

Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Zunahme von zerebralen Mikroblutungen nach Initiierung einer Sekundärprophylaxe
nach ischämischem Schlaganfall**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Maria Hausdörfer
aus Zwickau

Magdeburg, 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 22.11.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. S. Knake

1. Korreferent: Prof. Dr. S. Bien

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Der ischämische Schlaganfall	1
1.2 Zerebrale Mikroblutungen	2
1.3 Zusammenhang zwischen Thrombozytenaggregationshemmung und zerebralen Mikroblutungen.....	5
1.4 Susceptibility Weighted Imaging in der 3 Tesla Magnetresonanztomographie	6
1.5 Zielsetzung und Fragestellung.....	7
2. Patienten und Methoden	9
2.1 Studienpopulation.....	9
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	9
2.1.2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren.....	9
2.1.3 Einteilung nach NIH Stroke Scale	10
2.1.4 Klassifikation des Schlaganfalls	11
2.2 Methoden	12
2.2.1 Einleitung einer Sekundärprophylaxe	12
2.2.2 MRT-Untersuchung	12
2.2.3 Follow-Up.....	13
2.2.4 MRT-Auswertung.....	14
2.2.5 Statistische Auswertung.....	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Patientenkollektiv.....	16
3.2 Basisdaten	17
3.2.1 Risikofaktoren und Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls.....	17
3.2.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	18
3.2.3 Lokalisation des Infarktareals	20
3.3 MRT-Bildgebung zur Darstellung von Mikroblutungen	21
3.3.1 Auswertung des gesamten Studienkollektivs.....	21
3.3.2 Lokalisation der zerebralen Mikroblutungen.....	24
3.3.3 Follow-Up nach einem halben Jahr.....	24
3.3.4 Veränderungen bezüglich der Mikroblutungen im Follow-Up.....	27
3.3.5 Detektion neuer zerebraler Mikroblutungen	29

3.3.6	Besondere Ereignisse	33
4.	Diskussion	35
4.1	Einflussfaktoren für die Entstehung zerebraler Mikroblutungen	35
4.2	Zerebrale Mikroblutungen als Prädiktoren für eine zerebrovaskuläre Schädigung	40
4.3	Risiko einer intrazerebralen Blutung oder hämorrhagischen Transformation	42
4.4	Zerebrale Mikroblutungen unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	43
4.5	Folgen zerebraler Mikroblutungen und Schlussfolgerungen	45
5.	Zusammenfassung	47
6.	Summary	49
	Literaturverzeichnis	51
	Anhang	56
	Lebenslauf	62
	Verzeichnis der akademischen Lehrer	64
	Danksagung	65
	Ehrenwörtliche Erklärung über die selbstständige Anfertigung der Dissertation	66

Abkürzungsverzeichnis

APOE	Apolipoprotein E
ASL	arterial spin labeling
ASS	Acetylsalicylsäure
b	linearer Regressionskoeffizient
BMB	brain microbleed
BMI	body mass index
BOLD	blood-oxygen-level-dependent
CAA	cerebral amyloid angiopathy
CT	Computertomographie
Dist. Factor	Distanzfaktor
EKG	Elektrokardiogramm
ICB	intracerebral bleeding
LDL-Cholesterin	low-density-lipoprotein-Cholesterin
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
p	Signifikanzwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	persistierendes Foramen ovale
r	Korrelationskoeffizient
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVD	small vessel disease
SWI	susceptibility weighted imaging
T	Tesla
TE	Echozeit
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	transösophageale Echokardiografie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TR	Repetitionszeit

1. Einleitung

1.1 Der ischämische Schlaganfall

Definition

Ursächlich für einen ischämischen Schlaganfall ist eine umschriebene Durchblutungsstörung, die auf thrombembolische, mikroangiopathische oder hämodynamische Ereignisse zurückzuführen ist. Durch die daraus resultierende Minderdurchblutung nimmt die Blut- und Sauerstoffversorgung im nachfolgenden Hirngewebe ab und es kommt zum Untergang von Zellen. Die Folge ist ein Funktionsverlust des betroffenen Areals, was sich oft in Form eines fokal neurologischen Defizits äußert und je nach Lokalisation eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen aufweisen kann. Dauer der Minderdurchblutung und die Größe des betroffenen Gefäßes sind dabei entscheidend für den Schweregrad und die Ausprägung der klinischen Symptomatik. Besteht nur ein temporärer Verschluss beziehungsweise eine Einengung eines arteriellen Gefäßes, so kann die Klinik zum Teil Minuten bis Stunden anhalten. Ein solches Ereignis wird als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet.

Bleibt eine Revaskularisierung aus oder setzt diese erst nach Stunden wieder ein, sodass Hirngewebe konsekutiv untergeht, spricht man von einem manifesten Schlaganfall mit dauerhaft bestehender Symptomatik.

Die Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls erfolgt mittels zerebralem CT zum Ausschluss einer Blutung, kann aber auch durch eine Gradienten-Echo-Sequenz im MRT ersetzt werden, falls diese schnell zur Verfügung steht. Besonders bei frühen Ischämien und Prozessen im hinteren Kreislauf ist die MRT-Untersuchung dem CT überlegen. So können sich auch bei einer TIA im MRT Infarkte demarkieren.

Epidemiologie

Weltweit gehört der Schlaganfall zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität, mit 7,9% der Todesfälle belegt er in Deutschland Platz drei der Todesursachenstatistik⁶⁰ und ist hier eine der häufigsten Erkrankungen. Die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle beträgt in Deutschland 160 – 240/100.000 Einwohner, für flüchtige Durchblutungsstörungen liegt sie bei 50/100.000 Einwohner. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Inzidenz zu, sodass die Hälfte der Schlaganfallpatienten über 70 Jahre alt ist. Männer sind in etwa 30% der Fälle häufiger betroffen als Frauen.¹⁶

Die Kosten, die sich dadurch für das Gesundheitssystem ergeben, sind erheblich, nicht nur aufgrund der Ausgaben während der Akutbehandlung und Rehabilitation sondern speziell durch die Folgekosten.

Primär- und Sekundärprävention

Die Primärprävention des ischämischen Schlaganfalls setzt ähnliche Schwerpunkte wie die der kardiovaskulären Erkrankungen. Ziel ist die Behandlung und regelmäßige Kontrolle von Bluthochdruck, Diabetes mellitus und anderen Stoffwechselerkrankungen, die eine Gefährdung des vaskulären Systems darstellen.

Die Reduzierung des Risikoprofils bei Patienten mit bereits stattgehabtem ischämischem Schlaganfall oder TIA ist in der Sekundärprävention ein wichtiger Faktor. Ein Bluthochdruck und ein LDL-Cholesterin-Wert über 100 mg/dl sollten deshalb schon im Krankenhaus behandelt werden. Die Initiierung einer medikamentösen Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer ist eine der Hauptsäulen der Sekundärprävention bei einem ischämischen Ereignis. Empfohlen wird die Einnahme von ASS 100 mg, bei Unverträglichkeit kann auf Clopidogrel 75 mg zurückgegriffen werden, auch eine Kombination von 25 mg ASS und 200 mg Dipyridamol ist bei erhöhtem Rezidivrisiko in Erwägung zu ziehen. Eine orale Antikoagulation mit Marcumar ist nur bei Patienten mit Vorhofflimmern, mechanischer Herzklappe, einem Protein C-, S- oder Antithrombin-Mangel angezeigt, beziehungsweise vorübergehend bei einer Dissektion oder Infarktrezidiv bei persistierendem Foramen ovale (PFO) empfohlen. Eine hochgradige Karotisstenose (75 – 90%) sollte bei stattgehabtem ischämischem Schlaganfall mittels Thrombendarteriektomie (TEA) behandelt werden, alternativ kann auch die Implantation eines Stents erfolgen.¹⁶

1.2 Zerebrale Mikroblutungen

Zerebrale Mikroblutungen (brain microbleeds = BMBs) sind runde, oft subklinisch verlaufende intrazerebrale Blutungen²¹ kleiner als fünf Millimeter.^{13,27,42}

Zurückzuführen sind sie auf eine pathologische Veränderung kleiner zerebraler Gefäße, weshalb man sie als Marker einer mikrovaskulären Pathologie ansehen kann.^{9,31} Im Gehirn zeigen sie einen zu Blutung neigenden Zustand mit erhöhtem Schlaganfallrisiko an.^{14,36,48}

Vor allem bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall,⁷¹ intrazerebralen Blutungen,¹⁷ der Alzheimer Krankheit⁴⁹ oder traumatischen Hirnverletzungen⁵⁷ sind BMBs zu finden, sie lassen sich aber auch in der gesunden älteren Bevölkerung nachweisen.⁶⁴

Pathophysiologie

Mikroangiopathische Veränderungen im Gehirn, die sich in der Schädigung kleiner Arteriolen und Kapillaren äußern,²⁰ sind eine Ursache für BMBs.^{17,34,69} Werden zerebrale Gefäße beschädigt, so führt das zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke²¹ und somit zu

einer erhöhten Gefäßpermeabilität²⁰, sodass Blut in den perivaskulären Raum gelangt. Mikroskopisch finden sich dann mit Hämosiderin beladene Makrophagen in der Umgebung kleiner Gefäße.^{13,17,21}

Ausgangspunkt dieser Pathologie sind Hypertonus, zerebrale Amyloid Angiopathie (CAA),^{17,41,51} Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselerkrankungen.^{34,55} Im alternden Gehirn kommen Mikroblutungen allerdings auch in Abwesenheit von Bluthochdruck oder der Ablagerung von β -Amyloid vor. Hier liefern die alternden Gefäße das primäre Substrat für die Mikroblutungen.²⁰

Die bei der CAA stattfindende Akkumulation von β -Amyloid in der Gefäßwand führt zu einer Degeneration der glatten Muskelzellen, die damit anfällig für Gefäßrupturen und Blutungen werden.⁶⁷ Je dicker die Gefäßwand durch die Amyloid-Ablagerungen dabei geworden ist, desto schneller rupturieren sie und es kommt zur Entstehung von Mikroblutungen.²⁷ Ähnliche Prozesse sind auch die Ursache von lakunären Infarkten, die eng mit Mikroblutungen assoziiert sind.^{33,70} Belegt wird dieser Zusammenhang in mehreren Studien, in denen Mikroblutungen eine deutlich höhere Inzidenz und Anzahl in lakunären Infarkten haben als zum Beispiel in kardioembolischen, deren Ursache nicht in der Schädigung kleiner Gefäße liegt.^{36,44} Auch bei Patienten mit atherothrombotischen Schlaganfällen sind Mikroblutungen gehäuft zu finden. Dies lässt sich durch eine oft bestehende Koexistenz mit Bluthochdruck und lakunären Infarkten erklären, welche wiederum auf eine Mikroangiopathie hinweisen.⁴⁴

Die Verteilung der Mikroblutungen im Gehirn wird vor allem durch die mit ihnen assoziierten Erkrankungen bestimmt. Befinden sich Mikroblutungen bei der CAA hauptsächlich lobär, so liegen sie bei Bluthochdruck oft in Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm oder Kleinhirn.^{3,51,58}

Prävalenz

Mikroblutungen kommen vor allem in der älteren Bevölkerung vor. In der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren haben sie eine Prävalenz von 20%, bei Patienten über 80 Jahren liegt diese schon bei circa 40%.⁵¹ In der männlichen Bevölkerung steigt sie weiterhin um mehr als das Doppelte an.³⁵ Bei Patienten mit Schlaganfall liegt die Prävalenz etwa bei 40% bei ischämischem Ereignis und 60% bis 70% bei intrazerebralen Blutungen,^{14,36,37,46} sowie 26% bei lakunären und 13% bei kortikalen Infarkten.⁷⁰ Auch andere degenerative Erkrankungen sind mit Mikroblutungen assoziiert, so zum Beispiel die Alzheimer Krankheit, wo sich bei 20% der Patienten Mikroblutungen nachweisen lassen.¹³ Knapp die Hälfte der Patienten mit Mikroblutungen hat nur eine, 20% zwei und nur noch etwa 15% mehr als fünf BMBs.¹⁵

Einen starken Einfluss auf die angegebene Prävalenz hat die Wahl der MRT-Technik.²⁶ In Studien mit konventionellen T2-gewichteten MRT-Sequenzen, wird sie mit 5% in der gesunden Bevölkerung angegeben.^{14,34,55} Benutzt man nun für Blutungen spezifischere Sequenzen, wie die Gradienten-Echo-Sequenz T2*, so steigt die Prävalenz in der gesunden Bevölkerung auf bis zu 35,5% an.⁶⁸ Aufgrund dessen ist die SWI-Sequenz, welche einen noch besseren Kontrast zwischen normalem Hirngewebe und Hämosiderinablagerungen ermöglicht, besser geeignet um noch mehr BMBs zu detektieren.^{4,45}

Ein weiterer Faktor, der eine wesentliche Rolle bei der Angabe der Prävalenz in bisherigen Studien spielt, ist die verwendete Feldstärke. Bei einem Vergleich von 7 und 1,5 Tesla Magnetresonanz-Tomographen konnte letzterer signifikant mehr Mikroblutungen nachweisen.¹⁴

Risikofaktoren

Signifikant assoziiert mit BMBs ist zum einen der Bluthochdruck^{2,26} und zum anderen das Alter.³⁹ So sind bei Patienten unter 40 Jahren selten BMBs vorhanden.¹⁸

Auch andere Faktoren spielen eine Rolle in der Entstehung von BMBs. Hierzu zählen eine Mikroangiopathie, das Geschlecht, Rauchen und Diabetes mellitus.^{34,55,59} In den verschiedenen Studien werden diese Parameter allerdings mit stark variierender Signifikanz angegeben, was vor allem auf eine sehr unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Kohorten zurückzuführen ist.

Die Einnahme von Antithrombotika^{46,72} und das Auftreten eines ischämischen Reinfarktes scheinen ebenfalls ein Risiko darzustellen.⁴⁴ Ein Grund dafür ist wahrscheinlich das Vorhandensein von vaskulären Erkrankungen bei beiden Patientengruppen und somit auch eine erhöhte Anfälligkeit für Mikroblutungen.

Insgesamt sind die Risikofaktoren für Mikroblutungen vergleichbar mit denen des Schlaganfalls^{17,39,69} und denen von kardiovaskulären Erkrankungen.³⁹

Verlauf

Die Hälfte der Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Mikroblutungen entwickelt nach circa fünfeinhalb Jahren neue BMBs, wohingegen dies nur bei 8% derjenigen ohne Mikroblutungen der Fall ist.¹³ In der Rotterdam Scan Study zeigte sich nach etwa 3,4 Jahren eine Entstehung von neuen Mikroblutungen bei 10,2% der Patienten. Auch hier sind vor allem diejenigen betroffen, bei denen bereits am Anfang Mikroblutungen vorhanden waren.⁵⁰ So waren sowohl die Anwesenheit als auch die Anzahl entscheidende Prädiktoren für die Ausbildung neuer Mikroblutungen.^{13,35,50,59}

Bereits innerhalb einer Woche nach akutem ischämischen Schlaganfall entwickelten 13% der Patienten neue Mikroblutungen, wobei 30% dieser Patienten bereits vorher BMBs hatten.³⁵

Die Entstehung neuer BMBs und deren Anzahl sind assoziiert mit höherem Alter, der Anwesenheit von Mikroblutungen zu Beginn und der Schwere einer Small Vessel Disease (SVD).³⁵

Bedeutung

Die Anzahl der Mikroblutungen zeigt die Schwere einer zugrundeliegenden Gefäßerkrankung an.¹² So korrelieren sie zum Beispiel bei Alzheimer-Patienten mit dem Stadium der zerebralen Amyloid-Angiopathie.^{13,38} Allerdings sind die Konsequenzen der Diagnostik für Klinik und Therapie noch weitgehend unbekannt, da sie oft klinisch stumm entstehen und nur einige Studien bisher einen Zusammenhang mit kognitiven Einschränkungen zeigen konnten.³⁸

Bekannt ist, dass BMBs mit Bluthochdruck und der Small Vessel Disease assoziiert sind¹⁹ und einen potentiellen Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen (ICB) darstellen. Ob sie deshalb allerdings als Kontraindikation für die Einnahme von antithrombotischen Medikamenten anzusehen sind, ist noch unklar.⁴¹ Bei 50 bis 70% der intrazerebralen Blutungen sind besonders lobäre Mikroblutungen vorhanden, wobei diese Zahlen in Verbindung mit einer antithrombotischen Therapie noch steigen.⁵⁴ Die Assoziation mit ischämischen Schlaganfällen ist nicht ganz so stark, aber dennoch vorhanden. Die Anwesenheit zerebraler Mikroblutungen bei gesunden älteren Personen gibt somit einen Hinweis auf das Risiko für hämorrhagische oder ischämische Schlaganfälle.⁷ Gestützt wird diese Aussage durch die Anwesenheit von Mikroblutungen bei Patienten mit Reinfarkt, wo sie sich in 44% der ischämischen und 83% der hämorrhagischen Schlaganfälle nachweisen lassen.¹⁴ So sind bereits vorhandene BMBs mit einem erhöhten Reinfarktrisiko^{13,39,69} und einem erhöhten Risiko einer hämorrhagischen Transformation im Infarktareal assoziiert.⁴⁶

Eine Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls mit antithrombotischen oder antikoagulatorischen Medikamenten ist bei Vorhandensein von Mikroblutungen mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine ICB verbunden.⁵

1.3 Zusammenhang zwischen Thrombozytenaggregationshemmung und zerebralen Mikroblutungen

In der Rotterdam Scan Study, in der Patienten über 60 Jahre eingeschlossen waren, hatten Mikroblutungen eine größere Prävalenz unter Personen, die Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen. Allerdings konnte hier nicht gezeigt

werden, dass mit der Einnahme von antithrombotischen Medikamenten auch ein erhöhtes Blutungsrisiko gegeben war.⁶⁷ Ob die Mikroblutungen in der Kohorte Folge der medikamentösen Behandlung oder eines fortschreitenden Prozesses der vaskulären Erkrankung waren, konnte nicht verifiziert werden.

Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen ischämischen Schlaganfällen mit Vorhandensein von zerebralen Mikroblutungen und dem Risiko einer intrazerebralen Blutung in der Folge differenziert in den bisherigen Studien stark. Während eine Analyse mehrerer Studien zeigte, dass Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Mikroblutungen ein drei bis 24 mal höheres Risiko in einem Zeitraum von 14 bis 33 Monaten eine intrazerebrale Blutung zu bekommen haben,⁵ belegten andere, allerdings ältere Studien, dass Mikroblutungen bei Patienten mit antithrombotischer Therapie das ICB-Risiko nicht erhöhen.³⁹

Einen anderen Aspekt zeigt der Vergleich von Patienten mit Warfarin-Einnahme. Der Unterschied zwischen denen mit ischämischem Schlaganfall und denen mit intrazerebralen Blutungen ist die enorme Anzahl von Mikroblutungen in der zweiten Gruppe,⁴¹ was die Vermutung stützt, dass die intrazerebrale Blutung als eine Komplikation der Einnahme von antikoagulatorischen Medikamenten anzusehen ist.

Untermauert wird dies in einer weiteren Studie, in der das Risiko einer intrazerebralen Blutung aufgrund von Warfarin-Einnahme mit dem Vorhandensein einer Mikroangiopathie, welche stark mit Mikroblutungen assoziiert ist, ansteigt. So stellt Warfarin vor allem bei schweren Veränderungen der kleinen Arterien einen Trigger für die Entstehung einer ICB dar. Die Anwesenheit von Mikroblutungen ist hier ein unabhängiger Risikofaktor für eine durch Warfarin bedingte ICB nach einem Schlaganfall.⁶⁵

Allerdings wies eine Metaanalyse von Studien über zerebrale Mikroblutungen nach, dass diese Zusammenhänge noch nicht ausreichen, um die antithrombotische Medikation bei Patienten mit Mikroblutungen als Kontraindikation anzusehen, da die Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen mit Antithrombotika einen deutlichen Nutzen für die Patienten hat.¹³

1.4 Susceptibility Weighted Imaging in der 3 Tesla Magnetresonanztomographie

Suszeptibilität bedeutet Empfindlichkeit oder Anfälligkeit. Im Zusammenhang mit dem MRT wird der Begriff magnetische Suszeptibilität verwendet, worunter man die Magnetisierbarkeit eines Gewebes versteht.

Durch die unterschiedliche Magnetisierbarkeit der im Gehirn benachbarten Gewebe nutzt die SWI-Sequenz sowohl die Phasendifferenz als auch den Signalverlust flusskompensierter, räumlich hochaufgelöster 3D-Gradientenechosequenzen, um ein Bild zu erzeugen.⁵³

Diese Sequenz kann auch als BOLD (blood-oxygen-level dependent) bezeichnet werden, da sie blut- und sauerstoffabhängig ist und somit arterielles, also sauerstoffreiches Blut, welches diamagnetisch ist, von venösem weniger diamagnetischem Blut unterscheiden kann. Grund dafür ist die paramagnetische Eigenschaft des Deoxyhemoglobin, die auch die weiteren Produkte der Hämoglobin-Reduktion behalten.^{52,53}

Der Signalverlust ist dabei proportional zu der Menge des Hämosiderins,³⁰ sodass das Bild in der SWI-Sequenz direkt in Beziehung zur Eisenmasse, die in den Mikroblutungen enthalten ist,⁴³ steht. Mikroblutungen ab einer Größe von einem Millimeter können somit abgebildet werden.⁴

67% mehr Mikroblutungen als in der T2*-Sequenz können damit detektiert werden.⁴ Im Vergleich zu der CT-Bildgebung, die standardmäßig zur Erkennung von akuten Blutungen in der Klinik eingesetzt wird, ist die SWI-Sequenz gleichwertig und ihr in der Detektion von chronischen Blutungen sogar noch überlegen.¹⁰

Die Größe von zerebralen Mikroblutungen wird im MRT allerdings überschätzt, was als „blooming effect“ bezeichnet wird,^{58,69} sodass in der T2*-gewichteten Sequenz die Größe der Mikroblutungen mit den Faktor 0,8 multipliziert werden muss.⁸

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Die Detektion zerebraler Mikroblutungen rückte erst mit Einführung der hochauflösenden Magnetresonanztomografie und der Benutzung geeigneter Sequenzen in den Fokus der Kliniker. Bisher ist allerdings noch nicht hinreichend geklärt, welche klinische Bedeutung und therapeutische Implikation ihnen zuzuschreiben ist. Diskutiert wird, ob durch das Vorhandensein von Mikroblutungen, das Risiko einer sekundären intrazerebralen Blutung aufgrund der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen, zunimmt. Diese Annahme betrifft im besonderen Maße Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA, für die ein deutlicher Nutzen durch Antithrombotika in der Sekundärprävention nachgewiesen ist.

Diese prospektive Studie soll ermitteln, welche Patienten mit erstem ischämischem Schlaganfall oder TIA Mikroblutungen aufweisen. Zudem soll der Einfluss von ASS 100mg auf die Entstehung neuer Mikroblutungen erfasst und ermittelt werden, ob bereits bestehende Mikroblutungen die Entwicklung neuer begünstigen. In bisherigen Studien wurde die Vormedikation der eingeschlossenen Patienten nicht oder nur zum Teil evaluiert, sodass ein Einfluss der Antithrombotika-Einnahme vor Auftreten eines Schlaganfalls auf eventuell vorhandene Mikroblutungen nicht hinreichend belegt werden konnte. Desweiteren ist noch immer unklar, ob es ein Patientenkollektiv gibt, das von einer Sekundärprävention mit antithrombotischen Medikamenten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos eventuell nicht profitiert. Deshalb ist ein weiteres Ziel dieser Studie zu

erfassen, welche Patienten gefährdet sind Mikroblutungen zu entwickeln und somit ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen.

Zur Verwendung der derzeit bestmöglichen Methode zur Detektion von Mikroblutungen wird das Susceptibility Weighted Imaging in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen durchgeführt. Sowohl die Sequenz als auch die Feldstärke tragen zu einer signifikant besseren Erkennung von Mikroblutungen bei, als üblicherweise verwendete Gradienten-Echo-Sequenzen. In den meisten Studien, die mit 1,5T Geräten und T2-beziehungsweise T2*-Sequenzen gearbeitet haben, wurde die Prävalenz deutlich unterschätzt, weshalb das Blutungsrisiko für Patienten, deren Mikroblutungen nicht detektiert wurden, nicht prospektiv erfasst werden konnte.

Diese Studie soll dazu beitragen, die klinische Relevanz von Mikroblutungen zu klären, besonders in Hinblick auf das Management von Patienten mit ischämischem Schlaganfall bezogen auf die möglichen Komplikationen einer intrazerebralen Blutung oder hämorrhagischen Transformation bei Sekundärprävention mit ASS 100mg.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, die mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke auf der Stroke-Unit des Universitätsklinikums Marburg aufgenommen wurden und die Einschlusskriterien erfüllten (Tab. 1), wurden nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis prospektiv in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Alter \geq 18 Jahre• schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Studie• erstes Ereignis einer TIA oder eines ischämischen Schlaganfalls• Initiierung einer Sekundärprophylaxe mit einem Thrombozytenaggregationshemmer	<ul style="list-style-type: none">• ischämischer Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte• Thrombozytenaggregationshemmer oder orale Antikoagulanzen in der Vormedikation• positive Anamnese für Schädel-Hirn-Trauma• positive Anamnese für andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen• familiäre Cavernome• Personen, die nicht in der Lage waren ein MRT durchführen zu lassen (z.B. Personen mit ferromagnetischen Fremdkörpern, Herzschrittmachern, Klaustrophobie, schwangere Frauen oder Frauen mit Spirale)• bekannte strukturelle Hirnveränderungen• schlechter Allgemeinzustand (z.B. Intensivpflichtigkeit), der die Aufklärung und/oder die MRT-Untersuchung nicht zuließ

Tabelle 1 Überblick über Ein- und Ausschlusskriterien. Verwendeter Thrombozytenaggregationshemmer war ASS 100 mg.

2.1.2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Der Entstehung zerebraler Mikroblutungen liegt eine Schädigung kleiner Gefäße im Gehirn zugrunde. Unter der Annahme, dass die Pathophysiologie zerebraler Mikroblutungen ähnlich der von kardiovaskulären Erkrankungen ist, wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben, um das Risiko für die Entstehung zerebraler Mikroblutungen einzuschätzen.

Tabelle 2 stellt die durch körperliche Untersuchung, Laborchemische Untersuchung und EKG erhobenen Parameter dar. Die Untersuchungen erfolgten nach stationärer

Aufnahme durch die behandelnden Ärzte auf der Stroke-Unit des Universitätsklinikums Marburg.

Parameter	Risikofaktor
Alter	≥ 70 Jahre
Geschlecht	männlich
Blutdruck	> 140/90 mmHg
Adipositas	BMI > 30
Stoffwechselerkrankungen	Diabetes mellitus Typ I oder II Hyperlipoproteinämie
EKG	absolute Arrhythmie

Tabelle 2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren erhoben nach stationärer Aufnahme durch körperliche und laborchemische Untersuchung, sowie EKG.

2.1.3 Einteilung nach NIH Stroke Scale

Das neurologische Defizit der Patienten wurde bei Aufnahme auf der Stroke-Unit mit der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) quantifiziert (Anlage 1).⁶ Mit dieser Skala soll der Schweregrad der Symptomatik bei Patienten mit Schlaganfall erhoben werden, um den klinischen Verlauf zu dokumentieren und eventuelle medikamentöse beziehungsweise interventionelle Behandlungen einzuleiten. Berücksichtigt werden dabei 13 Kategorien, die unter anderem die Vigilanz, Orientierung, Motorik, Sensibilität und Sprache beurteilen. Bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 34, wird ein Schlaganfall ab elf Punkten als „schwer“ eingestuft. Bei null bis einem Punkt ist nur ein „leichtes“ neurologisches Defizit vorhanden, „moderate“ Ausfallserscheinungen werden zwischen zwei und zehn Punkten beobachtet (Tab. 3). Auf der Stroke Unit erfolgt eine Neubeurteilung der NIHSS aller sechs Stunden, um schnell klinische Veränderungen des neurologischen Status zu erkennen. Für unsere Studie war der Punktwert zum Aufnahmezeitpunkt entscheidend für die Klassifizierung. Von Interesse war, ob ein Rückschluss vom Schweregrad des ischämischen Geschehens auf eine zerebrovaskuläre Schädigung in Form zerebraler Mikroblutungen gezogen werden kann.

NIH Stroke Scale	Schweregrad
0	1
1	2
2-4	3
5-10	4
≥ 11	5

Tabelle 3 Einteilung des Schweregrades des neurologischen Defizits der Patienten mit ischämischem Schlaganfall beziehungsweise TIA anhand der NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale).

2.1.4 Klassifikation des Schlaganfalls

Grundlage für die Einteilung der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls war der TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) Score.¹ Dieser stützt sich auf eine Unterteilung der Subtypen in 1) atherothrombotisch, 2) kardioembolisch, 3) mikroangiopathisch, 4) andere bekannte Ursache und 5) unklare Ursache (Tab. 4). Ziel dieses Scores ist es, die Patienten mit Hilfe von klinischen Parametern wie der zerebralen Bildgebung mittels CT und MRT, der Dopplersonografie extrakranieller und intrakranieller Gefäße, der transösophagealen Echokardiografie (TEE) und Laborwerten hinsichtlich ihrer Prognose, dem Reinfarkt-Risiko und der Therapie einzuteilen. In dieser Studie soll die Erhebung dieser Klassifikation eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen Ursache des Schlaganfalls und Ursachen zerebraler Mikroblutungen aufgedeckt werden. Es interessiert, ob Patienten einer bestimmten Infarktätiologie ein erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Schädigung im Sinne von Mikroblutungen aufweisen und somit einer gesonderten Diagnostik beziehungsweise Therapie bedürfen.

Subtyp	Kriterien
atherothrombotisch	<ul style="list-style-type: none"> häodynamisch relevante Stenosen (> 50%) oder Verschluss intra- oder extrakranieller Arterien Plaques in der Aorta keine kardiale Emboliequelle vorhanden
kardioembolisch	<ul style="list-style-type: none"> PFO (persistierendes Foramen ovale) Thromben in Herzkammer oder –vorhof Vorhofseptumaneurysma, Mitralklappenstenose Vorhofflimmern dilatative Kardiomyopathie mechanische Herzklappe
mikroangiopathisch	<ul style="list-style-type: none"> lakunärer Infarkt (<1,5 cm) keine kardioembolische oder atherothrombotische Ursache Vorliegen einer Hypertonie und/oder eines Diabetes mellitus stützen die Klassifizierung
andere bekannte Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> Vaskulitiden Gerinnungsstörungen hämatologische Erkrankungen Dissektion
unbekannte Ursache	<ul style="list-style-type: none"> diagnostische Untersuchungen gaben keinen Hinweis auf die Ursache des Infarktgeschehens

Tabelle 4 TOAST-Kriterien zur Einteilung ischämischer Schlaganfälle nach der Ätiologie. Zur Erhebung wurden eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, Dopplersonografie extra- und intrakranieller Gefäße, transösophageale Echokardiografie (TEE) und Laborparameter hinzugezogen.

Desweiteren wurde zwischen einem manifesten Schlaganfall und einer TIA unterschieden. Verifiziert werden sollte, ob Patienten mit einer TIA und somit oft leichteren neurologischen Defiziten, die nicht von Dauer sind, auch weniger gefährdet sind Mikroblutungen zu bekommen. Oder ob allein der ischämische Prozess und nicht dessen Dauer eine Rolle spielt.

Auch die Lokalisation des Infarktareals sollte Hinweise darauf geben, ob sich die zerebrovaskulären Prozesse, die zur Entstehung von Mikroblutungen führen, nur in den durch den Infarkt minderperfundierten Gebieten abspielen oder davon unabhängig sind. Unterteilt wurden die Infarktlokalisationen in die arteriellen Versorgungsgebiete Anterior-, Media- und Posteriorstromgebiet, sowie in subkortikal gelegene Infarkte (Thalamus, Kleinhirn, Hirnstamm).

2.2 Methoden

2.2.1 Einleitung einer Sekundärprophylaxe

Bei allen Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA wird auf der Stroke-Unit des Universitätsklinikums Marburg eine Sekundärprophylaxe mit einem Thrombozytenaggregationshemmer initiiert, sofern diese oder orale Antikoagulanzen in der Vormedikation nicht bereits enthalten sind und keine Kontraindikationen vorliegen. Erste Wahl ist ASS 100mg, bei Unverträglichkeit oder gleichzeitigem Bestehen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen kann auch Plavix oder Aggrenox verwendet werden. War ein Vorhofflimmern oder eine andere Indikation zur oralen Antikoagulation mit Marcumar bekannt, wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen. Bestand bereits eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern aufgrund einer pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, wurden auch diese Patienten ausgeschlossen. Patienten, die nicht in der gesamten Follow-Up-Periode Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen, wurden in der Auswertung gesondert betrachtet. Grund wäre zum Beispiel eine Umstellung der Therapie auf Marcumar oder eine doppelte Plättchenaggregationshemmung.

2.2.2 MRT-Untersuchung

Alle Patienten wurden maximal sechs Tage (im Durchschnitt $3,6 \pm 2,0$ Tage) nach Aufnahme auf der Stroke-Unit und somit nach Initiierung der Sekundärprophylaxe mit einem Thrombozytenaggregationshemmer im 3Tesla Forschungsmagnetresonanztomographen der Philipps-Universität Marburg (Siemens Magnetom) untersucht. Diese MRT-Untersuchung fand unabhängig von der Bildgebung statt, die routinemäßig im Klinikum mit einem 1,5Tesla Gerät stattfindet.

Durchgeführt wurden sieben Sequenzen mit einer durchschnittlichen Untersuchungszeit von einer halben Stunde. Tolerierten Patienten die Untersuchung zum Beispiel aufgrund der Platzenge im Gerät oder Unwohlsein nicht, wurde diese abgebrochen. Auch bei vorzeitigem Beenden der Messung wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen die SWI-Sequenz vollständig ablief. Die ersten beiden Sequenzen waren sogenannte Localizer, schnelle MR-Scanprotokolle, die der Lageorientierung und Planung der nachfolgenden Sequenzen dienen. Nachfolgend lief die SWI-Sequenz, welche durch ihre hohe Sensitivität für Blutprodukte in dieser Studie entscheidend für die Detektion von zerebralen Mikroblutungen war. Um das Ausmaß der Ischämie zu quantifizieren, wurde anschließend eine ASL-Sequenz (arterial spin labeling) zur Darstellung der Perfusion sowie eine diffusionsgewichtete Sequenz durchgeführt. Die Anatomie und eventuell vorhandene weitere Pathologika wurden mit Hilfe T1- und T2-gewichteter Sequenzen registriert. Nachfolgend sind in Tabelle 5 alle MRT-Sequenzen mit ihren Eigenschaften aufgeführt.

Sequenzname	Zeit [min]	Schichtdicke [mm]	dist. Factor [%]	Flipwinkel [Grad]	räumliche Auflösung [mm]	TE [ms]	TR [ms]
1) localizer	0:54	7	30	20	1.1x1.0x7.0	4.0	8.6
2) AAHScout_32ch	0:28	1,6	20	8	1.6x1.6x1.6	1,37	3,15
3) t2_fl3d_tra_p2_swi	8:17	1,2	20	15	0.8x0.7x1.2	20,0	28
4) ep2d_tra_pasl_p2	4:22	6,0	25	90	3.1x3.1x6.0	11	2500
5) ep2d_diff_mddw_30_p1	5:44	2,0	20		2.0x2.0x2.0	104	10700
6) t2_tse_tra_320	2:32	4,0	30	120	0.7x0.7x4.0	93.0	6000
7) t1_mpr_sag_p2_iso	4:18	1,0	50	9	1.0x1.0x1.0	2.52	1900

Tabelle 5 Eigenschaften der durchgeführten MRT-Sequenzen. Dist. Factor ist der Distanzfaktor, TE die Echozeit und TR die Repetitionszeit.

2.2.3 Follow-Up

Sechs Monate nach der ersten MRT-Untersuchung wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, um die stetige Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmer zu verifizieren. Änderte sich die Medikation, wurde das in der Auswertung mit berücksichtigt. Mit einem Zeitintervall von $6,2 \pm 1,52$ Monaten wurden die Patienten, die einer zweiten Messung zustimmten, erneut im gleichen MRT-Gerät untersucht. Durch den Localizer, der sich an anatomischen Markern des Patienten von der Erstaufnahme orientiert, wurde garantiert, dass die zweite MRT-Aufnahme in den gleichen Schichtebenen erfolgte.

2.2.4 MRT-Auswertung

Ein Neuroradiologe und eine Neurologin, die sowohl hinsichtlich der Symptomatik des Patienten als auch der Tatsache, um welche MRT-Untersuchung es sich handelt, verblindet waren, werteten die Bilder aus. In den axialen Schichten wurden Mikroblutungen als runde homogene Hypointensitäten kleiner fünf Millimeter in der SWI-Sequenz gewertet (Abb.1). Sie wurden quantifiziert und nach Hemisphäre und Lokalisation in tief, lobär und infratentoriell eingeteilt (Tab. 6).

Einteilung nach Lokalisation

lobär	kortikal, subkortikal
tief	Basalganglien, Thalamus, Capsula interna/externa
infratentoriell	Hirnstamm, Kleinhirn

Tabelle 6 Zerebrale Mikroblutungen werden nach ihrer Lokalisation in drei Bereiche eingeteilt.

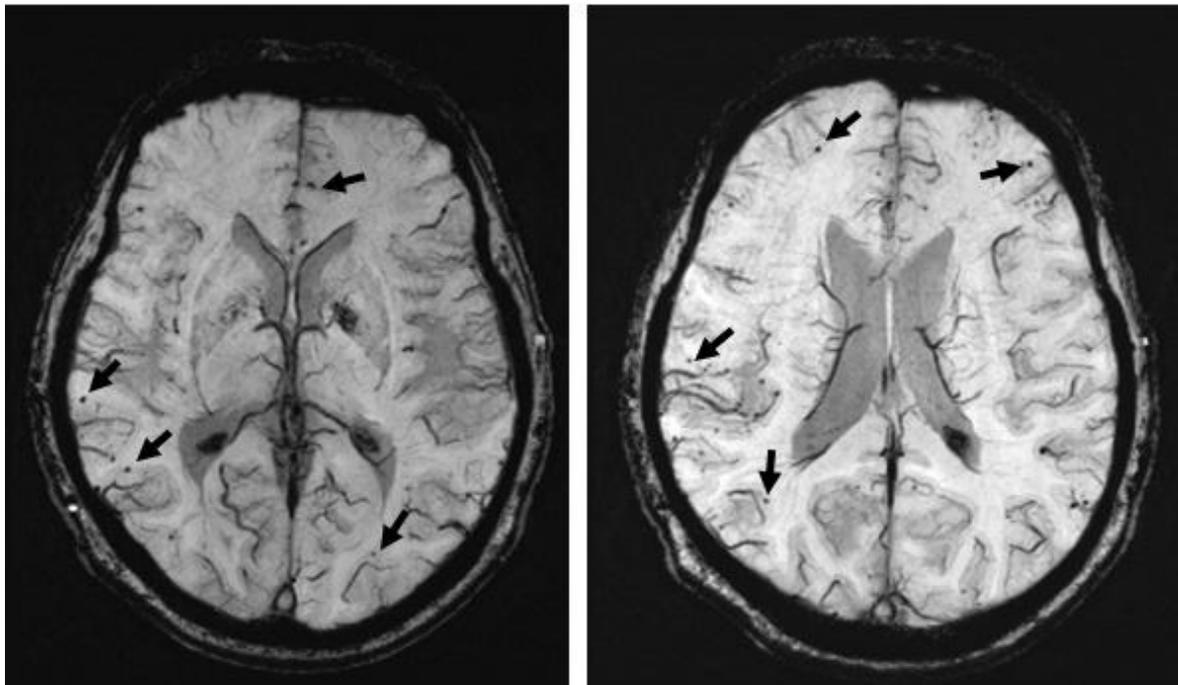


Abbildung 1 Zerebrale Mikroblutungen (schwarze Pfeile) in der SWI-Sequenz bei zwei unterschiedlichen Patienten.

Beachtet wurde, dass folgende Strukturen Ähnlichkeiten zu Mikroblutungen aufweisen:

- kleine Blutgefäße in den Sulci
- cavernöse Malformationen Typ IV
- hämorrhagische Transformation von ischämischen Infarkten
- Eisenablagerungen oder Kalzifikationen

Um die Verwechslung von Mikroblutungen mit Kalzifikationen zu vermeiden, wurden die MRT-Bilder mit den CT-Aufnahmen, die standardmäßig bei Aufnahme auf der Stroke-Unit erfolgten, verglichen, da im CT nur Verkalkungen nicht aber Mikroblutungen zu erkennen sind. Blutungen im Infarktreal wiesen auf eine hämorrhagische Transformation hin und wurden nicht als Mikroblutungen gewertet. Der Schweregrad der zugrundeliegenden Gefäßerkrankung wurde durch eine Quantifizierung der zerebralen Mikroblutungen erhoben (Tab. 7).

Schweregrad ²⁹	Anzahl Mikroblutungen
0) abwesend	0
1) mild	1 – 2
2) moderat	3 – 10
3) schwer	> 10

Table 7 Vier Schweregrade in Abhängigkeit von der Anzahl zerebraler Mikroblutungen.

2.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Statistiksoftware SPSS (Version 17.0) durchgeführt. Stetige Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung und kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Zum Vergleich kategorischer Variablen wurden bei erwarteten Häufigkeiten kleiner fünf der Fisher's exact Test durchgeführt und für größere Stichproben der Chi-Quadrat-Test. Zum Vergleich stetiger Variablen, die voneinander unabhängig waren, benutzten wir den U-Test nach Mann und Whitney, waren die Variablen verbunden wie das Vorhandensein von Mikroblutungen im ersten MRT und im zweiten MRT, wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

Um signifikante Zusammenhänge zwischen zwei ordinalen beziehungsweise nicht normalverteilten Variablen zu finden, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Bei einer Stichprobengröße kleiner zehn, wie die Gruppe von Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall, Schlaganfall anderer oder unklarer Ursache, wurde Kendall-tau-b verwendet, um Korrelationen mit der Anzahl an Risikofaktoren oder dem NIHSS-Wert zu eruieren. Für die Korrelation nominaler Variablen wurde der Phi-Koeffizient benutzt. Mit logistischen Regressionsanalysen wurde die Unabhängigkeit der Risikofaktoren und Infarktetiologien zu der Entstehung von Mikroblutungen zu Beginn und nach einem halben Jahr überprüft, sowie der Einfluss von Mikroblutungen in der ersten MRT-Untersuchung zu der Entstehung von neuen Mikroblutungen als abhängige Variable.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

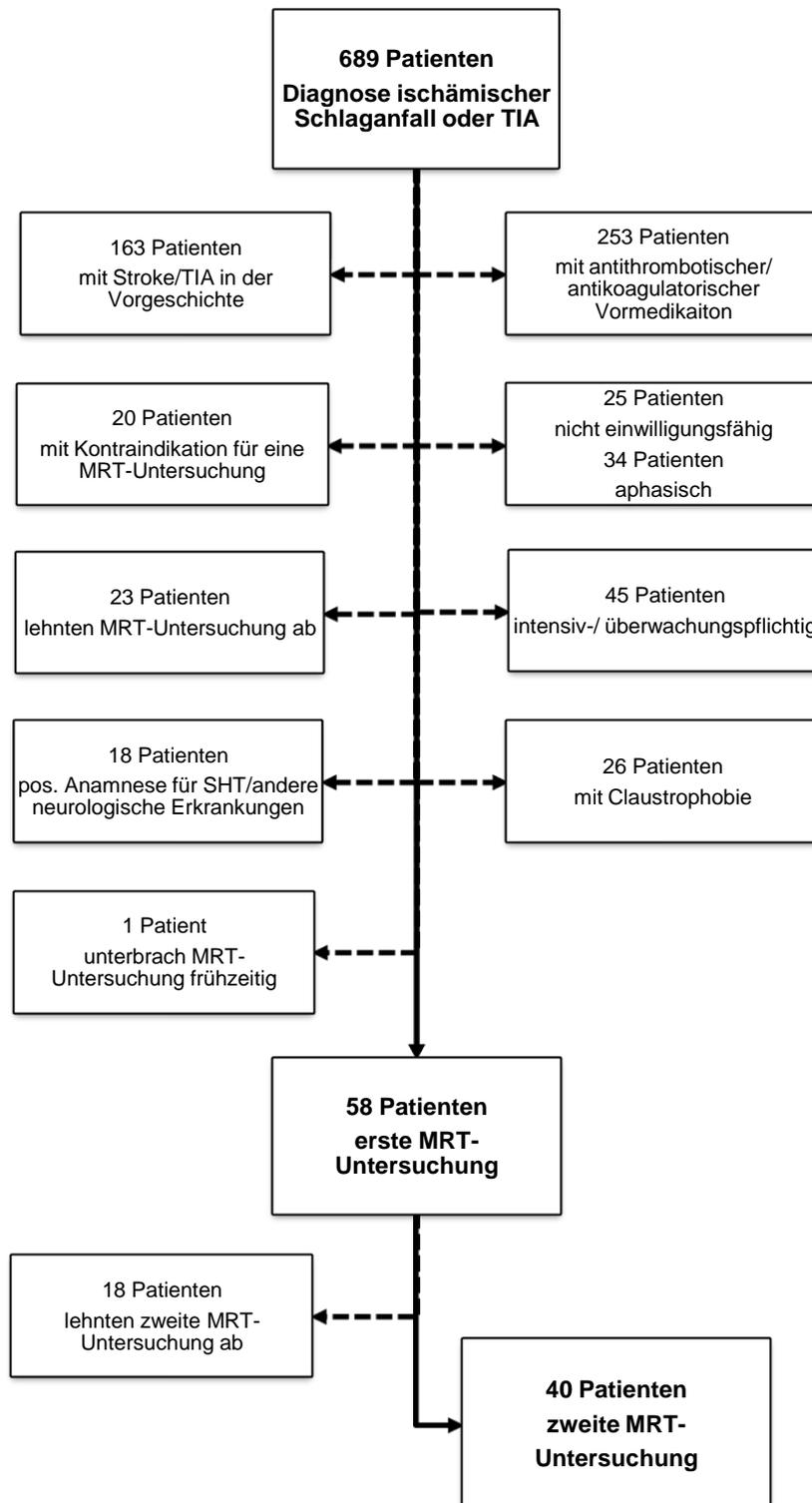


Abbildung 2 Zustandekommen des Patientenkollektivs. SHT ist Schädel-Hirn-Trauma.
- - - -> Patienten scheiden aus der Studie aus.

Im Zeitraum vom 06.09.2010 bis zum 19.09.2011 wurden 689 Patienten mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall oder TIA auf der Stroke-Unit des Universitätsklinikums Marburg aufgenommen. Patienten, die bereits einen Schlaganfall oder eine TIA hatten (163), eine antithrombotische oder antikoagulatorische Therapie bekamen (253), aufgrund einer Demenz oder Betreuung nicht einwilligungsfähig waren (25), aphasisch (34) oder intensivbeziehungsweise überwachungspflichtig waren (45), Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung hatten (zum Beispiel Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen, Metallplatten etc.) (20), eine positive Anamnese für Schädel-Hirn-Trauma oder andere neurologische Erkrankungen hatten (18), claustrophobisch waren (26) oder eine Messung im MRT ablehnten (23), wurden ausgeschlossen, sodass insgesamt 59 Patienten nach Aufklärung schriftlich in die Studie einwilligten. Ein Patient unterbrach die Untersuchung frühzeitig, sodass die SWI-Sequenz nicht durchgeführt werden konnte. Insgesamt wurde somit bei 58 Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Eine weitere MRT-Untersuchung nach einem halben Jahr wurde von 18 Patienten abgelehnt. Die verbliebenen 40 Patienten bekamen eine zweite MRT-Untersuchung (Abb. 2).

3.2 Basisdaten

Die Auswertung der Daten erfolgte für zwei Gruppen. Zum einen wurden für alle 58 Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, die Prävalenz zerebraler Mikroblutungen in dieser Kohorte erhoben und deren Einflussfaktoren untersucht. Zum anderen wurden bei den 40 Patienten, die auch in eine zweite MRT-Untersuchung nach sechs Monaten einwilligten, der Einfluss einer Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern, der Verlauf der zerebrovaskulären Schädigung und die Folgen zerebraler Mikroblutungen beobachtet.

3.2.1 Risikofaktoren und Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls

Wesentliche Risikofaktoren, welche die Entstehung von zerebralen Mikroblutungen zu begünstigen scheinen, wurden für beide Gruppen untersucht. Das Durchschnittsalter lag in beiden Kohorten bei 58,8 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (63,8% bzw. 72,5%), hatte eine medikamentös behandelte Hypertonie (65,5% bzw. 67,5%) sowie eine Hyperlipoproteinämie (74,1% bzw. 75,0%). Adipositas (29,3% bzw. 22,5%) und Diabetes mellitus (12,1% bzw. 10,0%) waren dagegen in den Studienkollektiven seltener vertreten. Keiner der Patienten hatte eine absolute Arrhythmie. Insgesamt war die Anzahl an Risikofaktoren aller Patienten im Mittel 2,76. Der Mittelwert der 40 Patienten mit Follow-Up betrug 2,75. Die meisten Patienten waren mit einem NIHSS-Wert von null oder eins leicht von der Ischämie betroffen (48,3% bzw. 50,0%), nur wenige hatten einen Score von über fünf Punkten (18,9% bzw. 20,0%), der mit schwereren neurologischen Defiziten

einhergeht. Die Risikofaktoren zeigten keine Korrelation zum Schweregrad des Schlaganfalls. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten zerebrovaskulärer Risikofaktoren im Patientenkollektiv, Tabelle 9 über den Schweregrad des Schlaganfalls, definiert durch den NIHSS-Score in beiden Studienkollektiven.

kardiovaskuläre Risikofaktoren	alle Patienten (n=58)	Patienten mit zweiter Messung (n=40)
Alter – Jahre	58.83 ±14.97	58.88 ± 14.65
männlich – Anzahl (%)	37 (63.8)	29 (72.5)
Hypertonie – Anzahl (%)	38 (65.5)	27 (67.5)
Adipositas – Anzahl (%)	17 (29.3)	9 (22.5)
Diabetes mellitus Typ 2 – Anzahl (%)	7 (12.1)	4 (10.0)
Hyperlipoproteinämie – Anzahl (%)	43 (74.1)	30 (75.0)
absolute Arrhythmie – Anzahl (%)	0 (0)	0 (0)
Anzahl an Risikofaktoren (%)		
0	2 (3.4)	1 (2.5)
1	6 (10.3)	5 (12.5)
2	16 (27.6)	10 (25.0)
3	18 (31.0)	13 (32.5)
4	12 (20.7)	9 (22.5)
5	4 (6.9)	2 (5.0)
6	0 (0)	0 (0)

Tabelle 8 Übersicht über die absoluten und relativen Häufigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren in beiden Studienkollektiven. Alter in Mittelwert ± Standardabweichung.

NIH Stroke Scale	Schweregrad	alle Patienten (n=58)	Patienten mit zweiter Messung (n=40)
0	1	11 (19.0%)	8 (20.0%)
1	2	17 (29.3%)	12 (30.0%)
2-4	3	19 (32.8%)	12 (30.0%)
5-10	4	10 (17.2%)	7 (17.5%)
≥ 11	5	1 (1.7%)	1 (2.5%)

Tabelle 9 Absolute und relative Häufigkeiten der NIHSS-Werte (National Institute of Health Stroke Scale) beider Studienkollektive unterteilt in fünf Schweregrade.

3.2.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

In über 80% der Fälle lag in beiden Gruppen ein manifester Schlaganfall vor, eine TIA nur in 20%. Die häufigsten Ursachen für den Schlaganfall waren ein mikroangiopathisches (39,7% bzw. 37,5%) oder atherothrombotisches Geschehen (32,8% bzw. 35,0%). Eine kardioembolische (15,5% bzw. 17,5%) oder unklare Genese (8,6% bzw. 10,0%) war seltener und nur bei zwei Patienten fand sich eine andere bekannte Ursache (Tab.10). Als

andere bekannte Ursache wies ein Patient ein Antiphospholipidsyndrom auf, der andere eine Hyperhomocysteinämie und eine Faktor VIIIc-Elevation.

	alle Patienten (n=58)	Patienten mit zweiter Messung (n=40)
ischämischer Schlaganfall	47 (81.0%)	33 (82.5%)
TIA	11 (19.0%)	7 (17.5%)

Ätiologie	alle Patienten (n=58)	Patienten mit zweiter Messung (n=40)
atherothrombotisch	19 (32.8%)	14 (35.0%)
kardioembolisch	9 (15.5%)	7 (17.5%)
mikroangiopathisch	23 (39.7%)	15 (37.5%)
andere bekannte Ursache	2 (3.4%)	0 (0.0%)
unklare Ursache	5 (8.6%)	4 (10.0%)

Tabelle 10 Ätiologie der Schlaganfälle in absoluten und relativen Häufigkeiten. Andere bekannte Ursachen beinhalten das Antiphospholipidsyndrom und eine Hyperhomocysteinämie sowie eine Faktor VIIIc-Elevation. TIA ist transitorische ischämische Attacke.

Die Risikofaktoren spielten für die Genese des kardioembolischen Schlaganfalls in unserer Kohorte keine Rolle. Ganz im Gegenteil, denn Patienten deren zerebrovaskuläres Geschehen kardiogen war, hatten eher niedrigere NIHSS-Werte mit leichteren neurologischen Defiziten ($r=-.188$; $p=.109$). Das Nichterreichen des Signifikanzniveaus könnte man hierbei zurückführen auf die mit neun Patienten kleine Stichprobengröße der kardioembolischen Schlaganfälle.

Signifikante Korrelationen zu den Risikofaktoren zeigten sich bei einer mikroangiopathischen Ätiologie. Hierzu zählten das weibliche Geschlecht ($r=.269$; $p=0.040$), das ein relatives Risiko von 1,92 für eine mikroangiopathische Genese des Schlaganfalls hatte, sowie die Hypertonie ($r=.440$; $p=.001$) mit einem relativen Risiko von 5,53 und der Diabetes mellitus Typ 2 ($r=.457$; $p=.001$) und einem relativen Risiko von 3,19. Das Signifikanzniveau von $\alpha<0,05$ wurde bei Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie, deren relatives Risiko 2,33 betrug, nicht erreicht. Insgesamt hatten Patienten mit einem mikroangiopathischen Schlaganfall eine größere Anzahl an Risikofaktoren (Mittelwert von 3,17) als es bei den anderen Infarktetiologien der Fall war ($r=.259$; $p=.050$). Das relative Risiko für Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren für eine mikroangiopathische Genese des Schlaganfalls betrug 1,86.

Patienten mit einer atherothrombotischen Ätiologie waren häufiger männlich ($r=.220$; $p=.094$; $RR=2,13$), über 70 Jahre alt ($r=.227$; $p=.084$; $RR=1,91$) und hatten oft schwerere Schlaganfälle mit hohen NIHSS-Werten ($r=.360$; $p=.006$). Relevant war dies ab einem NIHSS-Wert von drei. Das relative Risiko für eine atherothrombotische Ursache bei drei Punkten auf der NIHSS betrug 2,47.

Andere bekannte Ursachen für den Infarkt korrelierten signifikant negativ sowohl mit der Anzahl an Risikofaktoren insgesamt ($r=-.273$; $p=.022$) als auch mit einzelnen Risikofaktoren. Dazu zählten die Hypertonie ($r=-.260$; $p=.047$) und die Hyperlipoproteinämie ($r=-.320$; $p=.015$), die bei keinem der Patienten in dieser Gruppe vorhanden waren. Auch wenn die Genese des Schlaganfalls unklar war, war erkennbar, dass diese Patienten insgesamt eine geringere Anzahl an Risikofaktoren ($r=-.270$; $p=.024$) aufwiesen und kaum eine Hypertonie bestand ($r=-.423$; $p=.001$). Außerdem hatten die Patienten nur leichte neurologische Defizite mit niedrigen NIHSS-Werten ($r=-.272$; $p=.039$).

	atherothrombotisch			mikroangiopathisch			kardioembolisch		
	relatives Risiko	r (Phi)	p	relatives Risiko	r (Phi)	p	relatives Risiko	r (Phi)	p
Alter \geq 70 Jahre	1.91	.227	.084	0.93	-.027	.836	0.75	-.051	.695
Geschlecht	2.13*	.220	.094	1.92**	.269	.040	0.71*	-.073	.576
Hypertonie	1.14	.043	.745	5.5	.440	.001	0.42	-.190	.148
Adipositas	0.86	-.046	.727	1.06	.020	.879	1.93	.142	.278
Diabetes mellitus Typ2	-	-.259	.049	3.19	.457	.001	-	-.159	.227
Hyperlipoproteinämie	1.86	.161	.221	2.33	.237	.071	0.44	-.320	.015
	relatives Risiko	r (Spearman)	p	relatives Risiko	r (Spearman)	p	relatives Risiko	r (Kendall Tau-b)	p
Anzahl Risikofaktoren	1.39***	.154	.248	1.86***	.259	.050	0.41***	-.273	.022
NIHSS	2.47****	.360	.006	0.97****	-.011	.938	0.28****	-.185	.163

Tabelle 11 Korrelationen und relative Risiken für relevante Risikofaktoren atherothrombotischer, mikroangiopathischer und kardioembolischer Schlaganfälle. * männlich, ** weiblich; *** RR für ≥ 3 Risikofaktoren; **** RR für NIHSS ≥ 3 . r ist der Korrelationskoeffizient. p ist der Signifikanzwert. NIHSS ist National Institutes of Health Stroke Scale.

3.2.3 Lokalisation des Infarktareals

Rechtshemisphärische ischämische Infarkte waren mit 50% etwas häufiger vertreten als Linkshemisphärische mit 39,7%. Drei Patienten hatten bihemisphärische Infarkte und bei dreien konnte die Hemisphäre nicht bestimmt werden, da sie eine TIA hatten, die sich im MRT nicht demarkierte. Mit 50% war das Medialstromgebiet am häufigsten betroffen, danach folgten mit 31% subkortikal gelegene Infarkte, die den Thalamus, das Kleinhirn und den Hirnstamm einschlossen. Das Posteriorstromgebiet war in 17,2% der Fälle betroffen, das Anteriorstromgebiet am seltensten mit nur 8,6% (Tab. 12). Sieben der 58 Patienten hatten Infarkte, die mehrere Stromgebiete betrafen. Darunter waren alle Patienten, die eine andere Ursache für den Schlaganfall hatten, sowie vier Patienten mit atherothrombotischer und einem mit mikroangiopathischer Infarktätologie.

Lokalisation	Anzahl (%)	Lokalisation	Anzahl (%)
keine (TIA)	3 (5.2)	Anteriorstromgebiet	3 (8.6)
linkshemisphärisch	23 (39.7)	Mediastromgebiet	29 (50.0)
rechtshemisphärisch	29 (50.0)	Posteriorstromgebiet	10 (17.2)
bihemisphärisch	3 (5.2)	subkortikal	18 (31.0)
		• Thalamus	5 (8.6)
		• Kleinhirn	8 (13.8)
		• Hirnstamm	5 (8.6)

Tabelle 12 Absolute und relative Häufigkeiten der Lokalisation ischämischer Infarkte. Unterteilt in Hemisphäre und arterielle Versorgung.

3.3 MRT-Bildgebung zur Darstellung von Mikroblutungen

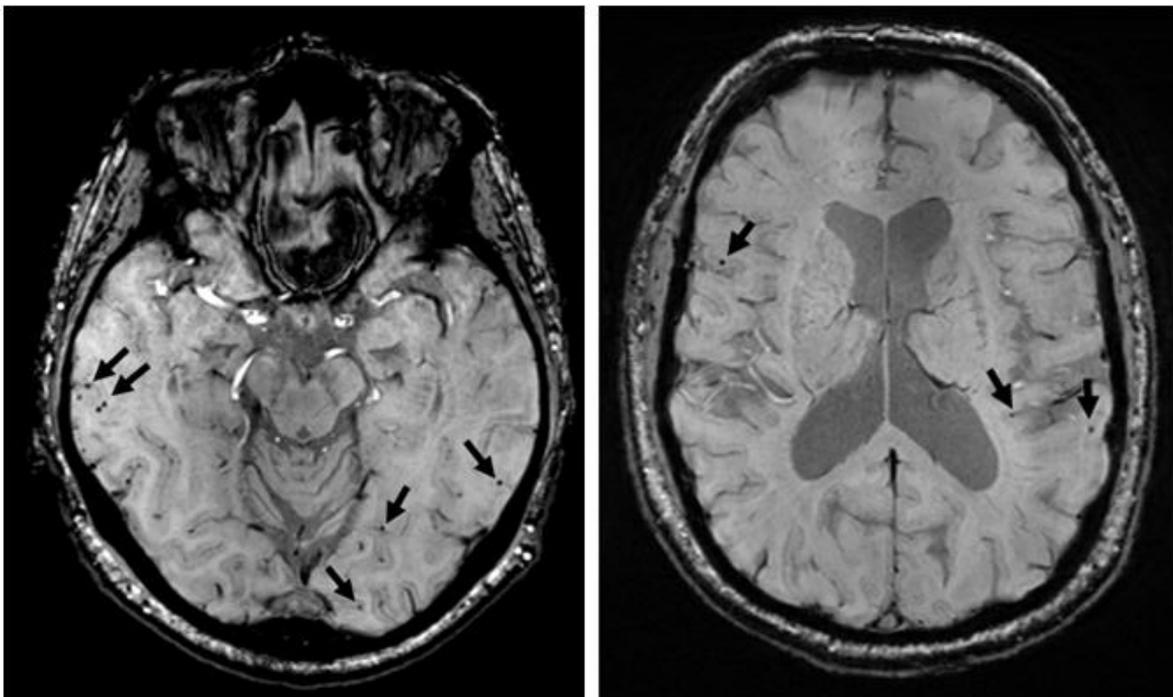


Abbildung 3 Zerebrale Mikroblutungen (schwarze Pfeile) in der SWI-Sequenz.

3.3.1 Auswertung des gesamten Studienkollektivs

In der ersten MRT-Untersuchung, die frühestens einen Tag spätestens sechs Tage nach stationärer Aufnahme erfolgte, wurden bei 24 der 58 Patienten zerebrale Mikroblutungen detektiert, dies entsprach einer relativen Häufigkeit von 41,4%. Die Einteilung zerebraler Mikroblutungen nach ihrer Anzahl in vier Schweregrade sollte Rückschlüsse auf eine zugrunde liegende zerebrale Gefäßerkrankung geben. Bei der Mehrzahl der Patienten waren Mikroblutungen abwesend und somit dem Schweregrad 1 zuzuordnen. Unter den Patienten mit Mikroblutungen hatten 14 Patienten (58,4%) ein bis zwei Mikroblutungen und damit Schweregrad 2 und neun Patienten (37,5%) den Schweregrad 3 mit drei bis

zehn Mikroblutungen. Nur ein Patient gehörte der letzten Gruppe an und war mit 33 Mikroblutungen schwer betroffen (Abb. 4). Die Gesamtzahl aller Mikroblutungen im Studienkollektiv betrug 99. Sieht man von dem einen Ausreißer mit 33 Mikroblutungen ab, hatten die Patienten mit Mikroblutungen im Mittel 2,9.

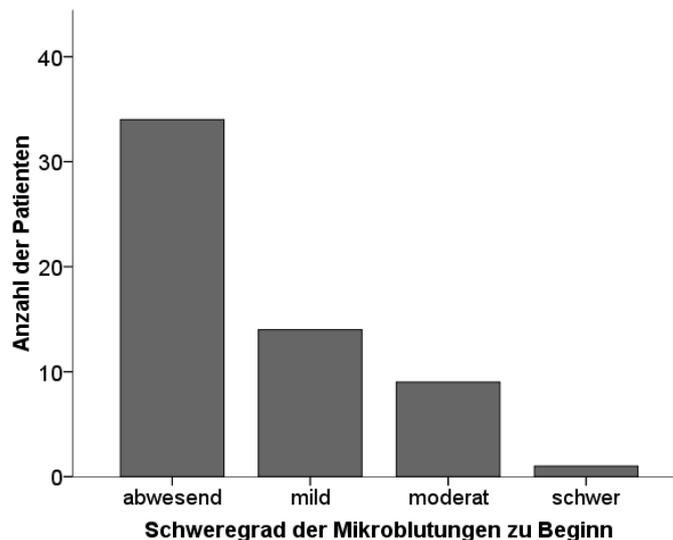


Abbildung 4 Einteilung der Anzahl zerebraler Mikroblutungen in vier Schweregrade: 1) abwesend, 2) mild (1-2 Mikroblutungen), 3) moderat (3-10 Mikroblutungen) und 4) schwer (≥ 10 Mikroblutungen) und deren Verteilung im Studienkollektiv.

Die von uns untersuchten Risikofaktoren Alter ab 70 Jahre, männliches Geschlecht, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und Adipositas hatten keinen Einfluss auf die Präsenz zerebraler Mikroblutungen kurz nach stattgehabtem zerebrovaskulären Ereignis ohne Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder oralen Antikoagulanzen. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten der Risikofaktoren eingeteilt nach der Ab- oder Anwesenheit von Mikroblutungen.

Risikofaktor	Mikroblutungen vorhanden	keine Mikroblutungen
Alter ≥ 70 Jahre	7 (43.8%)	9 (56.3%)
männlich	17 (45.9%)	20 (54.1%)
Hypertonus	16 (42.1%)	22 (57.9%)
Adipositas	7 (41.2%)	10 (58.8%)
Diabetes mellitus	3 (42.9%)	4 (57.1%)
Hyperlipoproteinämie	19 (44.2%)	24 (55.8%)

Tabelle 13 Absolute und relative Häufigkeiten zerebrovaskulärer Risikofaktoren bei vorhandenen und nicht vorhandenen Mikroblutungen.

Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit einem geringen Schweregrad des Schlaganfalls, sprich einem Punktwert von null bis zwei auf der NIH Stroke Scale, eher zerebrale Mikroblutungen aufwiesen, als solche, die mit einem größeren neurologischen Defizit schwerer betroffen waren ($r=-.224$; $p=.042$). In der logistischen Regressionsanalyse stellte sich ein NIHSS-Wert weniger drei Punkten als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten zerebraler Mikroblutungen heraus ($p=.048$) (Abb. 5). Ob die Patienten aber eine transitorische ischämische Attacke oder einen manifesten Schlaganfall hatten, spielte bei der Präsenz zerebraler Mikroblutungen keine Rolle.

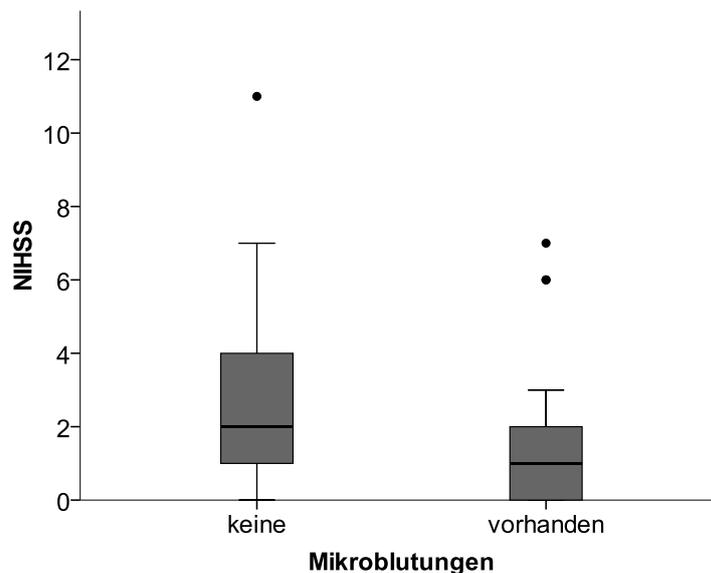


Abbildung 5 Präsenz zerebraler Mikroblutungen in der ersten MRT-Untersuchung und ihre Korrelation (nach Kendall-tau-b) zum NIHSS-Score (National Institutes of Health Stroke Scale).

Die Infarktätiologie gab keinen Rückschluss auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung zerebraler Mikroblutungen zu diesem Zeitpunkt. 43,5% aller Patienten mit mikroangiopathischem, 44,4% mit kardioembolischem, 31,6% mit atherothrombotischem Schlaganfall, sowie 40,0% aller Patienten mit Infarkt unklarer Ursache und alle mit anderer bekannter Ursache hatten Mikroblutungen in der ersten MRT-Untersuchung unmittelbar nach ihrem Schlaganfall (Tab. 14).

Ätiologie	Mikroblutungen vorhanden	keine Mikroblutungen
atherothrombotisch	6 (31.6%)	13 (68.4%)
kardioembolisch	4 (44.4%)	5 (55.6%)
mikroangiopathisch	10 (43.5%)	13 (56.5%)
andere bekannte Ursache	2 (100%)	0 (0%)
unbekannte Ursache	2 (40.0%)	3 (60.0%)

Tabelle 14 Absolute und relative Häufigkeiten der Ätiologie des Schlaganfalls im Zusammenhang mit dem Vorhandensein zerebraler Mikroblutungen.

3.3.2 Lokalisation der zerebralen Mikroblutungen

Bei den insgesamt 24 Patienten mit Mikroblutungen in der ersten MRT-Untersuchung war die Mehrzahl lobär gelegen (65%), 16% waren tief und 19% infratentoriell. Bei nur sechs Patienten (25%) waren mehrere Lokalisationen betroffen. Die Anzahl lobär gelegener Mikroblutungen reichte von eins bis 33 pro Patient. Im gesamten Studienkollektiv waren 94 lobäre Mikroblutungen vorhanden, was der Mehrzahl entsprach. Demgegenüber standen nur zwölf infratentorielle Mikroblutungen mit maximal vier pro Patient und fünf tiefe mit maximal dreien pro Patient.

Das Auftreten lobärer Mikroblutungen war mit zerebrovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Eine signifikante Rolle spielten dabei die Hypertonie ($r=.395$; $p=.053$) mit einem relativen Risiko von 6,0 für das Auftreten lobärer Mikroblutungen und die Anzahl der Risikofaktoren insgesamt ($r=.610$; $p=.002$). Alle Patienten mit mindestens drei Risikofaktoren wiesen lobäre Mikroblutungen auf. Patienten mit keinem oder nur einem Risikofaktor hatten keine lobären Mikroblutungen. Aber auch ein Alter ab 70 Jahren, eine Adipositas und eine Hyperlipoproteinämie zeigten eine Korrelation, die das Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ allerdings nicht erreichte. Demgegenüber hatten die Risikofaktoren und höhere NIHSS-Werte keinen Einfluss auf die Entstehung tief und infratentoriell gelegener Mikroblutungen. Auffällig war die negative Korrelation der Anzahl an Risikofaktoren zu tiefen Mikroblutungen ($r=-.383$; $p=.044$). Patienten ohne Hyperlipoproteinämie und Adipositas, die jünger als 70 Jahre waren, hatten vor allem tief gelegene Mikroblutungen.

Zwischen der Infarktetiologie und der Lokalisation zerebraler Mikroblutungen gab es keinen Zusammenhang. Die zwei Patienten, die eine andere Ursache für ihren Schlaganfall hatten (Antiphospholipidsyndrom, Faktor VIIIc-Elevation), hatten beide tief gelegene Mikroblutungen ($r=.588$; $p=.004$), wodurch sich in dieser kleinen Gruppe auch eine negative Korrelation zu lobären Mikroblutungen ergab ($r=-.674$; $p=.001$).

3.3.3 Follow-Up nach einem halben Jahr

18 Patienten (31%) lehnten eine zweite MRT-Untersuchung ab, die restlichen 40 Patienten (69%) stimmten einer erneuten Messung im gleichen MRT-Gerät zu. Bei einem Patienten war die zweite MRT-Bildgebung verwackelt, wodurch man nur in Kenntnis der ersteren Bilder, die zwei Mikroblutungen auch in den Bildern der zweiten MRT-Untersuchung erkennen konnte. Insgesamt waren nach einem halben Jahr unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bei 23 Patienten (57,5%) zerebrale Mikroblutungen vorhanden. Die meisten Patienten hatten dabei ein bis drei Mikroblutungen (78,2%). Insgesamt fanden sich 80 Mikroblutungen im gesamten

Studienkollektiv. Die Patienten mit Mikroblutungen hatten im Mittel 3,5. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der vier Schweregrade zerebraler Mikroblutungen.

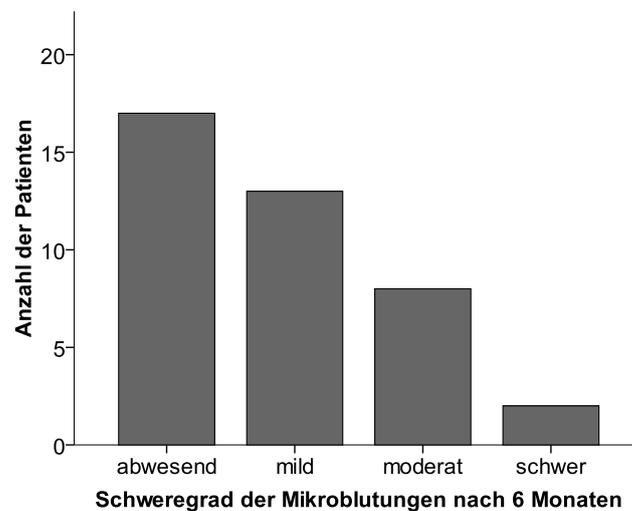


Abbildung 6 Absolute Häufigkeiten der vier Schweregrade zerebraler Mikroblutungen nach einem halben Jahr.

Nach einem halben Jahr Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zeigte sich ein schwacher, allerdings nicht signifikanter Zusammenhang zwischen einer Hypertonie und dem Auftreten von Mikroblutungen ($r=.217$; $p=.169$). Patienten, die keine Hypertonie hatten, entwickelten in der Zeit auch weniger zerebrale Mikroblutungen. Patienten mit Hypertonie hatten dann ein relatives Risiko von 1,53 für deren Entstehung. Eine Hypertonie wirkte sich außerdem auf die Anzahl der Mikroblutungen aus ($r=.254$; $p=.113$). Mit einer Ausnahme hatten alle Patienten mit mehr als zwei Mikroblutungen auch einen Bluthochdruck. Weiterhin zeigte sich eine schwache Korrelation mit dem männlichen Geschlecht ($r=.263$; $p=.096$). Männer hatten dann ein relatives Risiko von 1,80 für das Auftreten von Mikroblutungen. Signifikant mit Mikroblutungen assoziiert war eine Hyperlipoproteinämie in der Follow-Up-Untersuchung ($r=.438$; $p=.006$). Das relative Risiko damit Mikroblutungen zu bekommen, betrug 3,50. Auch auf die Anzahl der Mikroblutungen hatte die Hyperlipoproteinämie einen Einfluss ($r=.325$; $p=.041$). Ab einem Alter von 70 Jahren hatten die Patienten ein relatives Risiko von 1,41 in der Nachuntersuchung Mikroblutungen zu entwickeln, auch hier war nur eine schwache Korrelation zu erkennen ($r=.267$; $p=.096$). Adipositas und Diabetes mellitus waren auch in der zweiten MRT-Messung nicht von Bedeutung bei der Entstehung von Mikroblutungen. Insgesamt war die Anzahl der Risikofaktoren signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Mikroblutungen nach einem halben Jahr ($r=.512$; $p=.063$), ab drei Risikofaktoren betrug das relative Risiko 1,89. Je mehr Risikofaktoren ein Patient aufwies, desto mehr Mikroblutungen hatte er in der Follow-Up-Untersuchung ($r=.361$; $p=.022$). In der

logistischen Regressionsanalyse zeigten sich allerdings nur die Hyperlipoproteinämie ($p=.005$) und die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient ($p=.009$) als unabhängige Prädiktoren. Im Gegensatz zu der MRT-Untersuchung zu Beginn zeigte sich nun ein leichter, allerdings nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Präsenz zerebraler Mikroblutungen nach einem halben Jahr und einem manifesten Schlaganfall ($r=.270$; $p=.088$), das relative Risiko dabei betrug 2,23. Die Anzahl der Mikroblutungen hingegen korrelierte signifikant mit einem manifesten Schlaganfall ($r=.331$; $p=.037$).

Nur Patienten mit atherothrombotischem Schlaganfall waren nach sechs Monaten Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern mit einem relativen Risiko von 2,03 mehr gefährdet, Mikroblutungen zu entwickeln ($r=.419$; $p=.008$). In dieser Patientengruppe war die Anzahl der Mikroblutungen signifikant größer als bei den anderen Infarktetiologien ($r=.423$; $p=.007$), was sich auch in der logistischen Regressionsanalyse bestätigte ($p=.007$). Schlaganfälle kardioembolischer Genese zeigten demgegenüber eine negative Korrelation zum Auftreten von Mikroblutungen ($r=-.270$; $p=.088$) beziehungsweise zu deren Anzahl nach einem halben Jahr ($r=-.299$; $p=.039$), sodass kein Patient mit kardioembolischem Schlaganfall im Verlauf Mikroblutungen bekam. Auch Patienten mit Schlaganfall anderer bekannter oder unklarer Ursache hatten in der zweiten MRT-Untersuchung nicht mehr Mikroblutungen als in der ersten. Im Folgenden ist das Vorkommen von Mikroblutungen bei den jeweiligen Subtypen der Infarktetiologie dargestellt (Abb. 7).

	Mikroblutungen vorhanden			Anzahl Mikroblutungen	
	r (Phi)	p	relatives Risiko	r (Spearman)	p
Alter	.267	.096	1.41	.267	.096
männlich	.263	.096	1.80	.257	.110
Hypertonie	.217	.169	1.53	.254	.113
Adipositas	-.021	.893	0.96	-.087	.594
Diabetes mellitus	-.051	.749	0.86	-.034	.895
Hyperlipoproteinämie	.438	.006	3.50	.325	.041
manifester Schlaganfall	.270	.088	2.23	.331	.037
atherothrombotisch	.419	.008	2.03	.423	.007
kardioembolisch	-.270	.088	0.45	-.299	.039
	r (Spearman)	p	relatives Risiko	r (Spearman)	p
Anzahl Risikofaktoren	.512	.063	1.89*	.361	.022

Tabelle 15 Korrelationen und relative Risiken der Risikofaktoren und Infarktetiologien für das Vorhandensein von Mikroblutungen nach 6 Monaten und deren Anzahl. *relatives Risiko für ≥ 3 Risikofaktoren. r ist Korrelationskoeffizient. p ist Signifikanzwert.

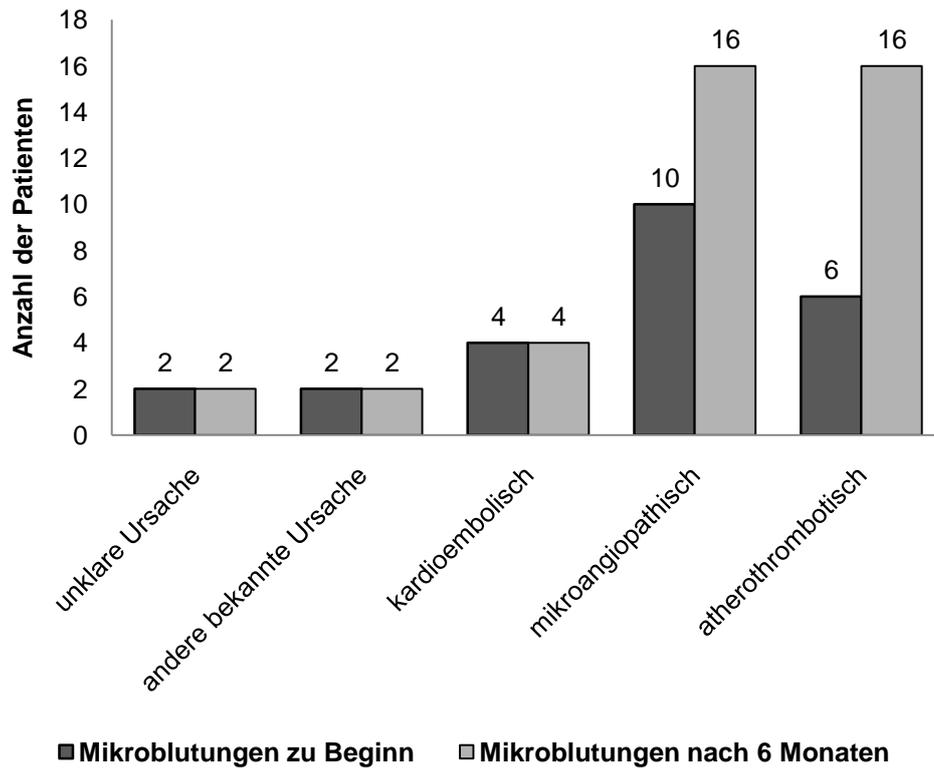


Abbildung 7 Absolute Häufigkeiten der Patienten mit Mikroblutungen in der ersten und zweiten MRT-Untersuchung für die Subtypen der Infarktetiologie.

3.3.4 Veränderungen bezüglich der Mikroblutungen im Follow-Up

17 Patienten (42,5%) hatten weder bei der ersten noch bei der zweiten MRT-Untersuchung Mikroblutungen. Die Zahl von 14 Patienten, die zu Beginn Mikroblutungen aufwiesen, stieg nach einem halben Jahr auf 23 Patienten, sodass insgesamt 9 Patienten (34,6%), die vorher keine Mikroblutungen hatten, in dieser Zeit unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern Mikroblutungen entwickelten (Abb. 8). Somit veränderte sich die Prävalenz von 35% ohne antithrombotische Therapie zu 57,5% unter antithrombotischer Therapie. Bei der Mehrzahl der Patienten, die zu Beginn keine Mikroblutungen auswiesen (65,4%), entstanden somit auch im Verlauf keine weiteren beziehungsweise neuen Mikroblutungen. Keine Mikroblutung verschwand mit der Zeit, war sie bei der ersten Untersuchung vorhanden, dann auch bei der zweiten Messung. Das Verhältnis der Patienten ohne Mikroblutungen zu Patienten mit Mikroblutungen änderte sich von 65% : 35% in der ersten Untersuchung zu 42,5% : 57,5% nach einem halben Jahr.

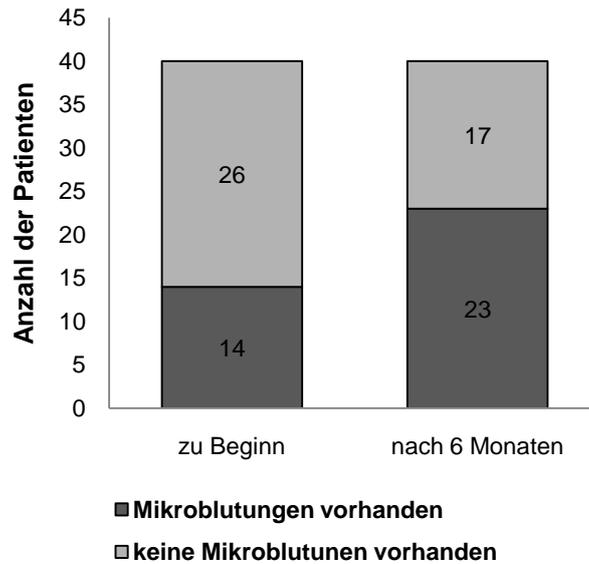


Abbildung 8

Patienten mit zerebralen Mikroblutungen in der ersten und in der zweiten MRT-Untersuchung.

Anzahl der

Die Auswirkungen von Mikroblutungen zu Beginn auf die Entstehung weiterer Mikroblutungen unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern waren signifikant ($r=.631$; $p<.001$) mit einem relativen Risiko von 2,89. Auch die Anzahl der Mikroblutungen nach einem halben Jahr wurde stark durch die Präsenz von Mikroblutungen zu Beginn beeinflusst ($r=.630$; $p<.001$), wie in Abbildung 9 dargestellt.

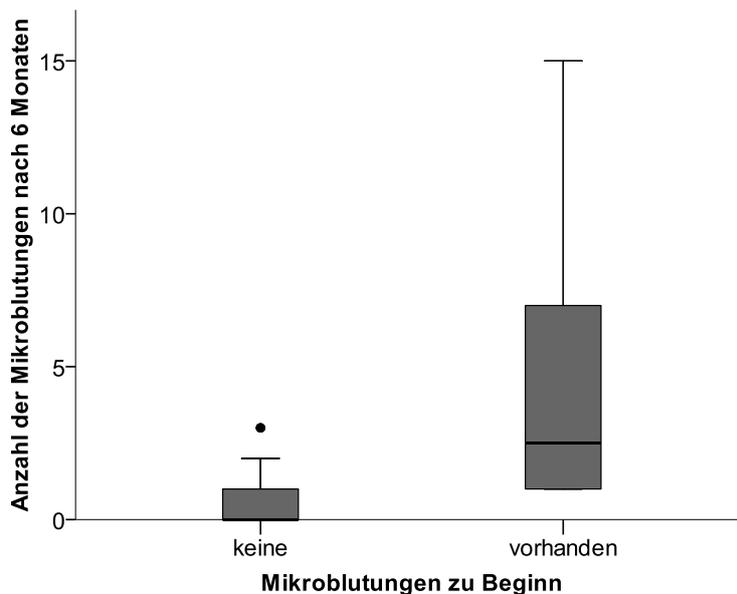


Abbildung 9

Anzahl der Mikroblutungen nach einem halben Jahr Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in Abhängigkeit von der Präsenz zerebraler Mikroblutungen zu Beginn.

Die Anzahl der Mikroblutungen nach einem halben Jahr war signifikant mit der Anzahl zu Beginn assoziiert ($r=0.699$; $p<0.001$), dargestellt in Abbildung 10. Ab vier Mikroblutungen zu Beginn war ein stetiger Anstieg zerebraler Mikroblutungen im Verlauf zu beobachten, sodass der Cut-off-Wert von vier Mikroblutungen zu Beginn entscheidend für die Zunahme der Mikroblutungen innerhalb eines halben Jahres war, was sich auch in der logistischen Regressionsanalyse bestätigte ($p<0.001$).

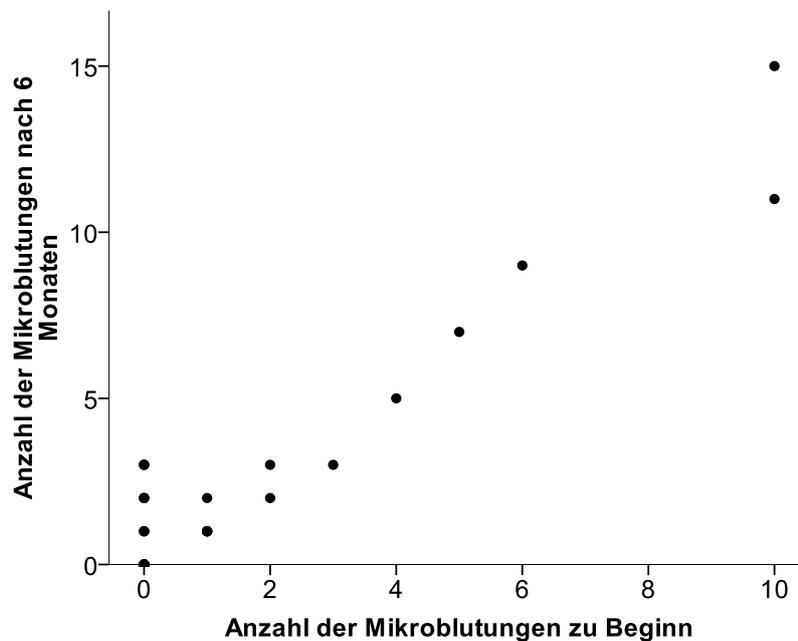


Abbildung 10 Zusammenhang zwischen der Anzahl zerebraler Mikroblutungen zu Beginn und nach sechs Monaten.

3.3.5 Detektion neuer zerebraler Mikroblutungen

Neue Mikroblutungen entstanden nach einem halben Jahr Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bei 16 Patienten (40%). Dabei war die Gruppe der Patienten, die bereits von Anfang an Mikroblutungen hatte, mehr gefährdet neue zu entwickeln, als Patienten, die anfangs noch keine Mikroblutungen hatten. Das zeigte sich durch 50% Zunahme der Mikroblutungen bei ersteren und 34,6% Zunahme bei zuletzt genannten (Abb. 11). Das relative Risiko für Patienten, die noch vor Therapiebeginn mit 100mg ASS (bzw. 75mg Plavix) Mikroblutungen aufwiesen, unter medikamentöser Therapie nach sechs Monaten neue Mikroblutungen zu entwickeln, betrug 1,44.

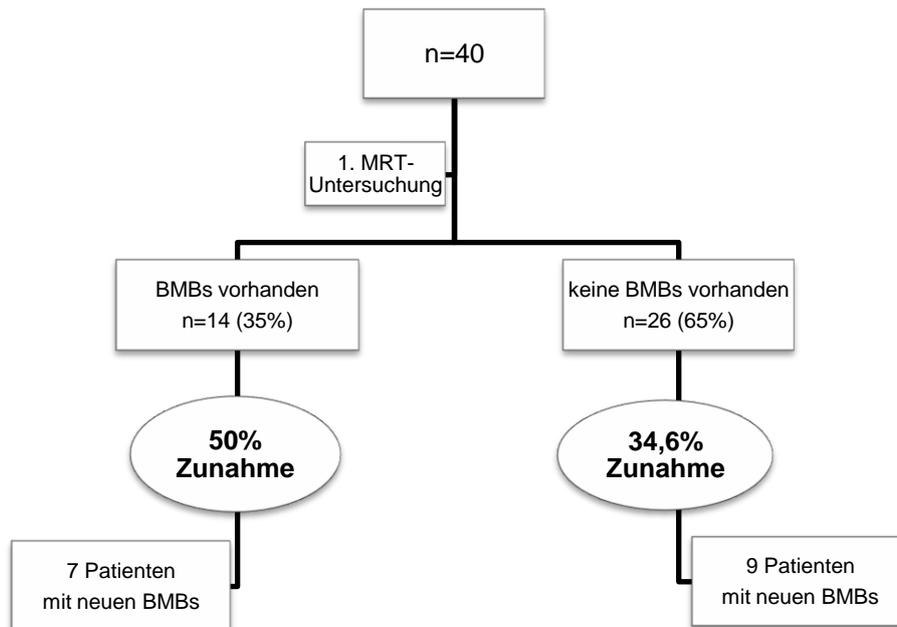


Abbildung 11 Übersicht über die Entstehung von zerebralen Mikroblutungen (BMBs) innerhalb eines halben Jahres. Aufgeteilt wird das Studienkollektiv in Patienten mit und ohne Mikroblutungen bei der ersten MRT-Untersuchung. Betrachtet werden beide Gruppen dann hinsichtlich der Entstehung neuer Mikroblutungen im Verlauf und deren prozentuale Zunahme an Mikroblutungen insgesamt.

Die maximale Anzahl neuer Mikroblutungen betrug fünf. Das betraf allerdings nur einen Patienten, der schon zu Beginn zehn Mikroblutungen hatte. Im Mittel sind zwei neue Mikroblutungen entstanden. Sieben Patienten (17,5%) hatten eine neue, und je vier Patienten (je 10%) zwei beziehungsweise drei neue Mikroblutungen. Auf das gesamte Studienkollektiv bezogen hatte die Präsenz zerebraler Mikroblutungen vor Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer keinen Einfluss auf das Entstehen neuer Mikroblutungen innerhalb von sechs Monaten. Von den zwei Patienten, die im Laufe der Zeit aufgrund eines Antiphospholipidsyndroms beziehungsweise Implantation eines Herzschrittmachers marcumarisiert wurden und somit einem tendenziell größeren Blutungsrisiko ausgesetzt waren, hatte einer bei der zweiten MRT-Untersuchung keine neuen Mikroblutungen und der andere nahm nicht daran teil. Waren zu Beginn bereits Mikroblutungen vorhanden, korrelierte deren Anzahl signifikant mit der Entstehung neuer Mikroblutungen ($r=.684$; $p=.007$), dargestellt in Abbildung 12. Auch die Anzahl der neu entstanden Mikroblutungen war signifikant hoch mit der Anzahl der Mikroblutungen im ersten MRT assoziiert, wenn dort bereits Mikroblutungen vorhanden waren ($r=.760$; $p=.002$). Zu beobachten war, dass bei einem Cut-off-Wert von vier Mikroblutungen zu Beginn, das Risiko weitere Mikroblutungen zu bekommen, deutlich stieg (Abb. 13). Bei allen Patienten, die zu Beginn wenigstens vier Mikroblutungen hatten, entstanden im Verlauf neue. Bei vier Mikroblutungen zu Beginn betrug das relative Risiko neue

Mikroblutungen zu entwickeln 3,18. Aber auch hier zeigte sich auf das gesamte Studienkollektiv bezogen nur ein schwacher, nicht signifikanter Zusammenhang ($r=.223$; $p=.166$). So war zwar für die Subgruppe der Patienten, die ohnehin schon ein Risiko für die Entstehung zerebraler Mikroblutungen zu haben schienen, die Wahrscheinlichkeit hoch, noch mehr zu bekommen. Dieses Risiko konnte man aber nicht auf das gesamte Studienkollektiv übertragen.

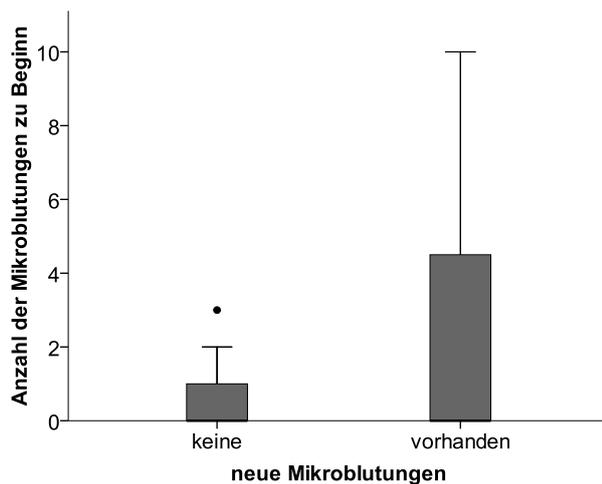


Abbildung 12 Abhängigkeit der Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen von der Anzahl der Mikroblutungen zu Beginn.

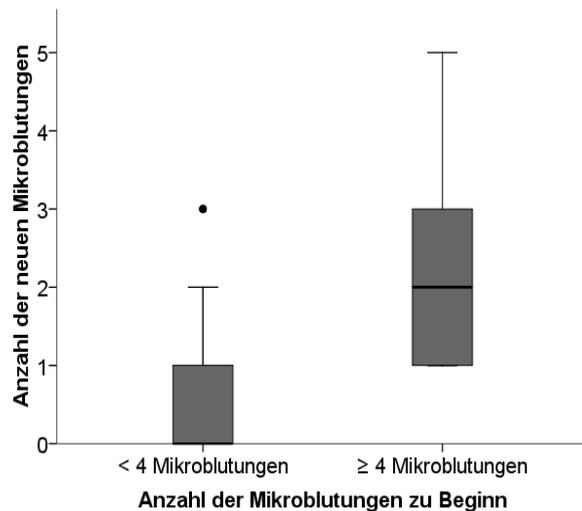


Abbildung 13 Entstehung neuer Mikroblutungen in Abhängigkeit von der Anzahl der Mikroblutungen zu Beginn. Ein deutlicher Anstieg neuer Mikroblutungen war ab vier Mikroblutungen in der ersten MRT-Untersuchung zu erkennen (Cut-off-Wert).

Im Gegensatz zu der Entstehung zerebraler Mikroblutungen in unserer ersten MRT-Untersuchung zeigten sich nun Korrelationen kardiovaskulärer Risikofaktoren zu der Entwicklung neuer Mikroblutungen. Männer ($r=.274$; $p=.083$; $RR=2,66$), Patienten mit Hyperlipoproteinämie ($r=.236$; $p=.136$; $RR=2,33$) und Patienten ab 70 Jahren ($r=.297$; $p=.060$; $RR=2,05$) waren eher gefährdet, neue Mikroblutungen zu bekommen. Jeder dieser Risikofaktoren für sich hatte ein zwei- bis zweieinhalbfach erhöhtes Risiko für die Entstehung neuer Mikroblutungen (Abb. 14). Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus nahmen weiterhin keinen Einfluss. Insgesamt konnte man feststellen, dass die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient, insbesondere ab drei Risikofaktoren ($RR=2,00$), mit der Entstehung neuer Mikroblutungen einherging ($r=.294$; $p=.065$). Desweiteren waren die Patienten gefährdet, die zu Beginn ein schwereres neurologisches Defizit hatten und somit höhere NIHSS-Werte erreichten ($r=.361$; $p=.022$). Nach der logistischen Regressionsanalyse waren das Alter ($p=.046$), die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient ($p=.041$) und der NIHSS-Wert ($p=.013$) unabhängige Prädiktoren für die Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen. Weiterhin war das Risiko für die Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen nach manifestem Schlaganfall mit einem relativen Risiko von 3,18, erhöht.

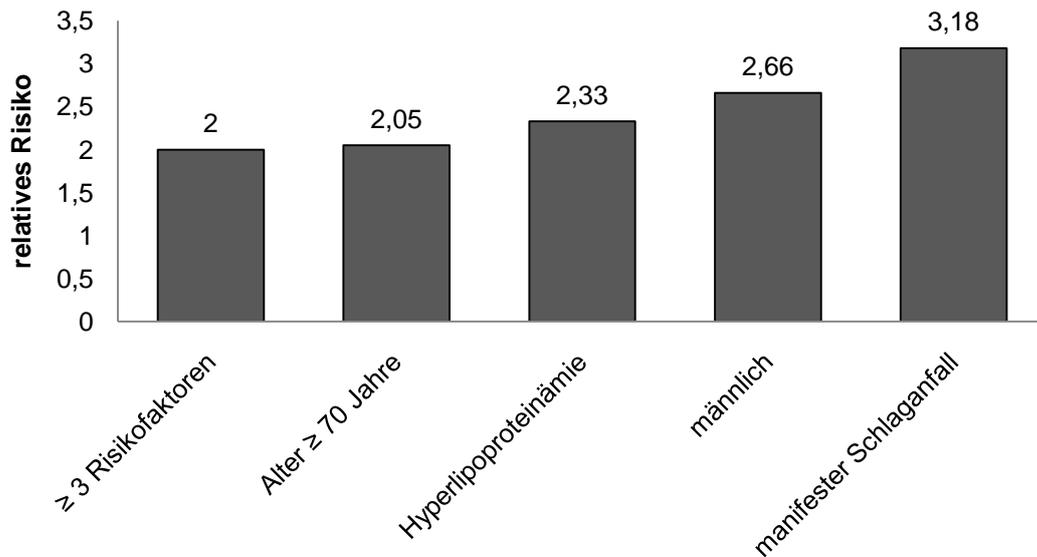


Abbildung 14 Relative Risiken relevanter Risikofaktoren für die Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen während eines Zeitraums von einem halben Jahr unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern.

Auf die Menge der neu entstandenen Mikroblutungen haben insbesondere die Anzahl an Risikofaktoren pro Patient ($r=.364$; $p=.021$) (Abb. 15), das männliche Geschlecht ($r=.314$; $p=.049$) und ein Alter ab 70 Jahren ($r=.366$; $p=.020$) einen signifikanten Einfluss. Auch bei der Hypertonie war ein leichter, allerdings nicht das Signifikanzniveau erreichender Zusammenhang zu erkennen ($r=.229$; $p=.155$). Patienten, die bei stationärer Aufnahme einen hohen NIHSS-Wert erreichten und somit schwerer betroffen waren, waren auch gefährdet, eine größere Anzahl an neuen Mikroblutungen innerhalb eines halben Jahres zu entwickeln ($r=.371$; $p=.018$).

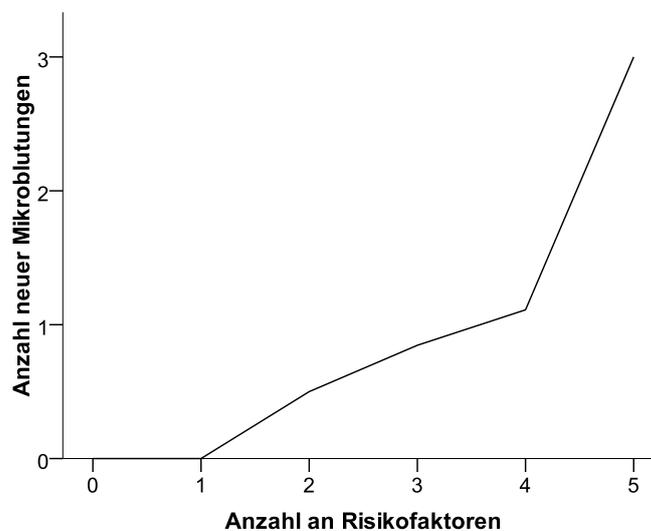


Abbildung 15 Abhängigkeit der Anzahl von neu entstandenen Mikroblutungen nach einem halben Jahr (Mittelwert) von der Menge an Risikofaktoren pro Patient.

Neue Mikroblutungen entstanden innerhalb von sechs Monaten unter antithrombotischer Therapie nur bei Patienten, die ursprünglich einen mikroangiopathischen (6) oder atherothrombotischen (10) Schlaganfall hatten. Signifikant war diese Korrelation allerdings nur bei atherothrombotischer Ätiologie ($r=.471$; $p=.003$), sodass diese Patienten ein relatives Risiko von 3,10 für die Entwicklung neuer Mikroblutungen hatten. Auch die Anzahl zerebraler Mikroblutungen war in dieser Gruppe deutlich höher ($r=.515$; $p=.001$). Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall bekamen in der Nachuntersuchungszeit keine neuen Mikroblutungen ($r=-.376$; $p=.017$). Neue Mikroblutungen waren hauptsächlich lobär lokalisiert (13), nur drei neue befanden sich tief und drei infratentoriell. Tabelle 16 gibt einen Überblick über relevante Einflussfaktoren für die Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen.

Risikofaktor	neue BMBs			Anzahl neuer BMBs	
	r (Phi)	p	relatives Risiko	r (Spearman)	p
männlich	.274	.083	2.66	.314	.049
Hypertonie	.171	.279	1.62	.229	.155
HLP	.236	.136	2.33	.170	.294
Alter \geq 70 Jahre	.297	.060	2.05	.366	.020
atherothrombotisch	.471	.003	3.10	.515	.001
kardioembolisch	-.376	.017	-	-.340*	.024
	r (Spearman)	p		r (Spearman)	p
Anzahl an Risikofaktoren	.294	.065		.364	.021
NIHSS	.362	.022		.371	.018

Tabelle 16 Relevante Korrelationen der Risikofaktoren, Schlaganfallätiologien und NIHSS-Werte (National Institutes of Health Stroke Scale) zu der Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen (BMBs) und deren Anzahl. HLP ist Hyperlipoproteinämie. r ist Korrelationskoeffizient. p ist Signifikanzwert.
* Korrelationskoeffizient nach Kendall-tau-b.

3.3.6 Besondere Ereignisse

Bei fünf der Patienten wurde im Rahmen des ischämischen Geschehens eine intravenöse Lysetherapie mit Actilyse durchgeführt. Zwei dieser Patienten hatten bereits in der ersten MRT-Untersuchung nach Lyse zerebrale Mikroblutungen, nur einer von ihnen entwickelte auch im Laufe des nächsten halben Jahres weitere Mikroblutungen. Zwei Patienten wiesen zwar zu Beginn keine Mikroblutungen auf, allerdings entstanden unter antithrombotischer Therapie neue Mikroblutungen. Nur einer von fünf Patienten hatte weder in der ersten noch in der zweiten MRT-Untersuchung zerebrale Mikroblutungen. Intrazerebrale Blutungen größer als fünf Millimeter wurden nur bei zwei Patienten gefunden. Diese befanden sich allerdings im Infarktgebiet und wurden daher als hämorrhagische Transformationen angesehen. Beide Patienten wurden nicht lysiert.

Darunter war eine Patientin, die in der ersten MRT-Untersuchung zwei weitere Mikroblutungen außerhalb des Infarktgebietes hatte und deren Ursache für den Schlaganfall ein Antiphospholipidsyndrom war. Da sie an einer zweiten MRT-Messung nicht teilnahm, konnte ein eventuell erhöhtes Blutungsrisiko und eine Zunahme zerebraler Mikroblutungen nicht erhoben werden. Der zweite Patient hatte einen atherothrombotischen Schlaganfall und wies zu Beginn keine Mikroblutungen auf. Allerdings entwickelte er nach einem halben Jahr Therapie mit 100mg ASS drei neue Mikroblutungen. Für diesen Patienten könnte also von vornherein ein erhöhtes Blutungsrisiko bestanden haben.

Nur ein Patient hatte nach einem Jahr ein Reinfarkt im Sinne einer TIA. Dieser hatte sowohl in der ersten als auch in der zweiten MRT-Untersuchung je eine Mikroblutung und bei seinem ersten ischämischen Infarkt eine Lysetherapie erhalten. Bei einer Nachbeobachtungszeit bis zum 31.06.2012 traten keine weiteren ischämischen oder hämorrhagischen Ereignisse im Studienkollektiv auf.

4. Diskussion

4.1 Einflussfaktoren für die Entstehung zerebraler Mikroblutungen

Als neuer Marker für eine zugrunde liegende Gefäßerkrankung sind zerebrale Mikroblutungen in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Kliniker geraten.¹⁴ Ihr Auftreten hängt eng mit der zerebrovaskulären Reaktivität zusammen.¹¹ Sie sollen helfen, den Schweregrad und die Prognose zerebraler Erkrankungen einzustufen. Noch nicht genau geklärt sind Faktoren, die Einfluss auf deren Entstehung haben und eine progrediente zerebrovaskuläre Schädigung begünstigen. Parameter, die die Entstehung von Mikroblutungen beeinflussen, wurden in dieser Studie eruiert, um über die bestmögliche Behandlung der Patienten mit zerebralen Mikroblutungen zu diskutieren.

Größe

Die Größe zerebraler Mikroblutungen variiert in Studien von fünf bis maximal zehn Millimeter.^{14,46} Eine Metaanalyse zeigte, dass die Definition der Größe keinen Einfluss auf die Prävalenz von Mikroblutungen in der jeweiligen Kohorte hatte.¹² Mikroblutungen in unserer Studie hatten eine maximale Größe von fünf Millimetern. Größere Blutungen waren bei zwei Patienten im Infarktareal zu finden. Diese wurden als hämorrhagische Transformationen des ischämischen Infarktgebietes angesehen.¹⁴ Blutungen größer fünf Millimeter entsprechen Makroblutungen mit einer anderen Pathophysiologie.¹³ Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten neurologischer Defizite ist bei Makroblutungen größer als bei einzelnen zerebralen Mikroblutungen, welche klinisch stumm sind und keine Symptomatik verursachen.

Ausmaß der zerebrovaskulären Schädigung

In unserem Patientenkollektiv mit einem niedrigen Durchschnittsalter von 59 Jahren und einem im Vergleich zu anderen Studien geringem vaskulärem Risikoprofil, waren die Ausprägungen einer zerebrovaskulären Schädigung leicht. So hatte die Mehrzahl der Patienten nur ein bis zwei Mikroblutungen. Zurückzuführen ist dies auf das Ausschließen von Patienten mit ischämischen Infarkt in der Vorgeschichte und mit antithrombotischer beziehungsweise antikoagulatorischer Medikation. Da Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oft bereits mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen behandelt werden, ergab sich insgesamt eine relativ geringe Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen im Studienkollektiv und begründet ebenfalls die relativ niedrige Anzahl an Mikroblutungen. Ähnlich sind die Ergebnisse in anderen Studien mit gesunden älteren Patienten, welche mehrheitlich ein bis zwei Mikroblutungen hatten,¹⁵ wohingegen bei Studien, in denen die Rate erneuter Schlaganfälle unter dem

Patientenkollektiv größer war, auch die durchschnittliche Anzahl an Mikroblutungen stieg.⁶³

Prävalenz

Die Prävalenz zerebraler Mikroblutungen betrug in unserem Patientenkollektiv 41,4%. In einer großen Metaanalyse, in die Studien einbezogen waren, die 1 und 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen und die T2*-gewichtete Sequenz zur Detektion zerebraler Mikroblutungen verwendet haben, betrug die Prävalenz bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall 33,5%.¹² Dabei wurden bereits Unterschiede in der Prävalenz bei ähnlichen Studienkollektiven zwischen 1 und 1,5 Tesla-Geräten festgestellt. Somit ist die höhere Prävalenz in unserer Studie zum einen auf die mit 3 Tesla höhere Feldstärke des MRT-Gerätes und zum anderen auf die verwendete SWI-Sequenz zurückzuführen, welche sensitiver für Blutungen ist, als die T2*-gewichtete Sequenz.^{4,14} Um die klinische Relevanz von zerebralen Mikroblutungen besser einstufen zu können, sollte zu deren Detektion auf die SWI-Sequenz zurückgegriffen werden. Diese verlangt einen zeitlichen Mehraufwand von etwa acht Minuten und könnte in das Routineprogramm bei zerebralen MRT-Untersuchungen integriert werden.

TIA oder manifester Schlaganfall

Werring et al. zeigten, dass Patienten mit TIA eine signifikant niedrigere Prävalenz zerebraler Mikroblutungen haben im Vergleich zu Patienten mit manifestem ischämischem Schlaganfall.⁷¹ Keine Berücksichtigung fand hierbei allerdings, ob es sich bei den manifesten Schlaganfällen um primäre oder erneute ischämische Ereignisse handelte. Dass in unserer Studie kein Unterschied zwischen Patienten mit TIA und manifestem Schlaganfall bestand, kann auf das Einschlusskriterium „erster ischämischer Infarkt“ zurückgeführt werden. Man kann davon ausgehen, dass die zerebrovaskuläre Schädigung bei einem erneuten Schlaganfall weiter fortgeschritten ist als bei erstem Ereignis und somit auch die Prävalenz von Mikroblutungen höher ist. Da Mikroblutungen ein Zeichen für eine progressive zerebrovaskuläre Erkrankung sind,¹⁴ zeigen sie auch das Risiko für ein weiteres zerebrovaskuläres Ereignis in Form eines hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfalls an.^{12,22} Im klinischen Alltag könnten sie daher zusammen mit dem neurologischen Defizit und zerebrovaskulären Risikofaktoren als Parameter herangezogen werden, um Prognose und bestmögliche Therapie für Patienten mit ischämischem Schlaganfall abzuwägen.

In bisherigen Studien wurde eine antithrombotische beziehungsweise antikoagulatorische Medikation oft unbeachtet gelassen, weshalb deren Einfluss auf die Prävalenz nicht erfasst werden konnte. Gregoire et al. haben Patienten mit intrazerebraler Blutung

bezüglich der Einnahme antithrombotischer Medikamente miteinander verglichen. Unter medikamentöser Therapie hatten die Patienten in 81% und ohne Therapie in nur 45% aller Fälle zerebrale Mikroblutungen.²⁹ Dabei wurde die Dauer der medikamentösen Behandlung nicht berücksichtigt. In unserer Studie stieg die Prävalenz von Mikroblutungen bereits innerhalb eines halben Jahres unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern von 41,4% auf 57,5%. In diesem Zeitraum blieben die Risikofaktoren weitestgehend unverändert beziehungsweise nahmen aufgrund einer stationär überwachten Einstellung von Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipoproteinämie ab. Der Anstieg der Prävalenz innerhalb des Untersuchungszeitraums ist daher auf die antithrombotische Therapie zurückzuführen. Zu überprüfen ist in diesem Zusammenhang, ob der Nutzen einer sekundärprophylaktischen Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer überwiegt. Eventuell ergibt sich für ein bestimmtes Patientenkollektiv ein größerer Schaden durch die Medikation.

Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Zerebrovaskuläre Risikofaktoren hatten in unserem Studienkollektiv keinen Einfluss auf die Präsenz zerebraler Mikroblutungen unmittelbar nach dem ischämischen Ereignis. Keine Berücksichtigung fand allerdings die Expositionszeit der einzelnen Risikofaktoren bei den Patienten. Auch die medikamentöse Einstellung und Kontrolle der Risikofaktoren wurden nicht evaluiert. Während des stationären Aufenthaltes auf der Stroke-Unit wurde das Risikoprofil durch medikamentöse Einstellung des Blutdruckes, Blutzuckers und auch einer Hyperlipoproteinämie reduziert. Bei einigen Patienten manifestierten sich zudem erst bei Aufnahme erhöhte Blutdruck- und Blutfettwerte. Eine große Metaanalyse von Cordonnier et al. zeigte, dass bei gesunden Personen eine Hypertonie und ein Diabetes mellitus mit zerebralen Mikroblutungen assoziiert waren. Einige Studien gaben auch Hinweise auf eine Korrelation zum Alter.¹² In Kohorten mit zerebrovaskulären Erkrankungen spielte vor allem die Hypertonie eine Rolle, während Diabetes mellitus, Geschlecht und ischämische Herzerkrankungen nicht von Bedeutung waren.¹² Patienten mit ischämischem Schlaganfall hingegen waren in der Studie von Nighoghossian et al. signifikant älter, Hypertoniker und hatten einen Diabetes mellitus.⁴⁶ Angegeben wurde dabei allerdings nicht, wie viele der Patienten bereits vorher ischämische Infarkte hatten und antithrombotische beziehungsweise antikoagulatorische Medikamente einnahmen. Bisher gibt es keine Studie, die untersucht welche Risikofaktoren Einfluss auf die Entstehung von Mikroblutungen haben, wenn man Patienten ohne ischämischen Infarkt in der Vorgeschichte und ohne bisherige Therapie mit Antithrombotika beobachtet. Aufgrund unterschiedlicher oder nicht genau definierter Patientenkollektive, lassen sich bisher kaum valide Rückschlüsse auf das Risikoprofil von Mikroblutungen ziehen. Die Untersuchung

von größeren Kollektiven und genau definierten Patientengruppen ist in Zukunft nötig, um herauszufinden, welche Risikofaktoren für welche Patienten von Bedeutung sind.

In unserer zweiten MRT-Untersuchung nach einem halben Jahr gab es zerebrovaskuläre Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von Mikroblutungen assoziiert waren. Unabhängige Risikofaktoren waren die Hyperlipoproteinämie und eine erhöhte Anzahl an Risikofaktoren pro Patient. Das männliche Geschlecht und die Hypertonie waren ebenfalls von Bedeutung. Einziger sich ändernder Einflussfaktor in dieser Zeit war die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Somit scheint erst durch das Zusammenwirken der Medikation mit den verschiedenen Risikofaktoren und dem stattgefundenen zerebrovaskulären Ereignis, das Risiko für die Entstehung von Mikroblutungen zu steigen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Studien, die den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht haben. Da bisher die medikamentöse Behandlung mit Antithrombotika oft nicht berücksichtigt wurde und die Patienten zum Teil erneute ischämische Infarkte hatten, ähneln unsere Ergebnisse aus der zweiten MRT-Untersuchung denen vorheriger Studien. Damit wird deutlich, dass bereits ein halbes Jahr antithrombotische Therapie das Risikoprofil der Patienten in Bezug auf zerebrale Mikroblutungen maßgeblich ändert. Da die Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern derzeit leitliniengetreu durchgeführt wird, ist eine Reduktion der Risikofaktoren besonders wichtig.

Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls

Patienten, die bei Aufnahme auf der Stroke-Unit ein geringeres neurologisches Defizit und somit einen niedrigen Punktwert auf der NIHSS hatten, zeigten zu Beginn häufiger zerebrale Mikroblutungen als solche mit schwerem neurologischen Defizit. Hierbei besteht kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Schlaganfalls und dem Auftreten von Mikroblutungen. Grund könnte der Entstehungszeitpunkt zerebraler Mikroblutungen sein. Zu vermuten ist, dass sich diese nicht zeitgleich mit dem ischämischen Ereignis entwickeln, sondern erst im Verlauf aufgrund einer zerebrovaskulären Schädigung infolge der Ischämie. Unterstützt wird diese These dadurch, dass in unserer Studie nach einem halben Jahr höhere NIHSS-Werte für die Entstehung neuer Mikroblutungen maßgeblich waren. Größere neurologische Defizite beruhen meist auf einem größeren Infarktareal. Daher ist die konsekutive Schädigung der Gefäße ebenfalls größer und die Entwicklung von Mikroblutungen wird begünstigt. Auch andere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl von Mikroblutungen und dem Schweregrad des Schlaganfalls.^{46,56}

Infarktätiologie

Während in vielen Studien zerebrale Mikroblutungen vor allem in lakunären und atherothrombotischen Schlaganfällen vorkamen,^{36,44,46} hatte die Infarktätiologie in unserer Studie zu Beginn keinen Einfluss auf die Präsenz von Mikroblutungen. Nach einem halben Jahr entwickelten allerdings vor allem Patienten mit atherothrombotischem Schlaganfall neue zerebrale Mikroblutungen. Saba et al. zeigten, dass Mikroblutungen gehäuft in Anwesenheit arterieller Plaques vorkommen,⁵⁶ welche die Ursache für atherothrombotische Infarkte sind. So manifestiert sich eine Arteriosklerose im Gehirn zunächst in Form eines atherothrombotischen Schlaganfalls und erst im Verlauf entstehen zerebrale Mikroblutungen. Dem ischämischen Ereignis folgt also eine zerebrovaskuläre Schädigung, die sich in Form zerebraler Mikroblutungen äußert. Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall hingegen zeigten keine Tendenz neue Mikroblutungen im Verlauf zu entwickeln. Dieses Ergebnis deckt sich mit bisherigen Studien.^{36,44} Die Genese des Infarktes muss somit unbedingt bei der Beurteilung hinsichtlich des Risikos für die Entstehung von Mikroblutungen in Betracht gezogen werden.

Die Gruppe der Patienten mit anderen Ursachen für den ischämischen Infarkt war mit nur zwei Patienten sehr gering und lässt keine weiteren Rückschlüsse auf den Zusammenhang mit zerebralen Mikroblutungen zu. Ähnliches gilt auch für eine unklare Ursache des Infarktes. Von diesen Patienten hatte nur einer zerebrale Mikroblutungen. Sie waren jünger und hatten wenige zerebrovaskuläre Risikofaktoren, sodass man kein diagnostisches Korrelat für das Infarktgeschehen gefunden hat. Der Zusammenhang zwischen dem Infarkt unklarer Genese und dem verminderten Auftreten von Mikroblutungen liegt somit vermutlich an dem geringen Risikoprofil und nicht an der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls. Um dies valide zu berechnen, ist die Anzahl mit vier Patienten allerdings zu gering.

Lokalisation der Mikroblutungen

In unserer Studie waren hauptsächlich lobäre Mikroblutungen zu finden. Auch in bisherigen Studien war das die Hauptlokalisierung.⁶⁶ Doch während die Rotterdam Scan Study eine Korrelation zwischen einer zerebralen Amyloid-Angiopathie und lobären Mikroblutungen fand,⁵¹ war im Gegensatz dazu in unserer Studie ein Zusammenhang lobärer Mikroblutungen zu der Hypertonie vorhanden. Auch die Menge an Risikofaktoren pro Patient war verbunden mit der Entstehung lobärer Mikroblutungen. Eine Untersuchung unserer Patienten hinsichtlich einer zerebralen Amyloid-Angiopathie fand allerdings nicht statt. Dies erfolgte bisher durch post mortem Untersuchungen²⁶ und mittels Gentypisierung (APOE)⁵¹. Eine Koexistenz einer CAA und einer Hypertonie ist dabei nicht auszuschließen. Auch in der Rotterdam Scan Study war ein Zusammenhang

zwischen dem diastolischen Blutdruck und der Präsenz lobärer Mikroblutungen zu finden.⁵¹ Mehrfach wurde allerdings der hypertensiven Vaskulopathie eine entscheidende Rolle in der Entstehung tiefer, also vor allem in den Basalganglien und dem Thalamus gelegener Mikroblutungen, zugewiesen.^{51,58} Diesen Zusammenhang konnten wir nicht nachweisen. Ein Grund dafür könnte die kleine Anzahl an Patienten mit tiefen und infratentoriellen Mikroblutungen sein, die keine zuverlässige Berechnung zuließ. Allerdings fiel auf, dass mit Ausnahme der Hypertonie, Patienten mit tief gelegenen Mikroblutungen weniger zerebrovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Die zwei sehr jungen Patienten mit einem Schlaganfall anderer bekannter Ursache hatten beide nur tiefe Mikroblutungen. Bei ihnen waren kaum Risikofaktoren wie Hypertonie vorhanden, die in unserer Studie mit lobären Mikroblutungen korreliert war.

4.2 Zerebrale Mikroblutungen als Prädiktoren für eine zerebrovaskuläre Schädigung

Bestehen bereits zerebrale Mikroblutungen, so sind diese ein Prädiktor für die Entwicklung neuer Mikroblutungen.^{35,50} Sie zeigen eine asymptomatische vaskuläre Schädigung im Gehirn an und stellen damit ein Risiko für symptomatische zerebrovaskuläre Ereignisse, wie dem Schlaganfall dar. Verdeutlicht wurde das durch unsere Studie. Die Hälfte der Patienten mit Mikroblutungen zu Beginn entwickelte neue Mikroblutungen nach einem halben Jahr. Demgegenüber standen nur 35% mit neuen Mikroblutungen bei Patienten ohne Mikroblutungen zu Beginn. Das Ergebnis für die Gruppe von Patienten mit Mikroblutungen zu Beginn deckt sich mit Resultaten aus anderen Studien. In einer mittleren Untersuchungszeit von 5,5 Jahren entwickelte die Hälfte der Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Mikroblutungen zu Beginn neue Mikroblutungen. In dieser Studie waren es allerdings nur 8% der Patienten ohne Mikroblutungen zu Beginn, die weitere bekamen.²⁸ Der Unterschied der Ergebnisse könnte durch den um fünf Jahren längeren Untersuchungszeitraum bedingt sein. Nach einem halben Jahr ist das ischämische Ereignis noch frisch und beeinflusst die zerebrovaskuläre Reaktivität. Das betrifft alle Patienten des Studienkollektivs gleichermaßen. Mehrere Jahre nach dem Infarkt bestehen noch die zerebralen Mikroblutungen als Zeichen einer vaskulären Schädigung. Der reaktive Prozess der Ischämie hat sich währenddessen relativiert. Patienten mit Mikroblutungen sind nun einem größeren Risiko ausgesetzt neue Mikroblutungen zu entwickeln. Bei Patienten, die weder Mikroblutungen noch weitere zerebrale Ereignisse haben, sinkt insgesamt auch das Risiko für eine weitere zerebrovaskuläre Schädigung.

In der ersten Woche nach ischämischem Schlaganfall hat das Zeitintervall zwischen zwei MRT-Untersuchungen keinen Einfluss auf die Entstehung neuer zerebraler

Mikroblutungen.³⁵ Dieses Ergebnis belegt die Vermutung der anfänglich gleichen vaskulären Reaktion bei allen Patienten.

In unserer Studie sind während des Untersuchungszeitraums keine Mikroblutungen verschwunden, währenddessen Untersuchungen mit längerem Follow-Up dies jedoch beobachteten.⁵⁰ Möglich ist, dass einige Mikroblutungen nach ischämischem Ereignis reaktiv entstehen und mit der Zeit resorbiert werden. Folgt kein weiteres vaskuläres Ereignis, so entstehen auch keine neuen. Wichtig wären weitere Studien, die Patienten über einen längeren Beobachtungszeitraum untersuchen und in denen im Intervall mehrere MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Hierbei wäre es von Bedeutung, bei jeder Erhebung eine klinische Untersuchung durchzuführen und die Risikofaktoren sowie Mortalität und Reinfarktrate zu evaluieren.

Eine weitere Studie hat Patienten mit hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen oder TIA für 12 Monate untersucht. Hier betrug der Unterschied in der Neuentstehung von Mikroblutungen 6,8% bei Patienten ohne Mikroblutungen zu Beginn gegenüber 53,9% bei Patienten, die bereits am Anfang Mikroblutungen hatten.³² Trotz ähnlichem Untersuchungszeitraum ist eine noch größere Abweichung in beiden Gruppen vorhanden. Eine mögliche Ursache sind die weniger harten Einschlusskriterien. Es wurden auch Patienten mit primärer intrazerebraler Blutung einbezogen, welche aufgrund einer anderen Genese und verschiedenen Therapie gesondert betrachtet werden sollten. Bei Patienten mit Blutung ist eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht indiziert, was in unserer Studie als Risikofaktor für die Entstehung von Mikroblutungen gewertet wurde. Wichtig ist in zukünftigen Studien darauf zu achten, welche Patientengruppe besonders gefährdet ist, neue Mikroblutungen zu entwickeln. Zu erahnen ist, dass nicht jeder Patient nach ischämischem Ereignis und schon gar nicht generell nach Schlaganfall gleich zu behandeln und mit dem gleichen Risiko behaftet ist. Weiterhin von Bedeutung ist die Relevanz von Mikroblutungen. Wann werden sie symptomatisch und wann stellen sie ein Risiko für ein weiteres zerebrovaskuläres Ereignis in Form eines ischämischen Schlaganfalls oder einer sekundären intrazerebralen Blutung dar, beziehungsweise wann erhöhen sie die Mortalität. Erst wenn diese Fragen geklärt sind, können Konsequenzen in Bezug auf das Therapieregime gezogen werden.

Bei der Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen ist ein klarer Dosis-Effekt-Zusammenhang zu beobachten.¹⁴ Je mehr Mikroblutungen zu Beginn vorhanden sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung weiterer.^{28,35,50} Die Anzahl der Mikroblutungen zu Beginn ist der wichtigste Einflussfaktor für die Zahl neuer

Mikroblutungen innerhalb der ersten Woche nach ischämischem Schlaganfall.³⁵ In unserer Studie gab es einen Cut-off-Wert von vier zerebralen Mikroblutungen, der ausschlaggebend für die Entwicklung neuer Mikroblutungen war. Dahingegen schienen Patienten, die nur wenige Mikroblutungen hatten und somit nur eine leichte zerebrovaskuläre Schädigung, ein ähnliches Risiko für weitere Mikroblutungen zu haben wie Patienten, die von Anfang an keine Mikroblutungen hatten. Keine oder wenige Mikroblutungen suggerieren eine geringe zerebrovaskuläre Schädigung, die eventuell dem stattgefundenen ischämischen Ereignis geschuldet ist. Mehrere Mikroblutungen zeigen eine schwerwiegendere Beeinflussung der zerebralen Gefäße an. Dass vor allem hier weitere Mikroblutungen entstehen, verdeutlicht die Irreversibilität und das Fortschreiten der Gefäßschädigung. Weitere Studien sollten herausfinden, ob es Faktoren gibt, die sich auch bei einer größeren Zahl zerebraler Mikroblutungen positiv auf den Progress auswirken. Zu untersuchen sind hier zum einen die einzelnen Risikofaktoren, aber auch die Einnahme von Medikamenten, wie Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen. Zum anderen muss festgestellt werden, welche Anzahl von Mikroblutungen klinisch relevant für die Patienten ist in Bezug auf Mortalität, Reinfarkt- oder Blutungsrisiko.

4.3 Risiko einer intrazerebralen Blutung oder hämorrhagischen Transformation

Zerebrale Mikroblutungen stellen sowohl einen unabhängigen Risikofaktor für eine primäre intrazerebrale Blutung⁶¹ als auch für eine sekundäre Blutung nach ischämischem Schlaganfall dar.^{2,7,46} Ihre Prävalenz beträgt nahezu 70% bei Patienten mit ICB.⁶¹ Das ist die am meisten gefürchtete Komplikation bei Patienten mit zerebralen Mikroblutungen und Grund für die zunehmenden Untersuchungen in den letzten Jahren. Zerebrale Mikroblutungen zeigen an, dass die Gefäße im Gehirn geschädigt sind und zum Austritt von Blut neigen. Kommen dann noch Risikofaktoren wie hoher Blutdruck hinzu, kann diese Blutung größer und symptomatisch werden. Je mehr Mikroblutungen vorhanden sind, desto größer ist das Risiko einer sekundären Hirnblutung. Soo et. al zeigten in ihrer Studie, dass Patienten ohne Mikroblutungen in 0,6% eine sekundäre Hirnblutung bekamen, wobei das Risiko bei Vorhandensein von Mikroblutungen auf 4,4% anstieg.⁵⁹ Gerade durch die Gabe von antithrombotischen Medikamenten zur Sekundärprophylaxe bei diesen Patienten wird dieses Risiko weiter gesteigert.

Verglichen mit Mikroblutungen bei 81% der Patienten mit ICB unter antithrombotischer Medikation, hatten Patienten ohne ICB in nur 19% Mikroblutungen.²⁹ Somit stellen zerebrale Mikroblutungen einen signifikanten Prädiktor für eine ICB unter antithrombotischer Medikation dar. Die Frage, die auch in unserer Studie betrachtet wurde, ist also, ob bei Patienten mit Mikroblutungen eine Therapie mit Antithrombotika

mehr negative als positive Auswirkungen im Zuge der Sekundärprophylaxe hat. Während des Untersuchungszeitraums traten bei uns allerdings keine sekundären ICBs auf. Grund dafür könnte der kurze Zeitraum von circa einem Jahr sein, in dem die Patienten beobachtet wurden, da das Blutungsrisiko unter Dauertherapie von Antithrombotika weiter ansteigt. Ein anderer Grund sind eventuell die relativ leichten Schweregrade der ischämischen Schlaganfälle, die in unserer Kohorte mit niedrigeren NIHSS-Werten überwogen. Wichtig wäre somit für weitere Studien die Patienten über einen längeren Zeitraum zu untersuchen und den klinischen Status auch in der Zwischenzeit zu erheben. Zwei unserer Patienten zeigten eine hämorrhagische Transformation des Infarktgebietes bereits bei der ersten MRT-Untersuchung unmittelbar nach stattgefundenem ischämischem Schlaganfall. Beide hatten Mikroblutungen, einer erst nach einem halben Jahr. In einer anderen SWI-Studie waren zerebrale Mikroblutungen signifikant mit einer hämorrhagischen Transformation assoziiert, mit einer Sensitivität von 50% und einer Spezifität von 83,3%.³²

Insgesamt sind zerebrale Mikroblutungen ein Hinweis auf die erhöhte Blutungsneigung des Gehirns. Daher sollten sie in Zukunft genauer im Zusammenhang mit der Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern und der Reinfarktrate bei ischämischen Ereignissen untersucht werden. Von Interesse ist, ob bei einem bestimmten Patientenklientel die Thrombozytenaggregationshemmer mehr negative Auswirkungen in Form von Blutungen haben als positive Effekte zur Prophylaxe weiterer ischämischer Infarkte. Diese Grenzen von einem zum anderen Krankheitsbild sind höchst wahrscheinlich fließend und die Balance zwischen Blutung und Ischämie nur schwer zu halten. Daher sind weitere Studien unbedingt erforderlich. Auch andere Faktoren, wie die NIHSS bei Aufnahme und Diabetes mellitus waren mit einer sekundären Blutung assoziiert,⁴⁶ was ebenfalls bei der Abwägung einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern berücksichtigt werden sollte.

4.4 Zerebrale Mikroblutungen unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Patienten unter antithrombotischer Therapie entwickeln häufiger zerebrale Mikroblutungen als Patienten ohne Medikation.²⁹ Thrombozytenaggregationshemmer scheinen einen erheblichen Einfluss auf die Entstehung asymptomatischer Mikroblutungen zu haben, indem sie die Blutungsneigung im Gehirn erhöhen. Derzeit sind sie zur Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall indiziert, da das Risiko einer sekundären intrazerebralen Blutung durch sie nicht gesteigert wird und die Wahrscheinlichkeit eines erneuten ischämischen Ereignisses gesenkt werden soll. Bei dieser Leitlinie wurde bisher aber nicht die Entstehung von zerebralen Mikroblutungen

berücksichtigt. Ob die protektiven Effekte einer antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Mikroblutungen das höhere Blutungsrisiko aufwiegen, ist noch unklar. Die zerebrovaskuläre Schädigung, die durch den ischämischen Infarkt verstärkt wird, führt in Verbindung mit einer blutverdünnenden Medikation zur Entstehung zerebraler Mikroblutungen. Unsere Studie gibt zwar keinen Hinweis darauf ob durch Mikroblutungen das Blutungsrisiko steigt, da in der Follow-Up Periode kaum Makroblutungen auftraten, jedoch belegt sie einen Zusammenhang zwischen antithrombotischer Therapie und der Entstehung zerebraler Mikroblutungen. Die Prävalenz von Mikroblutungen stieg innerhalb eines halben Jahres unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern von 35% auf 57,5%. Das ist ein nicht unerheblicher Unterschied und erhöht das Risiko von Komplikationen nach ischämischem Infarkt in Hinsicht auf Blutungsrisiko und Reinfarktrate. Aufgrund der klaren Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung nach ischämischem Infarkt war es nicht möglich eine Kontrollgruppe zu untersuchen, ohne die Einnahme einer antithrombotischen Medikation und so Unterschiede in der Prävalenz von Mikroblutungen festzustellen.

Nicht jeder Patient mit zerebralen Mikroblutungen hat ein erhöhtes Risiko für die Entstehung neuer Mikroblutungen. In unserer Studie gab es einen Cut-off-Wert von vier Mikroblutungen zu Beginn, der ausschlaggebend für das Fortschreiten der zerebrovaskulären Schädigung war. Somit spielt bei der Abwägung einer antithrombotischen Therapie beim Vorhandensein zerebraler Mikroblutungen nicht nur deren Anwesenheit, sondern auch deren Anzahl eine entscheidende Rolle. Bei der Entscheidung sollte daher zwischen diesen Patientengruppen differenziert werden. Bei Patienten mit mehr als vier Mikroblutungen sollte noch genau untersucht werden, ob eine Therapie mit Antithrombotika negative Auswirkungen auf das Outcome hat.

Weiterhin spielt die Dauer der antithrombotischen Therapie eine Rolle. Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die mehr als ein Jahr unter der Therapie mit Aspirin beobachtet wurden, hatten mit 40% signifikant mehr Mikroblutungen als eine Kontrollgruppe mit Patienten mit ischämischen Schlaganfall ohne Aspirintherapie (12%). Ab fünf Jahren mit Medikation stieg das Risiko für zerebrale Mikroblutungen drastisch auf 62% an.²³ Allerdings hatten Patienten mit antithrombotischer Therapie im Vorfeld bereits ein ischämisches Ereignis, was ein Confounder in Bezug auf die Entstehung von Mikroblutungen sein könnte. Denn Patienten ohne Medikation sind in der Regel mit einem niedrigeren vaskulären Risiko behaftet. Das wurde in dieser Studie nicht angegeben und sollte bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden. In unserer Studie hatten alle Patienten die gleichen Voraussetzungen in dem keiner Thrombozytenaggregations-

hemmer oder orale Antikoagulanzen in der Vormedikation hatte. Jedoch wurde nur ein Zeitpunkt untersucht. Das sollte erweitert werden, indem mehrere Untersuchungen in einer insgesamt über mehrere Jahre langen Follow-Up-Periode durchgeführt werden. Denn sowohl die Entstehung von Mikroblutungen als auch die zerebrovaskuläre Schädigung sind langsam fortschreitend, sodass die Auswirkungen auf die Reinfarkt- und Blutungsrate zum Teil erst später zum Ausdruck kommen.

Eine Langzeittherapie mit antithrombotischen Medikamenten war auch in einer anderen Studie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Mikroblutungen.⁴⁶ Eine genaue Definition des Zeitraums der Langzeittherapie gab es hier allerdings nicht. Schlussfolgern lässt sich aber, dass bei einer zerebrovaskulären Schädigung der Blutaustritt aus den Gefäßen durch die blutverdünnenden Eigenschaften verstärkt wird und sich die Blutungsneigung erhöht.

4.5 Folgen zerebraler Mikroblutungen und Schlussfolgerungen

Ein Zusammenhang zwischen zerebralen Mikroblutungen und einem ischämischen Schlaganfall wird dadurch vermutet, dass Mikroblutungen die zerebralen Gefäßwände schädigen, zu einer in situ Thrombose und somit zur verminderten Durchblutung im Gebiet distal der Mikroblutung führen und einen ischämischen Schlaganfall verursachen können.⁴⁶ Zerebrale Mikroblutungen sind signifikant mit dem Auftreten erneuter ischämischer Schlaganfälle assoziiert.^{7,63} Auch in einer Studie mit TIA-Patienten wurde beobachtet, dass zerebrale Mikroblutungen das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, steigern.²²

Um die klinische Relevanz zerebraler Mikroblutungen zu erfassen, war die Beobachtungszeit in dieser Studie mit einem Jahr zu kurz. Nur ein Patient hatte im Verlauf weitere transitorische ischämische Attacken. Dieser wies aber weder zu Beginn noch nach einem halben Jahr Mikroblutungen auf. In weiteren Studien sollten die Konsequenzen von Mikroblutungen für den Patienten in einem längeren Zeitraum näher untersucht werden.

Eine weitere Auswirkung zerebraler Mikroblutungen, vor allem infratentoriell gelegener, ist die Minderung der kognitiven Leistung.⁶⁶ Diesbezüglich wurden in unserer Studie keine Untersuchungen vorgenommen. Da das neben weiteren ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen eine Auswirkung auf die Lebensqualität hat, sollte dieser Faktor mit einer geeigneten Untersuchung in weiteren Studien betrachtet werden.

Der Zeitpunkt für die Entstehung zerebraler Mikroblutungen bleibt dennoch unklar. Beachtet werden müssen hier viele Faktoren. Zum einen das Risikoprofil eines jeden

Patienten einschließlich antithrombotischer beziehungsweise antikoagulatorischer Therapie und zum anderen stattgehabte ischämischen Ereignisse.

Die klinische Konsequenz, die man aus zerebralen Mikroblutungen zieht, ist noch unklar. Es ist weder bewiesen, dass Patienten mit Mikroblutungen eine andere Therapie benötigen als Patienten ohne Mikroblutungen, noch dass sie von einem Weglassen von Thrombozytenaggregationshemmern als Sekundärprophylaxe nach ischämischen Ereignis profitieren.

Eine Maßnahme, die bei der Einschätzung der Bedeutung zerebraler Mikroblutungen helfen würde, wäre die routinemäßige Einführung der SWI-Sequenz in das MRT-Protokoll eines jeden Patienten. Das würde einen zeitlichen Mehraufwand von etwa acht Minuten nach sich ziehen und wäre vertretbar. Somit kann in einer größeren Kohorte die Prävalenz von Mikroblutungen erfasst werden und eventuell ein Zusammenhang zu erneuten ischämischen oder hämorrhagischen Infarkten gestellt werden.

5. Zusammenfassung

Mit der Einführung neuer MRT-Techniken in den letzten Jahren sind Kliniker zunehmend aufmerksam auf zerebrale Mikroblutungen geworden. Mikroblutungen stellen einen Marker für eine zerebrovaskuläre Schädigung dar, welche sich vor allem in den kleinen Gefäßen manifestiert. Sie zeigen einen zur Blutung neigenden Zustand im Gehirn an und erhöhen das Risiko für intrazerebrale Blutungen und ischämische Schlaganfälle.

Für Patienten mit ischämischem Schlaganfall wird bei Erstereignis leitliniengetreu eine Sekundärprävention mit einem Thrombozytenaggregationshemmer initiiert, um so das Risiko für einen ischämischen Reinfarkt zu reduzieren. Thrombozytenaggregationshemmer steigern allerdings auch das Risiko für intrazerebrale Blutungen und die Entstehung von Mikroblutungen. Derzeit ist nicht klar, ob der Nutzen der Sekundärprävention das Blutungsrisiko überwiegt. Dies betrifft besonders die Risikogruppen, die zur Entstehung zerebraler Mikroblutungen neigen. Hierzu zählen Männer, Patienten mit Bluthochdruck und ältere Patienten. Weiterhin steigt die Prävalenz zerebraler Mikroblutungen bei intrazerebralen Blutungen, gefolgt von lakunären und atherothrombotischen Schlaganfällen.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die Relevanz zerebraler Mikroblutungen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall zu eruieren. Patienten, die ein besonders hohes Risiko für Mikroblutungen und eine weitere zerebrovaskuläre Schädigung haben, sollen früh erkannt werden. Unsere Hypothese ist, dass Patienten mit zerebralen Mikroblutungen zu Beginn ein größeres Risiko haben neue Mikroblutungen unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zu entwickeln als Patienten, die von vornherein keine Mikroblutungen aufweisen.

In bisherigen Studien wurde die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oft nicht erhoben, sodass deren Einfluss auf Mikroblutungen nicht erfasst werden konnte. Daher ist unklar, ob es Patienten gibt, die von einer Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmern aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht profitieren. In unsere Studie wurde versucht die klinische Relevanz zerebraler Mikroblutungen zu erfassen, besonders in Hinblick auf Therapie und Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall.

Dazu wurden Patienten mit einem ersten Ereignis eines ischämischen Schlaganfalls oder einer transitorisch ischämischen Attacke eingeschlossen. Patienten, welche vorher Thrombozytenaggregationshemmer oder orale Antikoagulanzen einnahmen, wurden ausgeschlossen. Spätestens sechs Tage nach stattgehabtem Schlaganfall wurde eine

Untersuchung in der 3 Tesla Magnetresonanztomographie durchgeführt. Hierzu wurde die SWI-Sequenz verwendet, welche derzeit die bestmögliche Technik zur Detektion zerebraler Mikroblutungen darstellt. Zwei unabhängige Ärzte zählten die Mikroblutungen und unterteilten diese nach ihrer Lokalisation in tief, lobär und infratentoriell. Die zerebralen Mikroblutungen der Patienten zu Beginn und nach Follow-Up wurden miteinander verglichen. Die Ergebnisse wurden für die Risikofaktoren, Ätiologie des Schlaganfalls und Schweregrad des Schlaganfalls angepasst, um Einflussfaktoren für die Entwicklung neuer zerebraler Mikroblutungen zu bestimmen.

Neue Mikroblutungen entstanden bei 34,6% der Patienten ohne Mikroblutungen zu Beginn verglichen mit 50% der Patienten, welche bereits zu Beginn Mikroblutungen aufwiesen. Bezüglich der Entwicklung neuer Mikroblutungen bei Patienten mit zerebralen Mikroblutungen zu Beginn, unterstützen andere Studien diese Zahlen. Im Gegensatz dazu entwickelten in bisherigen Studien weniger Patienten ohne Mikroblutungen zu Beginn neue Mikroblutungen. Eine Studie mit einem längeren Untersuchungszeitraum ist erforderlich, um den Progress der Entstehung neuer zerebraler Mikroblutungen in Abhängigkeit von deren Präsenz zu Beginn, zu beobachten.

Die Anzahl der Mikroblutungen zu Beginn korrelierte mit der Anzahl neuer Mikroblutungen. Es ergab sich ein Cut-off-Wert von vier Mikroblutungen zu Beginn, welcher für die Entwicklung neuer Mikroblutungen ausschlaggebend war. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den bisherigen Studien und stützen unsere Hypothese. Zusammen mit dem Wissen, dass Mikroblutungen einen Marker für eine zerebrovaskuläre Schädigung darstellen und das Risiko einer weiteren Beeinträchtigung des Gehirns erhöhen, muss in weiteren Studien ihre klinische Bedeutung eruiert werden.

Risikofaktoren für die Entstehung neuer Mikroblutungen waren eine Hyperlipidämie und eine hohe Anzahl an Risikofaktoren pro Patient sowie männliches Geschlecht und Bluthochdruck. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass Patienten mit atherothrombotischem Schlaganfall ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neuer Mikroblutungen haben. Diese Patientengruppe sollte besonders beobachtet und Risikofaktoren engmaschig kontrolliert sowie medikamentös eingestellt werden.

Trotz aller Studien über zerebrale Mikroblutungen ist deren klinische Relevanz noch nicht hinreichend geklärt. Daher werden weitere Studien benötigt, um Konsequenzen aus ihrer Präsenz zu ziehen. Patienten nach ischämischem Schlaganfall, die eventuell nicht von einer Sekundärprophylaxe mit einem Thrombozytenaggregationshemmer profitieren, müssen in Zukunft frühzeitig erkannt werden.

6. Summary

Brain microbleeds became the focus of attention since new MRI techniques developed in the last years. Their presence suggests a condition of brain damage especially at the side of small vessels. Therefore they represent a bleeding prone state of the brain and may display a risk for intracerebral hemorrhage or further ischemic stroke.

In subjects with ischemic stroke the guidelines suggest a secondary prevention with antithrombotic drugs to decrease the risk for recurrent ischemic events. But antithrombotic drugs are also known to increase the risk for an intracerebral bleeding and brain microbleeds. It is unclear whether the bleeding risk outweighs the prevention for some patients. There are subjects who are preferentially endangered to develop brain microbleeds. Male gender, hypertension and age are regularly seen in them. Furthermore the prevalence of microbleeds is highest in patients with intracerebral bleeding, followed by lacunar and atherothrombotic strokes.

This dissertation wanted to determine the relevance of brain microbleeds in patients with ischemic stroke. Those patients who are at special risk to develop brain microbleeds and suffer from further vascular brain damage have to be identified as well as the influence of antithrombotic drugs on brain microbleeds. We hypothesized that patients with brain microbleeds at baseline are at higher risk to develop new microbleeds under antithrombotic drug treatment than patients without brain microbleeds at baseline.

Previous studies did not evaluate the earlier intake of antithrombotic drugs so their impact on brain microbleeds could not be determined. It is not clear yet if some patients do not benefit from a secondary prevention with antithrombotic drugs because of an increased bleeding risk. This study wants to contribute to resolve the clinical impact of brain microbleeds in particular in terms of the post stroke management and possible complications of an intracerebral bleeding or hemorrhagic transformation during the antithrombotic drug use.

We included patients with a first ischemic stroke or transitory ischemic attack. Patients who received antithrombotic drugs before were excluded. At the latest six days after stroke onset we performed a three Tesla MRI and gathered brain microbleeds in the susceptibility weighted imaging which is at this time the best method to detect them. During the clinical stay in each patient a secondary prevention with a platelet aggregation inhibitor was initiated. Six months after stroke onset a second MRI was performed. Two independent raters counted the brain microbleeds and classified them into deep, lobar and infratentorial. Brain microbleeds at baseline and at follow-up were compared to each

other. The results were adjusted for risk factors, stroke etiology and stroke severity to find out which factors predict the development of new brain microbleeds.

New brain microbleeds occurred in 34.6% of patients without microbleeds at baseline compared to 50% of patients with brain microbleeds at baseline. Referred to the patients with brain microbleeds at baseline other studies supported these numbers of the development of new microbleeds. Whereas the group of patients without microbleeds at baseline was smaller in the development of new microbleeds in previous studies. It is necessary to observe those patients in a longer period of time to distinguish them better.

The number of brain microbleeds at baseline correlated with the number of new microbleeds. A cut-off value of four microbleeds was determining for the development of new microbleeds. These findings are similar to previous studies and support our hypothesis that patients with brain microbleeds at baseline are at higher risk to develop new ones. Combined with the knowledge that they are a marker for a vascular damage and increase the risk for further brain impairment, their consequences have to be figured out in additional studies.

There are few risk factors which predict the development of new microbleeds. The age over 70 years and a hyperlipidemia are relevant as well as a male gender and a hypertension. Especially features which are influenceable such as hypertension and hyperlipidemia should be controlled carefully. Previous studies also suggested other cardiovascular risk factors to have an influence on microbleeds. All in all features which impair the vascular system should be observed well in patients with ischemic vascular events. Furthermore the results showed that patients with atherothrombotic stroke are at special risk to develop brain microbleeds. This suggests that they should be observed separately.

Despite of all the studies about microbleeds, their clinical impact is not known yet. Further studies are needed to understand the relevance of brain microbleeds and to draw conclusions from it. It has to be figured out if there are patients with ischemic events who do not benefit from a secondary prevention with a platelet aggregation inhibitor.

Literaturverzeichnis

- 1 Adams HP, Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. *Classification of subtype of acute ischemic stroke. TOAST.* Stroke 1993; 24:35-41
- 2 Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJ et al. *Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly.* Stroke 2011; 42:638-644
- 3 Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. *Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy.* Neuropathol a. Applied Neurobiology 2011; 37:75-93
- 4 Ayaz M, Boikov AS, Haacke EM, Kido DK, Kirsch WM. *Imaging cerebral microbleeds using SWI: one step toward detecting vascular dementia.* Journal of Magnetic Resonance Imaging 2010; 31:142-148
- 5 Benbassat J, Baumal R, Heriahanu Y. *Treatment of acute ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds: a decision analysis.* Q J Med. 2011; 104:73-82
- 6 Berger K et al. *Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen.* Fortschr. Neurol. Psychiat. 1999; 67:81-93
- 7 Bokura H, Saika R, Yamaguchi T et al. *Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals.* Stroke 2011; 42:1867-1871
- 8 Burgess RE, Warach S, Schaewe TJ, Copenhaver BR et al. *Development and validation of a simple conversion model for comparison of intracerebral hemorrhage volumes measured on CT and gradient echo MRI.* Stroke 2008; 39:2017-2020
- 9 Chalela J, Kang D, Warach S. *Multiple cerebral microbleeds: MRI marker of a diffuse hemorrhage-prone state.* J Neuroimaging. 2004; 14:54-57
- 10 Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM et al. *Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison.* Lancet 2007; 369:293-298
- 11 Conijn MMA, Hoogduin JM, van der Graaf Y, Hendrikse J, Lijten PR, Geerlings MI. *Microbleeds, lacunar infarcts, white matter lesions and cerebrovascular reactivity - A 7 T study.* NeuroImage 2012; 59:950-956
- 12 Cordonnier C. *Brain microbleeds.* Pract Neurol 2010; 10:94-100
- 13 Cordonnier C. *Brain microbleeds: more evidence, but still a clinical dilemma.* Current Opinion in Neurology 2011; 24:69-74
- 14 Cordonnier C, Al-Shahi SR, Wardlaw J. *Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting.* Brain 2007; 130:1988-2003
- 15 de Laat KF, van den Berg HA, van Norden AG, Gons RA, Olde Rikkert MG, de Leeuw FE. *Microbleeds are independently related to gait disturbances in elderly individuals with cerebral small vessel disease.* Stroke 2011; 42:494-497
- 16 Diener HC, Putzki N. *Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* Georg Thieme Verlag, 4. überarb. Auflage 2008

- 17 Fazekas F, Kleinert R, Roob G et al. *Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds.* AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20:637-642
- 18 Fiehler J, Albers GW, Boulanger J-M, Derex L et al. *Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted MRI data from 570 patients.* Stroke 2007; 38:2738-2744
- 19 Fiehler J. *Cerebral microbleeds: old leaks and new hemorrhages.* International Journal of Stroke 2006; 1:122-130
- 20 Fisher M, French S, Ji P, Kim RC. *Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis.* Stroke 2010; 41:2782-2785
- 21 Fisher M. *The challenge of mixed cerebrovascular disease.* Ann N.Y. Acad. Sci. 2010; 1207:18-22
- 22 Fluri F, Jax F, Amort M, Wetzel SG, Lyrer PA, Katan M, Hatz F, Engelter ST. *Significance of microbleeds in patients with transient ischaemic attack.* European Journal of Neurology 2012; 19:522-524
- 23 Ge L, Niu G, Han X, Gao Y, Wu Q, Wu H, Zhang Y, Guo D. *Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds.* Can J Neurol Sci. 2011; 38(6):863-868
- 24 Goos JDC, van der Flier WM, Knol DL et al. *Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging.* Stroke 2011; 42(7):1894-1900
- 25 Gorelick PB. *Cerebral microbleeds- evidence of heightened risk associated with aspirin use.* Arch Neurol 2009; 66(6):691-693
- 26 Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C et al. *Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation.* Lancet Neurol 2009; 8:165-174
- 27 Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P et al. *Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities.* Stroke 2009; 40:2382-2386
- 28 Gregoire SM, Brown MM, Kallis C, Jäger HR, Yousry TA, Werring DJ. *MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study .* Stroke 2010; 41:184-186
- 29 Gregoire SM, Jäger HR, Yousry TA, Kallis C, Brown MM, Werring DJ. *Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, casecontrol study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81:679-684
- 30 Haacke EM, DelProposto ZS, Chaturvedi S, Sehgal V, Tenzer M, Neelavalli J, Kido D. *Imaging cerebral amyloid angiopathy with SWI.* AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:316-17
- 31 Han J, Gao P, Lin Y, Zhang J, Xu L, Xue J. *Three-tesla magnetic resonance imaging study of cerebral microbleeds in patients with ischemic stroke.* Neurological Research 2009; 31:900-903
- 32 Huang P, Chen CH, Lin WC, Lin RT, Khor GT, Liu CK. *Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke.* J Neurol 2012; 259(7):1426-1432

- 33 Igase M, Tabara Y, Igase K, Nagai T et al. *Asymptomatic cerebral microbleeds seen in healthy subjects have a strong association with asymptomatic lacunar infarction.* Circ J 2009; 73:530-533
- 34 Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Hald JK et al. *Cerebral microbleeds- prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham study.* Stroke 2004; 35:1831-1835
- 35 Jeon S-B, Kwon SU, Cho A-H et al. *Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke.* Neurology 2009; 73:1638-1644
- 36 Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. *Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: Correlation with stroke subtype, stroke recurrence and leucoariosis.* Stroke 2002; 33:1536-1540
- 37 Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. *Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI.* Stroke 2000; 31:1646-1650
- 38 Kirsch W, McAuley G, Holshouser B et al. *Serial SW MRI measures brain iron and microbleeds in dementia.* Alzheimers Dis. 2009; 17(3):599–609
- 39 Koennecke H-C. *Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations and potential clinical implications.* Neurology 2006; 66:165-171
- 40 Lee SH, Lee ST, Kim BJ, Park HK, Kim CK, Jung KH, Roh JK. *Dynamic Temporal Change of Cerebral Microbleeds: Long-Term Follow-Up MRI Study.* PLoS ONE 2011; 6(10):e25930
- 41 Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H et al. *Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies.* Stroke 2010; 41:1222-1228
- 42 Maeder P, Bracoud L, Chabriat H, Gass A, Michel P, Hennerici M. *Design, data management, and population baseline characteristics of the PERFORM magnetic resonance imaging project.* J Neurol. 2011; 258(5):795-803
- 43 McAuley G, Schrag M, Barnes S, Obenaus A, Dickson A, Holshouser B, Kirsch W. *Iron quantification of microbleeds in postmortem brain.* Magn Reson Med. 2011; 65(6):1592-1601
- 44 Naka H, Nomura E, Wakabayashi S et al. *Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MRI of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtype and leukoariosis.* AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25:714-719
- 45 Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME et al. *MRI detection of cerebral microbleeds: effect of SWI, section thickness, and field strength.* AJNR 2009; 30:338-343
- 46 Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Blanc-Lasserre K et al. *Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study.* Stroke 2002, 33:735-742
- 47 Nishikawaa T, Uebaa T, Kajiwaraa M, Miyamatsuc N, Yamashitaa K. *Cerebral microbleeds in patients with intracerebral hemorrhage are associated with previous cerebrovascular diseases and white matter hyperintensity, but not with regular use of antiplatelet agents.* Neurol Med Chir 2009; 49:333-339

- 48 Orken DN, Kenangil G, Uysal E, Forta H. *Cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment*. Stroke 2009; 40:3638-3640
- 49 Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao F, Szilagyi G et al. *Microbleed topography, leukoariosis, and cognition in probable Alzheimer Disease from the Sunnybrook Dementia Study*. Arch Neurol. 2008; 65:790-795
- 50 Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MM, Vernooij MW. *Incidence of cerebral microbleeds in the general population*. Stroke 2011; 42:656-661
- 51 Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Breteler MM. *Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study*. Stroke 2010; 41:103-106
- 52 Robinson R, Bhuta S. *Susceptibility-weighted imaging: a major addition to the neuroimaging toolbox*. J Neuroimaging 2011; 21(4):309-310
- 53 Robinson RJ, Bhuta S. *Susceptibility-weighted imaging of the brain: current utility and potential applications*. J Neuroimaging 2011; 21(4):189-204
- 54 Roob G, Lechner A, Schmidt R, Flooh E, Hartung HP, Fazekas F. *Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage*. Stroke 2000; 31:2665-2669
- 55 Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung H-P, Fazekas F. *MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population*. Neurology 1999; 52:991-994
- 56 Saba L, Montisci R, Raz E, Sanfilippo R, Suri JS, Piga M. *Association between carotid artery plaque type and cerebral microbleeds*. AJNR Am J Neuroradiol. 2012
- 57 Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon DY. *Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3T*. AJNR Am J Neuroradiol. 2003; 24:1049-1056
- 58 Schrag M, McAuley G, Pomakian J et al. *Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study*. Acta Neuropathol 2010; 119:291-302
- 59 Soo YOY, Yang SR, Lam WWM et al. *Risk vs. benefit of anti-thrombotic therapy in ischemic stroke patients with cerebral microbleeds*. J Neurol 2008; 255:1679-1686
- 60 Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Statistisches Jahrbuch 2006
- 61 Sun S, Gao P, Sui B, Xue J, Wang H, Wang Q, Jing L, Zhai R. *Association between cerebral microbleeds and the first onset of intracerebral hemorrhage – a 3.0 T MR study*. Acta Radiologica 2012; 53:203-207
- 62 Theysohn JM, Kraff O, Maderwald S et al. *7 Tesla MRI of microbleeds and white matter lesions as seen in vascular dementia*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2011; 33:782-791
- 63 Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, Görner A, Van Damme P, Schrooten M, Demaerel P. *Microbleeds and the Risk of Recurrent Stroke*. Stroke 2010; 41:2005-2009
- 64 Tsushima Y, Tanizaki Y, Aoki J, Endo K. *MR detection of microhemorrhages in neurologically healthy adults*. Neuroradiology 2002; 44:31-36

- 65 Ueno H, Naka H, Ohshita T, Kondo K, Nomura E, Ohtsuki T, Kohriyama T, Wakabayashi S, Matsumoto M. *Association between cerebral microbleeds on T2*-weighted MR images and recurrent hemorrhagic stroke in patients treated with warfarin following ischemic stroke.* Am J Neuroradiol 2008; 29:1483-1486
- 66 van Es AC, van der Grond J, de Craen AJ et al. *Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study.* Neurology 2011; 77:1446-1452
- 67 Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Stricker BH, Breteler MM. *Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study.* Arch Neurol. 2009; 66:714-720
- 68 Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA et al. *Cerebral microbleeds accelerated 3D T2-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2-weighted GRE MR imaging for detection.* Radiology 2008; 248:272-277
- 69 Viswanathan A, Chabriat H. *Cerebral microhemorrhage.* Stroke 2006; 37:550-555
- 70 Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS. *Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions.* Stroke 2006; 37:2633-2636
- 71 Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA, Jäger HR, Brown MM. *Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA.* Neurology 2005; 65:1914-1918
- 72 Wong WS, Chan YL, Liu JY et al. *Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated ICH.* Neurology 2003; 60:511-513

Anhang

1) National Institutes of Health Score Scale (NIHSS)

Name oder Patientenaufkleber:

	NIHSS (dt. Version)	Datum		Uhrzeit																	
				03:00	09:00	15:00	21:00	03:00	09:00	15:00	21:00	03:00	09:00	15:00	21:00	03:00	09:00	15:00	21:00		
1a	Vigilanz (0) Wach (1) Benommen (2) Somnolent (3) Koma Frage nach Monat und Alter (0) beide Antworten richtig (1) eine Antwort richtig (2) keine Antwort richtig																				
1b	Orientierung (0) beide Antworten richtig (1) eine Antwort richtig (2) keine Antwort richtig																				
1c	Befolgung von Aufforderungen (0) beide Aufforderungen richtig befolgt (1) eine Aufforderung richtig befolgt (2) keine Aufforderung richtig befolgt																				
2	Oculomotorik (0) normal (1) partielle Blickparese (2) fixierte Blickdeviation oder komplette Blickparese																				
3	Gesichtsfeld (0) keine Einschränkung oder fehlende Beurteilbarkeit (1) partielle Hemianopsie (2) komplette Hemianopsie (3) Blindheit oder cortikale Blindheit																				
4	Facialisparese (0) normal (1) gering (2) partiell (3) vollständig auf einer oder beiden Seiten																				
5	Motorik Arme (0) kein Absinken (1) Absinken (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (3) Anheben gegen Schwerkraft nicht möglich (4) keine Bewegung																				
6	Motorik Beine (0) kein Absinken (1) Absinken (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (3) Anheben gegen Schwerkraft nicht möglich (4) keine Bewegung																				
7	Extremitätenataxie (0) keine oder Pflüge oder Koma (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden																				
8	Sensibilität (0) normal (1) leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust (2) schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust																				
9	Sprache (0) keine Aphasie (1) leichte bis mittelschwere Aphasie (2) schwere Aphasie (3) globale Aphasie, stumm oder Koma																				
10	Dysarthrie (0) normal oder bei Intubation o. ä. (1) leicht bis mittelschwer (2) schwer, unartfürlich																				
11	Neglect (0) keine Abnormalität oder fehlende Beurteilbarkeit (1) visuelle, taktile, auditive o. personenbez. halbseitige Unaufmerksamkeit (2) schwere halbseitige Unaufmerksamkeit																				
	Summe																				

© 1993 National Institutes of Health. Reprinted with permission from the National Institutes of Health. For more information, contact the National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892.

2) Erhebungsbogen

Microbleeds in SWI

CASE REPORT FORM

**Stroke Patient
Follow Up**

Datum: _____

Untersucher: _____

Patienteninitialen: _____

Patient Identification Number: _____

Händigkeit: _____

Follow-Up-Termin: _____

Vorgeschichte

TIA	manifeste Stroke
linkshemisphärisch	rechtshemisphärisch
Hirnstamm	Mediastromgebiet
Anteriorstromgebiet	Posteriorstromgebiet
Thalamus	Kleinhirn

Ätiologie:

- mikroangiopathisch
- arterioembolisch
- kardioembolisch
- andere Ursache
- unklar

Hemiparese: Ja / nein

Grad der Hemiparese

Aphasie:

Dysarthrie:

Körperliche Untersuchung

Vitalzeichen

- Blutdruck: _____ / _____ mm Hg
- Herzfrequenz: _____ pro Minute
- BZ: _____ mg/dl
- HbA1c :
- BMI:
- Ges-Chol:
- LDL:
- HDL:
- Triglyceride :

Risikofaktoren

- Hypertonus Ja: _____ / Nein: _____
- Diabetes mellitus Ja: _____ / Nein: _____
- Adipositas Ja: _____ / Nein: _____
- HLP Ja: _____ / Nein: _____
- Arrhythmia absoluta: Ja: _____ / Nein: _____

NIH-SS: _____ am: _____

Medikation

	Handelsname	Indikation	Beginn	Dosis	mo – mi - ab
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					

Vorerkrankungen

MRT

1. MRT am: _____

Sequenzen

- T1 mprage:
- T2:
- SWI:
- DTI:
- ASL:

Daten ins ORBIS eingelesen:

Daten gesichert:

MRT 1.5T:

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Maria Hausdörfer
Anschrift: Allerstr. 6
06846 Dessau
Telefon: privat: 03 40/61 74 35
mobil: 01 52/24 24 16 31
Geburtstag: 27.10.1987
Geburtsort: Zwickau

Schulische Ausbildung:

1994 – 1998 Grundschule Dessau-Ziebigk
1998 – 2000 Sekundarschule Friedensschule Dessau
2000 – 2003 Fürst-Franz-Gymnasium Dessau
2003 – 2007 Gymnasium Philanthropinum Dessau;
Abschluss: Abitur (1,7)

Studium:

2007 – 2012 Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
1. Ärztliche Prüfung (2,5)
Seit 08/2012 Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Praktische Erfahrungen:

09/ 2004 – 07/2007 Tätigkeit als Nachhilfelehrer im Kiez e.V. Dessau
01.08.2007 – 31.08.2007 Krankenpflegepraktikum im Diakonissenkrankenhaus
Dessau
01.03.2008 – 31.03.2008 Krankenpflegepraktikum im Diakonissenkrankenhaus
Dessau
01.09.2008 – 30.09.2008 Krankenpflegepraktikum im Diakonissenkrankenhaus
Dessau
01.10.2009 – 31.07.2012 Nachtmesser im Schlaflabor Uniklinikum Marburg
01.03.2010 – 31.03.2010 Famulatur in der Allgemein- und Viszeralchirurgie im
Diakonissenkrankenhaus Dessau
01.09.2010 – 30.09.2010 Famulatur in der Neurologie im Uniklinikum Marburg

seit September 2010	Promotionsstudentin in der Neurologie des Uniklinikums Marburg
01.03.2011 – 31.03.2011	Famulatur in der Allgemein- und Viszeralchirurgie im Diakonissenkrankenhaus Dessau
01.09.2011 – 30.09.2011	Famulatur in der Poliklinik der Neurochirurgie im Uniklinikum Marburg
13.08.2012 – 02.12.2012	1. Tertial des Praktischen Jahres auf der Allgemein- und Viszeralchirurgie im Aneos Klinikum Aschersleben
03.12.2012 – 24.03.2013	2. Tertial des Praktischen Jahres in der Inneren Klinik des Krankenhauses Jerichower Land in Burg
seit dem 25.03.2013	3. Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Krankenhauses Jerichower Land in Burg

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Prof. Dr. D. K. Bartsch, Prof. Dr. med. E. Baum, Prof. Dr. K. Becker, Prof. Dr. S. Becker, Prof. Dr. med. S.K. Bohlander, Prof. Dr. F. Czubayko, Prof. Dr. J. Dahm-Daphi, Prof. Dr. med. Dr. phil. U. Dannlowski, Prof. Dr. V. Ellenrieder, Prof. Dr. S. Fuchs-Winkelmann, Prof. Dr. med. M. Hertl, Prof. Dr. med. R. Hofmann, PD Dr. med. H. Höffken, Prof. Dr. R. Lill, Prof. Dr. M. Lohoff, Prof. Dr. med. A.H. Mahnken, Prof. Dr. R. F. Maier, Prof. Dr. R. Moll, Prof. Dr. R. Moosdorf, Prof. Dr. med. C. Nimsky, Prof. Dr. Dr. h.c. W.H. Oertel, Prof. Dr. A. Pagenstecher, Prof. Dr. S. Ruchholtz, Prof. Dr. phil. I. Sahmland, Prof. Dr. H. Schäfer, Prof. Dr. J. Schäfer, Prof. Dr. S. Schmidt, Prof. Dr. med. W. Sekundo, Prof. Dr. med. U. Wagner, Prof. Dr. J.A. Werner, Prof. Dr. med. H. Wulf

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Prof. Dr. Susanne Knake. Ihr verdanke ich einen reibungslosen Ablauf von der Stellung des Ethikantrages über die Rekrutierung der Patienten in der Klinik und der Auswertung der MRT-Bilder bis hin zur Fertigstellung meiner Doktorarbeit. Sobald Fragen oder Probleme auftraten, konnte ich mich auf schnelle Hilfe verlassen. Danke für die tolle Zusammenarbeit.

Ohne die Hilfe unserer medizinisch-technischen Assistentin für Radiologie, Rita Werner, am 3 Tesla-MRT, die sich sowohl um unsere Patienten gekümmert hat, als auch um die Koordination der Termine und vor allem die Qualität der MRT-Bilder sichergestellt hat, wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen. Desweiteren gilt mein großer Dank dem leitenden Oberarzt der Neuroradiologie, Christian Mayer, welcher seine Abende damit verbracht hat, mit uns sämtliche MRT-Bilder auszuwerten und jede einzelne Mikroblutung zu zählen. Durch ihn habe ich sehr viel bei der Beurteilung eines Schädel-MRT gelernt.

Aber auch denjenigen, die nicht unmittelbar in der Klinik dabei waren, sondern mich zuhause beim Schreiben unterstützt haben, möchte ich meinen Dank aussprechen. Das gilt im besonderen Maße meiner Mutter, meinem Freund und meiner ehemaligen Deutschlehrerin, die meine Arbeiten immer wieder Korrektur gelesen haben und sich durch die Fachwörter schlugen, um mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Ehrenwörtliche Erklärung über die selbstständige Anfertigung der Dissertation

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Zunahme von zerebralen Mikroblutungen nach Initiierung einer Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall“ in der Klinik für Neurologie unter Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel mit Unterstützung durch Frau Prof. Dr. Susanne Knake ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.“

Ort, Datum, Unterschrift