisch fassbaren Plaques im *Bulbus caroticus* und den *Aa. carotes* beim Patientenkollektiv illustriert.

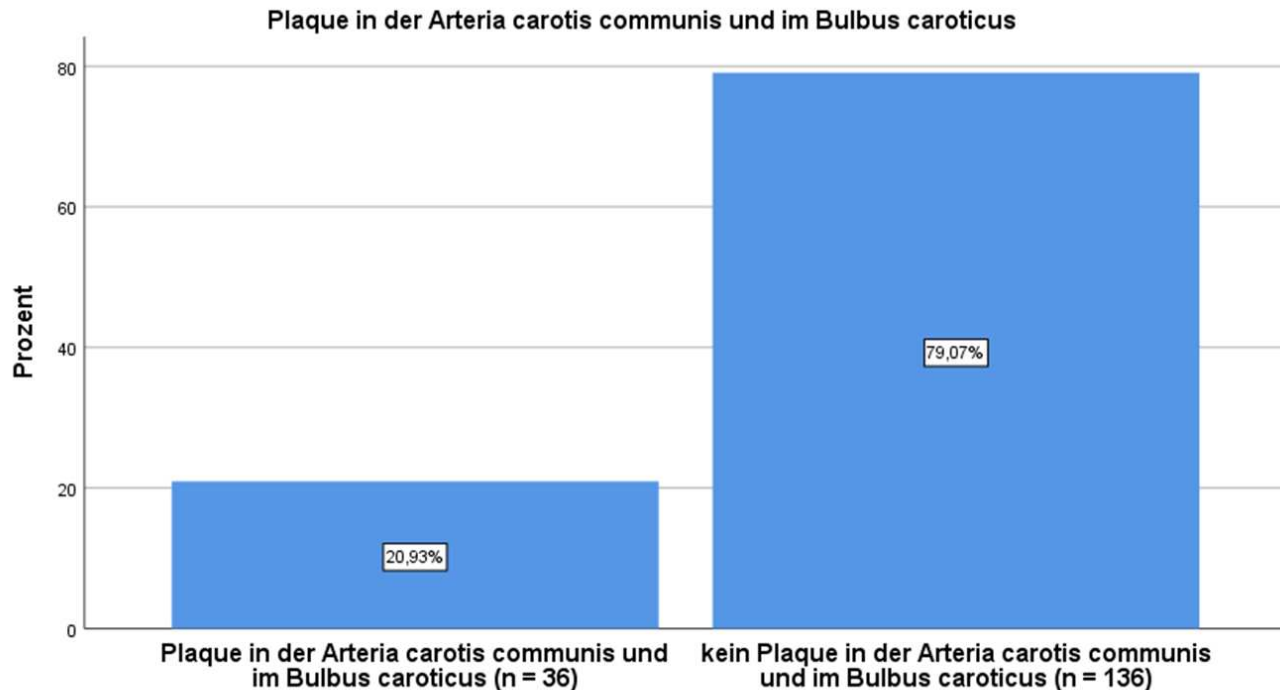


Abb. 11: Plaque in der *Arteria carotis communis* und im *Bulbus caroticus*. n = Anzahl, % = Prozent.

Der Großteil der Patienten (n=136, 79,07%) hatte keinen Plaque in den Karotiden oder im *Bulbus caroticus* (s. Abb. 11). Die Plaque-Qualität ist in Abb. 12 herausgearbeitet. Bei den 36 Patienten mit einem duplexsonographisch fassbaren Plaque (20,93%) war der Plaque großteils von gemischter Qualität (n=28, 16,28%), gefolgt von echogener und echoarmer Beschaffenheit (n=7 (4,07%) bzw. n=1 (0,58%); s. Abb. 12).

In Tabelle 2 bis Tabelle 4 ist die Plaque-Lokalisation näher herausgearbeitet. 7 Patienten (4,1%) hatten einen Plaque in der rechten oder linken *Arteria carotis communis* (s. Tabelle 2). Ein Plaque in der *Arteria carotis interna* (rechts oder links) bestand nur bei einem Patienten (0,6%; s. Tabelle 3). Bei allen Patienten mit einem sonographisch fassbaren Plaque (n=36, 20,93%; s. Abb. 7) war der Plaque großteils im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) vorliegend (n=30, 17,4%; s. Tabelle 3) und nicht in den *Arteriae carotes*.

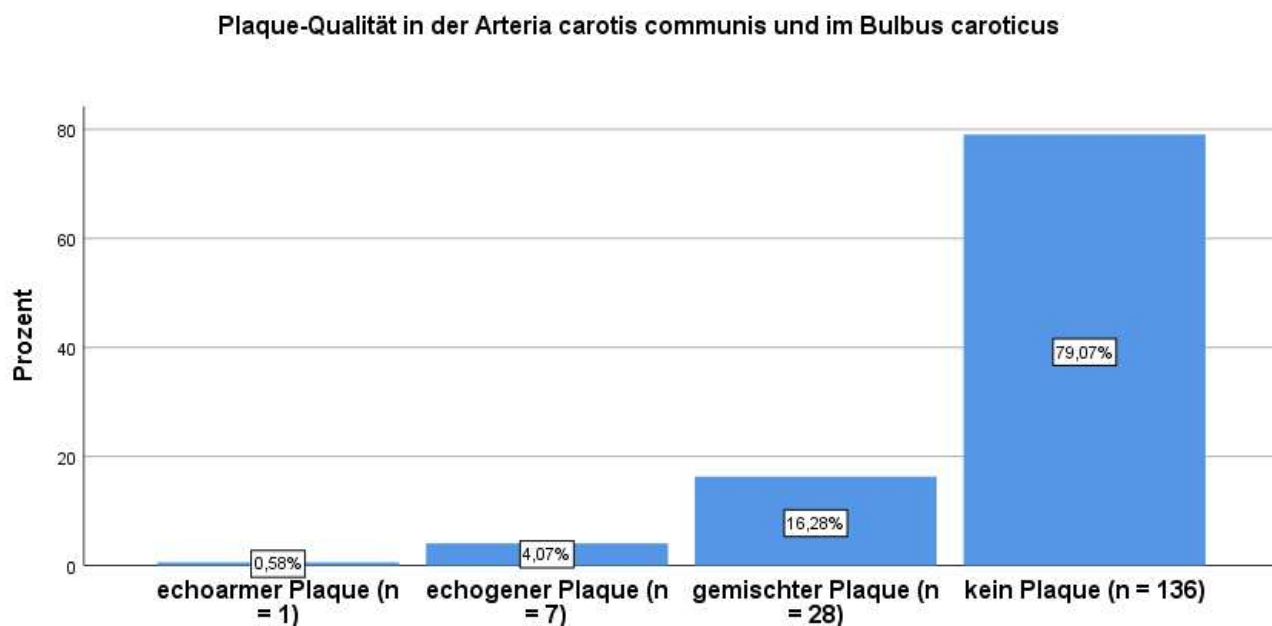


Abb. 12: Plaque-Qualität in der *Arteria carotis communis* und im *Bulbus caroticus*. n = Anzahl, % = Prozent.

Plaque in der <i>Arteria carotis communis</i> , rechts oder links		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	7	4,1
kein Plaque	165	95,9
Plaque in der <i>Arteria carotis communis</i> , rechts		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	5	2,9
kein Plaque	167	97,1
Plaque in der <i>Arteria carotis communis</i> , links		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	6	3,5
kein Plaque	166	96,5

Tabelle 2: Plaque-Lokalisation in der *Arteria carotis communis*. n = Anzahl, % = Prozent.

Plaque in der <i>Arteria carotis interna</i> , rechts oder links		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	1	0,6
kein Plaque	171	99,4
Plaque in der <i>Arteria carotis interna</i> , rechts		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	0	0
kein Plaque	172	100
Plaque in der <i>Arteria carotis interna</i> , links		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	1	0,6
kein Plaque	171	99,4

Tabelle 3: Plaque-Lokalisation in der *Arteria carotis interna*. n = Anzahl, % = Prozent.

Plaque im <i>Bulbus caroticus</i> , rechts oder links		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	30	17,4
kein Plaque	142	82,6
Plaque im <i>Bulbus caroticus</i> , rechts		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	24	14
kein Plaque	148	86
Plaque im <i>Bulbus caroticus</i> , links		
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plaque	25	14,5
kein Plaque	147	85,5

Tabelle 4: Plaque-Lokalisation im *Bulbus caroticus*. n = Anzahl, % = Prozent.

3.3 White matter hyperintensities, deskriptiv

Die *white matter hyperintensities* (WMH) wurden im Patientenkollektiv quantitativ (Anzahl an Läsionen, n), planimetrisch (Messung in 3 Ebenen, die gemittelt wurde, Angabe in cm²) sowie volumetrisch erfasst (Bestimmung auf Basis der planimetrischen Ausmessung über 3 Ebenen, Angabe in cm³; vgl. Kapitel 2.1 Methodik).

Die Anzahl an WMH zeigte sich bei den Patienten im Ausmaß von 11 bis 378 Läsionen pro Patient und lag durchschnittlich bei 61,61 Läsionen (Median:51 Läsionen; s. Tabelle 1). In Abb. 13 ist die Häufigkeitsverteilung mittels Box-Plot illustriert. Das untere Quartil lag bei 33 Läsionen und das obere Quartil bei 82 Läsionen. Es zeigten sich zwei Ausreißer mit 168 sowie 199 Läsionen und ein Extremwert mit 378 Läsionen.

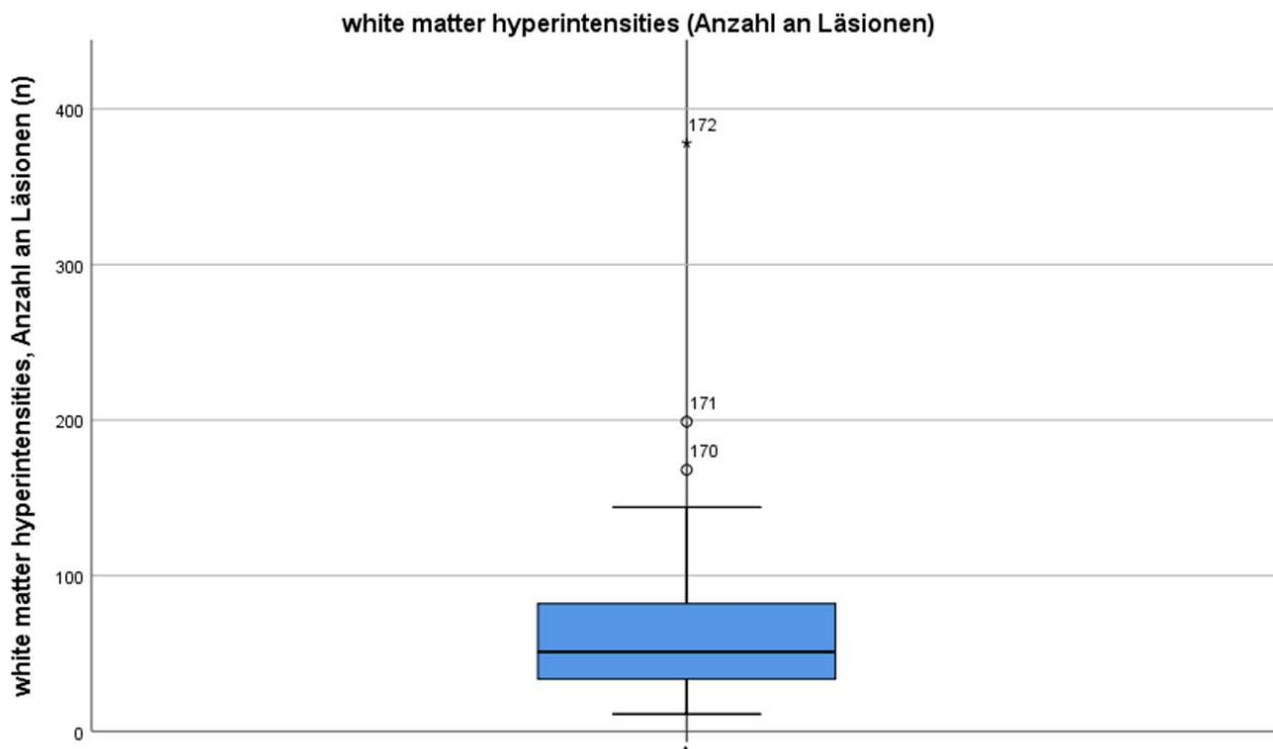


Abb. 13: *White matter hyperintensities* (WMH; Anzahl an Läsionen). Box-Plot mit Darstellung der Anzahl an WMH-Läsionen. Minimum:11, Median:51, Maximum:378. n = Anzahl.

Ohne die beiden Ausreißer und den Extremwert bestand das Maximum bei 144 Läsionen (Mittelwert:58,3 Läsionen, 1. Quartil:33 Läsionen, Median:50 Läsionen, 3. Quartil:79,5 Läsionen). In Abb. 14 ist die Häufigkeitsverteilung der WMH ohne die beiden Ausreißer sowie den Extremwert dargestellt.

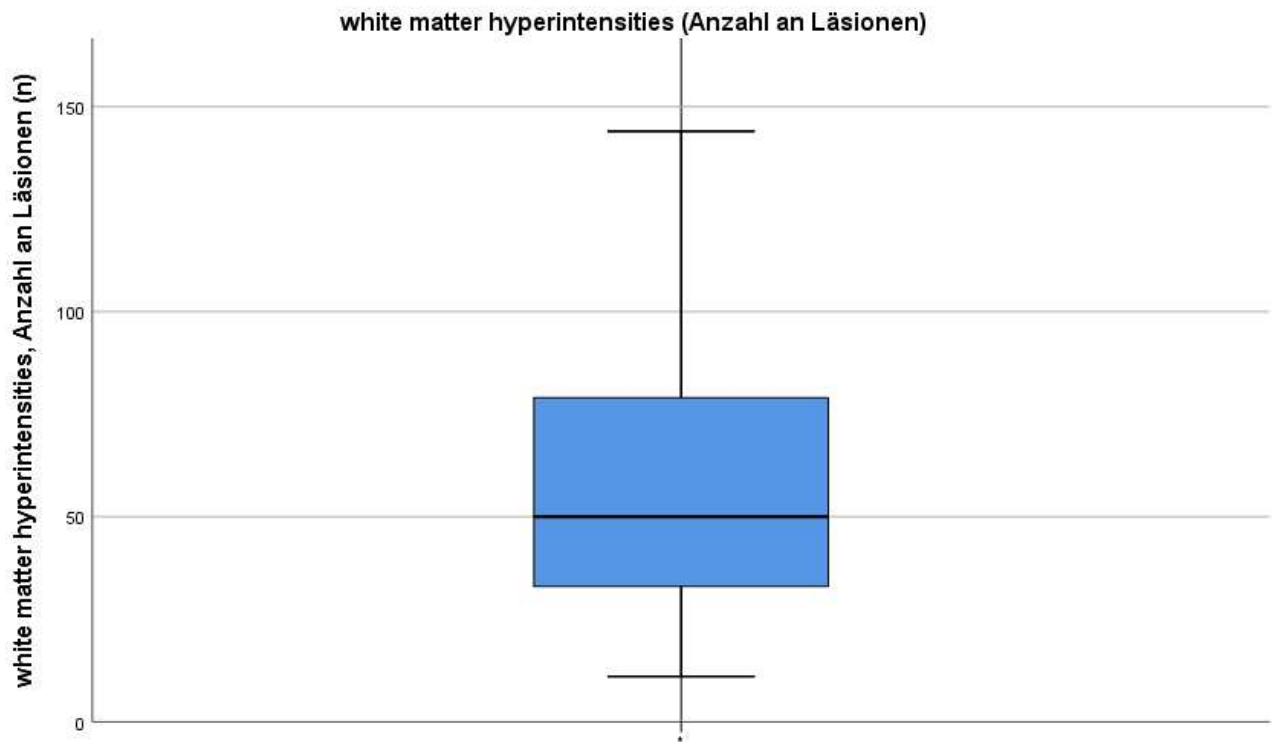


Abb. 14: *White matter hyperintensities* (WMH; Anzahl an Läsionen) ohne Ausreißer und Extremwerte. Box-Plot mit Darstellung der Anzahl an WMH-Läsionen ohne die beiden Ausreißer sowie ohne den Extremwert. Minimum:11, Median:50, Maximum:144, n = Anzahl.

Bezüglich der Fläche der WMH bei den Patienten bestand ein Bereich von 0,1cm² bis 6,31cm² und ein Durchschnitt von 0,67cm² (Median:0,53cm²; s. Tabelle 1). Abb. 15 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung mittels Box-Plot.

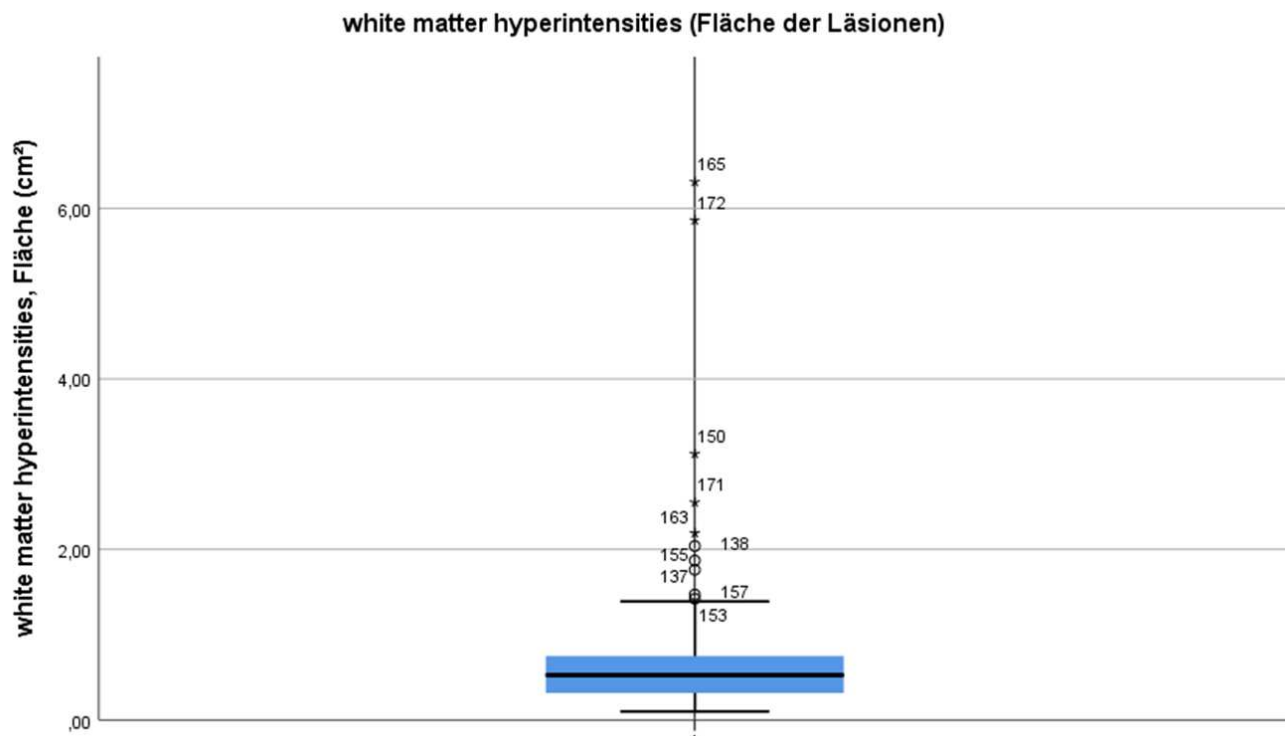


Abb. 15: *White matter hyperintensities (WMH; Fläche der Läsionen).* Box-Plot mit Darstellung der Fläche der WMH-Läsionen. Minimum:0,1cm², Median:0,53cm², Maximum:6,31cm². cm² = Quadratzentimeter.

Das erste Quartil lag bei $0,31\text{cm}^2$ und das dritte Quartil bei $0,75\text{cm}^2$. Es zeigten sich insgesamt 12 Ausreißer bzw. Extremwerte im Bereich von $1,39\text{cm}^2$ bis $6,31\text{cm}^2$ WMH-Fläche. Ohne die Ausreißer bzw. Extremwerte bestand das Maximum der Fläche der WMH bei $1,26\text{cm}^2$ (Mittelwert: $0,52\text{cm}^2$, 1. Quartil: $0,30\text{cm}^2$, Median: $0,49\text{cm}^2$, 3. Quartil: $0,72\text{cm}^2$). In Abb. 16 ist die Häufigkeitsverteilung der WMH-Fläche ohne die Ausreißer bzw. Extremwerte illustriert.

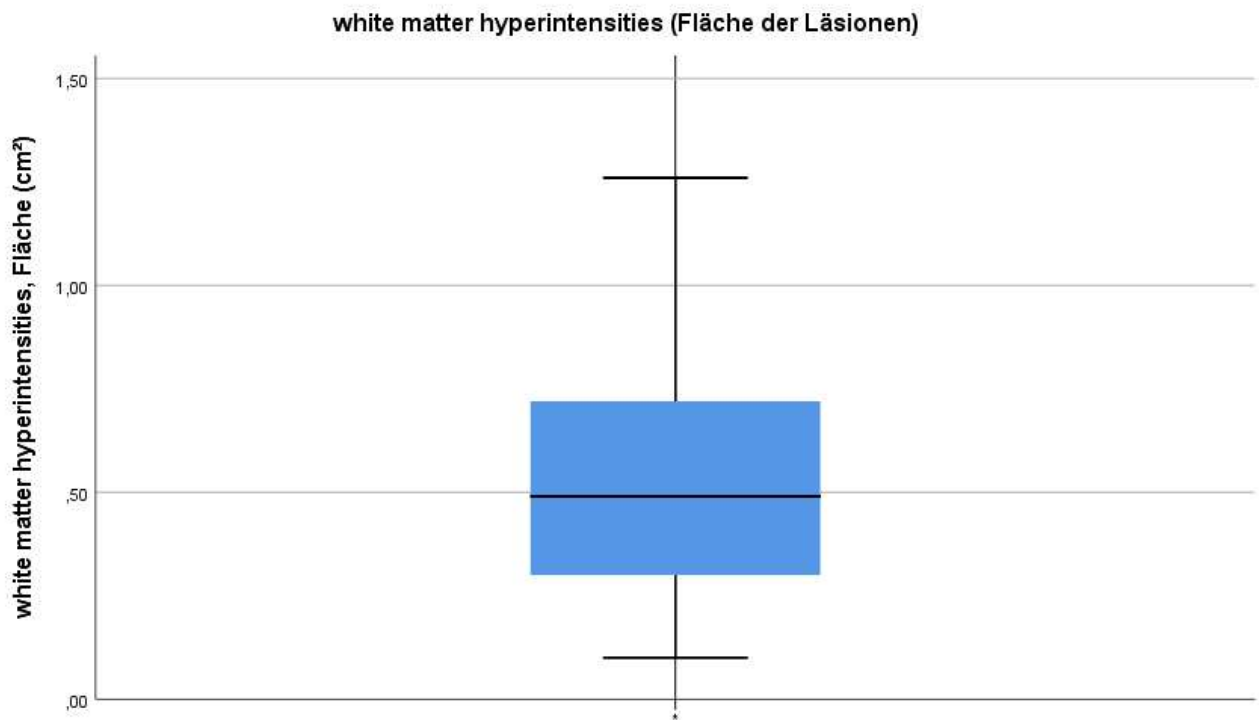


Abb. 16: *White matter hyperintensities* (WMH; Fläche der Läsionen) ohne Ausreißer und Extremwerte. Box-Plot mit Darstellung der Fläche der WMH-Läsionen ohne die Ausreißer und Extremwerte. Minimum: $0,1\text{cm}^2$, Median: $0,49\text{cm}^2$, Maximum: $1,26\text{cm}^2$. cm^2 = Quadratzentimeter

Das Volumen der WMH erstreckte sich im Patientenkollektiv im Bereich von 0,03cm³ bis 15,85cm³ und lag im Mittel bei 0,72cm³ (Median:0,39cm³; s. Tabelle 1). Abb. 17 zeigt die Häufigkeitsverteilung des WMH-Volumens mittels Box-Plot. Das untere Quartil lag bei 0,18cm³ und das obere Quartil bei 0,66cm³. Es zeigten sich insgesamt 18 Ausreißer bzw. Extremwerte im Bereich von 1,19cm³ bis 15,85cm³ WMH-Volumen. Ohne die Ausreißer bzw. Extremwerte (n=18) bestand das Maximum des Volumens der WMH bei 1,06cm³ (Mittelwert:0,39cm³, 1. Quartil:0,16cm³, Median:0,33cm³, 3. Quartil:0,59cm³). In Abb. 18 ist die Häufigkeitsverteilung des WMH-Volumens ohne die Ausreißer bzw. Extremwerte (n=18) illustriert.

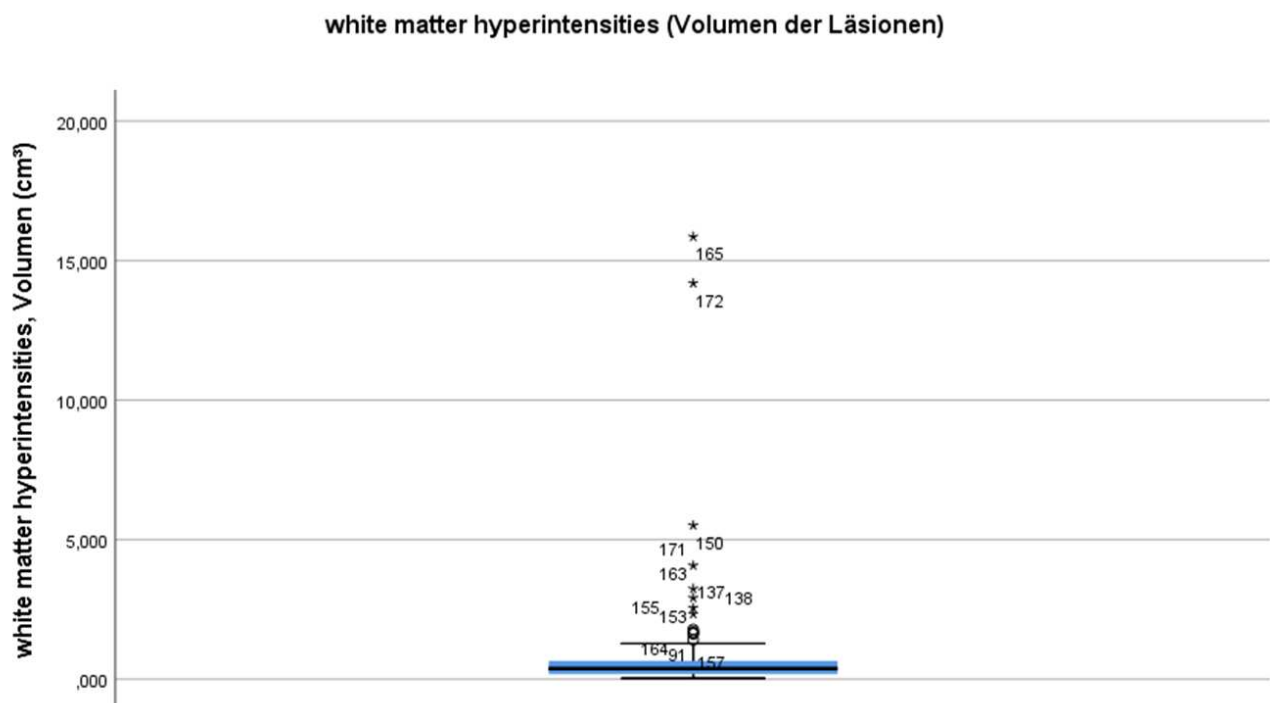


Abb. 17: *White matter hyperintensities (WMH; Volumen der Läsionen).* Box-Plot mit Darstellung des Volumens der WMH-Läsionen. Minimum:0,03cm³, Median:0,39cm³, Maximum:15,85cm³. cm³ = Kubikzentimeter.

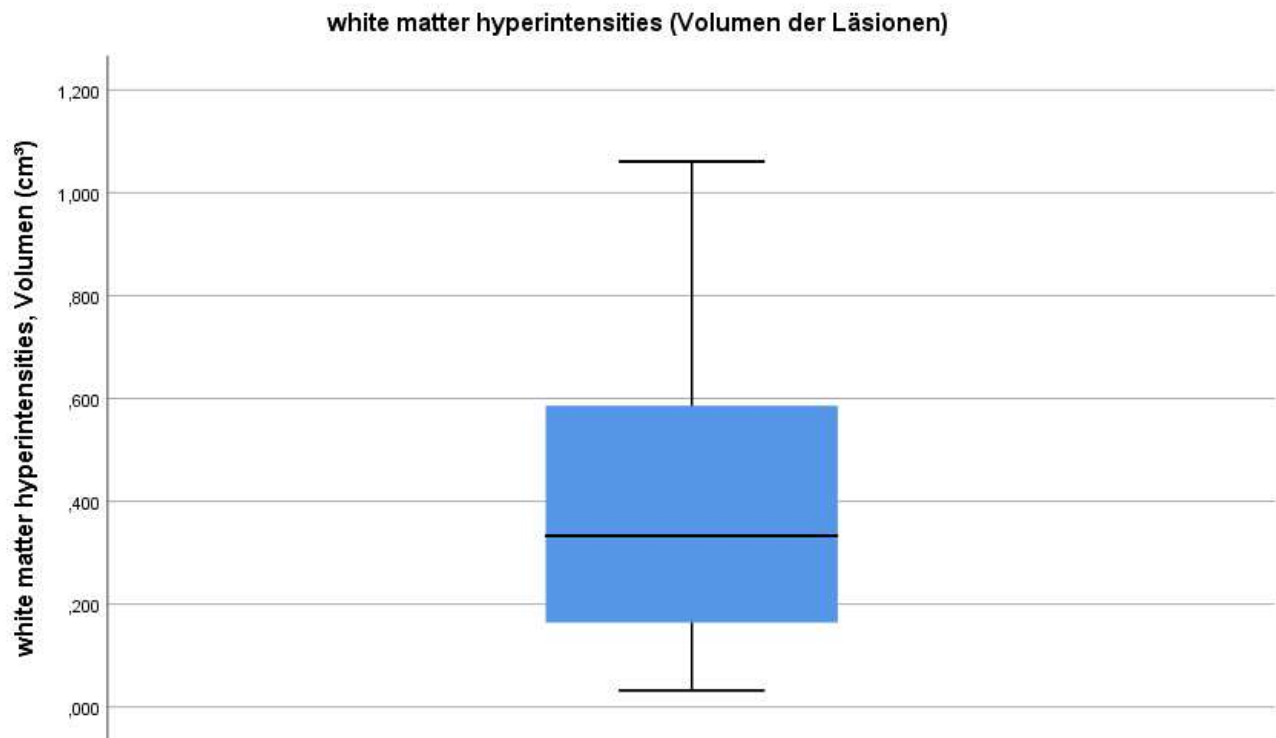


Abb. 18: *White matter hyperintensities* (WMH; Volumen der Läsionen) ohne Ausreißer und Extremwerte. Box-Plot mit Darstellung des Volumens der WMH-Läsionen ohne Ausreißer sowie Extremwerte. Ausreißer und Extremwerte: 18, bereinigtes Patientenkollektiv: 154. Minimum: 0,03cm³, Median: 0,33cm³, Maximum: 1,06cm³. cm³= Kubikzentimeter.

3.4 *White matter hyperintensities* und kardiovaskuläre Komorbiditäten sowie Risikofaktoren, t-Test

In diesem Abschnitt werden die *white matter hyperintensities* (WMH) im Kontext relevanter kardiovaskulärer Komorbiditäten und Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie, sonographisch fassbarer Plaque in den *Aa. carotes*) des Patientenkollektivs deskriptiv sowie explorativ herausgearbeitet. Die statistische Analyse erfolgt mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben und ist in den Tabellen 5 bis 10 illustriert.

Bezüglich des Geschlechts bestand kein relevanter Unterschied zwischen der Anzahl an WMH bei Männern im Vergleich zu Frauen (Mittelwert: 61,77 Läsionen bzw. 61,08 Läsionen s. Tabelle 5). Dies war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,93). Die Fläche der WMH war bei Männern im Vergleich zu Frauen leicht höher, was sich jedoch ebenso statistisch nicht signifikant zeigte (Mittelwert (Männer): 0,68cm², Mittelwert (Frauen): 0,63cm², p=0,70, s. Tabelle 5). Das Volumen der WMH zeigte sich bei Männern deutlich höher als Frauen (Mittelwert: 0,76cm³ bzw. 0,59cm³, s. Tabelle 5). Dies war statistisch nicht signifikant (p=0,57).

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie bestanden quantitativ mehr Läsionen (Mittelwert: 66,85 Läsionen bzw. 60,32 Läsionen, p=0,42) sowie planimetrisch ein höheres Ausmaß an WMH (Mittelwert (Patient mit arterieller Hypertonie): 0,71cm², Mittelwert: (Patient ohne arterielle Hypertonie): 0,66cm², p=0,75; s. Tabelle 6). Beides war statistisch nicht signifikant. Das Volumen der WMH war bei Hypertonikern ebenso höher als bei Nicht-Hypertonikern (Mittelwert: 0,76cm³ bzw. 0,72cm³). Dies war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant (p=0,90; s. Tabelle 6).

Im Patientenkollektiv zeigten Diabetiker deutlich mehr WMH-Läsionen (Mittelwert (Diabetiker): 83,2 Läsionen, Mittelwert (Nicht-Diabetiker): 60,96 Läsionen, p-Wert: 0,24) und eine flächenmäßig, größere Ausprägung an Läsionen (Mittelwert: 1,08cm² bzw. 0,66cm², p=0,21), was jedoch beides nicht statistisch signifikant war (s. Tabelle 7). Das Volumen der WMH war bei Patienten mit Diabetes mellitus ebenfalls stärker ausgeprägt (Mittelwert: 1,26cm³) als bei Nicht-Diabetikern (Mittelwert: 0,71cm³). Auch dies war nicht statistisch signifikant (p=0,48, s. Tabelle 7).

Patienten mit chronischem Nikotinabusus hatten im Vergleich zu Nicht-Rauchern sowohl hinsichtlich der Anzahl an Läsionen (Mittelwert (Raucher):68,82 Läsionen, Mittelwert (Nicht-Raucher):55,91 Läsionen, $p=0,04$) als auch hinsichtlich der Fläche der WMH (Mittelwert (Raucher):0,77cm², Mittelwert (Nicht-Raucher):0,59cm², $p=0,16$) und des Läsions-Volumens (Mittelwert (Raucher):0,95cm³, Mittelwert (Nicht-Raucher):0,5cm³, $p=0,16$) eine deutlich stärkere Ausprägung (s. Tabelle 8). Dies zeigte sich jedoch nur bezüglich der Anzahl an WMH statistisch signifikant ($p=0,04$).

	Geschlecht (m/w)	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Signifikanz (2-seitig)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	m	133	61,77	44,586	3,866	0,928
	w	39	61,08	31,424	5,032	
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	m	133	0,6811	0,79741	0,06914	0,703
	w	39	0,63	0,46617	0,07465	
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	m	133	0,76429	1,896227	0,164424	0,571
	w	39	0,58808	0,713215	0,114206	

Tabelle 5: t-Test bei unabhängigen Stichproben und Gruppenstatistiken in Bezug zum Geschlecht. n = Anzahl, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter, m = männlich, w = weiblich.

	arterielle Hypertonie, ja/nein (Grenzwert: RR = 140mmHg systolisch)	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Signifikanz (2-seitig)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	ja	34	66,85	37,063	6,356	0,417
	nein	138	60,32	43,011	3,661	
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	ja	34	0,7062	0,63067	0,10816	0,746
	nein	138	0,6605	0,75979	0,06468	
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	ja	34	0,75756	1,087176	0,186449	0,899
	nein	138	0,71615	1,824097	0,155277	

Tabelle 6: t-Test bei unabhängigen Stichproben und Gruppenstatistiken in Bezug zur arteriellen Hypertonie. n = Anzahl, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter, RR = Riva-Rocci, Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule.

	Diabetes mellitus, ja/nein	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Signifikanz (2-seitig)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	ja	5	83,2	44,291	19,808	0,243
	nein	167	60,96	41,775	3,233	
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	ja	5	1,08	0,69083	0,30895	0,206
	nein	167	0,6572	0,73425	0,05682	
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	ja	5	1,26100	1,098309	0,491179	0,476
	nein	167	0,70827	1,715604	0,132757	

Tabelle 7: t-Test bei unabhängigen Stichproben und Gruppenstatistiken in Bezug zum Diabetes mellitus. n = Anzahl, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter.

Patienten mit positiver Familienanamnese für einen Herzinfarkt zeigten eine geringere Anzahl an WMH (Mittelwert:56,02 Läsionen bzw. 63,65 Läsionen, $p=0,29$), geringere Läsionsfläche (Mittelwert:0,56cm² bzw. 0,71cm², $p=0,23$) und ein geringeres WMH-Volumen (Mittelwert:0,50cm³ bzw. 0,81cm³, $p=0,29$) im Vergleich zu Patienten mit negativer Familienanamnese, was jedoch alles statistisch nicht signifikant war (s. Tabelle 9).

Das quantitative Ausmaß von WMH-Läsionen war bei Patienten mit sonographisch fassbarem Plaque in den *Aa. carotes* oder im *Bulbus caroticus* deutlich höher, als bei Patienten ohne Plaque (Mittelwert:77,22 Läsionen bzw. 57,48 Läsionen, $p=0,07$; s. Tabelle 10). Ebenso war die WMH-Fläche (Mittelwert (Patient mit Plaque):0,99cm², Mittelwert (Patient ohne Plaque):0,58cm², $p=0,09$) und das Läsions-Volumen (Mittelwert (Patient mit Plaque):1,52cm³, Mittelwert (Patient ohne Plaque):0,51cm³, $p=0,09$) bei Patienten mit fassbarem Plaque deutlich höher als bei Patienten ohne Plaque. Dies zeigte sich jedoch für alle Sachverhalte nur annähernd statistisch signifikant ($p=0,07$ bzw. $p=0,09$, s. Tabelle 10).

	chronischer Nikotinabusus, ja/nein	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Signifikanz (2-seitig)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	ja	76	68,82	51,929	5,957	0,044
	nein	96	55,91	30,886	3,152	
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	ja	76	0,7657	0,98096	0,11252	0,159
	nein	96	0,5934	0,44533	0,04545	
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	ja	76	0,95139	2,418495	0,277420	0,16
	nein	96	0,54458	0,719588	0,073443	

Tabelle 8: t-Test bei unabhängigen Stichproben und Gruppenstatistiken in Bezug zum chronischen Nikotinabusus. n = Anzahl, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter.

	positive Familienanamnese bezüglich Herzinfarkt, ja/nein	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Signifikanz (2-seitig)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	ja	46	56,02	31,542	4,651	0,292
	nein	126	63,65	45,008	4,01	
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	ja	46	0,558	0,38904	0,05736	0,23
	nein	126	0,7102	0,82306	0,07332	
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	ja	46	0,49822	0,534552	0,078815	0,294
	nein	126	0,80689	1,957195	0,174361	

Tabelle 9: t-Test bei unabhängigen Stichproben und Gruppenstatistiken in Bezug zur Familienanamnese für Herzinfarkt. n = Anzahl, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter.

	Plaque in der <i>Arteria carotis communis</i> und im <i>Bulbus caroticus</i> , ja/nein	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Signifikanz (2-seitig)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	ja	36	77,22	62,704	10,451	0,076
	nein	136	57,48	33,47	2,87	
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	ja	36	0,9925	1,37858	0,22976	0,087
	nein	136	0,584	0,39445	0,03382	
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	ja	36	1,51892	3,467977	0,577996	0,092
	nein	136	0,51401	0,578696	0,049623	

Tabelle 10: t-Test bei unabhängigen Stichproben und Gruppenstatistiken in Bezug zum Vorhandenseins eines Plaques in der *Arteria carotis communis* und im *Bulbus caroticus*. n = Anzahl, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter.

Die einzelnen Plaque-Lokalisationen (*A. carotis interna* (rechts oder links), *A. carotis communis* (rechts oder links), *Bulbus caroticus* (rechts oder links)) in Bezug zu den WMH (Anzahl, Fläche, Volumen) wurden analysiert und werden nachfolgend herausgearbeitet.

Die Häufigkeit und Lokalisation eines Plaques ist in Kapitel 3.2 (kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren) herausgearbeitet und in Abb. 11 bis 12 sowie den Tabellen 2 bis 4 illustriert. Im Kollektiv zeigte sich großteils kein Plaque in den Karotiden oder im *Bulbus caroticus* (n=136, 79,07%; s. Abb. 7). Ein Plaque war bei 20,93% der Patienten (n=36) sonographisch nachweisbar. Von diesen Patienten war der Plaque großteils im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) lokalisiert (n=30, 17,4%; s. Tabelle 3). In der *A. carotis interna* (rechts oder links) zeigte sich nur bei einem Patienten ein Plaque (n=1, 0,6%; s. Tabelle 3). Die verbliebenen 7 Patienten (4,1%) hatten einen sonographisch fassbaren Plaque in der rechten oder linken *Arteria carotis communis* (s. Tabelle 2).

Patienten mit einem Plaque im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) hatten im Vergleich zu Patienten ohne einen Plaque im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) eine deutlich höhere Anzahl an WMH (Mittelwert: 78 Läsionen bzw. 58,15 Läsionen, $p=0,02$), was statistisch signifikant war. Auch die WMH-Fläche sowie das WMH-Volumen waren bei Patienten mit einem sonographisch fassbarem Plaque im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) im Vergleich zu solchen ohne einen Plaque im *Bulbus caroticus* deutlich höher (Mittelwert (WMH-Fläche): $0,90\text{cm}^2$ bzw. $0,62\text{cm}^2$, $p=0,20$; Mittelwert (WMH-Volumen): $1,23\text{cm}^3$ bzw. $0,62\text{cm}^3$, $p=0,23$). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Patienten mit einem Plaque in den *Arteriae carotes communes* (rechts oder links) hatten im Vergleich zu Patienten ohne einen Plaque in den *Arteriae carotes communes* (rechts oder links) eine höhere Anzahl an WMH (Mittelwert: 64,14 Läsionen bzw. 61,5 Läsionen, $p=0,87$). Die WMH-Fläche war ebenso bei Patienten mit einem Plaque in den *Aa. carotes communes* (rechts oder links) im Vergleich zu solchen ohne einen Plaque in den *Aa. carotes communes* stärker ausgeprägt (Mittelwert: $1,32\text{cm}^2$ bzw. $0,64\text{cm}^2$, $p=0,45$). Auch das WMH-Volumen war höher bei Patienten mit einem Plaque in den *Aa. carotes communes* (rechts oder links) im Vergleich zu Patienten ohne einen Plaque in dieser Lokalisation (Mittelwert: $2,59\text{cm}^3$ bzw. $0,65\text{cm}^3$, $p=0,41$). Alle diese 3

Sachverhalte (Anzahl an WMH, Fläche sowie Volumen an WMH) waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt und in Kapitel 3.2 (kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren) näher herausgearbeitet, zeigte nur ein Patient einen Plaque in der *A. carotis interna* (rechts oder links; s. Kapitel 3.2 (kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren) und Tabelle 3). Das übrige Patientenkollektiv (n=171) hatte sonographisch keinen fassbaren Plaque in der *A. carotis interna* (rechts oder links). Der Patient mit dem Plaque in der *A. carotis interna* hatte quantitativ eine deutlich höhere Anzahl an WMH (Mittelwert:80 Läsionen) im Vergleich zu den Patienten ohne einen Plaque in der *A. carotis interna* (rechts oder links; Mittelwert:61,5 Läsionen, $p=0,66$). Flächenmäßig war das Ausmaß der WMH bei dem Patienten mit einem Plaque in der *A. carotis interna* im Vergleich zum übrigen Kollektiv ohne einen Plaque in dieser Lokalisation ebenso deutlich stärker ausgeprägt (Mittelwert:0,75cm² bzw. 0,67cm², $p=0,91$). Das WMH-Volumen war bei dem Patienten mit einem Plaque in der *A. carotis interna* (rechts oder links) in Bezug zu den den Patienten ohne Plaque in der *Arterica carotis interna* jedoch geringer (Mittelwert:0,65cm³ bzw. 0,73cm³, $p=0,97$). Diese drei erwähnten Aspekte (Anzahl an WMH, Fläche und Volumen von WMH) hinsichtlich des Patienten mit dem Plaque in der *A. carotis interna* (rechts oder links) im Vergleich zum übrigen Kollektiv ohne einen Plaque in dieser Lokalisation waren statistisch nicht von Signifikanz.

Die sonographischen Charakteristika (Plaque-Qualität) des erfassten Plaques wird in Kapitel 3.2 (kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren) näher herausgearbeitet und ist in Abb. 12 veranschaulicht. Zusammengefasst hatte der Großteil der Patienten (n=136, 79,07%) keinen sonographisch fassbaren Plaque in den *Aa. carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links). Von den Patienten mit einem Plaque in dieser Lokalisation (n=36, 20,93%) war dieser qualitativ großteils von gemischter Qualität (n=28, 16,28%; s. Abb. 12). 7 Patienten (4,07%) hatten einen Plaque mit echogener Schallqualität und bei einem Patienten (0,58%) war der Plaque von echoarmer Beschaffenheit (s. Abb. 8).

Patienten mit einem echogenen Plaque in den *Aa. carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) hatten im Vergleich zu den Patienten ohne eine Plaque in dieser Region eine deutlich höhere Anzahl an WMH-Läsionen (Mittelwert:76 Läsionen

bzw. 57,48 Läsionen, $p=0,16$), eine deutlich höhere WMH-Fläche (Mittelwert: $1,43\text{cm}^2$ bzw. $0,58\text{cm}^2$, $p=0,35$) und volumetrisch ebenso eine deutlich höheres Ausmaß an WMH (Mittelwert: $2,73\text{cm}^3$ bzw. $0,51\text{cm}^3$, $p=0,35$). Dies war alles statistisch nicht signifikant.

Der Patient mit einem echoarmen Plaque in den *Aa. carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links, $n=1$) hatte in Bezug zu den Patienten ohne einen Plaque in dieser Lokalisation ($n=171$) eine niedrigere Anzahl an WMH-Läsionen (Mittelwert: 49 Läsionen bzw. 57,48 Läsionen, $p=0,80$) und eine geringere WMH-Fläche (Mittelwert: $0,43\text{cm}^2$ bzw. $0,58\text{cm}^2$, $p=0,70$). Das WMH-Volumen war bei dem Patienten mit einem echoarmen Plaque in den *Arteriae carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) im Vergleich zu den Patienten ohne einen Plaque in dieser Region ebenso niedriger (Mittelwert: $0,28\text{cm}^3$ bzw. $0,51\text{cm}^3$, $p=0,69$). Dies war alles nicht von statistischer Signifikanz.

Patienten mit einem Plaque von gemischter Schallqualität in den *Aa. carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links) wiesen im Vergleich zu den Patienten ohne einen Plaque in dieser Region quantitativ ein deutlich höheres Ausmaß an WMH-Läsionen (Mittelwert: 78,54 Läsionen bzw. 57,48 Läsionen, $p=0,12$), eine deutlich höhere WMH-Fläche (Mittelwert: $0,90\text{cm}^2$ bzw. $0,58\text{cm}^2$, $p=0,16$) und volumetrisch eine deutlich höhere Ausprägung an WMH auf (Mittelwert: $1,26\text{cm}^3$ bzw. $0,51\text{cm}^3$, $p=0,17$). Dies war alles statistisch nicht signifikant.

Vergleicht man den Patienten mit einem echoarmen Plaque in den *Aa. carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links, $n=1$) mit den Patienten mit einem echogenem Plaque in dieser Region ($n=7$), so war die Anzahl an WMH-Läsionen deutlich geringer (Mittelwert: 49 Läsionen bzw. 76 Läsionen, $p=0,55$). Die WMH-Fläche (Mittelwert: $0,43\text{cm}^2$ bzw. $1,43\text{cm}^2$, $p=0,68$) und das WMH-Volumen (Mittelwert: $0,28\text{cm}^3$ bzw. $2,73\text{cm}^3$, $p=0,71$) war bei dem Patienten mit einem echoarmen Plaque ebenso deutlich geringer als bei denjenigen mit einem Plaque von echogener Schallqualität. All dies war statistisch nicht von Signifikanz.

Patienten mit einem gemischtem Plaque in den *Aa. carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links, $n=28$) hatten im Vergleich zu dem Patienten mit einem echoarmen Plaque in dieser Region ($n=1$) eine deutlich höhere Anzahl an WMH-Läsionen (Mittelwert: 78,54 Läsionen bzw. 49 Läsionen, $p=0,68$), eine höhere WMH-

Fläche (Mittelwert:0,90cm² bzw. 0,43cm², p=0,69) und ein höheres WMH-Volumen (Mittelwert:1,26cm³ bzw. 0,28cm³, p=0,73). Dies war alles statistisch nicht signifikant.

Beim Vergleich von Patienten mit einem echogenem Plaque in den *Aa. carotes communes* oder im *Bulbus caroticus* (rechts oder links, n=7) mit den Patienten mit einem gemischtem Plaque in dieser Region (n=28) war die Anzahl an WMH-Läsionen marginal geringer (Mittelwert:76 Läsionen bzw. 78,54 Läsionen, p=0,93). Die WMH-Fläche (Mittelwert:1,43cm² bzw. 0,90cm², p=0,38) und das WMH-Volumen (Mittelwert:2,73cm³ bzw. 1,26cm³, p=0,33) waren jedoch deutlich höher. All diese Unterschiede (Anzahl an WMH, WMH-Fläche sowie Läsions-Volumen) waren statistisch nicht von Signifikanz.

3.5 *White matter hyperintensities* und biometrische Charakteristika sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren, bivariate Korrelationsanalyse

In diesem Abschnitt werden die *white matter hyperintensities* (WMH) im Kontext biometrischer Charakteristika (z.B. Alter, Körpergewicht, serologisches Lipidprofil) sowie relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Packungsjahre an Nikotinabusus, sonographisch fassbare Intima-Media-Dicke in den Karotiden, PROCAM-Risikoscore) des Patientenkollektivs deskriptiv sowie explorativ herausgearbeitet. Zur Analyse eines linearen Zusammenhangs der WMH zu den biometrischen Merkmalen und kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgte eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson, die in den Tabellen 11 bis 13 veranschaulicht ist.

Hinsichtlich des Alters bestand ein schwach-positiver, linearer Zusammenhang bezüglich der Anzahl an WMH-Läsionen ($r=0,23$, $p=0,003$; s. Tabelle 11) und dem WMH-Volumen ($r=0,25$, $p=0,001$; s. Tabelle 11), was beides statistisch höchst signifikant war. Die WMH-Fläche korrelierte mittelmäßig positiv mit dem Alter ($r=0,31$). Dieser Zusammenhang war ebenso statistisch von sehr hoher Signifikanz ($p<0,001$; s. Tabelle 11).

Im Hinblick auf die Körpergröße der Patienten bestand bei der Anzahl an WMH sowie der WMH-Fläche und dem WMH-Volumen ein schwach negativer Zusammenhang, der statistisch gesehen nicht signifikant war (r (Anzahl an WMH) $=-0,11$, $p=0,16$; r (WMH-Fläche) $=-0,09$, $p=0,22$; r (WMH-Volumen) $=-0,08$, $p=0,29$; s. Tabelle 11).

Die Fettmasse hatte in Bezug zur Anzahl an WMH einen schwach positiven Zusammenhang, der statistisch nicht signifikant war ($r=0,10$, $p=0,19$; s. Tabelle 11). In Hinblick auf die WMH-Fläche ($r=0,03$, $p=0,75$) wie auch das WMH-Volumen ($r=0,01$, $p=0,95$) zeigte die Fettmasse keinen Zusammenhang, was beides statistisch nicht signifikant war.

Hinsichtlich des BMI bestand ein schwach positiver Zusammenhang mit der Anzahl an Läsionen ($r=0,11$, $p=0,16$), der jedoch statistisch gesehen nicht signifikant war (s. Tabelle 11). Die WMH-Fläche und das WMH-Volumen zeigten keinen Zusammenhang in Bezug zum BMI, der ebenso statistisch nicht signifikant war (s. Tabelle 11).

Der Phasenwinkel korrelierte schwach negativ mit der Fläche und dem Volumen an WMH ($r(\text{WMH-Fläche})=-0,18$, $p=0,02$, $r(\text{WMH-Volumen})=-0,13$, $p=0,08$; s. Tabelle 11). Dies war jedoch nur hin Hinblick auf die WMH-Fläche signifikant ($p=0,02$). Der Zusammenhang zum WMH-Volumen war nur annähernd statistisch signifikant ($p=0,08$). Die Anzahl an WMH zeigte keinen Zusammenhang zum Phasenwinkel ($r=-0,05$, $p=0,51$).

		<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Körpergewicht (kg)	Muskelmasse (kg)	Fettmasse (%)	Phasenwinkel (°)	BMI (kg/m ²)	Taillenumfang (cm)	Hüftumfang (cm)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	Korrelation nach Pearson	1	0,732	0,645	0,226	-0,107	0,032	-0,022	0,101	-0,051	0,108	0,066	0,116
	Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,003	0,162	0,681	0,778	0,188	0,514	0,160	0,393	0,131
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	299942,901	3848,749	7861,360	17806,081	-7113,175	3496,272	-1700,959	5691,279	-307,590	3201,312	5887,895	7212,298
	Kovarianz	1754,052	22,507	45,973	104,129	-41,842	20,566	-10,065	33,478	-1,842	18,831	34,635	42,425
	N	172	172	172	172	171	171	170	171	168	171	171	171
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	Korrelation nach Pearson	0,732	1	0,968	0,312	-0,094	-0,043	-0,046	0,025	-0,175	0,014	0,022	0,034
	Signifikanz (2-seitig)	0,000		0,000	0,000	0,223	0,573	0,547	0,750	0,024	0,852	0,771	0,657
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	3848,749	92,270	206,862	430,029	-108,980	-84,175	-63,891	24,283	-15,198	7,505	35,280	37,420
	Kovarianz	22,507	0,540	1,210	2,515	-0,641	-0,495	-0,378	0,143	-0,091	0,044	0,208	0,220
	N	172	172	172	172	171	171	170	171	168	171	171	171
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	Korrelation nach Pearson	0,645	0,968	1	0,245	-0,082	-0,044	-0,018	0,005	-0,134	0,007	0,009	0,022
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	0,000		0,001	0,285	0,571	0,814	0,949	0,084	0,932	0,902	0,773
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	7861,360	206,862	494,896	782,473	-221,307	-195,916	-663523,114	11,386	-24,363	7,915	34,590	56,330
	Kovarianz	45,973	1,210	2,894	4,576	-1,302	-1,152	-3926,172	0,067	-0,146	0,047	0,203	0,331
	N	172	172	172	172	171	171	170	171	168	171	171	171

Tabelle 11: Bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson von *white matter hyperintensities* im Bezug zu den biometrischen Charakteristika des Patientenkollektivs. n = Anzahl, cm = Zentimeter, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter, m² = Quadratmeter, kg = Kilogramm, % = Prozent, ° = Grad, BMI = *body-mass*-Index.

In Hinblick auf den systolischen Blutdruck bestand ein schwach positiver Zusammenhang zur Anzahl sowie Fläche an WMH ($r=0,15$), der auch für beide Sachverhalte statistisch signifikant war ($p=0,045$ bzw. $p=0,048$; s. Tabelle 12). Das WMH-Volumen jedoch korrelierte ebenso schwach positiv mit dem systolischen Blutdruck, was jedoch statistisch nur annähernd von Signifikanz war ($r=0,14$, $p=0,07$).

Der Knöchel-Arm-Index zeigte gleichsinnig für die Anzahl an WMH, die WMH-Fläche sowie das Volumen der Läsionen einen sehr schwach positiven Zusammenhang ($r(\text{WMH-Anzahl\&WMH-Fläche})=0,07$, $r(\text{WMH-Volumen})=0,06$), der in allen drei untersuchten Variablen statistisch nicht signifikant war ($p=0,43$, $p=0,40$ bzw. $p=0,50$; s. Tabelle 12).

In Bezug zur Pulswellengeschwindigkeit bestand ein schwach positiver Zusammenhang mit der Anzahl an WMH, der statistisch signifikant war ($r=0,17$, $p=0,03$; s. Tabelle 12). Die WMH-Fläche korrelierte gleichsinnig stärker und war auch insgesamt noch schwach positiv, was sich statistisch von hoher Signifikanz zeigte ($r=0,25$, $p=0,002$). Auch beim WMH-Volumen bestand im Vergleich zur Pulswellengeschwindigkeit ein positiver Zusammenhang, der auch statistisch gesehen hoch signifikant war ($r=0,22$, $p=0,007$; s. Tabelle 12).

Der Augmentationsindex korrelierte mit dem quantitativen Ausmaß an WMH schwach positiv, was statistisch gesehen hoch signifikant war ($r=0,27$, $p=0,001$; s. Tabelle 12). Bezüglich der WMH-Fläche und dem WMH-Volumen bestand ein mittelmäßig positiver Zusammenhang zum Augmentationsindex, der statistisch höchst signifikant ausfiel ($r(\text{WMH-Fläche})=0,33$, $p<0,001$, $r(\text{WMH-Volumen})=0,31$, $p<0,001$; s. Tabelle 12).

Nikotinabusus (Angabe in Form von Packungsjahren (*packy years*)) zeigte gleichsinnig in Bezug zur Anzahl an WMH, der Läsions-Fläche sowie dem WMH-Volumen nur einen marginal positiven Zusammenhang, der in allen diesen Gesichtspunkten statistisch nicht von Signifikanz war ($r(\text{Anzahl an WMH, WMH-Fläche\&WMH-Volumen})=0,03$; $p=0,75$, $p=0,69$ bzw. $p=0,67$; s. Tabelle 12).

In Hinblick auf den PROCAM-Risikoscore bestand ein schwacher, annähernd, mittelmäßig positiver Zusammenhang mit der Anzahl an WMH und der Läsions-Fläche, was beides statistisch von hoher Signifikanz war ($r=0,27$ bzw. $r=0,28$, $p<0,001$; s.

Tabelle 12). Das WMH-Volumen zeigte diesbezüglich einen schwächeren, jedoch insgesamt auch schwach positiven Zusammenhang mit dem PROCAM-Risikoscore, was statistisch signifikant war ($r=0,23$, $p=0,003$; s. Tabelle 12).

Die Ergebnisse der Analyse der untersuchten serologischen Parameter in Hinblick auf die WMH sind in Tabelle 13 illustriert. Das Gesamtcholesterin hatte einen schwach positiven Zusammenhang zur Anzahl an WMH, der statistisch annähernd, jedoch nicht signifikant war ($r=0,13$, $p=0,09$; s. Tabelle 13). Bei der WMH-Fläche sowie dem WMH-Volumen zeigte sich diesbezüglich nur ein marginal positiver Zusammenhang, der statistisch nicht signifikant war ($r=0,06$ bzw. $r=0,04$, $p=0,43$ bzw. $p=0,64$).

		systolischer Blutdruck (mmHg)	diastolischer Blutdruck (mmHg)	Knöchel-Arm-Index	Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	Augmentationsindex (%)	Nikotinabusus (py)	PROCAM- Risikoscore (%)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	Korrelation nach Pearson	0,153	0,123	0,066	0,173	0,262	0,025	0,274
	Signifikanz (2-seitig)	0,045	0,109	0,432	0,032	0,001	0,747	0,000
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	17125,877	8841,947	40,327	2099,044	53042,246	5111,909	17780,821
	Kovarianz	100,740	52,011	0,280	13,810	348,962	29,894	104,593
	N	171	171	145	153	153	172	171
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	Korrelation nach Pearson	0,152	0,063	0,071	0,25	0,333	0,031	0,277
	Signifikanz (2-seitig)	0,048	0,416	0,396	0,002	0,000	0,691	0,000
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	297,550	79,140	0,764	52,847	1174,487	110,711	305,835
	Kovarianz	1,750	0,466	0,005	0,348	7,727	0,647	1,799
	N	171	171	145	153	153	172	171
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	Korrelation nach Pearson	0,137	0,047	0,056	0,216	0,312	0,032	0,227
	Signifikanz (2-seitig)	0,074	0,546	0,501	0,007	0,000	0,673	0,003
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	621,421	136,112	1,430	107,292	2593,380	271,699	584,886
	Kovarianz	3,655	0,801	0,010	0,706	17,062	1,589	3,441
	N	171	171	145	153	153	172	171

Tabelle 12: Bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson von *white matter hyperintensities* im Bezug zu den biometrischen und kardiovaskulären Charakteristika des Patientenkollektivs. n = Anzahl, cm = Zentimeter, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter, m = Meter , mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, s = Sekunde, % = Prozent , py = Packungsjahr (*packy years*).

Das HDL-Cholesterin korrelierte schwach negativ mit der Anzahl an WMH, was statistisch nicht von Signifikanz war ($r=0,12$, $p=0,11$; s. Tabelle 13). Die WMH-Fläche sowie das Läsions-Volumen zeigte diesbezüglich gleichsinnig nur einen marginal negativen Zusammenhang ($r=-0,06$ bzw. $r=-0,04$, $p=0,43$ bzw. $p=0,63$), was beides statistisch ebenso nicht signifikant war.

Die LDL-Fraktion des Cholesterins zeigte eine schwach positive Korrelation im Vergleich zur Anzahl an WMH, was statistisch signifikant war ($r=0,18$, $p=0,02$; s. Tabelle 13). Die WMH-Fläche sowie das Volumen der WMH korrelierte nur marginal positiv mit dem LDL-Cholesterin und beides war statistisch gesehen nicht von Signifikanz ($r=0,09$ bzw. $r=0,06$, $p=0,26$ bzw. $p=0,45$).

In Hinblick auf die Triglyceride bestand gleichermaßen für die Anzahl an WMH, die Läsions-Fläche sowie das WMH-Volumen insgesamt nur ein marginal negativer Zusammenhang, der statistisch nicht signifikant war ($r=-0,01$, $r=-0,03$ bzw. $r=-0,05$, $p=0,89$, $p=0,69$ bzw. $p=0,53$; s. Tabelle 13).

Im Kontext des Lipoprotein a bestand ein marginal positiver Zusammenhang mit der Anzahl an WMH, der statistisch nicht von Signifikanz war ($r=0,02$, $p=0,83$; s. Tabelle 13). Diesbezüglich zeigte die Läsions-Fläche sowie das WMH-Volumen gleichermaßen einen marginal negativen Zusammenhang, der ebenso nicht statistisch signifikant war ($r=-0,06$ bzw. $r=-0,07$, $p=0,41$ bzw. $p=0,36$).

Das Homocystein korrelierte schwach positiv mit dem quantitativen Ausmaß an WMH und der WMH-Fläche, was sich jedoch beides statistisch nicht signifikant zeigte ($r=0,12$, $p=0,13$; s. Tabelle 13). Das WMH-Volumen zeigte nur eine marginal positive Korrelation mit dem Homocystein, die auch statistisch nicht von Signifikanz war ($r=0,09$, $p=0,25$).

Die Intima-Media-Dicke wurde sonographisch in beiden *Aa. carotes communes* vermessen und ist im Seitenvergleich sowie gemittelt in Tabelle 1 illustriert (s. Kapitel 2.3 Patientenkollektiv). Die Ergebnisse der Korrelation von WMH zu der Intima-Media-Dicke ist in Tabelle 13 veranschaulicht.

Der gemittelte Wert der Intima-Media-Dicke für beide Karotiden korrelierte schwach positiv mit der Anzahl an WMH sowie der Läsions-Fläche ($r=0,12$ bzw. $r=0,15$; s. Tabelle 13). Dies war beides statistisch nicht signifikant und nur bezüglich der WMH-

Fläche annähernd von statistischer Signifikanz ($p=0,11$ bzw. $p=0,06$). Auch das WMH-Volumen zeigte einen schwach positiven Zusammenhang im Vergleich zur Intima-Media-Dicke beider *Aa. carotes communes*, der ebenso statistisch nicht signifikant war ($r=0,12$, $p=0,14$; s. Tabelle 13).

Die Intima-Media-Dicke der linken *A. carotis communis* zeigte einen schwach positiven Zusammenhang in Bezug zur Anzahl an WMH, was statistisch nur annähernd, jedoch insgesamt nicht signifikant war ($r=0,13$, $p=0,08$; s. Tabelle 13).

		Gesamtcholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	CRP (mg/dl)	Homocystein (μ mol/l)	Lipoprotein a (mg/dl)	Intima-Media- Dicke der linken <i>A. carotis</i> <i>communis</i> (mm)	Intima-Media- Dicke der rechten <i>A. carotis</i> <i>communis</i> (mm)	Intima-Media-Dicke beider <i>Aa. carotes</i> <i>communes</i> (Mittelwert; mm)
<i>white matter hyperintensities</i> , Anzahl an Läsionen (n)	Korrelation nach Pearson	0,129	-0,122	0,177	-0,011	0,037	0,118	0,017	0,134	0,086	0,124
	Signifikanz (2-seitig)	0,092	0,110	0,020	0,885	0,631	0,127	0,825	0,082	0,270	0,110
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	33403,547	-14915,372	43143,715	-7873,971	105,797	3775,911	7438,498	121,465	76,359	100,019
	Kovarianz	195,342	-87,224	252,302	-46,047	0,619	22,610	44,542	0,727	0,457	0,599
	N	172	172	172	172	172	168	168	168	168	168
<i>white matter hyperintensities</i> , Fläche (cm ²)	Korrelation nach Pearson	0,061	-0,061	0,086	-0,031	0,045	0,116	-0,063	0,191	0,068	0,145
	Signifikanz (2-seitig)	0,430	0,427	0,261	0,688	0,562	0,134	0,414	0,013	0,379	0,060
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	275,113	-130,438	368,965	-382,529	2,239	65,262	-483,201	2,936	1,038	1,998
	Kovarianz	1,609	-0,763	2,158	-2,237	0,013	0,391	-2,893	0,018	0,006	0,012
	N	172	172	172	172	172	168	168	168	168	168
<i>white matter hyperintensities</i> , Volumen (cm ³)	Korrelation nach Pearson	0,036	-0,037	0,058	-0,048	0,065	0,089	-0,071	0,161	0,046	0,116
	Signifikanz (2-seitig)	0,636	0,630	0,447	0,532	0,396	0,250	0,363	0,038	0,554	0,135
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	382,232	-183,042	578,678	-1377,615	7,584	116,219	-1246,291	5,783	1,631	3,729
	Kovarianz	2,235	-1,070	3,384	-8,056	0,044	0,696	-7,463	0,035	0,010	0,022
	N	172	172	172	172	172	168	168	168	168	168

Tabelle 13: Bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson von *white matter hyperintensities* im Bezug zu den serologischen und kardiovaskulären Charakteristika des Patientenkollektivs. n = Anzahl, mm = Millimeter, cm = Zentimeter, cm² = Quadratzentimeter, cm³ = Kubikzentimeter, m = Meter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, μ mol = Mikromol, mg = Milligramm, dl = Deziliter, l = Liter, CRP = C-reaktives Protein, HDL = *high-density* lipoprotein, LDL = *low-density* lipoprotein.

Die WMH-Fläche wie auch das WMH-Volumen zeigte diesbezüglich ebenso eine schwach positive Korrelation zur Intima-Media-Dicke der linken *A. carotis communis*. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch gesehen signifikant ($r(\text{WMH-Fläche})=0,19$, $p=0,01$, $r(\text{WMH-Volumen})=0,16$, $p=0,04$; s. Tabelle 13).

Die gemessene Intima-Media-Dicke der rechten *A. carotis communis* korrelierte im Patientenkollektiv nur marginal positiv mit der Anzahl an WMH, der Läsions-Fläche sowie dem WMH-Volumen, was gleichermaßen alles statistisch nicht signifikant war ($r=0,09$, $r=0,07$ bzw. $r=0,05$, $p=0,27$, $p=0,38$ bzw. $p=0,55$; s. Tabelle 13).

4. Diskussion

4.1 *White matter hyperintensities* im primärprophylaktischen Patientenkollektiv und Kontext kardiovaskulärer Risikofaktoren

Bei der Dissertation wurde ein primärprophylaktisches Kollektiv an Patienten untersucht. Die nähere Analyse des Kollektivs (inkl. kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten) spiegelt dieses wieder (vgl. Kapitel 2.3 Patientenkollektiv und Kapitel 3.2 kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten). Kardiologische Komorbiditäten waren nicht gehäuft ausgeprägt. Zum Beispiel hatten über 80% des Kollektivs keine arterielle Hypertonie und über 97% keinen Diabetes mellitus. Dies könnte beeinflusst haben, warum bei den jeweiligen Komorbiditäten kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Ausmaß an WMH-Läsionen aufgezeigt werden konnte. Dies muss bei der Interpretation und Schlussfolgerung aus den aufgezeigten Resultaten mit in Betracht gezogen werden.

Die Altersstruktur verdeutlicht (inkl. dem illustriertem Altersprofil, s. Abb. 5 Altersprofil und Kapitel 2.3 Patientenkollektiv), das von jung bis alt alle Altersgruppen verteilt waren. Das Mindestalter war mit 18 Jahren angesetzt. Es gab keinen Patienten, wo keine WMH-Läsionen vorlagen. Kollinear mit dem derzeitigen Kenntnisstand konnte aufgezeigt werden, dass das Alter einen schwachen bis mittelmäßig starken positiven Zusammenhang zum Auftreten von WMH hatte ($r(\text{Anzahl an WMH})=0,23$, $p=0,003$, $r(\text{WMH-Fläche})=0,31$, $p<0,001$, $r(\text{WMH-Volumen})=0,25$, $p=0,001$; s. Tabelle 11). Bei älteren Patienten waren die WMH deutlicher ausgeprägt, als bei jüngeren Probanden. Dies stützt die These, dass degenerative Prozesse mit den mikroangiopathischen Veränderungen im Gehirn, den WMH, in Zusammenhang zu stehen scheinen.

Das Geschlecht war im Kollektiv ungleichmäßig vorliegend. Über 77% der Patienten waren männlich (s. Kapitel 2.3 Patientenkollektiv). Das wirft die Hypothese auf, dass Männer die Möglichkeit einer Prävention eher in Anspruch nehmen und vorsorgebewusster sind, als Frauen. Die WMH zeigten keinen Zusammenhang zum

Geschlecht auf. Dies hat sich auch evidenzbasiert in bisherigen Studien gezeigt (vgl. Kapitel 1.4 *white matter hyperintensities* und das Geschlecht).

In der spärlichen Datenlage im Kontext der WMH zu kardiovaskulären Risikofaktoren ist die arterielle Hypertonie als kardiovaskuläre Komorbidität im Kontrast relativ gut erforscht (vgl. Kapitel 1.7.1 arterielle Hypertonie). Im Kollektiv waren überwiegend Patienten ohne arterielle Hypertonie vertreten (80%). Die WMH waren quantitativ, planimetrisch wie auch volumetrisch gehäuft bei Hypertonikern vorkommend, was jedoch alles nicht von statistischer Signifikanz war ($p=0,42$, $p=0,75$ bzw. $p=0,90$). Das könnte zum einen an der geringeren Ausprägung der Hypertonie im Kollektiv und zum anderen an der Kollektiv-Größe liegen. Kollinear mit dem derzeitigen Kenntnisstand zeigte sich nämlich in der Korrelations-Analyse ein schwach positiver Zusammenhang der Ausprägung von WMH zum systolischen Blutdruck ($r(\text{Anzahl\&Fläche an WMH})=0,15$, $p(\text{Anzahl an WMH})=0,045$, $p(\text{Fläche an WMH})=0,048$, $r(\text{WMH-Volumen})=0,14$, $p=0,07$; s. Tabelle 12). Dieser Zusammenhang war hinsichtlich der Anzahl und Fläche an WMH statistisch signifikant. Bezüglich des WMH-Volumens bestand nur annähernd statistische Signifikanz. Dies lässt sich wiederum sowohl mit der Kollektivgröße und der ungleichen Stratifizierung erklären. Denn das primärprophylaktische Kollektiv bestand überwiegend aus Nicht-Hypertonikern (s.o.).

Beim Großteil des Kollektivs (79%) waren sonographisch keine Plaques im *Bulbus caroticus* sowie den Karotiden nachweisbar (vgl. Kapitel 3.2 kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren). Es konnte aufgezeigt werden, dass die WMH quantitativ, planimetrisch wie auch im Volumen deutlich ausgeprägter bei Patienten mit einem nachweisbaren Plaque waren, als bei Probanden ohne Nachweis von einem Plaque. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nur annähernd signifikant ($p(\text{Anzahl an WMH})=0,076$, $p(\text{WMH-Fläche})=0,087$, $p(\text{WMH-Volumen})=0,092$; s. Tabelle 10). Dies kann dadurch bedingt sein, dass der Großteil vom Kollektiv keinen Plaque hatte. Zudem kann die Größe des Kollektivs einen Einfluss darauf gehabt haben.

In diesem Kontext ist die Intima-Media-Dicke erwähnenswert. Die Korrelationsanalyse der WMH zur gemittelten Intima-Media-Dicke beider *Aa. carotes communes* konnte diesbezüglich einen schwach positiven Zusammenhang aufzeigen, der jedoch bezüglich der Anzahl an WMH sowie dem WMH-Volumen ebenso nicht signifikant, jedoch bezüglich der WMH-Fläche annähernd statistisch signifikant war ($r(\text{Anzahl an$

WMH)=0,12, $r(\text{WMH-Fläche})=0,15$, $r(\text{WMH-Volumen})=0,12$, $p(\text{Anzahl an WMH})=0,11$, $p(\text{WMH-Fläche})=0,06$, $p(\text{WMH-Volumen})=0,14$; s. Tabelle 13).

Beim direkten Seitenvergleich der WMH zur Intima-Media-Dicke der linken *A. carotis communis* und der Intima-Media-Dicke der rechten *A. carotis communis* zeigte das Ausmaß an WMH in Hinblick auf Anzahl an Läsionen, Läsions-Fläche sowie Läsions-Volumen eine stärkere, positive Beziehung zur Intima-Media-Dicke der linken *A. carotis communis* ($r=0,13-0,19$) als zur Intima-Media-Dicke der rechten *A. carotis communis* ($r=0,05-0,09$; s. Tabelle 13). Dieser Zusammenhang war bezüglich der Intima-Media-Dicke der rechten *A. carotis communis* durchgehend nicht statistisch signifikant. Die Korrelation der WMH zur Intima-Media-Dicke der linken *A. carotis communis* war jedoch bezüglich der WMH-Fläche und dem WMH-Volumen signifikant ($p=0,01$ bzw. $p=0,04$) und hinsichtlich der Anzahl an WMH annähernd statistisch signifikant ($p=0,08$). Dies wirft die Hypothese auf, dass die Hämodynamik der linken *A. carotis communis* in Bezug zur Pathophysiologie und Genese der WMH eine größere Rolle spielen könnte als die *A. carotis communis* der rechten Seite. Dies könnte unter Umständen anatomisch erklärt werden, da der Mensch nicht komplett symmetrisch konzipiert ist. So befindet sich das Herz z.B. nicht genau in der Mitte des Mediastinums. Außerdem erreicht der arterielle Blutstrom aus dem Herzen über die Aorta gemäß proximalerer Abzweigung des *Truncus brachiocephalicus* die rechte *A. carotis communis* früher als den aus der Aorta distaler abgehenden Gefäßast der linken *A. carotis communis*.

Dass das Auftreten von Plaques in den Halsschlag-Adern sowie auch die Intima-Media-Dicke mit dem Auftreten von WMH positiv assoziiert sein könnte, liefert weitere Hinweise auf die Pathophysiologie der WMH. Diese Läsionen könnten somit auf mikro- sowie makrovaskulärer Ebene durch Ischämien bedingt sein. Ischämien könnten einen pathologischen Umbauprozess (*remodeling*) entfesseln wie dieser beispielsweise als Folge von einem Herzinfarkt im Herzen gut erforscht ist. Interessant wäre ob solch ein Prozess irreversibel wäre. In weiteren Studien, möglicherweise auch initial experimenteller Natur, könnte näher eruiert werden, ob manifeste WMH-Läsionen durch Beeinflussung von Faktoren wie einer verbesserten Perfusion in Regress gebracht werden könnten. Dies wäre ein Ansatzpunkt wie der Mensch durch Einfluss auf seinen Lebensstil und damit konsekutiv Beeinflussung von dessen kardiovaskulären Risikofaktoren das Ausmaß an WMH beeinflussen könnte. Da WMH evidenzbasiert mit

einer erhöhten Mortalität und erhöhtem Auftreten von körperlicher Gebrechlichkeit und Demenz assoziiert sind (vgl. Kapitel 1.3 *white matter hyperintensities* und neurologische Komorbiditäten und Kapitel 1.6 *white matter hyperintensities* und die Mortalität), hätte dieser Einfluss einen durchaus relevanten Benefit auf den Menschen und dessen Gesundheit.

Die Pulswellen-Geschwindigkeit ist ein Parameter der Aufschlüsse über die Elastizität des arteriellen Gefäßsystems liefert. In hohem Alter kommt es durch degenerative Umbauprozesse zu einer Versteifung der Gefäße. Zudem bedingen andere Faktoren, die eine erhöhte Arteriosklerose fördern eine zunehmendere Minderung der Gefäß-Elastizität. Deshalb kann man über die Pulswellen-Geschwindigkeit Hinweise auf die Beschaffenheit der Gefäße erhalten. In der Dissertation konnte aufgezeigt werden, dass die Anzahl an WMH, die WMH-Fläche sowie das WMH-Volumen eine positive, lineare Beziehung zur Pulswellen-Geschwindigkeit haben ($r=0,173$, $r=0,25$ bzw. $r=0,22$). Diese Beziehung war in allen 3 Gesichtspunkten statistisch signifikant ($p=0,03$, $p=0,002$ bzw. $p=0,007$). Daraus kann schlussgefolgert werden, dass die Hämodynamik und damit einhergehend auch die Beschaffenheit der Gefäße eine relevante Rolle in Bezug zu den WMH hat. Präventive wie auch sekundärprophylaktische Maßnahmen, die bewirken, dass eine Arteriosklerose verlangsamt oder möglicherweise auch abgewendet werden kann, könnte zur Folge haben, dass weniger WMH auftreten werden. Dies hätte evidenzbasiert wiederum einen relevanten klinischen Benefit z.B. in Form einer geringeren Mortalität und einem geringeren Risiko an einem Schlaganfall oder einer Demenz zu erkranken (vgl. Kapitel 1.1-1.7).

In diesem Kontext sind die Ergebnisse der WMH bezüglich des Augmentations-Index erwähnenswert. Die Anzahl an WMH, die WMH-Fläche sowie das WMH-Volumen zeigten in der Korrelations-Analyse einen schwach bis mittelmäßig starken, positiven Zusammenhang zum Augmentations-Index ($r=0,26$, $r=0,33$ bzw. $r=0,31$; s. Tabelle 12). Dies war durchgehend statistisch signifikant ($p(\text{Anzahl an WMH})=0,001$ bzw. (WMH-Fläche&WMH-Volumen) $p<0,001$). Kollinear mit den Ergebnissen aus der Pulswellen-Geschwindigkeit und dem Alter (s.o.) kann daraus rückgeschlossen werden, dass die Gefäß-Elastizität eine relevante Rolle im Bezug zur Pathogenese der WMH hat. Bekanntermaßen nimmt die Gefäß-Elastizität mit dem Alter ab. Das Alter ist ein Faktor der nicht beeinflussbar ist. Daher unterstreicht es die Relevanz nach Faktoren zu suchen, die bezüglich der Genese von arteriosklerotischen Prozessen besser beeinflussbar

sind (z.B. arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus). Nichtsdestotrotz unterstreichen diese Ergebnisse, dass die WMH als valider Präventivfaktor auch im kardiovaskulären Kontext relevant ist.

Der chronische Nikotinabusus ist ein gut validierter kardiovaskulärer Risikofaktor. Ein Zusammenhang von WMH zu diesem konnte in diversen Studien aufgezeigt werden (s. Kapitel 1.7.4 chronischer Nikotinabusus). Dies zeigte sich auch in der Dissertation. Im primärprophylaktischen Kollektiv bestand bei 44% ein chronischer Nikotinabusus. Die WMH waren bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern deutlicher ausgeprägt. Dies wirft die Hypothese der pathophysiologischen Genese der WMH auf, die vasogen durch verstärkte arteriosklerotische Prozesse bedingt sein könnte. Laut derzeitigem Kenntnisstand konnte in einigen Studien aufgezeigt werden, dass eine höhere Intensität des Nikotinabusus mit einem verstärkten Auftreten von WMH vergesellschaftet ist. Dies konnte in der Dissertation nicht bestätigt werden. Die Korrelations-Analyse der WMH zu dem Ausmaß des chronischen Nikotinabusus anhand von Packungsjahren (*packy years*) zeigte keinen Zusammenhang auf ($r(\text{Anzahl an WMH})=0,03$, $p=0,75$; s. Tabelle 12). Dies könnte durch die Kollektiv-Größe bedingt sein. In einem größeren Patientenkollektiv hätte sich womöglich ein relevanter Zusammenhang aufgezeigt. Außerdem wurde ein primärprophylaktisches Kollektiv untersucht, Hier bestand zwar zu 44% ein chronischer Nikotinabusus. Die Packungs-Jahre betrugen jedoch im Durchschnitt 8,7 (s. Tabelle 1). Der Median lag bei 0 *packy years* und das obere Quartil betrug 9,8 Packungsjahre. Das heißt in dem Kollektiv bestanden überwiegend Nicht-Raucher und von den rauchenden Probanden bestand beim höheren Anteil nur ein leichtgradiger Nikotinabusus.

Adipositas ist ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor. Im untersuchten Kollektiv bestand im Mittel eine leichtgradige Adipositas (BMI (Mittelwert):25,88, s. Kapitel 3.1, *white matter hyperintensities*, deskriptive&explorative Statistik). Die WMH zeigten in der Korrelations-Analyse zur Fettmasse, zum BMI sowie zum Hüft-Umfang nur einen leicht positiven Zusammenhang (Anzahl an WMH, $r(\text{Fettmasse})=0,101$, $r(\text{BMI})=0,108$, $r(\text{Hüft-Umfang})=0,116$; s. Tabelle 11), der jedoch durchgehend nicht statistisch signifikant war (Anzahl an WMH, $p(\text{Fettmasse})=0,188$, $p(\text{BMI})=0,160$, $p(\text{Hüft-Umfang})=0,131$; s. Tabelle 11). Zum Körpergewicht und Taillen-Umfang bestand kein merklicher Zusammenhang (Anzahl an WMH, $r(\text{Körpergewicht})=0,032$, $r(\text{Taillen-Umfang})=0,066$; s. Tabelle 11), was ebenso nicht statistisch signifikant war ($p=0,681$

bzw. $p=0,393$; s. Tabelle 11). Die Rolle der Adipositas im Kontext der WMH kann in der Dissertation daher nicht bestätigt werden. In einem größeren Kollektiv bzw. einem Kollektiv mit einer stärkeren Dispersion (Patienten mit Normalgewicht und Patienten mit stärkerem Übergewicht) würden sich gegebenenfalls andere Zusammenhänge aufzeigen.

Laut derzeitigem Kenntnisstand ist es inkonklusiv, ob ein Zusammenhang von WMH zur Hypercholesterinämie besteht (s. Kapitel 1.7.5 Hypercholesterinämie). Im untersuchten Kollektiv wurde die Hypothese bekräftigt, dass diesbezüglich ein Zusammenhang bestehen könnte. Die Anzahl an WMH-Läsionen zeigte in der Korrelations-Analyse einen positiven, schwachen Zusammenhang zum LDL-Cholesterin, was signifikant war ($r(\text{Anzahl an WMH})=0,177$, $p=0,02$; s. Tabelle 13). Ein ebenso schwach positiver, linearer Zusammenhang konnte im Bezug des WMH-Ausmaßes zum Gesamt-Cholesterin aufgezeigt werden ($r(\text{Anzahl an WMH})=0,129$). Dieser Zusammenhang zeigte jedoch nur eine Tendenz zur statistischen Signifikanz ($p=0,092$; s. Tabelle 13). Möglicherweise hätte statistische Signifikanz in einem größeren Kollektiv bestanden. Kollinear mit der Hypothese, dass der Cholesterin-Stoffwechsel in Zusammenhang mit den WMH zu stehen scheint, bestand beim HDL-Cholesterin. Dieses zeigte gegensinnig, einen schwach negativen Zusammenhang zum Ausmaß an WMH ($r(\text{Anzahl an WMH})=-0,122$; s. Tabelle 13). Patienten mit höheren HDL-Werten hatten weniger WMH-Läsionen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,110$). Die Triglyceride als weitere wichtige Komponente des Lipid-Stoffwechsels zeigten in der Dissertation keinen relevanten Zusammenhang zum Ausmaß der WMH auf ($r(\text{Anzahl an WMH})=-0,011$, $p=0,885$; s. Tabelle 13). Somit scheint das Cholesterin diesbezüglich von mehr Relevanz zu sein.

Das Lipoprotein a als weiterer relevanter kardiovaskulärer Risikofaktor zeigte im Bezug zum Ausmaß der WMH ebenso keinen relevanten Zusammenhang ($r(\text{Anzahl an WMH})=0,017$, $p=0,825$). Daher kann die Hypothese aufgeworfen werden, dass diese Komponente im Kontext der WMH keine relevante Rolle zu spielen sein. Es sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass in der Studie ein primärprophylaktisches, „gesundes“ Kollektiv untersucht wurde. In einem Kollektiv von kranken Patienten bzw. auch einem Kollektiv mit einer sehr großen Fallzahl, könnten sich möglicherweise andere Resultate aufzeigen.

Das Homocystein hatte in mehrfachen, großen Studien einen positiven Zusammenhang zum Ausmaß an WMH (s. Kapitel 1.7.6 Homocystein). Im untersuchten, primärprophylaktischen Kollektiv zeigte sich ebenso ein positiver, linearer Zusammenhang des Homocysteins zum Ausmaß an WMH-Läsionen ($r=0,118$; s. Tabelle 13). Dieser Zusammenhang war schwach und nicht statistisch signifikant ($p=0,127$). In einem größeren Kollektiv hätte dieser Zusammenhang möglicherweise statistisch signifikant ausfallen können.

Es ist gut erforscht, dass das Ausmaß an WMH mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist. Dies zeigte sich in mehrfachen großen Studien und Meta-Analysen (vgl. Kapitel 1.6 *white matter hyperintensities* und die Mortalität). In der Dissertation wurde ein Zusammenhang der WMH zur PROCAM-Risikokalkulation untersucht (vgl. Kapitel 2.1 Methodik). Der PROCAM Weibull *score* berechnet auf Basis der Ausprägung mehrerer kardiovaskulärer Komorbiditäten (inkl. LDL-Cholesterinspiegel, systolischer Blutdruck, Nikotinabusus) das Risiko innerhalb von 10 Jahren einen Herzinfarkt oder ein anderes, höhergradiges Ereignis („*major coronary event*“ = Herzinfarkt (überlebend oder tödlich (fatal)) oder plötzlicher Herztod) zu erleiden(85). Es liegt nahe, dass dieser *score* einen engen Zusammenhang zur Mortalität hat. In der Dissertation hatte das Ausmaß an WMH-Läsionen einen schwachen, annähernd mittelmäßig starken, positiven Zusammenhang zum PROCAM-Risikoscore ($r(\text{Anzahl an WMH})=0,274$; s. Tabelle 12). Dieser Zusammenhang war statistisch höchst signifikant ($p<0,001$). Damit kann bekräftigt werden, dass die WMH als Präventivfaktor ein valider Parameter zu sein scheint, der auf den harten Endpunkt der Mortalität einen relevanten Zusammenhang hat.

Möglicherweise könnte man präventiv durch Beeinflussung der bisher erforschten kardiovaskulären Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus) das Ausmaß von im Leben auftretenden WMH-Läsionen beeinflussen. Dies hat sich in mehreren Studien bereits gezeigt (vgl. Kapitel 1.7 *white matter hyperintensities* und kardiovaskuläre Komorbiditäten). Dadurch könnte man einen relevanten, positiven Einfluss auf die Mortalität eines Menschen ausüben. Zudem könnten noch weitere Parameter des Lebensstils erforscht werden, die beeinflussbar sind und einen Zusammenhang zum Auftreten von WMH haben.

Interessant ist, dass in der Ausarbeitung Patienten mit positiver Familienanamnese für einen Herzinfarkt im Vergleich zu Probanden ohne derartigen, familienanamnestischen Hintergrund weniger WMH im Hinblick auf Anzahl, Fläche und Volumen hatten (z.B. betrug der Mittelwert der WMH-Anzahl von Patienten mit positiver Familienanamnese für einen Herzinfarkt 56,02 Läsionen im Vergleich zu 63,65 Läsionen bei Patienten ohne einen Herzinfarkt in der Familiengeschichte, $p=0,29$). Auch wenn dieser Sachverhalt nicht statistisch signifikant war, wirft er dennoch eine interessante Hypothese auf, die im Rahmen von weiteren wissenschaftlichen Arbeiten näher untersucht werden könnte. Es geht darum ob familienanamnestisch vorbelastete Menschen hinsichtlich eines Herzinfarkts weniger WMH haben als Menschen mit einer negativen Familienanamnese. Sollte dies zutreffen, wäre eine mögliche Erklärung, dass Menschen mit dem familiengeschichtlichen Hintergrund eines Herzinfarkts gesundheitsbewusster sind. Diese könnten sich im Gegensatz zur schwieriger modifizierbarer Genetik bewusster auf die Beeinflussung von einfacher modifizierbaren Lebensstilfaktoren (z.B. chronischer Nikotinabusus, regelmäßige körperliche Betätigung) fokussieren. Insofern man dem Auftreten der WMH auch eine multifaktorielle Genese annehmen kann, könnte man trotz erblicher Vorbelastung durch Beeinflussung von relevanten Stellschrauben eines gesunden Lebensstils einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung der WMH ausüben. Prospektiv wäre eine groß angelegte Arbeit sinnvoll, die untersucht, ob man durch Beeinflussung von Lebensstilfaktoren sowie kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. ein Hypertoniker, der im Verlauf über mehrere Jahre besser eingestellt ist oder ein starker Raucher, der nachfolgend strikte Nikotinkarenz einhält) ein vorbestehendes Ausmaß an WMH reduzieren könnte. Dies wurde bereits in einigen Studien näher untersucht (vgl. Kapitel 1.7 *white matter hyperintensities* und kardiovaskuläre Komorbiditäten).

Im Kontext des Alters wäre es interessant, ob diese WMH-Reduktion relevant wäre. Denn die WMH-Läsionen nehmen mit dem Alter zu. Sollte man es trotz dieser zeitlichen Dynamik über mehrere Jahre hinweg durch günstige Beeinflussung von kardiovaskulären Risikofaktoren und eine Lebensstilmodifikation trotzdem schaffen eine relevante Reduktion des WMH-Ausmaßes zu bewirken, unterstreicht es den Fokus auf modifizierbare Lebensstilfaktoren zu setzen. Außerdem wären die WMH damit ein guter Marker im präventivmedizinischen Kontext.

Derzeit gibt es noch keine standardisierte Methode, um WMH zu erfassen (vgl. Kapitel 1.1 *white matter hyperintensities*). In der Dissertation wurde eine neue Methode angewandt. Die WMH wurden händisch pro Patient ermittelt. Dabei wurden die Läsionen quantitativ, planimetrisch und volumetrisch bestimmt und veranschaulicht (vgl. Kapitel 2.1 Methodik und Kapitel 3.3 *white matter hyperintensities*, deskriptiv). Der Vorteil dieser Methode ist, dass die Läsionen genau ermittelt werden. Da die Läsionen händisch von Artefakten abgegrenzt und ziemlich genau erfasst werden können. Zudem sind die Veränderungen zum Teil nur diskret ausgeprägt, was eine maschinelle Auswertung erschwert. Daher könnten die Läsionen in automatisierten Methoden übersehen werden. Dies würde das Ausmaß der WMH unterschätzen und könnte Einfluss darauf haben, einen möglichen Zusammenhang der WMH zu speziellen Fragestellungen nicht aufzeigen zu können, wo jedoch ein relevanter Zusammenhang besteht. Da es derzeit noch keine standardisierte Methode zur Erfassung der WMH gibt, sind auch die Ergebnisse aus diversen Studien nicht direkt und adäquat miteinander vergleichbar. Der Vorteil der händischen Auswertung der WMH steht jedoch im Gegensatz zum Nachteil, dass diese Methode sehr aufwändig ist. Das erschwert die Durchführung von großen, multizentrischen Studien mit einem großen Patientenkollektiv. Genau diese Studien sind jedoch gefordert, um die Rolle der WMH zur Klinik des Menschen näher aufzeigen zu können und den Evidenzgrad der WMH im kardiovaskulären Kontext zu stärken.

Die WMH zeigen daher derzeit ein gutes Potential als Präventivfaktor mit klinischem Nutzen auch im kardiovaskulären Kontext auf. Bedingt durch die Analyse der Läsionen ist dieser Faktor jedoch derzeit im praktischen Alltag nur erschwert anwendbar. Hier ist die Entwicklung von weiteren, möglichst automatisierten und sensitiven Analyse-Verfahren und eine Standardisierung gefragt.

4.2 Schlussfolgerungen

White matter hyperintensities (WMH) bieten ein gutes Potential, um als ein valider Präventivfaktor zu fungieren. Es hat sich bereits aufgezeigt, dass die WMH in relevantem Zusammenhang zum Menschen und dessen Gesundheit stehen. So ist das gehäufte Auftreten von WMH-Läsionen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (vgl. Kapitel 1.6 *white matter hyperintensities* und die Mortalität). Selbst in einem primärprophylaktischen Kollektiv von praktisch gesunden Menschen, wie es in der Dissertation untersucht wurde, zeigten sich WMH-Läsionen in allen vertretenen Altersklassen (Alterspanne: 22-89 Jahre). Somit sind die WMH ein sehr sensibler Parameter, der vor Manifestation von relevanten Erkrankungen (z.B. systolische Herzinsuffizienz als Folge eines Herzinfarkts oder Demenz) subklinisch auftreten. Dies bietet die Möglichkeit, Patienten je nach Ausmaß der WMH, engmaschig in Präventions-Maßnahmen einzubinden, um die Manifestation von Erkrankungen zu verlangsamen bzw. zu verhindern. Prävention von Erkrankungen ist bekanntermaßen gesundheitlich wie auch ökonomisch sinnvoller als Behandlung und Pflege von diesen (*prevention is better than care*).

In der Dissertation wurden viele biometrische Charakteristika sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten auf einen Zusammenhang zu den WMH hin untersucht. Dabei konnte in gewissen Merkmalen ein Zusammenhang aufgezeigt werden (z.B. arterielle Hypertonie, PROCAM-Risikokalkulation), der jedoch nicht durchgehend statistisch signifikant war (z.B. Hypercholesterinämie). Dies könnte einerseits durch die Natur des primärprophylaktischen Kollektivs bedingt sein, wo praktisch gesunde Patienten mit beispielsweise überwiegend regelrechtem Blutdruck oder adäquatem Lipid-Status vorlagen. Andererseits könnte auch die Kollektiv-Größe ein relevanter Faktor gewesen sein. Hier bieten die mannigfaltig untersuchten Charakteristika einen guten Fußpunkt für konsekutiv groß angelegte, multizentrische Studien. Dabei sollte die untersuchte Population möglichst strikt stratifiziert werden. Beispielsweise ein primärprophylaktisches Kollektiv im Vergleich zu einem sekundärprophylaktischen Kollektiv. Das untersuchte Merkmal in Bezug zu den WMH sollte in der untersuchten Population möglichst dispers vorliegen. Zum Beispiel im Kontext des chronischen Nikotinabusus sowohl Nicht-Raucher wie auch mittelmäßig starke Raucher und Probanden mit sehr starkem Nikotinabusus. Denn sollten

Zusammenhänge der WMH zu den untersuchten Merkmalen bestehen, würden diese sich in solchen Studien deutlich herauskristallisieren.

Auch wenn die WMH-Läsionen ein gutes Potential als ein valider Präventivfaktor im kardiovaskulären Kontext bieten, gibt es bis dato noch keine standardisierte Methode, um diese Läsionen zu erfassen. Laut derzeitigem Kenntnisstand werden unterschiedliche Methoden (manuell, halb-automatisch, automatisch) zur Erfassung der WMH verwendet. Dies erschwert eine adäquate Vergleichbarkeit von Resultaten der Studien. In der Dissertation wurden die WMH-Läsionen händisch pro Patient ausgewertet. Dazu wurde eine neue Form der Analyse angewandt. Nebst quantitativer Auszählung der Läsionen pro Patient, wurde das Ausmaß der Läsionen planimetrisch wie auch volumetrisch erfasst (vgl. Kapitel 2.1 Methodik). Diese Methode ist durchaus präzise, da z.B. Artefakte ausgeschlossen werden können, die in automatischen WMH-Analysen möglicherweise die Auswertung beeinflussen könnten. Zudem können die WMH präzise erfasst werden. In automatisierten Analyse-Verfahren könnten WMH-Läsionen nicht derart sensitiv erfasst und Läsionen übersehen werden. Somit würde das Ausmaß an WMH unterschätzt werden. Dies könnte zu Folge haben, dass, obwohl ein relevanter Zusammenhang von WMH zu einem untersuchten Faktor besteht, dieser sich nicht abzeichnen würde. Die händische Auswertungs-Methode ist jedoch eine sehr aufwendige Maßnahme. Dies erschwert die Anwendbarkeit im klinischen Alltag und auch in groß angelegten, multizentrischen Studien. Genau diese sind jedoch erforderlich, um den Zusammenhang von WMH als valider Präventivfaktor im kardiovaskulären Kontext näher zu explorieren. Daher wäre die Entwicklung eines möglichst automatisierten oder auch halb-automatisierten Analyse-Verfahrens der WMH anzustreben. Diese Methode sollte möglichst sensitiv sein. Konsekutiv könnte solch eine Analyse-Methode standardisiert und möglichst flächendeckend in diversen Studien Anwendung finden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Dissertation die Hypothese bekräftigt, dass die *white matter hyperintensities* ein gutes Potential aufzeigen als valider Präventivfaktor im kardiovaskulären Kontext zu fungieren. Dieser hat bekanntermaßen einen relevanten Zusammenhang zur Mortalität und neurologischen Komorbiditäten. Ein relevanter Zusammenhang zu kardiovaskulären Komorbiditäten kristallisiert sich heraus. Doch diesbezüglich wäre eine noch fundiertere Datenlage in Form von groß angelegten, multizentrischen wie auch longitudinalen Studien gefordert. Es kann nur

dazu aufgerufen werden, in diesem Kontext weiter zu forschen, um den Evidenzgrad weiter zu stärken. Dieser präventive Faktor hätte nämlich womöglich für praktisch gesunde Menschen, wie das in der Dissertation untersuchte, primärprophylaktische Kollektiv, relevanten Benefit. Der Präventivfaktor von WMH würde sich nicht nur präventiv im Sinne der Verhinderung bzw. deutlichen Verlangsamung der Manifestation von Erkrankungen auswirken, sondern hätte auch ökonomisch einen Vorteil zu Gunsten des Gesundheitssystems. Die Kosten, die durch eine Prävention wettgemacht werden könnten, könnten *vice versa* wiederum in intensivierte Präventivmaßnahmen umgemünzt werden, die letztendlich Auswirkung auf die Lebensqualität wie auch Lebensspanne (Mortalität) des Menschen hätten.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015 Mar;11(3):157-65.
2. Brickman AM, Muraskin J, Zimmerman ME. Structural neuroimaging in Alzheimer's disease: do white matter hyperintensities matter? *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2009;11(2):181-90.
3. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(4):394-409.
4. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38.
5. Wardlaw JM, Valdes Hernandez MC, Munoz-Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of? Relevance to Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6).
6. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1318-22.
7. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
8. Lechner H, Schmidt R, Bertha G, Justich E, Offenbacher H, Schneider G. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke*. 1988 Feb;19(2):263-5.
9. Krishnan KRR, Boyko OB, McDonald WM, Charles HC, Macfall JR, Tupler LA, et al. Magnetic-resonance morphometry: Image-analysis methodology development for affective disorder. *Depression*. 1993;1(3):159-71.
10. Boyko OB, Alston SR, Fuller GN, Hulette CM, Johnson GA, Burger PC. Utility of postmortem magnetic resonance imaging in clinical neuropathology. *Arch Pathol Lab Med*. 1994 Mar;118(3):219-25.
11. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1683-9.
12. Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2126-31.
13. Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M. White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2014 Sep;56:56-64.
14. Wardlaw JM, Allerhand M, Doubal FN, Valdes Hernandez M, Morris Z, Gow AJ, et al. Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities. *Neurology*. 2014 Apr 15;82(15):1331-8.
15. Russo C, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Circulation*. 2013 Sep 3;128(10):1105-11.
16. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1039-47.

17. Gons RA, van Norden AG, de Laat KF, van Oudheusden LJ, van Uden IW, Zwiers MP, et al. Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter. *Brain*. 2011 Jul;134(Pt 7):2116-24.
18. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004 Nov;44(5):625-30.
19. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):921-6.
20. Kitsos G, Zikou AK, Bagli E, Kosta P, Argyropoulou MI. Conventional MRI and magnetisation transfer imaging of the brain and optic pathway in primary open-angle glaucoma. *Br J Radiol*. 2009 Nov;82(983):896-900.
21. Yuksel N, Anik Y, Altintas O, Onur I, Caglar Y, Demirci A. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Ophthalmologica*. 2006;220(2):125-30.
22. Hahn C, Lim HK, Lee CU. Neuroimaging findings in late-onset schizophrenia and bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014 Mar;27(1):56-62.
23. Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1995 Aug;152(8):1139-44.
24. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jul;68(7):675-90.
25. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Sep;65(9):1017-32.
26. Figiel GS, Krishnan KR, Rao VP, Doraiswamy M, Ellinwood EH, Jr., Nemeroff CB, et al. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991 Winter;3(1):18-22.
27. Frazier JA, Ahn MS, DeJong S, Bent EK, Breeze JL, Giuliano AJ. Magnetic resonance imaging studies in early-onset bipolar disorder: a critical review. *Harv Rev Psychiatry*. 2005 May-Jun;13(3):125-40.
28. Terry J, Lopez-Larson M, Frazier JA. Magnetic resonance imaging studies in early onset bipolar disorder: an updated review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009 Apr;18(2):421-39, ix-x.
29. Dai L, Zhou H, Xu X, Zuo Z. Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. *PeerJ*. 2019;7:e8170.
30. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun;79(6):619-24.
31. van Agtmaal MJM, Houben A, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):729-39.
32. Sachdev P, Brodaty H. Quantitative study of signal hyperintensities on T2-weighted magnetic resonance imaging in late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Dec;156(12):1958-67.
33. Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Cathcart S. Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation. *Br J Psychiatry*. 1999 Nov;175:416-21.
34. Persaud R, Russow H, Harvey I, Lewis SW, Ron M, Murray RM, et al. Focal signal hyperintensities in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997 Oct 17;27(1):55-64.

35. Keshavan MS, Mulsant BH, Sweet RA, Pasternak R, Zubenko GS, Krishnan RR. MRI changes in schizophrenia in late life: a preliminary controlled study. *Psychiatry Res.* 1996 Mar 29;60(2-3):117-23.
36. Bartzokis G, Garber HJ, Griswold VJ, Oldendorf WH, Mintz J, Marder SR. T2 hyperintense foci on magnetic resonance images of schizophrenic patients and controls. *Psychiatry Res.* 1991 Dec;40(4):239-45.
37. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw FE. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain.* 2011 Jan;134(Pt 1):73-83.
38. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology.* 2008 Mar 18;70(12):935-42.
39. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2010 Apr;41(4):600-6.
40. Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology.* 2003 Jan-Feb;22(1):13-22.
41. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006 Mar-Apr;15(2):57-63.
42. Kuller LH, Longstreth WT, Jr., Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ, Jr. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke.* 2004 Aug;35(8):1821-5.
43. Smith EE, Egorova S, Blacker D, Killiany RJ, Muzikansky A, Dickerson BC, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol.* 2008 Jan;65(1):94-100.
44. Kuller LH, Shemanski L, Manolio T, Haan M, Fried L, Bryan N, et al. Relationship between ApoE, MRI findings, and cognitive function in the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1998 Feb;29(2):388-98.
45. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain.* 2005 Sep;128(Pt 9):2034-41.
46. Paemeleire K. Brain lesions and cerebral functional impairment in migraine patients. *J Neurol Sci.* 2009 Aug 15;283(1-2):134-6.
47. Longstreth WT, Jr., Arnold AM, Beauchamp NJ, Jr., Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 2005 Jan;36(1):56-61.
48. Kreisel SH, Blahak C, Baezner H, Inzitari D, Pantoni L, Poggesi A, et al. Deterioration of gait and balance over time: the effects of age-related white matter change--the LADIS study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(6):544-53.
49. Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke.* 1995 Jul;26(7):1171-7.
50. Wahlund LO, Agartz I, Almqvist O, Basun H, Forssell L, Sääf J, et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology.* 1990 Mar;174(3 Pt 1):675-9.
51. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol.* 1992 Aug;49(8):825-7.

52. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):9-14.
53. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet*. 2000 Aug 19;356(9230):628-34.
54. Kuller LH, Arnold AM, Longstreth WT, Jr., Manolio TA, O'Leary DH, Burke GL, et al. White matter grade and ventricular volume on brain MRI as markers of longevity in the cardiovascular health study. *Neurobiol Aging*. 2007 Sep;28(9):1307-15.
55. Ikram MA, Vernooij MW, Vrooman HA, Hofman A, Breteler MM. Brain tissue volumes and small vessel disease in relation to the risk of mortality. *Neurobiol Aging*. 2009 Mar;30(3):450-6.
56. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1986 Nov-Dec;17(6):1084-9.
57. Kozachuk WE, DeCarli C, Schapiro MB, Wagner EE, Rapoport SI, Horwitz B. White matter hyperintensities in dementia of Alzheimer's type and in healthy subjects without cerebrovascular risk factors. A magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 1990 Dec;47(12):1306-10.
58. Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, et al. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1988 Oct;19(10):1285-8.
59. van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MM, Peeck BM, Ramos LM, van Latum JC, et al. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol*. 1991 Dec;30(6):825-30.
60. Veldsman M, Kindalova P, Husain M, Kosmidis I, Nichols TE. Spatial distribution and cognitive impact of cerebrovascular risk-related white matter hyperintensities. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102405.
61. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013 Jun;61(6):1354-9.
62. Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, Chung MK, Kim CK, Jang MU, et al. Grading and interpretation of white matter hyperintensities using statistical maps. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3567-75.
63. Sierra C, de la Sierra A, Paré JC, Gómez-Angelats E, Coca A. Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002 Jun;15(6):507-12.
64. Papadopoulos A, Palaiopanos K, Protogerou AP, Paraskevas GP, Tsvigoulis G, Georgakis MK. Left Ventricular Hypertrophy and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*. 2020 May;22(2):206-24.
65. Zhou JB, Tang XY, Han YP, Luo FQ, Cardoso MA, Qi L. Prediabetes and structural brain abnormalities: Evidence from observational studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 May;36(4):e3261.
66. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2539-48.
67. Ferguson SC, Blane A, Perros P, McCrimmon RJ, Best JJ, Wardlaw J, et al. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*. 2003 Jan;52(1):149-56.

68. Kertesz A, Black SE, Tokar G, Benke T, Carr T, Nicholson L. Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging. 'Rims, caps, and unidentified bright objects'. *Arch Neurol*. 1988 Apr;45(4):404-8.
69. Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, Kessels RP, Algra A, Kappelle LJ, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006 Apr;55(4):1106-13.
70. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1228-34.
71. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Biobehavioral characteristics of nondemented older adults with subclinical brain atrophy. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2108-14.
72. Raz N, Yang Y, Dahle CL, Land S. Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1822(3):361-9.
73. Lin Q, Huang WQ, Ma QL, Lu CX, Tong SJ, Ye JH, et al. Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospitalized patients: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(39):e7682.
74. Duan D, Shen L, Cui C, Shu T, Zheng J. Association between Low-density lipoprotein cholesterol and occipital periventricular hyperintensities in a group of Chinese patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2017 Feb 27;16(1):48.
75. Dickie DA, Ritchie SJ, Cox SR, Sakka E, Royle NA, Aribisala BS, et al. Vascular risk factors and progression of white matter hyperintensities in the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiol Aging*. 2016 Jun;42:116-23.
76. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2002 Mar;51(3):285-9.
77. Gao Y, Wei S, Song B, Qin J, Fang H, Ji Y, et al. Homocysteine Level Is Associated with White Matter Hyperintensity Locations in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144431.
78. Lee KO, Woo MH, Chung D, Choi JW, Kim NK, Kim OJ, et al. Differential Impact of Plasma Homocysteine Levels on the Periventricular and Subcortical White Matter Hyperintensities on the Brain. *Front Neurol*. 2019;10:1174.
79. Cox SR, Lyall DM, Ritchie SJ, Bastin ME, Harris MA, Buchanan CR, et al. Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank. *Eur Heart J*. 2019 Jul 21;40(28):2290-300.
80. Lampe L, Zhang R, Beyer F, Huhn S, Kharabian Masouleh S, Preusser S, et al. Visceral obesity relates to deep white matter hyperintensities via inflammation. *Ann Neurol*. 2019 Feb;85(2):194-203.
81. Kim KW, Seo H, Kwak MS, Kim D. Visceral obesity is associated with white matter hyperintensity and lacunar infarct. *Int J Obes (Lond)*. 2017 May;41(5):683-8.
82. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1857-61.
83. Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1274-82.
84. Vogels RL, van der Flier WM, van Harten B, Gouw AA, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007 Oct;9(10):1003-9.

85. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest.* 2007 Dec;37(12):925-32.
86. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998 Feb;19 Suppl A:A2-11.
87. Assmann G, Oberwittler W, Schulte H, Schriewer H, Funke H, Epping PH, et al. [Prediction and early diagnosis of coronary disease. Prospective epidemiologic study of industrial workers in Westphalia]. *Internist (Berl).* 1980 Aug;21(8):446-59.