



Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

**Auswirkungen von chronischer Minderperfusion auf visuelle
Aufmerksamkeitsprozesse bei Patienten mit hochgradiger Carotisstenose**

Vanessa Griese

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades

eines Doktors der Medizin (Dr.med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Maegdefessel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. Prof. Dr. Thomas Korn

Die Dissertation wurde am 07.10.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.03.2021 angenommen.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Technischen Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Claus Zimmer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Jens Göttler und PD Dr. med.
Christian Sorg

Dekan:

Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer

Publikationen wissenschaftlicher Teil-Ergebnisse der o.g. Dissertation:

1. Kaczmarz S, Griese V, Preibisch C, et al. Increased variability of watershed areas in patients with high-grade carotid stenosis. *Neuroradiology*. 2018;60(3):311-323. doi:10.1007/s00234-017-1970-4
2. Göttler J, Kaczmarz S, Nuttall R, et al. The stronger one-sided relative hypoperfusion, the more pronounced ipsilateral spatial attentional bias in patients with asymptomatic carotid stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;40(2):314-327. doi:10.1177/0271678X18815790

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
2. EINLEITUNG	8
2.1 CAROTISSTENOSE.....	9
2.1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	9
2.1.2 DIAGNOSE UND THERAPIE.....	10
2.1.3 CHRONISCHE MINDERPERFUSION.....	11
2.1.4 HIRNARTERIEN UND IHRE VASKULÄREN TERRITORIEN	12
2.2 BILDGEBENDE VERFAHREN.....	13
2.2.1 ARTERIAL-SPIN-LABELING	14
2.3 KOGNITIVE DEFIZITE.....	14
2.4 THEORY OF VISUAL ATTENTION	16
2.4.1 GANZBERICHT	17
3.4.3 TEILBERICHT.....	18
2.5 FRAGESTELLUNG, STUDIENDESIGN UND HYPOTHESEN	18
3. METHODIK	20
3.1 PATIENTEN UND GESUNDE KONTROLLEN.....	20
3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	20
3.3 SCREENING AUF KARDIOVASKULÄRE VORERKRANKUNGEN UND RISIKOFAKTOREN	21
3.4 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG	21
3.4.1 SCREENING AUF AFFEKTIVE STÖRUNGEN.....	21
3.4.2 SCREENING AUF VISUOMOTORISCHE VERARBEITUNGSGESCHWINDIGKEIT UND EXEKUTIVFUNKTIONEN.....	22
3.4.3 SCREENING AUF NEGLECT	23
3.4.4 SCREENING AUF KOGNITIVE DEFIZITE	23
3.5 MRT- PROTOKOLL	24
3.5.1 MRT- DATENERFASSUNG UND – ANALYSE.....	24
3.5.2 STRUKTURELLE MRT.....	24
3.5.3 PERFUSIONSGEWICHTETE MRT.....	24
3.5.4 MRA UND DUPLEXSONOGRAPHIE ZERVIKALER UND INTRAZEREBRALER ARTERIEN	25
3.6 DATENNACHBEARBEITUNG	25
3.6.2 ERSTELLUNG VON CBF-KARTEN	25
3.6.3 ANALYSE UND SEGMENTIERUNG VON WHITE MATTER LESIONS	27
3.7 METHODIK DER TVA- DATENERHEBUNG	28
3.7.1 GANZBERICHT-PROTOKOLL	29
3.7.2 TEILBERICHT-PROTOKOLL.....	30
3.8 STATISTISCHE ANALYSE	31
4. ERGEBNISSE	32
4.1 AUSWERTUNG KLINISCHER PARAMETER.....	32
4.2 LATERALISIERUNG DES CBF BEI PATIENTEN MIT HOCHGRADIGER ICAS	33
4.4 KOGNITIVE EINSCHRÄNKUNGEN BEI PATIENTEN MIT ICAS	35
4.5 EINSEITIGE MINDERPERFUSION IST ASSOZIIERT MIT KONTRALATERALEM AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT	35
5. DISKUSSION	39
5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	39
5.2 CHRONISCHE VASKULÄRE PROZESSE UND KOGNITIVE DEFIZITE	39
5.3 EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE	43

6. ZUSAMMENFASSUNG	45
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	46
8. DANKSAGUNG.....	51

1. Abkürzungsverzeichnis

ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
AcomA	Arteria communicans anterior
AcomP	Arteria communicans posterior
AHT	Arterielle Hypertonie
AI	Asymmetrie- Index
ASL	Arterial Spin Labeling
ATT	Arterial Transit Time
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body Mass Index
CAS	Carotid Artery Stenting
cASL	Continuous Arterial Spin Labeling
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CCT	Craniale Computertomographie
CEA	Carotisendarteriektomie
CoW	Circle of Willis
CVR	Zerebrovaskuläre Reservekapazität
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSC	Dynamic susceptibility contrast
DWI	Diffusion weighted imaging
ECST	European Carotid Surgery Trial
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GE-EPI	Gradient Echo- Echo Planar Imaging
Gd-DTPA	Gadolinium- diethylenetriamine penta-acetic acid (Gadopentetat-Dimeglumin)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICAS	Internal Carotid Artery Stenosis
ICN	Intrinsische zerebrale Netzwerke
ISMRM	International Society for Magnetic Resonance in Medicine
KM	Kontrastmittel

KHK	Koronare Herzkrankheit
LBT	Line-Bisection-Test
MAV	Mikroangiopathische Veränderungen
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-Rage	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NTVA	Neuronal Theory of Visual Attention
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pcASL	Pseudo-continuous Arterial Spin Labeling
PET	Positronenemissionstomographie
PDw	Positronendichte- Wichtung
PLD	Post-Label-Delay
SPECT	Single-photon emission computed tomography
STAI	State-Trait- Angstinventar
TE	Echo-Time
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TMT-A/B	Trail-Making-Test A/B
TR	Repetition-Time
TTP	Time-to-Peak
TVA	Theory of Visual Attention
vSTM	Visual Short-Term-Memory
WML	White Matter Lesion

2. Einleitung

Unter einer Carotisstenose versteht man die Verengung der großen Halsschlagader. Die medizinischen Konsequenzen sind weitreichend und gehen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher. Dieses Risiko steigt mit dem Grad der Stenose sowie mit dem Auftreten von Symptomen eines fokalen neurologischen Defizits, wie dem einer Transitorisch-ischämischen-Attacke (TIA). Bei klinisch symptomatischen Patienten mit hochgradiger Carotis-Stenose besteht nach den aktuellen Leitlinien die Indikation zur chirurgischen oder interventionellen Therapie (Eckstein and A. Kühnl 2012). Allerdings weisen auch Patienten mit einer sogenannten asymptomatischen Carotisstenose, d.h. Patienten ohne Schlaganfall oder schlaganfallähnliche Symptome, häufig kognitive Defizite auf. Der pathogenetische Hintergrund dieser kognitiven Defizite ist bisher nicht abschließend erklärt. Klinisch sind das Verständnis der zugrunde liegenden Prozesse und ggf. deren gezielte therapeutische Beeinflussung jedoch von hoher Relevanz, da sie sowohl mit dem Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen als auch mit einem weiteren Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit assoziiert sind (Ferrucci et al. 1996; Desmond et al. 2002; Silvestrini et al. 2011). Eine pathophysiologische Theorie bietet die chronische Minderperfusion (Lal et al. 2017b), die als Folge einer hochgradigen Stenosen der A. carotis interna (ICAS) über eine reduzierte zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVR) zu einer eingeschränkten strukturellen und funktionellen Konnektivität zerebraler Netzwerke führen könnte (Avirame et al. 2015). Die zerebrovaskuläre Versorgung durch den Zustrom aus der A. carotis interna (ICA) ist unter anderem für die Perfusion des Parietalkortex und somit auch des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes zuständig. Zerebrale Läsionen in diesem Areal können in einer Lateralisierung der Aufmerksamkeit resultieren. So kann eine Verletzung innerhalb dieses Systems von einem leichten Aufmerksamkeits-Bias bis hin zu einem kompletten visuellen Hemineglect reichen (Desimone and Duncan 1995). Solche Lateralisierungen wurden besonders bei Läsionen im rechten Parietalkortex beobachtet (Corbetta and Shulman 2011; He et al. 2007). Aber nicht nur das Kardinalsymptom des räumlichen Neglects, bei dem der Patient die Hälfte seines Wahrnehmungsfeldes unbewusst vernachlässigt, sondern bereits subtile Defizite im Bereich visueller Wahrnehmung können den Alltag des betroffenen Individuums merklich beeinträchtigen (G. R. Fink 2004). Die Auswirkungen eines Aufmerksamkeits-Bias zeigen sich u.a. beim Lesen oder Schreiben; beim Autofahren

besteht eine erhöhte Unfallgefahr durch die gestörte Objektwahrnehmung im betroffenen Gesichtsfeld (Kerkhoff 1999). Neuroradiologische Studien konnten zeigen, dass insbesondere im Bereich des inferioren Parietallappens und des Gyrus angularis eine Hemisphären-übergreifende Dysbalance zerebraler Aktivität mit dem Auftreten eines visuellen Aufmerksamkeits-Bias assoziiert ist (Sorg et al. 2012). Eine standardisierte Diagnostik zur Objektivierung der z.T. nur milden kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit ICAS wäre essentiell, um nicht nur die weitere kognitive Abnahme und die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung aufzuhalten (Ferrucci et al. 1996; Desmond et al. 2002; Silvestrini et al. 2011), sondern auch, um eine Patienten-Subgruppe zu identifizieren, die bei bisher scheinbar asymptomatischem Verlauf von einer aggressiveren Therapie profitieren würde (Jackson et al. 2016).

2.1 Carotisstenose

2.1.1 Epidemiologie

Stenosen der A. carotis sind die Ursache in bis zu 20% der ischämischen Schlaganfälle, was ca. 30.000 jährlichen Schlaganfällen in Deutschland entspricht (Eckstein and A. Kühnl 2012). Dieses Risiko steigt mit dem Grad der Stenosierung und mit dem Auftreten von Symptomen wie dem einer TIA. Stenosen mit einer Verengung von >80% des Lumens weisen ein jährliches Schlaganfallrisiko von 3-5% auf, nach dem Auftreten einer TIA besteht bei einem Stenosegrad > 70% innerhalb der nächsten zwei Jahre ein Schlaganfallrisiko von 40% (Eckstein and A. Kühnl 2012). Dieses Risiko ist bei einem zusätzlichen kontralateralen Verschluss auf 70% erhöht. Neben dem bekannten Schlaganfallrisiko leiden viele Patienten an progredienten kognitiven Einschränkungen, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen bisher unklar sind (Everts, Wapp et al. 2014).

In über 90% der Fälle entstehen Carotisstenosen auf dem Boden langsam voranschreitender arteriosklerotischer Prozesse (Mallika, Goswami, and Rajappa 2007). Hierbei kommt es insbesondere im Bereich hämodynamischer Strömungsveränderungen zu kalk- und fetthaltigen Ablagerungen an der Gefäßinnenwand. Prädilektionsort der Stenosierung ist daher die Gabelung der A. carotis communis in die A. carotis interna und externa.

Die Prävalenz dieser inflammatorischen Gefäßerkrankung steigt ab dem 65. Lebensjahr auf >6-15% deutlich an (Eckstein and A. Kühnl 2012). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Eckstein and A. Kühnl 2012). In Hinblick auf die Pathogenese gelten die allgemeinen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose. Hierzu gehören u.a. Nikotinkonsum, Hyperlipid- und Hypercholesterinämie, ein erhöhter Homocysteinspiegel, Diabetes mellitus, Adipositas, mangelnde Bewegung und arterielle Hypertonie (O' Leary 1992; Mallika, Goswami, and Rajappa 2007). Seltener entstehen Carotisstenosen durch eine fibromuskulöse Dysplasie, eine Vaskulitis oder traumatische Gefäßdissektionen.

2.1.2 Diagnose und Therapie

Da Arteriosklerose meist nicht heilbar ist, stehen in der Therapie der Carotisstenose die Reduktion von Risikofaktoren und die medikamentöse Schlaganfallprophylaxe im Vordergrund. Diese konservativen Maßnahmen beinhalten eine Lebensstilveränderung mit mehr Bewegung, Nikotinverzicht und Kostumstellung sowie häufig die Einnahme von Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern (Aboyans et al. 2017).

Als weit verbreitete, valide und nicht belastende apparative Untersuchungsmethode fungiert die farbkodierte Duplex-Sonographie der Halsschlagadern. Alternativ oder zusätzlich zum Ultraschall bieten CT und MRT sensitive Bildgebungsmethoden zur Detektion extra- und auch intrakranieller Stenosen (Aboyans et al. 2017), lange Zeit galt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Goldstandard bei der Quantifizierung des Stenosegrades. Nach aktueller S3-Leitlinie wird auch bei der Duplexsonographie der distale Stenosegrad in Relation zum distalen Lumen der Arteria carotis interna nach NASCET, der in der Studie mittels DSA ermittelt wurde, zur Quantifizierung des Stenosegrades herangezogen (Eckstein and A. Kühnl 2012) (Abb.1). Bei asymptomatischer Stenose von 60-99% oder bei symptomatischer Stenose von 50-99% kann zusätzlich zur konservativen Therapie eine Intervention erwogen werden, bei symptomatischer Stenose von >70% wird ein Eingriff dringend empfohlen (Aboyans et al. 2017). Generell stehen sich hier zwei Methoden gegenüber: Das Carotis-Stenting (CAS) und die Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA) (Rudarakanchana 2009). Als symptomatisch wird eine Carotisstenose

bezeichnet, sofern es innerhalb der letzten 6 Monate zu Stenose-assoziierten zerebralen Insulten oder einer Amaurosis fugax gekommen ist (Aboyans et al. 2017).

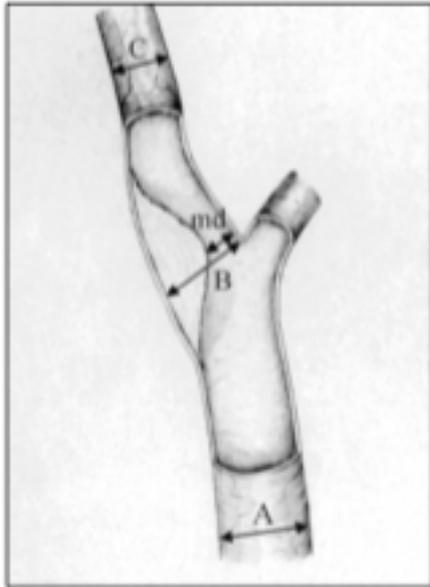


Abb. 1 (Eckstein and A. Kühnl 2012): Quantifizierung des Stenosegrades bei ICAS nach NASCET. $NASCET = (1 - md/C) \times 100\%$. A= Durchmesser der A. carotis communis. B= lokaler Gefäßdurchmesser, C= distaler Gefäßdurchmesser, md= residualer Gefäßdurchmesser.

2.1.3 Chronische Minderperfusion

Eine Carotisstenose kann als Emboliequelle zu ischämischen Schlaganfällen führen. Ferner kann es bei Patienten mit extrakranieller hochgradigen ICAS auch zu einer ipsilateralen chronischen zerebralen Minderperfusion kommen. Ein abfallender Perfusionsdruck führt zunächst zu einer autoregulatorischen Erweiterung der kleinen arteriellen Widerstandsgefäße, welche die Versorgung des Hirnparenchyms aufrechterhalten soll (Silvestrini et al. 1996; Gupta et al. 2012). Bei Erschöpfung der CVR und konsekutiver Verminderung der arteriellen Blutzufuhr kommt es zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF) und schließlich des Blutvolumens (CBV). Aus dieser sogenannten "misery perfusion" resultiert eine chronische Gewebshypoxie, die insbesondere die Grenzonen betrifft, welche aufgrund ihrer peripheren Lage zwischen den einzelnen intrakraniellen Stromgebieten besonders sensibel auf ischämische Prozesse reagieren und somit einen Prädilektionsort für Schlaganfälle darstellen (Mangla et al. 2011; Momjian-Mayor and Baron 2005). Generell entstehen ischämische Schlaganfälle zu 90% im Stromgebiet der ICA wobei

sich hiervon ca. 20 % auf Stenosen im Bereich der Halsschlagadern zurückführen lassen (Kolominsky-Rabas et al. 2001; Grau et al. 2001; Akiyama, Ohta, and Moritake 1993).

2.1.4 Hirnarterien und ihre vaskulären Territorien

Die arterielle Versorgung des Gehirns erfolgt über die rechte und linke A. carotis interna (RICA und LICA) sowie über die zwei Aa. vertebrales. RICA und LICA versorgen über die anteriore und mediale Zerebralarterie vor allem das frontotemporoparietale Hirngewebe (vorderes und mittleres Stromgebiet). Der arterielle Zustrom der A. basilaris und der posterioren Zerebralarterien, ist für die Durchblutung von Teilen des Kleinhirns und Thalamus sowie des Okzipitallappens notwendig (hinteres Stromgebiet). Über den Circulus arteriosus Willisii (Circle of Willis, CoW) besteht über die A. communicans anterior (AcomA) und posterior (AcomP) eine Verbindung der arteriellen Versorgung zwischen linkem und rechtem vorderem Stromgebiet bzw. zwischen dem vorderen Stromgebiet und dem vertebrobasilären System (vgl. Abb. 2). Diese präformierten Kollateralverbindungen der arteriellen Versorgung, die einseitige hämodynamische Einschränkungen kompensieren können, weisen jedoch regelmäßig Variationen in ihrem Verlauf auf und sind nur zu ca. 50% vollständig ausgebildet (Devault et al. 2008). Insbesondere im Bereich der AcomP und der AcomA zeigen sich häufig hypoplastische oder aplastische Varianten, zu 20% findet sich ein embryonaler Versorgungstyp mit Abgang der AcomP aus der ICA (Hendrikse et al. 2005). Folglich sind die Auswirkungen von proximalen arteriellen Gefäßstenosen auf die Hirnperfusion sehr variabel.

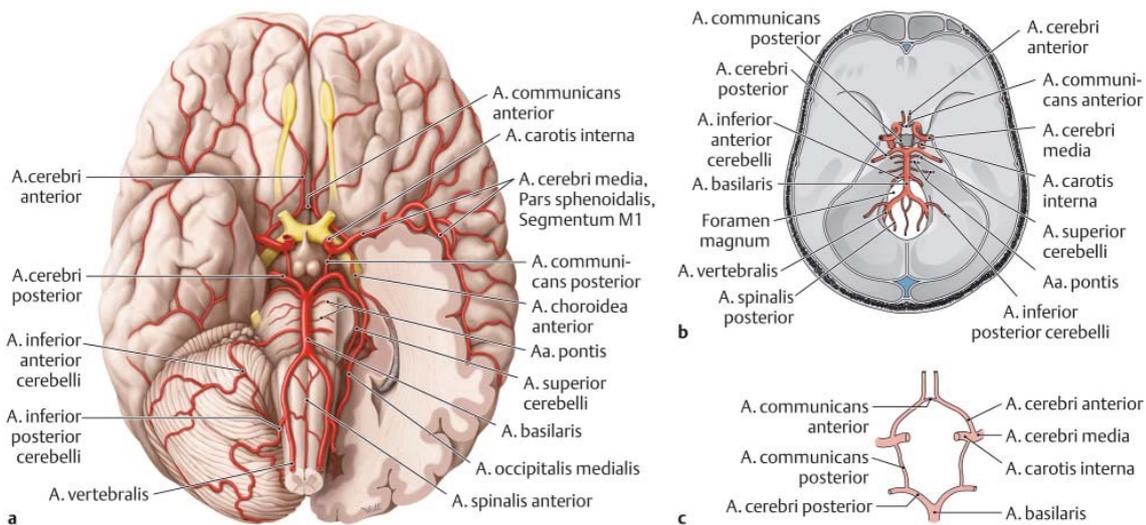


Abb. 2 (Duale Reihe Anatomie and Frank Schmitz 2002): Ursprung der großen Hirnarterien an der Hirnbasis und ihre Verbindung zum CoW

- a) Darstellung der Arterien an der Hirnbasis nach Entfernung von Kleinhirn und Temporallappen links.
- b) Hirnbasisarterien mit CoW in Projektion auf die innere Schädelbasis.
- c) Häufigste Ausprägung des CoW.

2.2 Bildgebende Verfahren

Um die Auswirkungen einer chronischen Minderperfusion bei hochgradiger Carotisstenose auf das Hirnparenchym beurteilen zu können, stehen eine Reihe an bildgebenden Verfahren zur Verfügung. Die Positronen-Emissions-Tomographie (^{15}O -PET) gilt momentan als Goldstandard für absolute Messungen physiologischer und metabolischer Parameter, wie dem CBF (Altman, Lich, and Powers 1991; Sluman et al. 2017). Der CBF beschreibt die das Blutvolumen pro Zeiteinheit, welches durch ein definiertes Hirnvolumen (bzw. – gewicht) fließt, wobei der physiologische CBF bei durchschnittlich $50\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ liegt (Fantini et al. 2016). Da Messungen mit ^{15}O -PET jedoch aufwendig und aufgrund der Notwendigkeit einer arteriellen Blutabnahme verhältnismäßig invasiv sind, bietet die Magnetresonanztomographie (MRT) eine attraktivere Bildgebungsmethode. Mittels spezieller MRT-Sequenzen können sowohl die strukturelle Integrität des Hirngewebes und die extra- und intrakraniellen Gefäße als auch die Perfusion

sensitiv analysiert werden.

So können mittels perfusionsgewichteten Bildgebungssequenzen (perfusion weighted imaging, PWI) bereits milde Perfusionsdefizite, wie sie im Rahmen einer ICAS auch bei klinisch asymptomatischen Patienten auftreten, detektiert werden (Guckel et al. 1996).

2.2.1 Arterial-Spin-Labeling

Neben den verschiedenen MRT-Sequenzen, welche zumeist gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (KM) zur Bestimmung des CBF nutzen, bietet das sogenannte Arterial-Spin-Labeling (ASL) eine nicht-invasive Alternative zur Analyse zerebraler Perfusion. ASL-Methoden vermeiden einige kontrastmittelspezifische Probleme, und durch Magnetisierung des arteriellen Zustroms mittels Hochfrequenz-Pulsen kann magnetisch markiertes Wasser als frei diffusibles intrinsisches KM genutzt werden (Buxton 2009).

Es werden kontinuierliche (cASL), pseudo-kontinuierliche (pcASL) und gepulste (pASL) arterielle Spin-Labeling-Techniken unterschieden, die sich in der Lokalisation und Dicke der Labeling-Schicht sowie der Labeling-Dauer unterscheiden (Alsop et al. 2015). Generell können aus Differenzbildern zwischen Messungen mit und ohne Labeling anhand geeigneter Modelle quantitative CBF-Karten berechnet werden. Ein Consensus Artikel der 'ISMRM perfusion study group' gibt einen guten Überblick über den aktuellen Stand der Technik und Empfehlungen für geeignete Implementierungen (Alsop et al. 2014).

2.3 Kognitive Defizite

Eine Carotisstenose wird erst dann als „symptomatischen“ definiert, sofern sie mit einem Schlaganfall oder schlaganfallähnlicher Symptome einhergeht. Hochgradige Carotisstenosen sind jedoch auch in ihrer „asymptomatischen“ Form mit einem progredienten Verlust basaler kognitiver Funktionen, insbesondere im Bereich räumlich-visueller Aufmerksamkeit, visueller und episodischer Merkfähigkeit sowie exekutiver Funktionen und Sprachproduktion assoziiert (Kim et al. 2007; Lal et al. 2017a; Everts et al. 2014; Landgraff et al. 2010; Mathiesen et al. 2004).

Selektive Aufmerksamkeitsprozesse, bei denen sich bei Patienten mit ICAS häufig Defizite zeigen, sind stark mit einem intakten Parietalkortex als Teil des frontoparietalen Aufmerksamkeitssystems verknüpft (Duncan et al. 1999). Diese anatomische Struktur wird hauptsächlich vom arteriellen Zustrom aus den Carotiden versorgt. Insbesondere Läsionen im Bereich des Parietallappens sind mit räumlichen Aufmerksamkeitsdefiziten assoziiert, die bis zu einem kompletten Neglect führen können. Ein Neglect ist eine vielschichtige Störung, bei der es zu einem Missachten von sensorischen Informationen im zur zerebralen Läsion kontralateralen Gesichtsfeld kommt. Die Ausprägung der klinischen Symptomatik variiert je nach Schweregrad der Läsion, wobei die Wahrnehmung zumeist graduell von kontralateral nach ipsilateral abnimmt (G. R. Fink 2004). Durch ein Missachten sensorischer Informationen im betroffenen Gesichtsfeld kommt es zu einem gestörten Handeln im kontralateralen Raum, sowie einer fehlerhaften Repräsentation der Umwelt, einer eingeschränkten Körperwahrnehmung und einer Störung des allo- und egozentrischen Koordinatensystems. Ein *allozentrischer* (objektbasierter) Neglect beschreibt das unbewusste Wahrnehmungsstörung von Informationen des zur Läsion kontralateralen Gesichtsfeldes. Ein *egozentrischer* (räumlichbasierter) Neglect beschreibt eine Störung in der Objektwahrnehmung relativ zum Subjekt, z.B. zum eigenen Körper (körperzentrierter Neglect), Kopf (kopfzentrierter Neglect) oder der Blickrichtung (okulozentrischer oder retinozentrischer Neglect). In der schwersten Ausprägung des Neglects, auftretend u.a. nach großen rechtshemisphärischen Media-Infarkten, können Patienten zusätzlich ein komplettes Missachten der eigenen zur Läsion kontralateralen Körperhälfte („motorischer Neglect“) aufweisen (G. R. Fink 2004). Dies geht häufig mit einer mangelnden Krankheitseinsicht und einer massiven Einschränkung im Alltag des Patienten einher.

Nicht nur ein schweres Neglect sondern bereits leichte Formen eines visuellen Aufmerksamkeitsdefizits können durch ein Verschieben der visuellen Mitte zu alltäglichen Beeinträchtigungen führen, u.a. auffallend durch vermehrte Kollisionen mit Gegenständen in der kontralateralen Raumhälfte, erschwertes Ablesen der Uhr sowie Beeinträchtigungen beim Einkaufen, Essen und der Körperpflege (G. R. Fink 2004).

2.4 Theory of visual attention

Um unterschiedliche Parameter visueller Aufmerksamkeit und Wahrnehmung quantitativ messen zu können, wurde ein sensibles und inzwischen vielseitig erprobtes und anerkanntes Testverfahren, anlehnend an die „Theory of visual attention“ (TVA) (Bundesen 1990) entwickelt. Die TVA beschreibt ein mathematisches Modell, welches davon ausgeht, dass Objekte, die zeitgleich im visuellen Feld erscheinen, in einem parallelen und kompetitiven Prozess verarbeitet und selektiert werden (Desimone and Duncan 1995). Visuelle Stimuli stehen im Wettstreit um ihre bewusste Wahrnehmung bzw. ihre Aufnahme in das visuelle Kurzzeitgedächtnis („visual short term memory“, vSTM), da dessen Kapazitätslimit mit drei bis vier Objekten/s erreicht ist.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Objekt bewusst wahrgenommen wird, verhält sich proportional zu der entsprechenden Aufmerksamkeitsgewichtung. D.h. je grösser das auf ihm liegende Gewicht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Objekt „encodiert“ und somit wahrgenommen wird. Bei diesem Prozess spielen sog. *Top-Down* und *Bottom-Up* Mechanismen eine zentrale Rolle. Während das *Bottom-Up*-Prinzip die automatische und unbewusste Filterung visueller Stimuli beschreibt, implizieren *Top-Down* Mechanismen eine bewusste Selektion visueller Impressionen. Die von Bundesen entwickelte Theorie geht davon aus, dass die kompetitive Selektion visueller Informationen durch eine aktive Kontrolle der Wahrnehmung beeinflusst wird (Duncan, Humphreys, and Ward 1997).

Basierend auf den Annahmen der TVA können mithilfe eines einfachen Experiments am Computer, bei dem der Proband schnell und für nur wenige Millisekunden erscheinende visuelle Stimuli erkennen soll, verschiedene Modalitäten der visuellen Aufmerksamkeit erfasst werden. Diese beinhalten die Aufnahmegeschwindigkeit (C), Wahrnehmungsgrenze (t_0), Speicherfähigkeit im visuellen Kurzzeitgedächtnis (K), *Top-Down* Kontrolle (α) und seitengetrennte räumliche Gewichtung ($w\lambda$) visueller Stimuli (Duncan et al. 1999). Die Validität der TVA-basierten Aufmerksamkeitstestung konnte in mehr als 30 Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven bewiesen werden (Redel, 2012; Bublak, 2006; Finke, 2005; Finke, 201; Habekost, 2015).

Die Parameter der visuellen Aufmerksamkeit werden in zwei unterschiedlichen Experimenten ermittelt: dem Ganzbericht und dem Teilbericht.

2.4.1 Ganzbericht

Mit Hilfe des Testes wird die Kapazität des vSTM (K), die Verarbeitungsgeschwindigkeit visueller Reize (C) und die minimale Expositionszeit (t_0) ermittelt.

Parameter t_0 ist die Zeit, ab welcher das Rennen um die Verarbeitung visueller Informationen beginnt. Er legt damit den Zeitpunkt fest, ab dem die Wahrscheinlichkeit, visuelle Objekte zu erkennen, über null liegt.

Bei Verlängerung der Expositionszeit über die Wahrnehmungsgrenze t_0 steigt die Anzahl der korrekt wahrgenommenen Buchstaben in einer exponentiell ansteigenden Kurve an, bis die maximale Speicherkapazität K des vSTM erreicht ist (Abb. 3) (Habekost 2015). Das visuelle Kurzzeitgedächtnis weist einen begrenzten Speicher von meist 3-4 Objekten auf.

Bei dem Verarbeitungsprozess stehen die einzelnen Stimuli bei einer begrenzten Aufnahmekapazität in Konkurrenz zueinander und die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Stimulus wahrgenommen und im vSTM gespeichert wird, ist abhängig von der Verarbeitungsrate v (Duncan, Humphreys, and Ward 1997). Der Parameter C , definiert als die Summe aller v -Werte, beschreibt die Verarbeitungsgeschwindigkeit visueller Informationen und ist ein Maß für die Verarbeitungsrate. C kann am Punkt der größten Steigung der Kurve ermittelt werden (Anzahl korrekt genannter Objekte/Sekunde; s. Abb. 3).

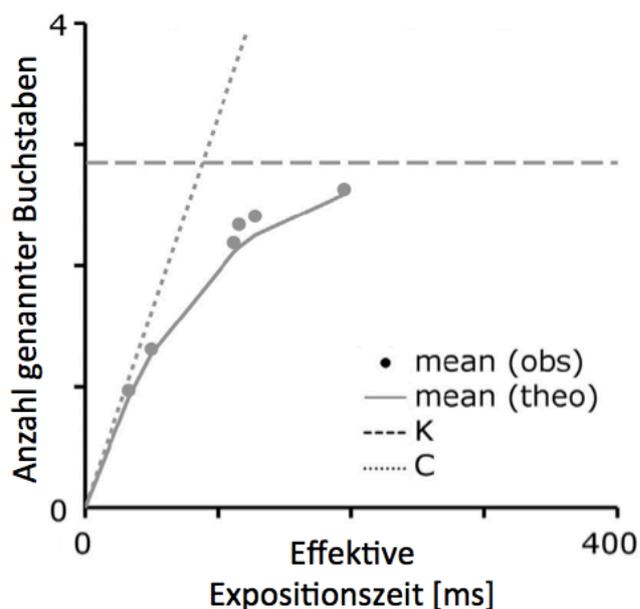


Abb. 3 (Finke et al. 2015): Je länger die effektive Expositionszeit, desto mehr Buchstaben können korrekt wahrgenommen und im vSTM gespeichert werden (K). Die Verarbeitungsgeschwindigkeit C (C = Anzahl der korrekt genannten Objekte/Sekunde) kann am Punkt der größten Steigung der Kurve ermittelt werden.

3.4.3 Teilbericht

Beim Teilbericht findet eine kombinierte Filterung und Einordnung visueller Eindrücke statt, bei welcher die Verarbeitungsgeschwindigkeit für rote Buchstaben aufgrund einer höheren Wahrnehmungspriorität die der blauen übersteigt (Bundesen 1998). Daraus können die räumliche Gewichtung visueller Aufmerksamkeit ($w\lambda$) und die *Top-Down* Kontrolle (α) berechnet werden.

Die Wahrscheinlichkeit der Buchstabenerkennung kann für sowohl das rechte als auch linke Gesichtsfeld separat ermittelt werden (w_L und w_R). Die räumliche Gewichtung der visuellen Aufmerksamkeit ($w\lambda$) wird aus diesen Werten wie folgt berechnet:

$$w\lambda = w_L / (w_L + w_R)$$

Ein Wert von $w\lambda=0,5$ spricht für eine balancierte räumliche Gewichtung, bei $w\lambda > 0,5$ besteht eine Dominanz der visuellen Aufmerksamkeit im linken und bei $w\lambda < 0,5$ im rechten Gesichtsfeld.

Des Weiteren zeigt der Teilbericht die Effektivität der Filterung zwischen Zielobjekt (roter Buchstabe, w_Z) und Störfaktor (blauer Buchstabe, w_S) im jeweiligen Gesichtsfeld, woraus sich der Parameter α für die *Top-Down*-Kontrolle berechnen lässt ($\alpha = w_S/w_Z$). Sofern die Aufmerksamkeit zu den roten Zielobjekten gewichtet ist, ist $\alpha < 1$. Je kleiner α desto größer ist demnach auch die *Top-down*-Kontrolle (Habekost 2015).

2.5 Fragestellung, Studiendesign und Hypothesen

Aufgrund der essentiellen Rolle des Parietalkortex für visuelle Aufmerksamkeitsprozesse (Duncan et al. 1999) und der Beobachtung, dass unilaterale ICAS häufig zu einer asymmetrischen relativen Minderperfusion im

Bereich dieses Areals führen (Leblanc et al. 1989, Bokkers, 2009), stellten wir die Hypothese auf, dass eine lateralisierte Perfusion zu einem kontralateralen Aufmerksamkeitsdefizit führt, bzw. zu einem Aufmerksamkeits-Bias zu der Seite, auf der sich die relative Minderperfusion zeigt (Baron et al. 2014, Haley, 2007). Bei der Beurteilung einer relativen Minderperfusion muss bedacht werden, dass Patienten mit einer ICAS häufig unter einer generalisierten Arteriosklerose leiden und somit auch intrakranielle Stenosen distal der ICAS auftreten können. Zusätzlich besteht eine hohe anatomische Variabilität der zerebrovaskulären Kollateralisierung via des CoW (Devault et al. 2008). Somit kann allein das Wissen um die Lage der Carotisstenose keinen ausreichenden Aufschluss über die intrazerebralen Perfusionsverhältnisse geben. In unserer prospektiven, nicht randomisierten, monozentrischen Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir daher, ob eine lateralisierte Perfusion - unabhängig von der Seite der ICAS - zu einer Lateralisierung visueller Aufmerksamkeit führt. Um diese Hypothese zu testen und eine lateralisierte Perfusion individuell zu quantifizieren, nutzten wir die Technik des ASL. Ferner wurde die seitengetrennte Gewichtung der visuellen Aufmerksamkeit ($w\lambda$, Aufmerksamkeits-Bias) mit einem computerbasierten Test, basierend auf dem Teilbericht der TVA, gemessen. Die Lateralisierung der zerebralen Perfusion und der visuellen Aufmerksamkeit wurde miteinander korreliert und auf mikroangiopathische intrakranielle Veränderungen in Form von sog. White Matter Lesions (WML) kontrolliert. WML treten vermehrt in älteren Patienten mit einer eingeschränkten intrazerebralen Hämodynamik in Erscheinung und beschreiben einen Verlust struktureller Integrität innerhalb der weißen Substanz (Purkayastha et al. 2014). Durch die Analyse der WML konnten wir somit einen eventuellen Einfluss mikroangiopathischer Läsionen auf die Pathogenese eines visuellen Aufmerksamkeits-Bias überprüfen.

3. Methodik

3.1 Patienten und gesunde Kontrollen

In unserer Studie nahmen 28 Patienten (9 Frauen, 19 Männer, mittleres Alter $70 \pm 7,1$ Jahre) mit einseitiger hochgradiger ICAS (NASCET $>70\%$, gemessen mittels Duplex-Sonographie, mittlerer Stenosegrad $81,3\% \pm 10,3$) (NASCET 1991) sowie 30 gesunde Probanden (davon 17 Frauen; mittleres Alter $70 \pm 4,8$ Jahre) teil. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Klinikums Rechts der Isar unter Beachtung des Humanforschungsgesetzes geprüft und gestattet. Nach ausführlicher Aufklärung erhielten wir von allen Patienten eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Die Patienten wurden in der Carotisstenosen-Sprechstunde der Abteilung für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie des Klinikums Rechts der Isar rekrutiert. Alle rekrutierten Patienten waren klinisch asymptomatisch. Mittels FLAIR und diffusionsgewichteter MRT konnten vorherige Infarkte ausgeschlossen werden.

Die Teilnehmer beider Gruppen durchliefen eine allgemeine Anamnese, ein neurologisches Screening, eine MRT- und TVA- Untersuchung sowie eine neuropsychologische Testung.

Die Rekrutierung unserer gesunden Kontrollen erfolgte hauptsächlich über Inserate und mündliche Weiterempfehlungen.

3.2 Ausschlusskriterien

Als allgemeine Ausschlusskriterien galten:

- Patienten bzw. Kontrollpersonen, die nicht alle Einschlusskriterien erfüllten
- Frühere Operation am Gehirn
- Patienten bzw. Kontrollpersonen, die nicht geschäftsfähig waren
- epileptische Anfälle in der Anamnese
- akuter sowie Z. n. größerem territorialen Hirninfarkt
- psychiatrische oder neurologische Erkrankungen in der Anamnese
- schwere internistische oder systemische Krankheit
- Niereninsuffizienz mit einer GFR < 60 ml/min/1,73m²
- Visuelle Einschränkungen, aufgrund derer die Durchführbarkeit und Auswertung der TVA- Messung beeinträchtigt würde

- Kontraindikation für MRT (z.B. Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Cardioseal, Aneurysma-Clips, Implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen), Cochlea-Implantate, Metallsplitter/Granatsplitter, Akupunktur-Nadel, Insulinpumpe, nicht entfernbare Piercings, etc.)
- Schwangerschaft

3.3 Screening auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Die Anamnese innerhalb des Patienten- und Kontrollkollektivs erfasste kardiovaskuläre Vorerkrankungen (KHK, pAVK, Z.n. Schlaganfall/ TIA) und Risikofaktoren (AHT, Diabetes, Nikotinkonsum, BMI). Außerdem fanden eine Blutdruckmessung und Medikamentenanamnese statt.

3.4 Neuropsychologische Testung

Im Rahmen unserer Studie führten wir eine Reihe neuropsychologischer Tests durch, um sowohl die Patienten als auch die gesunden Kontrollen auf kognitive Einschränkungen zu untersuchen, die einen Einfluss auf die TVA-Messung haben könnte und um neurodegenerative Prozesse/ ausgeprägte neurologische Defizite bereits vor der MRT-Untersuchung weitgehend ausschließen zu können. Diese beinhalteten ein Screening auf affektive Störungen, visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen, Neglect und dementielle Entwicklungen.

3.4.1 Screening auf affektive Störungen

Affektive Störungen können unter anderem mit Paper-Pencil Tests detektiert werden. Für ein kurzes Screening ließen wir die Teilnehmer unserer Studie das Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II) und das State-Trait-Anxiety-inventory (STAI) selbstständig ausfüllen.

Der BDI-II ist ein psychologischer Test, welcher den Schweregrad depressiver Symptome ermittelt. Der Proband soll hierbei angeben, wie er sich in den letzten zwei Wochen gefühlt hat. Es werden 21 Kategorien abgefragt, der Proband kann jeweils unter vier Antwortmöglichkeiten auswählen (Beck et al. 1961). Diese

beinhalten: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust der Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Weinen, Unruhe, Interessenverlust, Entschlussfreudigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderungen der Selbstwahrnehmung, Reizbarkeit, Veränderungen des Appetits, Konzentrationsschwäche, Ermüdung oder Erschöpfung und den Verlust sexuellen Interesses.

Beispielhafter Auszug aus dem BDI:

- 0) Ich bin nicht traurig.
- 1) Ich bin traurig.
- 2) Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3) Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

Bei Werten von 0-12 liegt klinisch keine Depression vor, Werte von 13-19 sprechen für ein leichtes, von 20-28 für ein mittelgradiges und ab 29 für ein schweres depressives Syndrom.

Der STAI enthält 20 Aussagen zur aktuellen Gefühlslage und Situationsbewertung mit Fokus auf dem Gefühl der Angst, unter denen eine aus vier Antwortmöglichkeiten („überhaupt nicht“ bis „sehr“) gewählt werden kann (Spielberger 1983).

Beispiel:

- „Ich fühle mich geborgen“
- „Ich fühle mich angespannt“
- „Ich bin vergnügt“
- „Ich bin beunruhigt“

3.4.2 Screening auf visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen

Mit dem Trail-Making-Test (TMT) können Aufmerksamkeit, visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen untersucht werden. Der TMT-A misst hierbei v.a. die Verarbeitungsgeschwindigkeit, während die Ausführung des TMT- B höhere kognitive Leistungen, wie z.B. mentale Flexibilität fordert. Beim TMT-A soll der Proband die Zahlen 1 bis 25 so schnell wie möglich miteinander verbinden. Der TMT-B sollen die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L abwechselnd und

aufsteigend schnellstmöglich verbunden werden (Corrigan and Hinkeldey 1987; Reitan 1955).

3.4.3 Screening auf Neglect

Beim Line Bisection Test (LBT) erhält der Proband die Aufgabe, unterschiedlich lange Linien mit einer vertikalen Linie zu halbieren. Die Linien sind entweder links, rechts oder mittig auf dem Testbogen angeordnet. Es wird die jeweilige Abweichung von der tatsächlichen Mitte gemessen und der seitengetrennte sowie der absolute Mittelwert der Richtungstendenz bestimmt. Ein asymmetrisches Halbieren spricht für ein visuelles Aufmerksamkeits- Bias (Schenkenberg, Bradford, and Ajax 1980).

3.4.4 Screening auf kognitive Defizite

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) wurde 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt und ist ein im klinischen Alltag häufig verwendeter und effektiver Test zum Screening auf kognitive Defizite, wie sie im Rahmen eines Morbus Alzheimer oder anderen Demenzformen auftreten können. In dem ca. elf-minütigen Screening werden neun verschiedene kognitive Qualitäten erfasst. Der MMST beinhaltet Fragen und exekutive Aufgaben zur zeitlichen und örtlichen Orientierung sowie der allgemeinen Aufmerksamkeit, Merk- und Erinnerungsvermögen, Sprache und Sprachverständnis, Lesen, Schreiben und Rechnen. Bei dem Test können insgesamt 30 Punkte erreicht werden. Liegt der erreichte Score unter 24 Punkten, ist das Vorliegen einer dementiellen Entwicklung wahrscheinlich, bei Werten unter 10 kann von einer schweren Demenz ausgegangen werden. Es handelt sich allerdings nur um ein grobes Testverfahren, und ein auffälliges Ergebnis spricht nicht zwangsläufig für eine Demenz (ein positiver MMST kann auch im Rahmen psychischer Erkrankungen wie einer Depression oder bei einer Vielzahl anderer organischer Erkrankungen auftreten). Außerdem kann der MMST nicht zwischen den einzelnen Demenzformen (fronto-temporale, vaskuläre, oder Alzheimer- Demenz) unterscheiden. Daher eignet sich ein auffälliger Test gut zur Verlaufskontrolle im Falle einer dementiellen Entwicklung, fordert aber auch eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen (Folstein, Folstein, and McHugh 1975).

3.5 MRT- Protokoll

3.5.1 MRT- Datenerfassung und – Analyse

Die Teilnehmer unserer Studie durchliefen mehrere MRT- Untersuchungen. Diese beinhalteten folgende Sequenzen: pCASL, 3D-Flair und MPRage. Des Weiteren wurde eine Kontrastmittel-gestützte Kopf-Hals- Angiographie (MRA) durchgeführt.

Die MRT- Untersuchung erfolgte mit einem 3T Philips Ingenia MR-Scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) unter Verwendung einer 16- Kanal Kopf- Hals- Spule.

3.5.2 Strukturelle MRT

Zum Ausschluss pathologischer Veränderungen des Gehirns wurden MP-Rage- (magnetization prepared rapid gradient-echo) und FLAIR- (fluid-attenuated inversion recovery) Sequenzen genutzt. Anhand der FLAIR fand eine Segmentierung von Hyperintensitäten im Bereich weißer Substanz statt, der FAZEKAS-Score diente der primären Schweregradeinteilung (Grad 0-3) (Fazekas et al. 1987). Bei keinem der Studienteilnehmer zeigte sich ein älterer Territorialinfarkt in der FLAIR-Sequenz.

MP-RAGE: TI/TR/TE/ α = 1000ms/2300ms/4ms/9°; 170 Schichten durch das gesamte Gehirn; FOV 240x240x170mm³; Voxelgröße 1.0x1.0x1.0mm³.

FLAIR: TR/TE/ α =4800 ms/289 ms/90°; 163 Schichten durch das gesamte Gehirn; FOV 250 x 250 x 183 mm³, Voxelgröße 1.12 x 1.12 x 1.12 mm³ (rekonstruierte Voxelgröße 1.0 x 1.0 x 1.0 mm³), TSE Faktor 167, Inversion Delay 1650 ms, Erfassungszeit 4 min 34 sec.

3.5.3 Perfusionsgewichtete MRT

Für die Bestimmung des CBF nutzten wir eine pCASL- Sequenz mit einem Echo-Planar Auslesemodus. Aufgrund einer verminderten Labeling- Effizienz durch vier pCASL-Impulse zur Background- Suppression wurde eine Reduktion des CBF Signals um 25% angenommen (Alsop et al. 2015).

pCASL: Die Parameter unserer pCASL-Sequenz entsprechen den Empfehlungen der ISMRM perfusion study group (Alsop et al. 2015). Auf Basis der zuvor

durchgeführten Phasen-Kontrast Angiographie der Halsgefäße konnte die Labelebene individuell an einem möglichst geraden Abschnitt beider ICA gesetzt werden. Die Labelebene lag mindestens 2 cm distal der Stenose. 3D Auslesung, Labeling Dauer 1800ms, post-label delay (PLD): 2000 ms, Background-Suppression, PDw Normalisierung, Voxelgröße $2.73 \times 2.86 \times 6 \text{ mm}^3$, 16 Schichten, 2 Dynamics.

3.5.4 MRA und Duplexsonographie zervikaler und intrazerebraler Arterien

Zur Untersuchung der extra- und intrakraniellen arteriellen Gefäße durchliefen die Studienteilnehmer eine KM-basierte MR-Angiographie von Hals und Kopf ab dem Abgang der hirnersorgenden arteriellen Gefäße aus der Aorta. Innerhalb der Kontrollgruppe konnten hierbei keine relevanten Stenosen der hirnersorgenden Arterien festgestellt werden. Die Patienten erhielten eine duplexsonographische Untersuchung der Halsschlagadern mit Graduierung der Stenose nach den NASCET-Kriterien (NASCET 1991).

3.6 Datennachbearbeitung

Die Datennachbearbeitung fand mit folgenden Programmen statt: MATLAB R2014a (MathWorks, Natick, MA, USA), Vinci (MPI for Neurological Research, Cologne, Germany) und SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

3.6.2 Erstellung von CBF-Karten

Die perfusionsgewichteten Bilder wurden in MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA) mittels SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) bearbeitet. Hier wurden Label- und Kontrollbilder auf Bewegungsartefakte korrigiert, gemittelt, subtrahiert, mittels eines PDw-Bildes normalisiert und in CBF-Karten übertragen. Die so erhaltenen CBF-Karten wurden an eine standardisierte Karte des Montreal Neurological Institutes (MNI) angepasst und mit einem Gauß'schen Filter mit einer Halbwertsbreite von 5 mm geglättet.

Die erstellten CBF-Karten wurden auf Arterial-Transit-Time (ATT) -Artefakte überprüft. ATT- Artefakte entstehen, wenn das markierte Blut zum Zeitpunkt der Signalauslesung noch nicht das Kapillarbett erreicht hat. Um das Auftreten solcher

Artefakte auszuschließen, erfolgte zunächst eine visuelle neuroradiologische Befundung der ungeglätteten CBF-Karten mit Blick auf eventuelle Signalabfälle v.a. im Bereich der Grenzzonen zwischen den einzelnen vaskulären Territorien. In einem zweiten Schritt wurde der räumliche Variabilitätskoeffizient, als ein Indikator für ATT-Artefakte (Mutsaerts et al. 2017), berechnet und sowohl zwischen rechter und linker Hemisphäre als auch zwischen Patienten und Kontrollen verglichen. Da diese Berechnung mit dem Auftreten von ATT-Artefakten korreliert, fungiert sie somit als ihr Indikator.

Zur Analyse der Perfusion berechneten wir die mittleren CBF-Werte im MNI-Atlas (Montreal Neurological Institute and Hospital) innerhalb einer Maske der grauen Substanz (Wahrscheinlichkeitsindex: 0,7). Es fand eine Trennung zwischen den jeweiligen Versorgungsgebieten rechter und linker A. carotis interna statt (Tatu et al. 1998) (vgl. Abb. 4, 5). Um eventuelle Perfusionsunterschiede im Seitenvergleich zu objektivieren, berechneten wir den Asymmetrie-Index des CBF:

$$AI_{CBF} = CBF_R / (CBF_L + CBF_R)$$

Werte von 0,5 sprachen für eine symmetrische Perfusion, während Werte $> 0,5$ eine linksbetonte und Werte $< 0,5$ eine rechtsbetonte relative Minderperfusion indizierten.

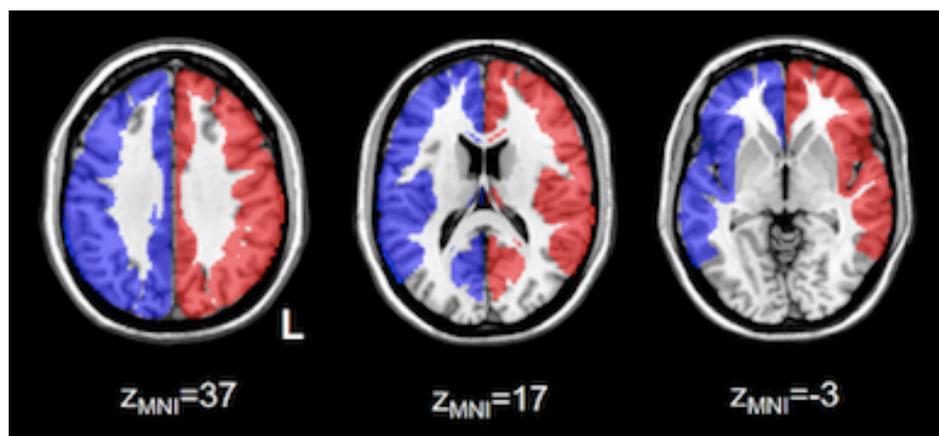


Abb. 4: Definition des vorderen Stromgebiets, gespeist aus rechter (blau) und linker (rot) A. cerebri anterior und media (Tatu et al. 1998). Diese Maske wurde zur Analyse der CBF-Werte und zur Erstellung des AI_{CBF} verwendet (Gottler et al. 2018).

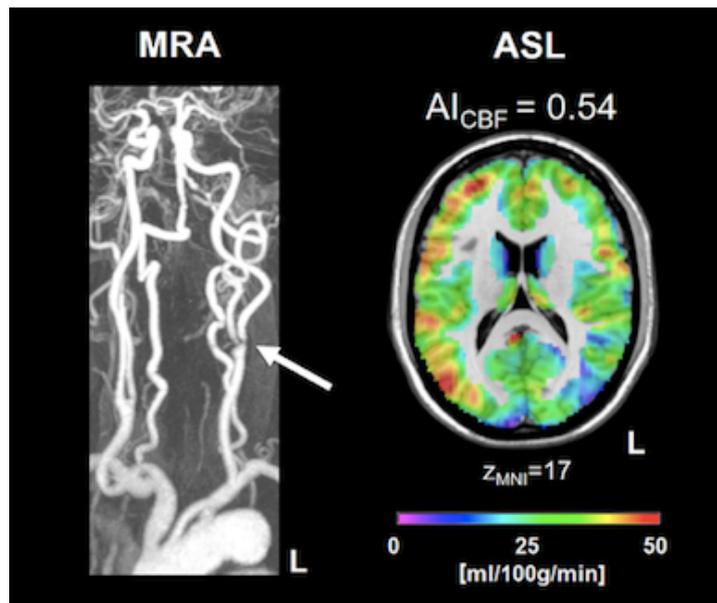


Abb. 5: MRA bei Patienten mit linksseitiger Stenose (li.) und verminderter Perfusion im Bereich der ipsilateralen Hemisphäre. Hoher CBF in rot, niedriger CBF in blau. Einige Patienten zeigten eine Perfusionsminderung kontralateral zur Stenose; demnach erlaubt die Seite der ICAS keine sichere Vorhersage über die intrazerebrale Perfusion. Die CBF-Karten wurden mit einer T1-gewichteten Sequenz unterlegt (Göttler et al. 2018).

3.6.3 Analyse und Segmentierung von White Matter Lesions

Die FLAIR-Sequenzen erlauben u.a. die Analyse struktureller Veränderungen des Hirnparenchyms, wie den hyperintensiven WML innerhalb der weißen Substanz, die insbesondere im zunehmenden Alter häufig auftreten und mit kognitiven und psychomotorischen Defiziten assoziiert sind (de Groot et al. 2000). Die Segmentierung der WML erfolgte mittels der "lesion segmentation toolbox" von SPM bei einem Wahrscheinlichkeitsindex von 0.3 (www.statisticalmodelling.de/1st.html). Deweiteren erfolgte eine neuroradiologische Bildbefundung sowie die, falls nötig, manuelle Bearbeitung der Segmentierungskarten via Vinci (MPI for Neurological Research, Cologne, Germany). Auch hier berechneten wir den Asymmetrie-Index, um das Ausmaß der WML in rechter und linker Hemisphäre zu überprüfen, ein Wert von 0,5 zeugte von einer symmetrischen Verteilung.

$$AI_{WML} = \frac{WML_R}{(WML_R + WML_L)}$$

3.7 Methodik der TVA- Datenerhebung

Im folgenden Abschnitt soll das Prinzip der TVA-Messung dargelegt werden. Es handelt sich um einen standardisierten Computertest, bei dem die Testperson schnell farbige Buchstaben erkennen soll, die innerhalb des rechten und/oder linken Gesichtsfeldes für einen kurzen Augenblick auf einem Bildschirm erscheinen.

Der Test fand in einem ruhigen und abgedunkelten Raum statt. Die Testperson saß mittig vor einem Bildschirm (Entfernung 50cm) und sollte so viele Buchstaben wie möglich berichten. Die Mitte des Bildschirms wurde mit einem kleinen Kreuz markiert, auf welches die Testperson seinen visuellen Fokus lenken sollte (0,3° Blickwinkel). Die Buchstaben waren entweder rot oder blau und tauchten in einem gleichbleibenden Abstand um den Mittelpunkt auf. Nach ihrem kurzen Erscheinen (10-200ms) wurden die Buchstaben durch ein geometrisches blau-rotes Muster maskiert (500ms), sodass sie nicht mehr erkannt werden konnten. Daraufhin färbte sich der Bildschirm schwarz, das Kreuz in der Mitte erschien erneut (1000ms) und der Test wiederholte sich. Pro Wiederholung erschienen maximal 4 Buchstaben gleichzeitig. Auf Grund der individuell variierenden minimalen effektiven Präsentationszeit (t_0), war eine entsprechende Anpassung der Expositionsdauer notwendig (max. Exposition von 200 ms). Um die Grenzwerte der visuellen Aufmerksamkeit objektivieren zu können, wurde eine Genauigkeit von ca. 80% angestrebt. Dieser 80%-Bereich der korrekten Aussagen konnte z.T. nur durch das Feedback des Untersuchers erreicht werden, indem er seine Testperson dazu ermutigte, mehr auf seine unterbewusste Wahrnehmung zu vertrauen und somit mehr Buchstaben zu nennen, oder aber indem er ihn auf eine genauere und gezieltere Selektierung der Buchstaben hinwies.

Wir führten zwei unterschiedliche Experimente basierend auf der TVA durch, mit Hilfe derer bestimmte Parameter der visuellen Aufmerksamkeit ermittelt werden können: Der Ganzbericht und der Teilbericht. Im Rahmen unserer Studie durchliefen die Teilnehmer der Patienten- und Kontrollgruppe beide Testverfahren, die im Folgenden genauer beschrieben werden sollen.

3.7.1 Ganzbericht-Protokoll

Insgesamt durchliefen die Probanden 12 verschiedene Versuchsbedingungen (2 Hemisphären, 3 verschiedene Expositionszeiten, 2 verschiedene Formen der Maskierung). Da die Buchstaben nicht in jedem Durchlauf maskiert wurden und es bei einem unmaskierten Testdurchlauf zu einer verlängerten Informationsverarbeitung visueller Stimuli im ikonischen Gedächtnis kommt, konnten effektiv 6 verschiedene Expositionszeiten gemessen werden. Ein Buchstabe erschien niemals doppelt innerhalb einer Exposition, die Abfolge änderte sich zufällig und ohne festes Schema.

In 4 Vortesten à 24 Wiederholungen wurde die individuelle Expositionsdauer dahingehend ermittelt, dass die Testperson durchschnittlich einen Buchstaben korrekt benennen konnte. Dieser Wert wurde in den folgenden 4 Testblöcken mit insgesamt 192 Wiederholungen (16 x 12 Versuchsbedingungen) zusammen mit einer kürzeren (halb so langen) und einer längeren (doppelt so langen) Expositionszeit genutzt (s. Abb. 6).

Zwischen den einzelnen Testteilen wurden je nach Bedarf Pausen eingelegt, insgesamt betrug die Messung ca. 30 Minuten.

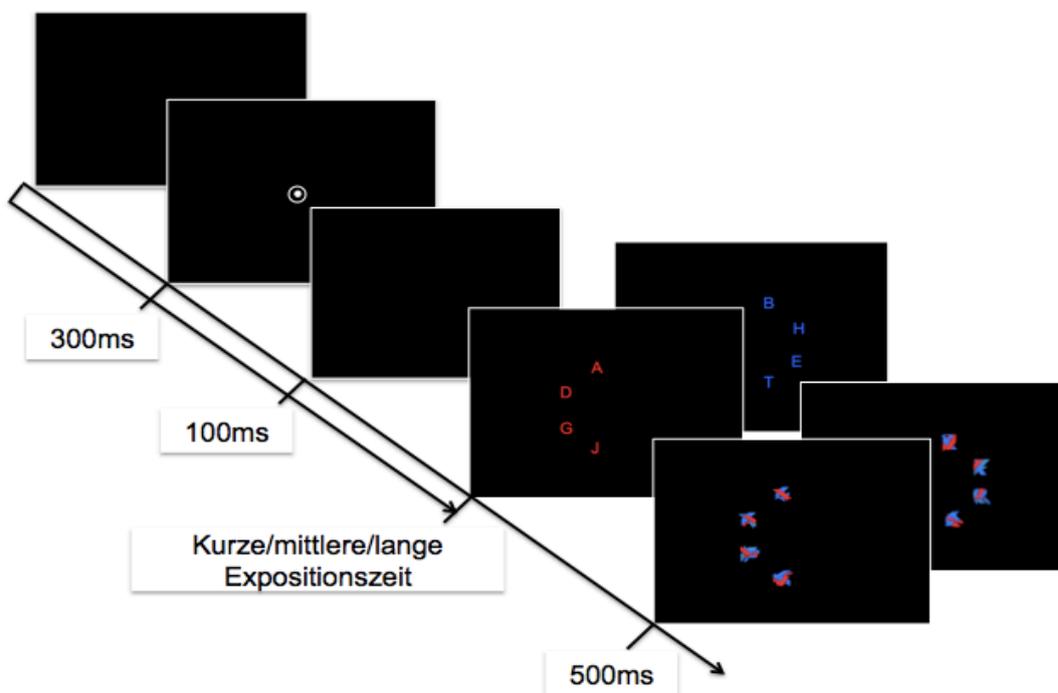


Abb. 6: schematische Darstellung des TVA-Protokolls für den Ganzbericht.

3.7.2 Teilbericht-Protokoll

Bei diesem Test erschienen rote und blaue Buchstaben in einer quadratischen Anordnung um das Zentrum des visuellen Feldes.

Der Teilnehmer erhielt nun die Aufgabe, nur die roten Buchstaben zu fokussieren und diese zu benennen, blaue Buchstaben sollten ignoriert werden; pro Testdurchlauf erschienen entweder 1 oder 2 rote Buchstaben.

Insgesamt gab es 16 Testmöglichkeiten:

4 Lageoptionen einzelner Zielobjekte (Z, 1x rot)

8 Lageoptionen bei gemeinsamem Auftreten von Ziel- und Störobjekt (Z, 1x rot; S, 1x blau)

4 Lageoptionen bei Erscheinen von 2 Zielobjekten (2x rot)

Die Expositionsdauer wurde in einem Vortest mit 32 Wiederholungen halbautomatisch ermittelt, sodass 70-90% der einzelnen roten Zielobjekte korrekt erkannt wurden und >50% der doppelten Zielobjekte (s. Abb. 7 A & B).

Es folgten 6 Testdurchläufe à 48 Wiederholungen.

Insgesamt nahm der Test ca. 30 Minuten in Anspruch.

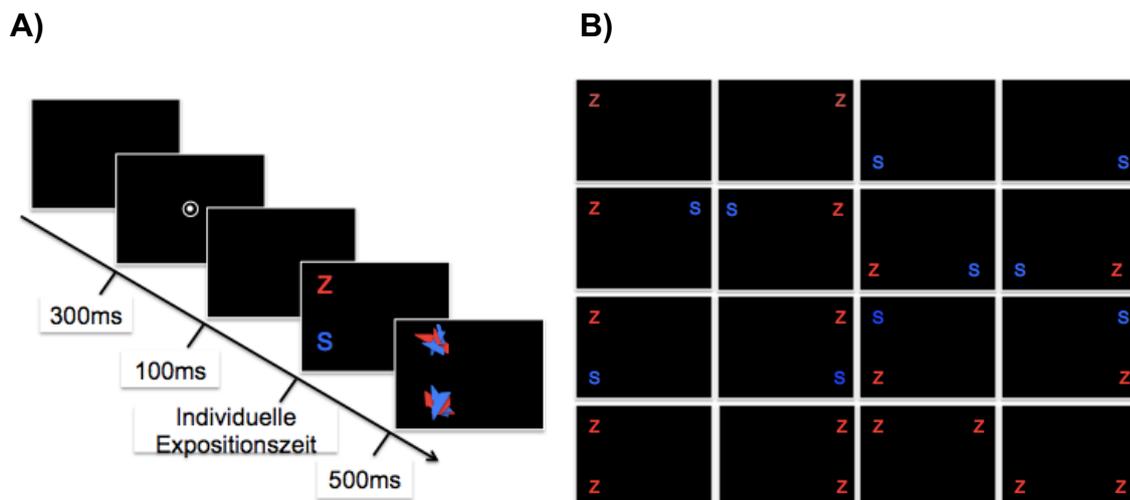


Abb. 7: Schematische Darstellung des Teilberichts

- A) Zeitlicher Ablauf des TVA Protokolls für den Teilbericht.
- B) Mögliche Anordnung und numerische Verteilung von Ziel (Z)- und Störobjekten (S).

Die Daten der TVA- Messung wurden mit einem Matlab- Skript (Version 2015) ausgewertet.

3.8 Statistische Analyse

Zum Vergleich der TVA-Ergebnisse sowie der klinischen Tests zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe nutzten wir einen T-Test. Zur Analyse der Lateralisierungs-Parameter w_λ , AI_{CBF} und AI_{WMH} berechneten wir ihre absolute Abweichung von 0,5 und verglichen die erhaltenen Werte ebenfalls mittels T-Test zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Zusätzlich führten wir eine Korrelationsanalyse zwischen AI_{CBF} und w_λ mittels Pearson-Korrelation durch. Um einen Einfluss von WML auf die Asymmetrie der Perfusion oder räumlichen Wahrnehmung auszuschließen, verglichen wir den AI_{WMH} zwischen den jeweiligen Hemisphären und den Gruppen. Ein p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

Von unserer ursprünglichen Teilnehmeranzahl mussten 7 Patienten und 6 gesunde Kontrollen aufgrund von Bewegungsartefakten (3 Patienten/2 Kontrollen) oder einem vorzeitigen Abbruch/ Nichtdurchführbarkeit der TVA-Messung (2/2 bei Sehstörungen, 1/2 mangelnde Compliance, 1/0 technische Schwierigkeiten) ausgeschlossen werden. Somit umfassen die Ergebnisse unserer Studie schlussendlich die Daten von 22 Patienten und 24 Kontrollen.

4.1 Auswertung klinischer Parameter

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1, 2) werden die erfassten klinischen Parameter der Patienten und Kontrollen zusammengefasst. Hierzu zählen die zerebrovaskulären Risikofaktoren, die Medikation und die exekutive sowie affektive Funktionalität. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Bereich der Co-Morbidität. So hatten Patienten signifikant höhere Blutdruckwerte, litten häufiger unter zerebrovaskulären Erkrankungen (arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und nahmen mehr Thrombozytenaggregationshemmer, Statine und Antihypertensiva zu sich. Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchanamnese (in pack years) Body-Mass-Index zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied. Auch in den Paper-Pencil Tests waren die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich, insbesondere auch nicht im Line-Bisection Test, einem Screening für visuellen Neglect. Die Analyse des Fazekas-Scores ergab ebenfalls keinen signifikanten Gruppenunterschied.

	Patienten (n=22)	Kontrollen (n=24)	p-Wert
Alter (Jahre)	69,6±1,6	70,1±1,0	0,79
Stenosegrad	81,7±1,7	-	
(% nach NASCET)			
re./li. Stenose	15/7	-	
Fazekas-Score (Grad 0-3)	1,4±0,9	1,0±0,9	0,102
Raucher (n)(%)	10 (45,5%)	8 (33,3%)	0,40
Mean py (bei Rauchern)	36,3±7,0	19,5±4,0	0,09

AHT (n)(%)	19 (86)*	13 (54%)*	0,02*
MeanRR(mmHG,sys./dias.)	162±4,8*/87±2,4	142±4,1*/85±1,4	<0,01*/0,34
BMI	26,2±1,0	26,4±0,6	0,88
Medikation (n)(%)			
Thrombozytenfunktionshemmer	22 (100%)*	5 (21%)	<0,01*
Statine			
Antihypertensiva	16 (73%)*	5 (21%)	<0,01*
	16 (73%)*	9 (38%)	0,02*
KHK /pAVK (n)(%)	11 (50%)*	5 (21%)	0,04*
Diabetes mellitus	5 (23%)	2 (8%)	0,18

Tabelle 1: Zusammenfassung der erhobenen klinischen Parameter innerhalb des Patienten- und Kontrollkollektivs.

Abkürzungen: NASCET= North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; CoW= Circulus Willisii (Circle of Willis); py= pack years; AHT=arterielle Hypertonie; RR= Blutdruck (mmHG systolisch/diastolisch); BMI= Body-Mass-Index; KHK= koronare Herzkrankheit; pAVK= periphere Verschlusskrankheit

T-Test (Alter, Fazekas-Score, RR, BMI) ansonsten Qui-Quadrat-Test

mit * markiert: signifikante Gruppenunterschiede $p < 0,05$

	Patienten (n=22)	Kontrollen (n=24)	p-Wert
MMST	28,6±0,4	28,8±0,2	0,56
TMT-A (sec.)	46,5±3,5	48,3±6,7	0,82
TMT- B (sec.)	143,8±15,1	120,2±14,0	0,26
LBT	2,2±0,5	3,2±0,4	0,14
STAI	36,2±3,6	34,9±2,5	0,77
BDI	9,7±2,5	8,1±1,1	0,56

Tabelle 2: Auswertung der Paper- Pencil- Tests innerhalb des Patienten- und Kontrollkollektivs.

Abkürzungen: MMST= Mini-Mental-Status-Test; TMT-A/B= Trail-Making-Test A/B; LBT= Line-Bisection-Test; STAI= State- Anxiety- Inventory; BDI= Beck-Depression-Inventar

T-Test (MMST, TMT-A/B, LBT, STAI, BDI)

4.2 Lateralisierung des CBF bei Patienten mit hochgradiger ICAS

Um relative Perfusionsunterschiede zwischen den Hemisphären zu detektieren, berechneten wir den Asymmetrie-Index innerhalb mittels pCASL-generierter CBF-

Karten. Es zeigte sich innerhalb der Kontrollgruppe eine symmetrische und bei den Patienten eine signifikante Lateralisierung der Perfusion (MW $|0,5-AI_{CBF}|$ Patienten/Kontrollen: $0,032 \pm 0,004$ / $0,017 \pm 0,002$, T-Test: $t=2,93$, $p=0,05^*$) (Abb. 9a). Die Analyse der absoluten mittleren Perfusion innerhalb des vorderen Stromgebietes ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (Patienten/Kontrollen: $26,53 \pm 1,58$ ml/100g/min / $26,39 \pm 1,21$ ml/100g/min; T-Test: $t=0,07$, $p=0,94$), sodass davon auszugehen ist, dass Veränderungen in der globalen Perfusion keine Auswirkungen auf eine Lateralisierung der Perfusion haben. Auch die Berechnung des räumlichen Variationskoeffizienten zur Analyse von ATT-Artefakten ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hemisphären (gepaarter T-Test der mittleren individuellen ATT in linker vs. rechter Hemisphäre bei Patienten/ Kontrollen. $T= -0,37/-1,05$, $p=0,72/0,31$) und Gruppen (MW Patienten/Kontrollen: $39,3 \pm 5,4$ / $39,0 \pm 11,1$, T-Test: $t=0,07$, $p=0,95$). Somit kann die Lateralisierung der Perfusion nicht durch ATT-Artefakte erklärt werden. Im Rahmen der Analyse der FLAIR-Sequenzen auf strukturelle intrazerebrale Läsionen wurde das mittlere Volumen der WML berechnet und ebenfalls zwischen den Gruppen und rechter und linker Hemisphäre verglichen. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen (T-Test: $t=0,87$, $p=0,39$), WML waren gleichmäßig über beide Hemisphären verteilt ($|0,5-AI_{WML}|$ MW Patienten/Kontrollen= $0,10 \pm 0,02$ / $0,11 \pm 0,02$, T-Test: $t=-0,12$, $p=0,91$).

	Patienten (n=22)	Kontrollen (n=24)	p-Wert
Perfusion			
MW CBF vorderes Stromgebiet [ml/100g/min]	$26,53 \pm 1,58$	$26,39 \pm 1,21$	0,94
AI_{CBF}	$0,50 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,01$	0,72
$ 0,5-AI_{CBF} $	$0,032 \pm 0,004^*$	$0,017 \pm 0,003^*$	0,05*
White matter Lesions			
Globale WML-Last ($\times 10^{-3}$)	$6,8 \pm 1,0$	$5,4 \pm 1,3$	0,39
AI_{WML}	$0,52 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,02$	0,19
$ 0,5-AI_{WML} $	$0,10 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$	0,91

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der erhobenen Perfusionsparameter und WML-Last innerhalb des Patienten- und Kontrollkollektivs.

Abkürzungen: MW=Mittelwert, CBF=cerebral blood flow, AI= Asymmetrie-Index, WML=White Matter Lesion

T-Tests; mit * markiert: signifikante Gruppenunterschiede $p < 0,05$

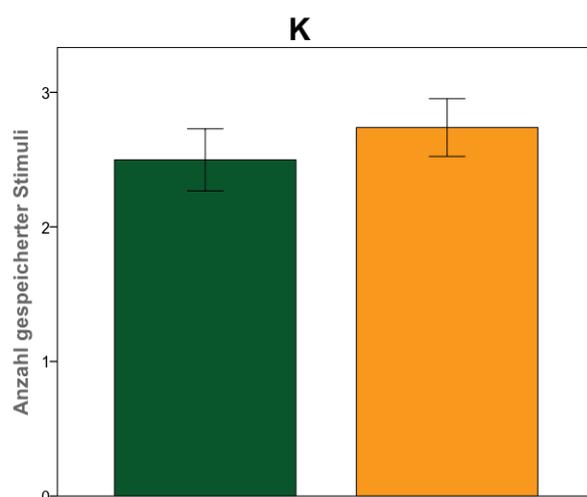
4.4 Kognitive Einschränkungen bei Patienten mit ICAS

Patienten mit hochgradiger ICAS zeigten eine signifikant verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit C (Buchstabe/s) (MW Patienten/Kontrollen $17,99 \pm 5,86 / 24,99 \pm 5,5$; $p=0,01^*$) und eine signifikant verlängerte minimale effektive Präsentationszeit t_0 (MW Patienten/Kontrollen $18,3 \pm 15,6 / 11,16 \pm 7,91$; $p=0,05^*$). Im Bereich der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnis K (MW Patienten/Kontrollen $2,49 \pm 0,53 / 2,74 \pm 0,51$; $p=0,12$) und der *Top-Down* Kontrolle (α) (MW Patienten/Kontrollen $0,4 \pm 0,2 / 0,33 \pm 0,21$; $p=0,26$) konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden (Abb. 8).

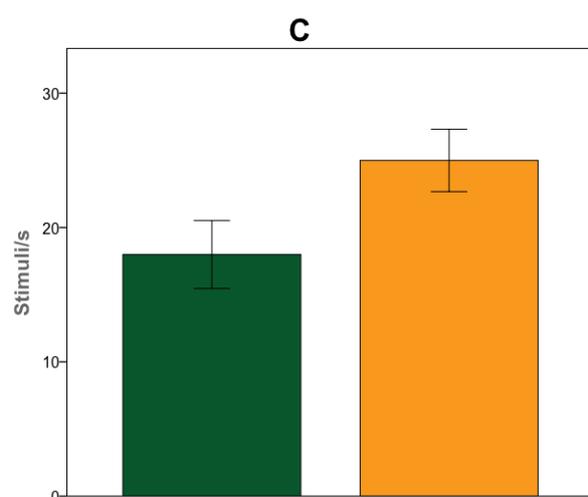
4.5 Einseitige Minderperfusion ist assoziiert mit kontralateralem Aufmerksamkeitsdefizit

Im Vergleich beider Gruppen wiesen Patienten verstärkte einseitige Aufmerksamkeitsdefizite (MW $|0.5-w\lambda|$ Patienten/Kontrollen $0,09 \pm 0,02 / 0,05 \pm 0,01$; $p=0,05^*$) auf (Abb. 9b). Bei den Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen $w\lambda$ und dem AI_{CBF} ($r=0,419$; $p=0,03^*$) während in der Kontrollgruppe keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte ($r=-0,050$; $p=0,82$) (Abb. 10).

A)



B)



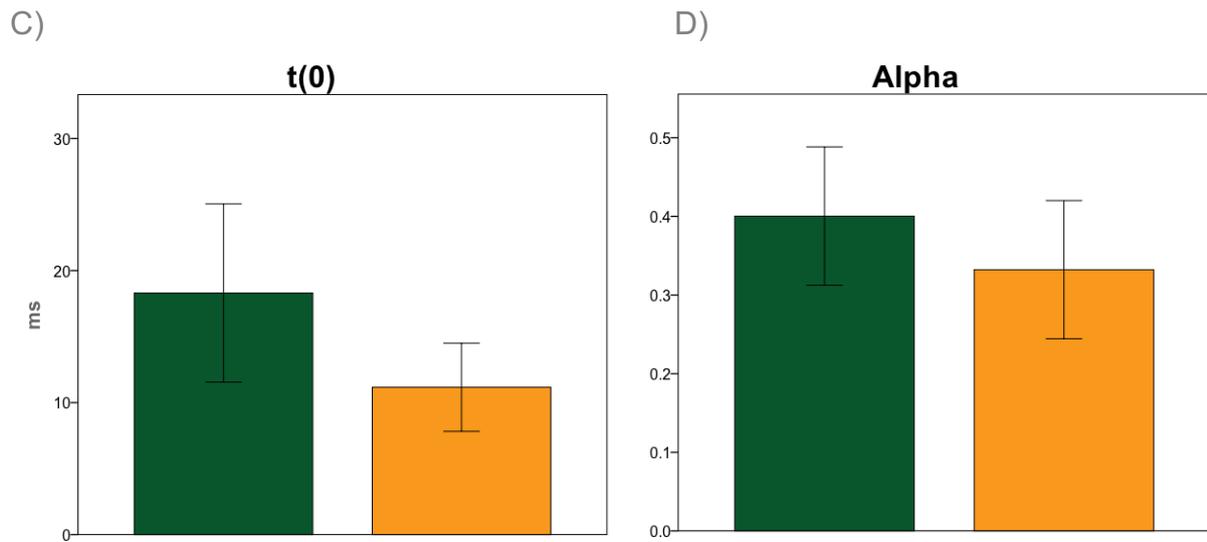
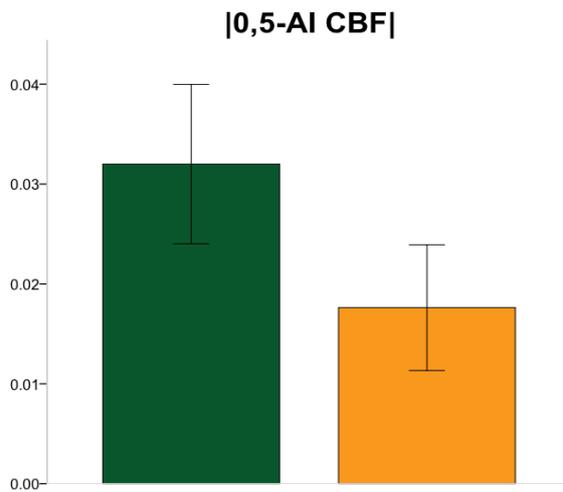


Abb. 8: TVA-Ergebnisse der Patienten- und Kontrollgruppe

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen (orange) zeigten Patienten (grün) mit hochgradiger Stenosierung der A. carotis interna eine:

- A) Gering verminderte Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisspeichers (MW Patienten/Kontrollen $2,49 \pm 0,53 / 2,74 \pm 0,51$; $p=0,12$).
- B) Signifikant verminderte visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit (C) (MW Patienten/Kontrollen $17,99 \pm 5,86 / 24,99 \pm 5,5$; $p=0,01^*$).
- C) Signifikant erhöhte minimale effektive Präsentationszeit (t_0) (MW Patienten/Kontrollen $18,3 \pm 15,6 / 11,16 \pm 7,91$; $p=0,05^*$).
- D) Gering verminderte Top-Down-Kontrolle (α) (MW Patienten/Kontrollen $0,4 \pm 0,2 / 0,33 \pm 0,21$; $p=0,26$). Sofern die Aufmerksamkeit zu den roten Zielobjekte gewichtet ist, ist $\alpha < 1$. Je kleiner α desto grösser ist die *Top-down*-Kontrolle.

a) Lateralisierung der Perfusion



b) Lateralisierung der Aufmerksamkeit

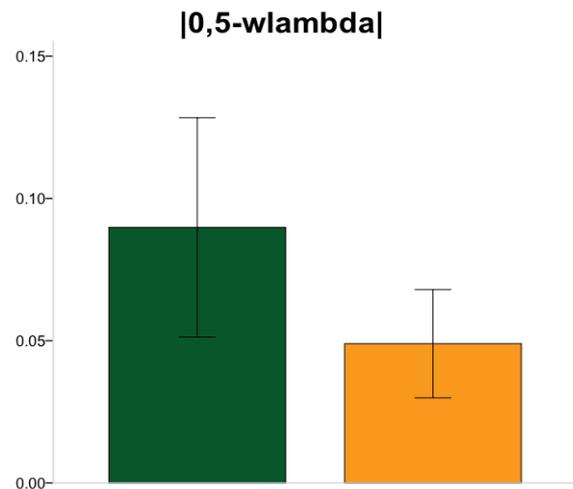


Abb. 9: Räumliche Lateralisierung der visuellen Aufmerksamkeit und des CBF bei Patienten mit ICAS (grün) im Vergleich zu Kontrollen (orange).

Die Säulendiagramme zeigen (a) die absolute Lateralisierung der zerebralen Perfusion im vorderen und mittleren Stromgebiet ($|0,5-AI_{CBF}|$) und (b) die mittlere absolute räumliche Lateralisierung der visuellen Aufmerksamkeit ($|0,5-w\lambda|$) bei Patienten und gesunden Kontrollen. Im Vergleich beider Gruppen weisen Patienten verstärkte einseitige Aufmerksamkeitsdefizite (MW $|0,5-w\lambda|$ Patienten/Kontrollen $0,09\pm 0,02/0,05\pm 0,01$; $p=0,05^*$) und eine signifikant höhere Asymmetrie des CBF auf (MW $|0,5-AI_{CBF}|$ Patienten/Kontrollen: $0,032\pm 0,004 / 0,018\pm 0,003$, T-Test: $t=2,93$, $p=0,05^*$).

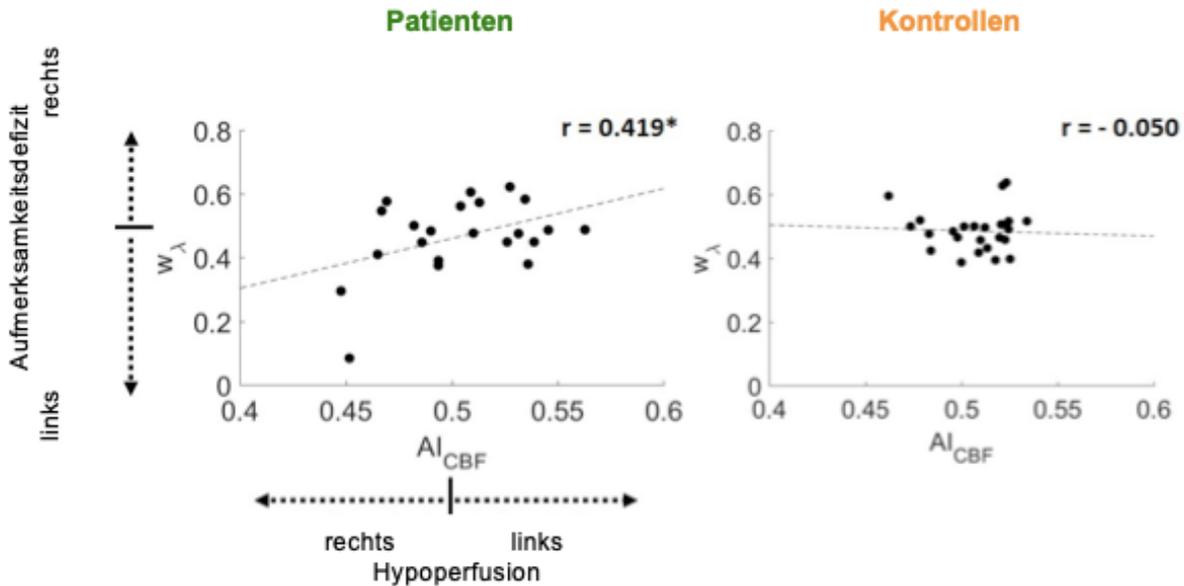


Abb. 10: Assoziation von unilateraler Minderperfusion und kontralateralem Aufmerksamkeitsdefizit.

Die Streudiagramme zeigen eine positive Korrelation zwischen einer Lateralisierung der visuellen Aufmerksamkeit und einseitiger zerebraler Minderperfusion. Werte > 0.5 des Al_{CBF} und w_λ weisen auf eine linksseitige Hypoperfusion und ein rechtsseitiges visuelles Aufmerksamkeitsdefizit hin. Werte $< 0,5$ des Al_{CBF} und w_λ sprechen für eine rechtsseitige Minderperfusion und ein linksseitiges Aufmerksamkeitsdefizit. Diese positive Korrelation konnte nur bei Patienten nachgewiesen werden ($r=0,419$; $p=0,03^*$). Zudem erwies sich diese bei Patienten nachgewiesene Korrelation als unabhängig von der Lateralität der WML (Partielle Korrelation mit Al_{WML} als Kovariate: $r= 0,424$, $p=0,03^*$).

5.Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In unserer Studie untersuchten wir die Auswirkungen hochgradiger asymptomatischer Carotisstenosen auf die zerebrale Perfusion und visuelle Aufmerksamkeitsprozesse. Es zeigte sich eine signifikante Lateralisierung von sowohl Perfusion ($|0,5-AI_{CBF}|$; $p=0,05^*$) als auch visueller Aufmerksamkeit ($|0,5-w\lambda|$; $p=0,05^*$). Die WML waren nicht signifikant lateralisiert ($|0,5-AI_{WML}|$; $p=0,91$). Zudem stellten wir eine signifikante Korrelation zwischen einer einseitigen relativen Perfusionsminderung und einem kontralateralen räumlichen Aufmerksamkeitsdefizit fest ($r=0,419$; $p=0,03$), welche unabhängig vom Ausmaß der WML war.

Mittels der TVA konnten wir im Patientenkollektiv ($n=22$) eine im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n=24$) deutliche Verminderung weiterer globaler Aufmerksamkeitsparameter eruieren. Diese betrafen die signifikant verlängerte minimale effektive Präsentationszeit (t_0) ($0,05^*$) und die signifikant verminderte visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit (C) ($0,01^*$). Im Bereich höherer visuo-exekutiver Funktionen wie der Top-Down Kontrolle (α) ($p=0,26$) sowie der Kapazität des vSTM (K) ($p=0,12$) konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Im neuropsychologischen Screening zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

5.2 Chronische vaskuläre Prozesse und kognitive Defizite

In der Verknüpfung neuroradiologischer Methoden und neuropsychologischer Testverfahren verfolgten wir einen erweiterten Ansatz, um die Auswirkungen einer einseitigen hochgradigen Carotisstenose auf Perfusion und visuelle Aufmerksamkeitsprozesse zu untersuchen. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer unilateralen zerebralen Minderperfusion bei hochgradiger Carotisstenose und einem kontralateralen Defizit im Bereich visueller Aufmerksamkeit unabhängig vom Ausmaß der WML nachweisen.

Den Fokus unserer Arbeit legten wir auf das vordere Stromgebiet, das, gespeist von rechter und linker ICA, unter anderem den Parietalkortex versorgt, einem für das visuelle Aufmerksamkeitssystem essentiellen Areal. So sind Läsionen im Bereich des Parietalkortex u.a. mit einem visuellen Hemineglect assoziiert (Kerkhoff 1999; G. R.

Fink 2004). Zum Ausschluss eines ausgeprägten Hemineglects führten wir den Line-Bisection-Test durch. Hier war kein Gruppenunterschied nachweisbar. Stattdessen konnten leichte Aufmerksamkeitsdefizite im Teilbericht der TVA-Messung nachgewiesen werden. Es zeigte sich hier eine signifikante Lateralisierung visueller Aufmerksamkeit ipsilateral zur minderperfundierten Hemisphäre. Die Ergebnisse unserer Studie deuten auf einen pathophysiologischen Mechanismus hin, nach welchem eine Carotisstenose zu einer einseitigen Perfusionsreduktion im vorderen Stromgebiet führt und somit in einem ipsilateralen Bias räumlicher Wahrnehmung resultiert.

Hierbei muss das Auftreten einer einseitigen zerebralen Minderperfusion nicht zwangsläufig an die Seite der ICAS gebunden sein: Bei 4 unserer 22 Patienten zeigte sich eine relative Minderperfusion kontralateral der Stenose. Dies lässt sich durch distal der kontralateralen ICAS liegende Stenosen, Stenosen im Bereich der Vertebralgefäße und die hohe anatomische Variabilität des CoW erklären. Somit lässt das alleinige Wissen über die Seite der ICAS nicht auf die intrazerebralen Perfusionsverhältnisse schließen. Eine ergänzende transkranielle Duplexsonographie könnte eine Möglichkeit darstellen, den intrakraniellen Blutfluss genauer zu beurteilen – in Korrelation zum Ausmaß der ICAS. In unserer Studie wollten wir jedoch die kognitiven Auswirkungen einer hochgradigen ICAS *unabhängig* von ihrer Seite analysieren. Eine spezifische Assoziation zwischen zerebraler Minderperfusion und kognitiven Defiziten bei einseitigen ICAS erweist sich dahingehend als schwierig, als dass im Patientenkollektiv häufig eine generalisierte Arteriosklerose vorliegt, die zusätzlich zu einer Beeinträchtigung der Kognition führen kann. In unserer Studie kontrollierten wir unsere Analysen daher unter Betrachtung der WML, einem Marker für arteriosklerotisch bedingte Parenchymschäden. Die WML waren symmetrisch über beide Hemisphären verteilt (s. Tab. 2), und die Assoziation zwischen lateralisierter Perfusion und Aufmerksamkeit unabhängig von der Lateralisierung der WML. Diese Unabhängigkeit deutet auf einen entscheidenden Einfluss der durch die Stenose beeinträchtigten zerebralen Hämodynamik auf kognitive Prozesse hin, d.h. auf das beobachtete subtile visuelle Aufmerksamkeits-Bias.

Marshall et al. beschrieben in einer ¹⁵O-PET-Studie die Assoziation zwischen einer vermehrten OEF und kognitiven Einschränkung in u.a. Hemisphären-spezifischen Tests (Target Cancellation für die rechte Hemisphäre und Boston Naming Test für

die linke Hemisphäre) bei Patienten mit symptomatischem Carotisarterienverschluss (Marshall et al. 2012). Unsere Studie geht über diese Ergebnisse hinaus: Aufgrund der bestehenden chronischen Minderperfusion zeigten sich bereits bei klinisch asymptomatischen Patienten kognitive Einschränkungen in der Wahrnehmung von Stimuli im visuellen Feld. Die Funktion höherer Aufmerksamkeitsmechanismen (*Top-Down*-Kontrolle) war in unserem Patientenkollektiv nicht eingeschränkt. Auffällig sind die bei Patienten signifikant verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit (C = Anzahl der korrekt genannten Objekte/Sekunde) und die verlängerte minimale Expositionszeit (t_0 = Wahrnehmungsgrenze) im Ganzbericht der TVA-Messung. Wenngleich dieses Ergebnis in den Paper-Pencil-Tests nicht eindeutig reproduzierbar war (es lag kein signifikanter Gruppenunterschied beim TMT-A und B vor), korreliert es mit früheren Studien, die einen Zusammenhang von ICAS mit einer Reduktion der Verarbeitungsgeschwindigkeit im Bereich von Exekutivfunktionen feststellen konnten (Everts et al. 2014; Mathiesen et al. 2004).

Welche neuronalen Mechanismen unterliegen dem durch die relative Minderperfusion resultierenden Aufmerksamkeits-Bias? Der zerebrale Glucosemetabolismus ist bedingt durch eine intakte Perfusion – eine chronische Minderperfusion kann zu einem neuronalen Hypometabolismus führen (Silverman and Phelps 2001, Bentourkia, 2000). Der zerebrale Glucosemetabolismus spiegelt hauptsächlich die postsynaptische Aktivität wider (Attwell and Iadecola 2002). Bei Minderperfusion kann es zu einem selektiven Untergang von Neuronen mit einer resultierenden Einschränkung der postsynaptischen Signalverstärkung kommen (Yamauchi et al. 2007, Baron, 2014). Nach der neuronalen Interpretation des TVA-Models ist die Wahrnehmung und selektierte Speicherung visueller Stimuli in das vSTM abhängig von der Anzahl und der Aktivität der den Stimulus repräsentierenden Neurone (Bundesen, Habekost, and Kyllingsbaek 2011). Mittels TVA lässt sich durch Analyse räumlicher Wichtung visueller Aufmerksamkeit ($w\lambda$) die Funktionalität postsynaptischer Verstärkung messen. Eine Lateralisierung visueller Aufmerksamkeit kann somit ein unilaterales Defizit postsynaptischer Aktivität, verursacht durch chronische Minderperfusion, widerspiegeln.

Patienten mit asymptomatischen ICAS zeigen zum Teil hämodynamische Veränderungen, die mit der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen und

dementiellen Entwicklungen wie dem Morbus Alzheimer assoziiert sind (Silvestrini et al. 2009; Buratti et al. 2016). Potentiell ist eine zerebrale Minderperfusion mittels Revaskularisierung reversibel. Die Frage, ob und wann eine frühzeitige Intervention zu einer Remission kognitiver Defizite führt, wird bisher jedoch kontrovers diskutiert. Einige Studien berichten von einer Verbesserung der Symptomatik (Antonopoulos et al. 2015; Grunwald et al. 2010; Chen et al. 2012), andere haben keinen oder sogar einen negativen Effekt festgestellt (Heller and Hines 2017). Bis heute liegen jedoch wenige Studien vor, die postinterventionelle Veränderungen in sowohl Hämodynamik als auch in Kognition untersuchten. Die RECON Studie verglich die kognitiven Auswirkungen einer Bypass-OP mit einer medikamentös-konservativen Therapie bei Patienten mit symptomatischem Carotisarterienverschluss und vermehrter OEF in der PET (Marshall et al. 2014). In Hinblick auf die Kognition zeigte sich nach zwei Jahren kein Vorteil einer aggressiveren Therapie. Allerdings ging ein initial geringeres hämodynamisches Defizit sowohl unter konservativer als auch chirurgischer Therapie mit einem vermehrten kognitiven Gewinn einher. Daher stellt sich die Frage, ob das Ausmaß hämodynamischer Einschränkungen als möglicher Prädiktor für das postinterventionelle kognitive Outcome bei asymptomatischen ICAS und unter Anwendung weniger aggressiver Optionen (CEA/CAS) genutzt werden kann. Dies gilt es in weiteren Studien zu überprüfen.

Die Indikation für eine interventionelle Therapie bei Patienten mit asymptomatischer ICAS wird bisher aus dem individuellen Schlaganfall-Risiko, Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Lebenserwartung gestellt (Abbott 2015). Zusätzlich sind Stenosegrad und Progredienz der Stenose relevante Kriterien. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass das Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite als ein zusätzlicher Faktor für die individuelle Therapieentscheidung in Betracht gezogen werden sollte. Insbesondere die Lateralisierung der Aufmerksamkeit im visuellen Feld und die Korrelation zwischen Ausmaß dieser Lateralisierung mit einer hierzu ipsilateralen relativen Minderperfusion erscheinen von hoher klinischer Relevanz: Ein einseitiges Aufmerksamkeitsdefizit kann mit Einschränkungen im Alltag einhergehen, deren Auswirkungen sich u.a. im Straßenverkehr oder Lesen bemerkbar machen (Kerkhoff 2001; G. R. Fink 2004). Zusätzlich kann ein subtiles "pathologisches" Aufmerksamkeitsdefizit auf ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung und weiteren Verschlechterung neurokognitiver Defizite hindeuten, erklärbar durch den engen klinischen Zusammenhang von hämodynamischen Einschränkungen und dem

Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen. Interessanterweise weisen nicht nur Patienten mit unilateralem parietalen Perfusionsdefizit sondern auch Patienten mit frühem Morbus Alzheimer eine Lateralisierung visueller Aufmerksamkeit auf (Sorg et al. 2012).

Somit könnte der simultane Nachweis von lateralisierter Perfusion und Aufmerksamkeits-Bias als ein Risiko-Parameter für die Entwicklung kognitiver Defizite genutzt werden, um Patienten zu selektieren, die von einer aggressiveren, operativen Therapie profitieren würden. Um die Validität dieser Ideen zu überprüfen, sind weitere longitudinale Studien nötig.

5.3 Einschränkungen der Studie

In Hinblick auf die Aussagekraft unserer Studie sind sowohl ihre Stärken als auch mehrere Einschränkungen beachtenswert. Ihre große Stärke liegt in der Anwendung des neurokognitiven TVA-Modells, welches die Detektion von bereits subtilen Defiziten im Bereich visueller Aufmerksamkeit sensitiv ermöglicht.

Allerdings sollten die in der pCASL-Sequenz reduzierten CBF-Signale mit Vorsicht interpretiert werden, da diese auch durch eine durch die Stenose verlängerte ATT zustande kommen können. Um diesen Fehler möglichst auszuschließen, nutzten wir einen relativ langen post-label-delay und konnten nach Bildbefundung typische ATT-Artefakte ausschließen.

Als zusätzliche Limitation kann eine hochgradige ICAS zu turbulenter Strömung bzw. einer erhöhten Blutgeschwindigkeit und so zu einer insuffizienten Blutmarkierung in der ASL Sequenz führen. Daher nutzten wir eine Phasen Kontrast Angiographie, um die Labeling-Schicht mindestens 20 mm distal der Stenose zu positionieren, da hier die mittlere Flussgeschwindigkeit nicht signifikant vermindert sein sollte (Filardi 2013).

Aufgrund anatomischer Unterschiede im Bereich des CoW und möglicher individueller Kollateralisierungen besteht eine hohe Lage-Variabilität vaskulärer Territorien. Daher kann, als weitere Einschränkung, die CBF-Karte, die wir für das vordere Stromgebiet nutzten, nur eine Annäherung an das tatsächliche von der A. carotis interna gespeiste zerebrale Areal darstellen. Abschließend kann unsere Studie keine Aussage darüber treffen, ob eine chronische zerebrale Minderperfusion zu einer progredienten kognitiven Abnahme führt. Um uns dieser Fragestellung und den Auswirkungen hämodynamischer Einschränkungen auf strukturelle und

funktionelle intrazerebrale Konnektivität zu nähern, planen wir aktuell eine longitudinale Follow-up Studie.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie eine signifikante Assoziation zwischen einer durch eine einseitige hochgradige Carotisstenose induzierten lateralisierten Perfusion und einem hierzu kontralateralen visuellen Aufmerksamkeitsdefizit nachweisen. Diese Assoziation war unabhängig von WML, welche ein neuroradiologisches Korrelat intrazerebraler mikroangiopathischer Läsionen darstellen. Die Ergebnisse unserer Studie lassen somit darauf schließen, dass die durch eine ICAS hervorgerufene relative Minderperfusion unabhängig von mikroangiopathischen Veränderungen zu subtilen kognitiven Defiziten führt.

Ob der simultane Nachweis von einer lateralisierten Perfusion und einem Aufmerksamkeits-Bias als ein Risiko-Parameter für die Entwicklung kognitiver Defizite und somit für die Selektion jener Patienten mit ICAS, die von einer frühen interventionellen Therapie profitieren würden, genutzt werden kann, muss in folgenden Studien untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

References

Uncategorized References

- Abbott, A. L. 2015. 'Bias in the use of randomized trials for carotid stenosis management', *Gefasschirurgie*, 20: 252-57.
- Aboyans, V., J. B. Ricco, M. E. L. Bartelink, M. Bjorck, M. Brodmann, T. Cohnert, J. P. Collet, M. Czerny, M. De Carlo, S. Debus, C. Espinola-Klein, T. Kahan, S. Kownator, L. Mazzolai, A. R. Naylor, M. Roffi, J. Rother, M. Sprynger, M. Tendera, G. Tepe, M. Venermo, C. Vlachopoulos, and I. Desormais. 2017. '2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)', *Eur Heart J*.
- Akiyama, Y., F. Ohta, and K. Moritake. 1993. '[Pathophysiology, clinical symptoms and neuroimaging of deep border zone infarction]', *Nihon Rinsho*, 51 Suppl: 710-5.
- Alsop, D. C., J. A. Detre, X. Golay, M. Gunther, J. Hendrikse, L. Hernandez-Garcia, H. Lu, B. J. Macintosh, L. M. Parkes, M. Smits, M. J. van Osch, D. J. Wang, E. C. Wong, and G. Zaharchuk. 2014. 'Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia', *Magn Reson Med*.
- . 2015. 'Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia', *Magn Reson Med*, 73: 102-16.
- Altman, D. I., L. L. Lich, and W. J. Powers. 1991. 'Brief inhalation method to measure cerebral oxygen extraction fraction with PET: accuracy determination under pathologic conditions', *J Nucl Med*, 32: 1738-41.
- Antonopoulos, C. N., J. D. Kakisis, G. S. Sfyroeras, K. G. Moulakakis, A. Kallinis, T. Giannakopoulos, and C. D. Liapis. 2015. 'The impact of carotid artery stenting on cognitive function in patients with extracranial carotid artery stenosis', *Ann Vasc Surg*, 29: 457-69.
- Attwell, D., and C. Iadecola. 2002. 'The neural basis of functional brain imaging signals', *Trends Neurosci*, 25: 621-5.
- Avirame, K., A. Lesemann, J. List, A. V. Witte, S. J. Schreiber, and A. Floel. 2015. 'Cerebral autoregulation and brain networks in occlusive processes of the internal carotid artery', *J Cereb Blood Flow Metab*, 35: 240-7.
- Baron, J. C., H. Yamauchi, M. Fujioka, and M. Endres. 2014. 'Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease', *J Cereb Blood Flow Metab*, 34: 2-18.

- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, and J. Erbaugh. 1961. 'An inventory for measuring depression', *Arch Gen Psychiatry*, 4: 561-71.
- Bundesen, C. 1990. 'A theory of visual attention', *Psychol Rev*, 97: 523-47.
- . 1998. 'A computational theory of visual attention', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353: 1271-81.
- Bundesen, C., T. Habekost, and S. Kyllingsbaek. 2011. 'A neural theory of visual attention and short-term memory (NTVA)', *Neuropsychologia*, 49: 1446-57.
- Buratti, L., G. Viticchi, L. Falsetti, C. Balucani, C. Altamura, C. Petrelli, L. Provinciali, F. Vernieri, and M. Silvestrini. 2016. 'Thresholds of impaired cerebral hemodynamics that predict short-term cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis', *J Cereb Blood Flow Metab*, 36: 1804-12.
- Buxton, RB. 2009. 'Contrast Agent Techniques. Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques', *Cambridge University Press*: 25.
- Chen, Y. H., M. S. Lin, J. K. Lee, C. L. Chao, S. C. Tang, C. C. Chao, M. J. Chiu, Y. W. Wu, Y. F. Chen, T. F. Shih, and H. L. Kao. 2012. 'Carotid stenting improves cognitive function in asymptomatic cerebral ischemia', *Int J Cardiol*, 157: 104-7.
- Corbetta, M., and G. L. Shulman. 2011. 'Spatial neglect and attention networks', *Annu Rev Neurosci*, 34: 569-99.
- Corrigan, J. D., and N. S. Hinkeldey. 1987. 'Relationships between parts A and B of the Trail Making Test', *J Clin Psychol*, 43: 402-9.
- de Groot, J. C., F. E. de Leeuw, M. Oudkerk, J. van Gijn, A. Hofman, J. Jolles, and M. M. Breteler. 2000. 'Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study', *Ann Neurol*, 47: 145-51.
- Desimone, R., and J. Duncan. 1995. 'Neural mechanisms of selective visual attention', *Annu Rev Neurosci*, 18: 193-222.
- Desmond, D. W., J. T. Moroney, M. Sano, and Y. Stern. 2002. 'Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study', *Stroke*, 33: 2254-60.
- Devault, K., P. A. Gremaud, V. Novak, M. S. Olufsen, G. Vernieres, and P. Zhao. 2008. 'Blood Flow in the Circle of Willis: Modeling and Calibration', *Multiscale Model Simul*, 7: 888-909.
- Duale Reihe Anatomie, Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, and Erik Schulte Frank Schmitz, Katharina Spanel-Borowski Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch. 2002. *Duale Reihe Anatomie*.
- Duncan, J., C. Bundesen, A. Olson, G. Humphreys, S. Chavda, and H. Shibuya. 1999. 'Systematic analysis of deficits in visual attention', *J Exp Psychol Gen*, 128: 450-78.
- Duncan, J., G. Humphreys, and R. Ward. 1997. 'Competitive brain activity in visual attention', *Curr Opin Neurobiol*, 7: 255-61.
- Eckstein, H.-H., and J. Berkefeld A. Kühnl, R. Diel, A. Dörfler, I. Kopp 1, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck. 2012. 'S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose'.
- Everts, R., M. Wapp, Y. Burren, F. Kellner-Weldon, M. El-Koussy, K. Jann, J. Delameilluer Lenoir, P. Michel, and G. Schroth. 2014. 'Cognitive and emotional effects of carotid stenosis', *Swiss Med Wkly*, 144: w13970.
- Fantini, S., A. Sassaroli, K. T. Tgavalekos, and J. Kornbluth. 2016. 'Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods', *Neurophotonics*, 3: 031411.

- Fazekas, F., J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig, and R. A. Zimmerman. 1987. 'MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging', *AJR Am J Roentgenol*, 149: 351-6.
- Ferrucci, L., J. M. Guralnik, M. E. Salive, M. Pahor, M. C. Corti, A. Baroni, and R. J. Havlik. 1996. 'Cognitive impairment and risk of stroke in the older population', *J Am Geriatr Soc*, 44: 237-41.
- Filardi, V. 2013. 'Carotid artery stenosis near a bifurcation investigated by fluid dynamic analyses', *Neuroradiol J*, 26: 439-53.
- Finke, K., J. Neitzel, J. G. Bauml, P. Redel, H. J. Muller, C. Meng, J. Jaekel, M. Daamen, L. Scheef, B. Busch, N. Baumann, H. Boecker, P. Bartmann, T. Habekost, D. Wolke, A. Wohlschlager, and C. Sorg. 2015. 'Visual attention in preterm born adults: specifically impaired attentional sub-mechanisms that link with altered intrinsic brain networks in a compensation-like mode', *Neuroimage*, 107: 95-106.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, and P. R. McHugh. 1975. "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician', *J Psychiatr Res*, 12: 189-98.
- G. R. Fink, W. Heide. 2004. 'Räumlicher Neglect', *Der Nervenarzt*, 4.
- Göttler, J., S. Kaczmarz, R. Nuttall, V. Griese, N. Napiorkowski, M. Kallmayer, I. Wustrow, H. H. Eckstein, C. Zimmer, C. Preibisch, K. Finke, and C. Sorg. 2018. 'The stronger one-sided relative hypoperfusion, the more pronounced ipsilateral spatial attentional bias in patients with asymptomatic carotid stenosis', *J Cereb Blood Flow Metab*: 271678X18815790.
- Grau, A. J., C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke, and H. C. Diener. 2001. 'Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank', *Stroke*, 32: 2559-66.
- Grunwald, I. Q., P. Papanagiotou, W. Reith, M. Backens, T. Supprian, M. Politi, V. Vedder, K. Zercher, B. Muscalla, A. Haass, and C. M. Krick. 2010. 'Influence of carotid artery stenting on cognitive function', *Neuroradiology*, 52: 61-6.
- Guckel, F. J., G. Brix, P. Schmiedek, Z. Piepgras, G. Becker, J. Kopke, H. Gross, and M. Georgi. 1996. 'Cerebrovascular reserve capacity in patients with occlusive cerebrovascular disease: assessment with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging and the acetazolamide stimulation test', *Radiology*, 201: 405-12.
- Gupta, A., J. L. Chazen, M. Hartman, D. Delgado, N. Anumula, H. Shao, M. Mazumdar, A. Z. Segal, H. Kamel, D. Leifer, and P. C. Sanelli. 2012. 'Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis', *Stroke*, 43: 2884-91.
- Habekost, T. 2015. 'Clinical TVA-based studies: a general review', *Front Psychol*, 6: 290.
- He, B. J., A. Z. Snyder, J. L. Vincent, A. Epstein, G. L. Shulman, and M. Corbetta. 2007. 'Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect', *Neuron*, 53: 905-18.
- Heller, S., and G. Hines. 2017. 'Carotid Stenosis and Impaired Cognition: The Effect of Intervention', *Cardiol Rev*, 25: 211-14.
- Hendrikse, J., A. F. van Raamt, Y. van der Graaf, W. P. Mali, and J. van der Grond. 2005. 'Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis', *Radiology*, 235: 184-9.
- Jackson, D. C., C. Sandoval-Garcia, B. G. Rocque, S. M. Wilbrand, C. C. Mitchell, B. P. Hermann, and R. J. Dempsey. 2016. 'Cognitive Deficits in Symptomatic and

- Asymptomatic Carotid Endarterectomy Surgical Candidates', *Arch Clin Neuropsychol*, 31: 1-7.
- Kasliwal, M. M., E. Nakar, L. P. Singer, D. L. Kaplan, D. O. Cook, A. Van Sistine, R. M. Lau, C. Fremling, O. Gottlieb, J. E. Jencson, S. M. Adams, U. Feindt, K. Hotokezaka, S. Ghosh, D. A. Perley, P. C. Yu, T. Piran, J. R. Allison, G. C. Anupama, A. Balasubramanian, K. W. Bannister, J. Bally, J. Barnes, S. Barway, E. Bellm, V. Bhalerao, D. Bhattacharya, N. Blagorodnova, J. S. Bloom, P. R. Brady, C. Cannella, D. Chatterjee, S. B. Cenko, B. E. Cobb, C. Copperwheat, A. Corsi, K. De, D. Dobie, S. W. K. Emery, P. A. Evans, O. D. Fox, D. A. Frail, C. Frohmaier, A. Goobar, G. Hallinan, F. Harrison, G. Helou, T. Hinderer, A. Y. Q. Ho, A. Horesh, W. H. Ip, R. Itoh, D. Kasen, H. Kim, N. P. M. Kuin, T. Kupfer, C. Lynch, K. Madsen, P. A. Mazzali, A. A. Miller, K. Mooley, T. Murphy, C. C. Ngeow, D. Nichols, S. Nissanke, P. Nugent, E. O. Ofek, H. Qi, R. M. Quimby, S. Rosswog, F. Rusu, E. M. Sadler, P. Schmidt, J. Sollerman, I. Steele, A. R. Williamson, Y. Xu, L. Yan, Y. Yatsu, C. Zhang, and W. Zhao. 2017. 'Illuminating gravitational waves: A concordant picture of photons from a neutron star merger', *Science*, 358: 1559-65.
- Kerkhoff, G. 1999. 'Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect', *Neuropsychologia*, 37: 1387-405.
- . 2001. 'Spatial hemineglect in humans', *Prog Neurobiol*, 63: 1-27.
- Kim, J. E., B. R. Lee, J. E. Chun, S. J. Lee, B. H. Lee, I. K. Yu, and S. Kim. 2007. 'Cognitive dysfunction in 16 patients with carotid stenosis: detailed neuropsychological findings', *J Clin Neurol*, 3: 9-17.
- Kolominsky-Rabas, P. L., M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer, and P. U. Heuschmann. 2001. 'Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study', *Stroke*, 32: 2735-40.
- Lal, B. K., M. C. Dux, S. Sikdar, C. Goldstein, A. A. Khan, J. Yokemick, and L. Zhao. 2017a. 'Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment', *J Vasc Surg*.
- . 2017b. 'Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment', *J Vasc Surg*, 66: 1083-92.
- Leblanc, R., Y. L. Yamamoto, J. L. Tyler, and A. Hakim. 1989. 'Hemodynamic and metabolic effects of extracranial carotid disease', *Can J Neurol Sci*, 16: 51-7.
- Mallika, V., B. Goswami, and M. Rajappa. 2007. 'Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective', *Angiology*, 58: 513-22.
- Mangla, R., B. Kolar, J. Almast, and S. E. Ekholm. 2011. 'Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics', *Radiographics*, 31: 1201-14.
- Marshall, R. S., J. R. Festa, Y. K. Cheung, R. Chen, M. A. Pavol, C. P. Derdeyn, W. R. Clarke, T. O. Videen, R. L. Grubb, H. P. Adams, W. J. Powers, and R. M. Lazar. 2012. 'Cerebral hemodynamics and cognitive impairment: baseline data from the RECON trial', *Neurology*, 78: 250-5.
- Marshall, R. S., J. R. Festa, Y. K. Cheung, M. A. Pavol, C. P. Derdeyn, W. R. Clarke, T. O. Videen, R. L. Grubb, K. Slane, W. J. Powers, R. M. Lazar, and Recon Investigators. 2014. 'Randomized Evaluation of Carotid Occlusion and Neurocognition (RECON) trial: main results', *Neurology*, 82: 744-51.
- Mathiesen, E. B., K. Waterloo, O. Joakimsen, S. J. Bakke, E. A. Jacobsen, and K. H. Bonna. 2004. 'Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study', *Neurology*, 62: 695-701.

- Momjian-Mayor, I., and J. C. Baron. 2005. 'The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies', *Stroke*, 36: 567-77.
- Mutsaerts, H. J., J. Petr, L. Vaclavu, J. W. van Dalen, A. D. Robertson, M. W. Caan, M. Masellis, A. J. Nederveen, E. Richard, and B. J. MacIntosh. 2017. 'The spatial coefficient of variation in arterial spin labeling cerebral blood flow images', *J Cereb Blood Flow Metab*, 37: 3184-92.
- NASCET. 1991. 'North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; Methods, Patient Characteristics, and Progress', *Stroke*, 22: 11.
- O' Leary, D.H.; Polak, J.F.; Kronmal, R.A.; Kittner, S.J.; Gene Bond, M; Wolfson, A.K.; Bommer, W; Price, T.R.; Gardin, J.M.; Savage, P.J. 1992. 'Distribution and Correlates of Sonographically Detected Carotid Artery Disease in the Cardiovascular Health Study', *Stroke*, 23: 8.
- Reitan, R. M. 1955. 'The relation of the trail making test to organic brain damage', *J Consult Psychol*, 19: 393-4.
- Rudarakanchana, N.; Dialynas, M.; Halliday, A. 2009. 'Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): Rationale for a Randomised Clinical Trial Comparing Carotid Endarterectomy with Carotid Artery Stenting in Patients with Asymptomatic Carotid Artery Stenosis', *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38: 3.
- Schenkenberg, T., D. C. Bradford, and E. T. Ajax. 1980. 'Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment', *Neurology*, 30: 509-17.
- Silverman, D. H., and M. E. Phelps. 2001. 'Application of positron emission tomography for evaluation of metabolism and blood flow in human brain: normal development, aging, dementia, and stroke', *Mol Genet Metab*, 74: 128-38.
- Silvestrini, M., I. Paolino, F. Vernieri, C. Pedone, R. Baruffaldi, B. Gobbi, C. Cagnetti, L. Provinciali, and M. Bartolini. 2009. 'Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis', *Neurology*, 72: 1062-8.
- Silvestrini, M., E. Troisi, M. Matteis, L. M. Cupini, and C. Caltagirone. 1996. 'Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis', *Stroke*, 27: 1970-3.
- Silvestrini, M., G. Viticchi, L. Falsetti, C. Balucani, F. Vernieri, R. Cerqua, S. Luzzi, M. Bartolini, and L. Provinciali. 2011. 'The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression', *J Alzheimers Dis*, 25: 719-26.
- Sluman, M. A., E. Richard, B. J. Bouma, J. W. van Dalen, L. L. van Wanrooij, M. Groenink, M. W. A. Caan, A. J. Nederveen, H. M. M. Mutsaerts, Cblm Majoie, B. A. Schmand, and B. J. M. Mulder. 2017. 'Impact of Structural Cerebral Damage in Adults With Tetralogy of Fallot', *Circulation*, 135: 1873-75.
- Sorg, C., N. Myers, P. Redel, P. Bublak, V. Riedl, A. Manoliu, R. Perneczky, T. Grimmer, A. Kurz, H. Forstl, A. Drzezga, H. J. Muller, A. M. Wohlschlager, and K. Finke. 2012. 'Asymmetric loss of parietal activity causes spatial bias in prodromal and mild Alzheimer's disease', *Biol Psychiatry*, 71: 798-804.
- Spielberger, C.D. 1983. 'Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)', *Consulting Psychologists Press*.
- Tatu, L., T. Moulin, J. Bogousslavsky, and H. Duvernoy. 1998. 'Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres', *Neurology*, 50: 1699-708.
- Yamauchi, H., T. Kudoh, Y. Kishibe, J. Iwasaki, and S. Kagawa. 2007. 'Selective neuronal damage and chronic hemodynamic cerebral ischemia', *Ann Neurol*, 61: 454-65.

8. Danksagung

Für die Ermöglichung und Betreuung meiner Doktorarbeit danke ich an erster Stelle meinem Doktorvater und klinischen Direktor der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Klinikums Rechts der Isar, Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer. Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei meinem Mentor Herrn PD Dr. med. Christian Sorg für die anregenden Gespräche über den Tellerrand hinaus und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bedanken. Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Jens Göttler, der mich als seine Doktorandin sehr gefördert hat. Ich bedanke mich sehr für die exzellente Betreuung von Herrn Dr. Jens Göttler, Herrn Stephan Kaczmarz und auch von Frau Dr. Christine Preibisch, die mir stets und mit sehr viel Geduld, fachlicher Expertise, Rat und auch persönlicher Unterstützung zur Seite standen und mir u.a. 2017 die Teilnahme am ISMRM- Kongress ermöglichten. Ein großer Dank gilt auch Rachel Nuttall, die mich genauestens in die Durchführung der TVA-Messung und in das neuropsychologische Screening eingeführt hat. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei unseren zahlreichen freiwilligen Patienten und Probanden, dank derer wir unsere Studie durchführen konnten.

Zusätzlich danke ich meinen Eltern, für ihr stets offenes Ohr, ihre Unterstützung und Motivation im Studium und darüber hinaus und v.a. meinem Vater für seinen fachlichen (und, das Schreiben einer wissenschaftlichen Arbeit betreffend, stilistischen) Rat.