

Aus der Universitätsklinik
für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Ätiologische und bildmorphologische Analyse intrazerebraler Hirnblutungen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(Doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Christian Chahem

aus Altenkirchen

Magdeburg 2023

Bibliografische Beschreibung:

Christian Chahem:

Ätiologische und bildmorphologische Analyse intrazerebraler Hirnblutungen.

2023, 59 Seiten, 5 Abbildungen, 9 Tabellen, 3 Anlagen

Kurzreferat:

In dieser retrospektiven Arbeit wurden intrazerebrale Blutungen von 922 Patienten sowohl im Hinblick auf die Lokalisation der Blutung als auch deren Ätiologien untersucht und analysiert. Es wurden computer- und teilweise magnetresonanztomographische Bilder wie auch klinische Epikrisen, kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterieller Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ 2) und demographische Daten in die Untersuchungen eingeschlossen. Unter Verwendung von logistischen Regressionsanalysen, Kruskal-Wallis- und Chi-Quadrat-Tests wurden lokalisationspezifische Unterschiede der intrazerebralen Blutung für demographische (Alter, Geschlecht) und klinische Parameter (vaskuläre Risikofaktoren, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulationstherapie) sowie bildmorphologische Marker erfasst. Es konnte gezeigt werden, welchen signifikanten Einfluss die zerebrale Mikroangiopathie (sowohl die hypertensive Arteriopathie als auch die zerebrale Amyloidangiopathie) auf die spontane intrazerebrale Blutung haben und inwieweit Magnetresonanztomographie-Bilder möglicherweise als Prädiktoren einer intrazerebralen Blutung zukünftig in Erscheinung treten können. In der Analyse der modifizierbaren Risikofaktoren konnte ich die besondere Stellung des arteriellen Bluthochdrucks hervorheben und darlegen, dass die Hyperlipidämie – anders als bei kardiovaskulären Krankheitsbildern – nicht per se als Risikofaktor einer Hirnblutung anzusehen ist.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls	7
1.2 Ätiologie und Lokalisation einer ICB	8
1.3 Risikofaktoren für einen Schlaganfall	9
2. Material und Methoden	11
2.1 Studiendesgin und Teilnehmer	11
2.2 ICB-Ätiologie	11
2.3 Klinische Daten und Arztbriefe	12
2.4 Vaskuläre Bildgebung.....	14
2.5 MRT-Analyse	16
2.6 Marker der zerebralen Kleingefäßkrankheit.....	19
2.7 Der Schweregrad der zerebralen Kleingefäßkrankheit	20
2.8 Protokollgenehmigungen und Patientenzustimmungen	24
2.9 Statistische Analyse	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Kohorte	25
3.2 Lokalisationen und Ätiologien der Hirnblutungen.....	27
3.3 CSVD-Schweregrad	31
4. Diskussion	36
4.1 Spontane vs. nichtspontane Hirnblutung	36
4.2 Lokalisation der Blutungen	37
4.3 Zerebrale Mikroangiopathien und ihre Risikofaktoren.....	38
4.4 Nichtspontane Ursachen einer Hirnblutung	40
4.5 Antithrombotika – Ursache oder Lösung?	42
5. Stärken und Limitationen der dargelegten Arbeit	44
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	47
8. Danksagung und Widmung	53
9. Ehrenerklärung	54
10. Darstellung des Bildungsweges	55
11. Anhang	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschiedene Blutungslokalisationen- und Ursachen in der Schnittbildgebung.....	9
Abbildung 2: Aufbau der Studienkohorte, diagnostischer Arbeitsablauf und Datenübersicht.	26
Abbildung 3: Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Scale (CHARTS)	57
Abbildung 4: Standards for Reporting and Imaging of Small Vessel Disease (STRIVE)	58
Abbildung 5: The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS)	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten sowie Lokalisation der ICB bei Patienten mit/ohne Gefäßdarstellung.	15
Tabelle 2: Demographische und klinische Daten sowie Lokalisation der ICB bei Patienten mit/ohne MRT.....	18
Tabelle 3: Berechnung der CSVD Schweregrade in Anlehnung an Pasi et al. 2021	22
Tabelle 4: Berechnung des gemischten CSVD Schweregrades in Anlehnung an Vockert et al. 2021 ...	23
Tabelle 5: Demographie, klinische Daten und Ätiologie in verschiedenen ICB Lokalisationen	28
Tabelle 6: Demographie und klinische Daten in verschiedenen ätiologischen Untergruppen.....	30
Tabelle 7: Quantifizierung des Schweregrades der CSVD gemäß STRIVE bei Hirnblutungen aufgrund einer Mikroangiopathie (HA, CAA) bzw. keiner Mikroangiopathie als Grunderkrankung.....	33
Tabelle 8: Multivariable lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren für den CSVD-Schweregrad bei einer ICB.....	34
Tabelle 9: Multivariable lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren für verschiedene MRT-Marker bei einer ICB.....	35

Abkürzungsverzeichnis

CAA	zerebrale Amyloidangiopathie
CHARTS	Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Scale
cSS	cerebral superficial siderosis
CSVD	cerebral small vessel disease
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EPVS	enlarged perivascular spaces
HA	hypertensive Arteriopathie
HDL	high density lipoprotein
ICB	intrazerebrale Blutung
LDL	low density lipoprotein
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MARS	The Microbleed Anatomical Rating Scale
NOAK	neue orale Antikoagulantien
OAK	orale Antikoagulation
PIVH	primary intraventricular hemorrhage
SAB	Subarachnoidalblutung
VM	vaskuläre Malformation

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls

Die Weltgesundheitsorganisation definierte einen Schlaganfall im Jahre 1970 als sich rasch entwickelnde Anzeichen einer fokalen (oder globalen) Störung der Hirnfunktion, die mehr als 24 Stunden andauern oder zum Tod führen und für die es keine offensichtliche andere Ursache als einen vaskulären Ursprung gibt. Diese Definition ist bis heute gültig (Sacco et al. 2013).

Grundsätzlich kann man drei verschiedene Arten des Schlaganfalls unterscheiden. Alle Formen des Schlaganfalls führen zu einer Episode neurologischer Dysfunktion mit einem akut-neurologischen Defizit.

Das Lebenszeitrisko einen Schlaganfall zu erleiden beträgt in Deutschland 23,0 bis 28,9%. Das Risiko einer intrazerebralen Blutung (ICB) (einer Unterform, welche mit besonders hoher Mortalität und Morbidität assoziiert ist) liegt bei 7,0% (Sprügel und Huttner 2019; Feigin et al. 2018).

In absoluten Zahlen erkranken jährlich 15 Millionen Menschen weltweit an einem Schlaganfall. Die häufigste Form des Schlaganfalls dabei ist der ischämische Schlaganfall (80-85%) aufgrund einer fokalen Ischämie im zentralen Nervensystem (ZNS). Hirnblutungen (2 Millionen oder 15-20%) teilen sich noch einmal auf in die Subarachnoidalblutung (SAB) (5%) – eine Einblutung im liquorgefüllten Subarachnoidalraum – und die ICB (10-15%), die eine Einblutung in das Hirnparenchym beschreibt.

Um letztere Form soll es in dieser Arbeit vor allem gehen, da die ICB ein großes Problem für den öffentlichen Gesundheitssektor und das höchste Todes- bzw. Behinderungsrisiko der verschiedenen Schlaganfallformen darstellt. Außerdem ist die ICB von allen Formen des Schlaganfalls die mit der schlechtesten Prognose. Mehr Männer als Frauen erleiden eine ICB (3:2) und das Risiko einer ICB steigt mit höherem Alter (Qureshi et al. 2009).

1.2 Ätiologie und Lokalisation einer ICB

Die Hauptursache für eine spontane ICB ist die Erkrankung der kleinen Hirngefäße (engl. cerebral small vessel disease, CSVD). Diese macht 80% aller ICB aus (Murphy und Werring 2020). Sie stellt eine Gruppe verschiedener Gefäßerkrankungen mit unterschiedlichen pathologischen Hintergründen dar (Litak et al. 2020). In der Regel ist das Gefäßnetz der Hirngefäße einschließlich kleiner Arterien, Kapillaren, Arteriolen und Venolen betroffen.

Die CSVD wird zumeist hervorgerufen durch die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) und/oder eine hypertensive Arteriopathie (HA).

Die CAA ist durch die Anhäufung und das Auftreten von Amyloidfibrillen in den Wänden kleiner bis mittelgroßer Blutgefäße sowie in den Kapillaren des Parenchyms des ZNS gekennzeichnet. Nicht nur ist die CAA eine der Hauptursachen für spontane ICB, sondern auch ein wichtiger Faktor für den altersbedingten kognitiven Abbau und einsetzende Demenz (Gatti et al. 2020). Die ICB aufgrund von CAA tritt ausschließlich in lobären Bereichen des Hirns auf. Lobäre zerebrale Mikroblutungen (CMB) und das Vorliegen einer kortikalen oberflächlichen Siderose (cSS) sind Diagnosekriterien für eine CAA bei lobärer ICB.

Noch häufiger als die CAA ist die HA verantwortlich für eine spontane ICB. Bluthochdruck ist hierbei der größte durch den Patienten beeinflussbare Risikofaktor für einen Schlaganfall. (Murphy und Werring 2020). Die ICB aufgrund einer HA findet sich vor allem, aber nicht ausschließlich, in subkortikalen Regionen (zum Beispiel tiefe weiße Hirnsubstanz, Basalganglien, Thalamus oder im Hirnstamm).

In der Regel machen ICB in tiefen Regionen des Hirns zwei Drittel der spontanen ICB aus, wohingegen Blutungen im lobären Bereich für das restliche Drittel verantwortlich sind (Aguilar und Brott 2011) (**Abbildung 1**).

Nicht spontane ICB können durch ein Trauma, eine Gefäßfehlbildung oder einen Hirntumor verursacht werden, treten häufiger bei jüngeren Patienten auf als spontane ICB und sind auch eher in den subkortikalen Regionen des Hirns zu finden (Naidech 2011).

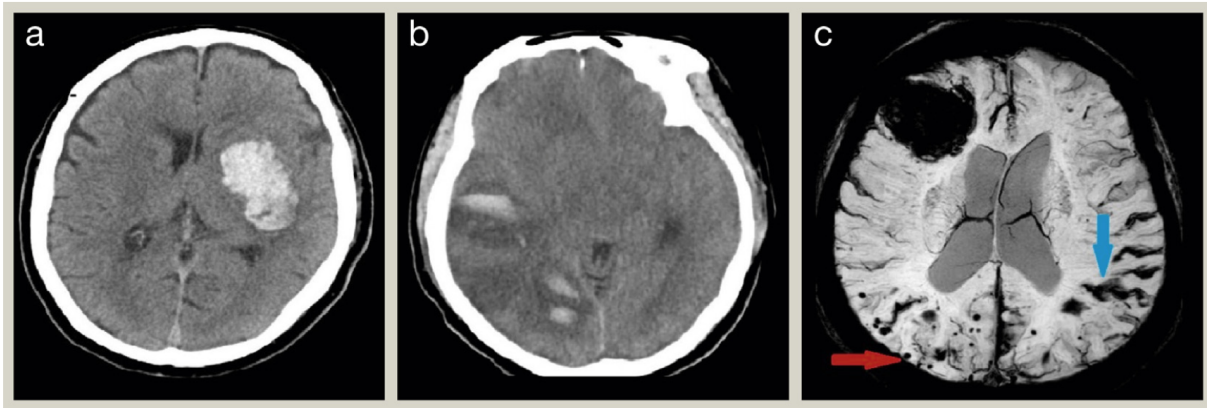


Abbildung 1: Verschiedene Blutungslokalisationen und -ursachen in der Schnittbildgebung

(a) Computertomographische Aufnahme einer subkortikalen Blutung in den Basalganglien. (b) Computertomographische Aufnahme einer Temporallappenblutung aufgrund einer Sinusvenenthrombose. (c) Suszeptibilitätsgewichtete MRT-Aufnahme einer lobären Blutung mit kortikaler oberflächlicher Siderose (blauer Pfeil; cSS) sowie streng lobären Mikroblutungen (roter Pfeil), im Einklang mit einer zerebralen Amyloidangiopathie (CAA).

(Murphy und Werring 2020)

1.3 Risikofaktoren für einen Schlaganfall

Neben der Lokalisation und der Ätiologie von spontanen und nichtspontanen Hirnblutungen untersucht diese Arbeit auch Risikofaktoren, die zu einer ICB führen können.

Grundsätzlich kann man nicht veränderbare Risikofaktoren und modifizierbare (oder beeinflussbare) Risikofaktoren voneinander unterscheiden. Der wichtigste, nicht beeinflussbare Risikofaktor hierbei ist das Alter – ab 55 Jahren verdoppelt sich mit jeder Dekade das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Weitere nicht zu verändernde Risikofaktoren sind die Herkunft der Person (Schwarzafrikaner haben dabei ein höheres Risiko) sowie genetische Faktoren, die eine Rolle spielen.

Die wichtigsten drei modifizierbaren Risikofaktoren kann man als kardiale Risikofaktoren zusammenfassen: arterieller Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Typ-2-Diabetes mellitus. Arterieller Bluthochdruck ist allgemein bekannt und bestätigt als größter Risikofaktor für eine ICB. Über die Hälfte aller Patienten mit einer ICB haben eine positive Bluthochdruckanamnese – je höher der Blutdruck, desto höher das Schlaganfallrisiko (Garg und Biller 2019).

Bei der Hypercholesterinämie (respektive der Statin-Therapie) ist die Faktenlage jedoch nicht so eindeutig. Beispielsweise wird im SPARCL-Versuch („Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels“) gezeigt, dass eine Statin-Therapie das Risiko einer ICB mutmaßlich erhöht (Amarenco et al. 2006). Andere Studien konnten diesen Fund jedoch nicht bestätigen oder widersprachen ihm sogar (Ziff et al. 2019). Aktuell geht man davon aus, dass eine Statin-Therapie vor allem Überlebenden einer ICB als Sekundärprophylaxe einen Nutzen bringt.

Bei Diabetes mellitus ist die Faktenlage eindeutiger: Diabetes mellitus verdoppelt das Risiko eines Schlaganfalls und Schlaganfälle sind für 20% aller Todesfälle bei Menschen mit Diabetes verantwortlich (Murphy und Werring 2020).

Unabhängig von den drei zuletzt genannten Risikofaktoren muss auch über das Schlaganfallrisiko durch Antikoagulation bzw. Antithrombotika gesprochen werden. Mit zunehmender Komorbidität, die eine orale Antikoagulation (OAK) erfordert, stellt die OAK-assoziierte ICB ein wachsendes Dilemma dar. Im Vergleich zu allgemeinen ICB-Kohorten sind Patienten mit OAK-ICB älter und haben häufiger intraventrikuläre Blutungen (IVH) (Kuramatsu et al. 2019).

Nikotinabusus, Alkoholkonsum, sympathomimetische Drogen (wie zum Beispiel Kokain) oder chronisches Nierenversagen sind weitere, nicht zu unterschätzende Risikofaktoren für eine ICB (An et al. 2017).

Zusammenfassend habe ich in dieser Arbeit demographische Daten, vaskuläres Risiko und antithrombotische Medikation in verschiedenen Untergruppen mit ICB-Lokalisation und Ätiologie in einer großen Querschnittstudie mit n = 922 Fällen verglichen. Zusätzlich wurden bei einem Viertel dieser Kohorte hämorrhagische mikrovaskuläre Läsionen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht, wodurch auch nicht primär CSVD-bedingte ICB-Fälle hinsichtlich ihrer CSVD-Belastung betrachtet werden konnten. Das Ziel in dieser epidemiologischen Studie war es, den klinischen Phänotyp und die zugrundeliegende mikrovaskuläre Pathologie der verschiedenen ICB-Subtypen besser zu verstehen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesgin und Teilnehmer

Diese Arbeit wurde als retrospektive Beobachtungsstudie entworfen. Hierfür wurden Daten der Universitätsklinik für Neurologie und Neurochirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg gesammelt und ausgewertet. Eingeschlossen wurden alle Patienten (Alter > 18 Jahre) mit einer intrazerebralen Blutung (ICB), die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mindestens eine Computertomographie (CT) des Schädels erhalten haben. Über den Zeitraum zwischen März 2003 und Oktober 2018 haben wir somit n = 922 Patienten identifiziert. Die Lokalisationen der ICB wurden nach „Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument“ (CHARTS) klassifiziert (**Abbildung 2 im Anhang**). Die Einteilung erfolgte in lobäre (Blutungen im frontalen, parietalen, temporalen, okzipitalen Teil des Hirns oder in der Insula), subkortikale (Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm) oder infratentorielle Blutungen (Blutungen im Kleinhirn) (Charidimou et al. 2017b). Außerdem haben wir primäre intraventrikuläre Blutungen miteingeschlossen. Diese wurden definiert als Blutansammlungen im Ventrikelsystem (Seitenventrikel, dritter oder vierter Ventrikel) ohne Anzeichen für Hirnparenchymblutungen (Pai et al. 2020).

2.2 ICB-Ätiologie

Insgesamt kristallisierten sich vier Hauptgründe für intrazerebrale Blutungen heraus: Mikroangiopathien (spontane Ursachen einer ICB) oder traumatische Hirnblutungen, Blutungen aufgrund eines Hirntumors und Gefäßmalformationen (sogenannte nicht spontane Ursachen einer ICB). Die Mikroangiopathien konnten weiter unterteilt werden in Mikroangiopathien aufgrund von Bluthochdruck (HA) und aufgrund von zerebraler Amyloidangiopathie (CAA). Von einer traumatischen Hirnblutung wurde gesprochen, wenn aus der Anamnese ein Sturz, Unfall oder ein Schädelhirntrauma hervorging bzw. wenn im CT zusätzliche epidurale oder subdurale Blutanteile diagnostiziert wurden (Greenberg und Charidimou 2018; Yuksen et al. 2018). Von einer pathologischen Gefäßmalformation wurde im Fall von Aneurysmata, arteriovenösen Malformationen, Durafisteln oder Kavernomen gesprochen. Diese wurden entweder durch Magnetresonanzangiographie (MRA), digitale Subtraktionsangiographie (DSA), computertomographische Angiographie (CTA) oder im Falle

von Kavernomen zusätzlich durch die Magnetresonanztomographie (MRT) bestätigt. Hirntumore konnten aufgrund von typischen CT- bzw. MRT-Zeichen (zum Beispiel intrakranielle Massenläsionen, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Kontrastmittelanreicherung oder peritumorale Ödeme) und entsprechender Hirnpathologie diagnostiziert werden (Fink et al. 2015; Villanueva-Meyer et al. 2017).

Fehlten eindeutige Hinweise auf einen Tumor, eine Gefäßmalformation oder ein Trauma, konnte eine zugrundeliegende Mikroangiopathie erwogen werden, die entweder aufgrund erhöhten Blutdrucks oder zerebraler Amyloidangiopathie entstanden ist.

Von einer HA-ICB ging ich bei einer subkortikalen bzw. einer gemischten Blutung aus, die sowohl in lobären als auch in subkortikalen Bereichen des Hirns vorzufinden war (Dastur und Yu 2017). Die Diagnose einer ICB aufgrund der zerebralen Amyloidangiopathie stellte ich anhand der modifizierten Boston-Kriterien (Greenberg und Charidimou 2018). Die modifizierten Boston-Kriterien teilen die CAA in „sicher“, „wahrscheinlich mit unterstützender Pathologie“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ ein (Greenberg und Charidimou 2018). Von einer „sicheren“ CAA kann nur gesprochen werden, wenn eine postmortale pathologische Untersuchung stattgefunden hat. Da diese Diagnostik am Universitätsklinikum Magdeburg nicht regelhaft im Hinblick auf die Fragestellung durchgeführt wird, konnte ich in unserer Kohorte von keiner „sicheren“ CAA ausgehen. Insgesamt haben n = 422 (48%) eine HA-ICB und n = 228 (25%) Patienten eine CAA. Von den CAA-Patienten hatten n = 148 (65%) eine mögliche CAA, n = 52 (23%) eine wahrscheinliche CAA und n = 28 (12%) eine wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie.

ICB aufgrund einer hämorrhagischen Transformation nach einem ischämischen Schlaganfall und post-thrombolitische ICB wurden in der Arbeit explizit nicht miteingeschlossen.

2.3 Klinische Daten und Arztbriefe

Das Alter und das Geschlecht waren von allen n = 922 Patienten bekannt. Zusätzlich wertete ich die Arztbriefe und klinische Daten von insgesamt n = 862 (93%) Patienten aus. Ich analysierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie oder Nikotinabusus. Außerdem wurde ausgewertet, ob und wenn ja welche antithrombotische Medikation der Patient bei Auftreten der ICB eingenommen hat.

Ein Bluthochdruck wurde vermutet bei vorbekannter Diagnose oder für den Fall, dass der Patient antihypertensive Medikamente eingenommen hat. Einmalig in der Akutsituation gemessene Blutdruckwerte wurden nicht verwertet, da diese in der akuten Phase einer ICB einer hohen Schwankungsbreite unterliegen und keinen Rückschluss auf einen generellen vorliegenden Hypertonus zulassen. Wiederholte Blutdruckmessergebnisse lagen bei den Patienten in der Akutsituation nicht vor (Kidwell et al. 2017; Whelton et al. 2018).

Eine Hyperlipidämie bzw. eine Hypercholesterinämie wurde angenommen bei vorbekannter Diagnose, bei einem erhöhten absoluten Cholesterinblutwert (≥ 5.2 mmol/L), einem erhöhten LDL-Wert (low density lipoprotein) (≥ 2.6 mmol/L), erhöhten Triglyzeriden ≥ 1.7 mmol/L, einem erniedrigten HDL-Wert (high density lipoprotein) (≤ 1.0 mmol/L) oder wenn der Patient cholesterinsenkende Medikamente eingenommen hat, wie zum Beispiel Statine (Last et al. 2017). Einen Diabetes mellitus Typ 2 wurde angenommen bei vorbekannter Diagnose, bei einem HbA1c-Wert über 6,5%, einem Nüchternblutglukosewert von ≥ 7.0 mmol/L, einem Glukosewert von ≥ 11.1 mmol/L zwei Stunden nach dem oralen Glukosetoleranztest oder wenn die Patienten orale Antidiabetika eingenommen haben.

Außerdem habe ich die antithrombotische Medikation der Patienten ausgewertet. Die Patienten wurden in drei Subgruppen eingeteilt. Entweder sie nahmen orale antikoagulatorische Medikamente ein (zum Beispiel Warfarin oder NOAKs wie Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban), Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin, Prasugrel oder Clopidogrel) oder die Patienten waren antikoaguliert und hatten zusätzlich noch einen Thrombozytenaggregationshemmer in ihrer Medikamentenanamnese.

Schlussendlich habe ich mich dazu entschieden, einen möglichen Nikotinabusus nicht zu berücksichtigen, da diese Information nur bei $n = 318$ (34%) vorhanden war und die Lebenszeitbelastung anhand von sogenannten „pack years“ nicht einheitlich erfasst werden konnte.

Um das kardiovaskuläre Risikoprofil jedes einzelnen Patienten zu bestimmen, wurde ein Summenscore gebildet. Für jeden Risikofaktor (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie) wurde ein Punkt vergeben und dann dividiert durch die Anzahl der inkludierten Risikofaktoren (falls vorhanden). So ergibt sich am Ende eine Spanne von 0 bis 1. Wobei 1 bedeutet, dass der Patient unter Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck und Hyperlipidämie litt.

2.4 Vaskuläre Bildgebung

Eine vaskuläre Bildgebung haben N = 729 (79% der Gesamtkohorte) erhalten. Bei n = 109 (15%) haben sich hierbei pathologische Ergebnisse gezeigt. N = 52 (48%) Patienten hatten ein Aneurysma, n = 40 (37%) Patienten eine arteriovenöse Malformation, n = 13 (12%) eine Durafistel und bei n = 4 (4%) Patienten fand sich ein Kavernom, welches zusätzlich auch noch durch eine Bildgebung via MRT bestätigt wurde. Bei den verbliebenen n = 620 (85%) Patienten fanden sich keine pathologischen Ergebnisse in der vaskulären Bildgebung. Von den n = 729 Patienten, die eine vaskuläre Bildgebung erhielten, bekamen n = 545 (75%) Patienten eine CTA, n = 109 (15%) eine DSA und n = 75 Patienten eine MRA (10%).

N = 193 Patienten (21% der Gesamtkohorte) erhielten keine vaskuläre Bildgebung. In n = 134 Fällen (69%) wurde eine Mikroangiopathie als Blutung vermutet, n = 50 (26%) Patienten hatten als Ursache der ICB ein zugrundeliegendes Trauma und n = 9 (5%) Patienten einen Tumor. Patienten, die eine vaskuläre Bildgebung bekommen haben, hatten konsequenterweise signifikant häufiger eine Gefäßmalformation und signifikant seltener eine traumatische Genese ihrer ICB. Außerdem war dieses Patientenkollektiv jünger (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten sowie Lokalisation der ICB bei Patienten mit/ohne Gefäßdarstellung

	Vaskuläre Bildgebung (n = 729)	Keine vaskuläre Bildgebung (n = 193)	p-Wert
Demographie			
Alter (IQA)	70 (59-77)	72 (61-79)	0.04
Männliches Geschlecht (%)	410 (56%)	112 (58%)	0.66
Kardiovaskuläres Risiko			
Kardiovaskulärer Risikofaktor (IQA)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	0.67
Bluthochdruck (%)	361 (53%)	89 (51%)	0.81
Hyperlipidämie (%)	203 (30%)	50 (29%)	0.88
Diabetes mellitus Typ 2 (%)	159 (23%)	38 (22%)	0.75
Antithrombotika			
Antithrombotika (%)	203 (30%)	55 (32%)	0.59
Antikoagulantien (%)	115 (16%)	34 (18%)	0.54
Plättchen- aggregationshemmer (%)	82 (11%)	15 (8%)	0.16
Plättchen- aggregationshemmer und Antikoagulantien (%)	6 (1%)	6 (3%)	0.01
Lokalisation			
Lobär (%)	328 (45%)	86 (45%)	0.96
Subkortikal (%)	260 (36%)	61 (32%)	0.26
Kleinhirn (%)	86 (12%)	31 (16%)	0.11
Intraventrikulär (%)	55 (8%)	15 (8%)	0.92
Ätiologie			
HA (%)	347 (48%)	95 (49%)	0.79
CAA (%)	189 (26%)	39 (21%)	0.14
Keine CSVD (%)	193 (26%)	59 (31%)	0.26

Die Daten werden als Median (IQA) oder Anzahl (%) angegeben. Gruppenvergleiche wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche und ordinale Variablen und des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen durchgeführt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant angesehen. Signifikante Gruppenvergleiche sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Abkürzungen: CAA = cerebral amyloid angiopathy, CSVD = cerebral small vessel disease, HA = hypertensive Arteriopathie, ICB = intrazerebrale Blutung, IQA = Interquartilsabstand

2.5 MRT-Analyse

Insgesamt wurden n = 223 (24% der Gesamtkohorte) Patienten einer MRT-Untersuchung unterzogen. Die MRT-Bilder von n = 38 (17%) Patienten konnten aufgrund von starken Bewegungsartefakten oder fehlenden Aufnahmesequenzen nicht verwertet werden und wurden daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Auf die übriggebliebenen n = 185 (20% der Gesamtkohorte) teilten sich die ICB-Diagnosen folgendermaßen auf: n = 77 (42%) hatten eine nicht-CSVD-bezogene ICB (also eine ICB aufgrund eines Traumas, einer Gefäßmalformation oder eines Tumors), n = 60 (32%) hatten eine HA-ICB und n = 48 (26%) eine CAA-ICB. Für die MRT wurden entweder ein 1.5 Tesla (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; N = 138, 73%) oder ein 3 Tesla (MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen, Deutschland; N = 47, 27%) benutzt. Die Bilder wurden in insgesamt drei verschiedenen Sequenzen verwertet: T2*-gewichtete Gradienten-Rücklauf-Echos (Schichtdicke: 3-6 mm, Wiederholungszeit: 493-1421 ms, Echozeit: 14-26 ms), in der FLAIR-Sequenz („fluid attenuated inversion recovery“) (Schichtdicke: 3-6 mm, Wiederholungszeit: 5000-11000 ms, Echozeit: 77-145 ms) oder in T2-gewichteten Sequenzen (Schichtdicke: 3-6 mm, Wiederholungszeit: 1040-11121 ms, Echozeit: 74-128 ms). Alle MRT-Bilder wurden durch einen trainierten Untersucher (CC) gesichtet und analysiert. Dieser war einfach verblindet gegenüber allen demographischen und klinischen Informationen der Patienten und benutzte die Mango-Software für Dicom-Bilder (<https://ric.uthscsa.edu/mango/>).

Patienten, die ein MRT erhalten haben, hatten häufiger eine nichtspontane Ursache der ICB, waren jünger und seltener unter einer Therapie mittels oraler Antikoagulation. Außerdem war die ICB bei MRT-Patienten häufiger im lobären und seltener im subkortikalen Bereich des Hirns lokalisiert. Bezüglich des Geschlechts oder des kardiovaskulären Risikoprofils gab es zwischen

den Patienten, die ein MRT erhalten haben, und denen, die keines erhielten, keine Unterschiede (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten sowie Lokalisation der ICB bei Patienten mit/ohne MRT

	MRT (n = 223)	Kein MRT (n = 703)	p-Wert
Demographie			
Alter (IQA)	68 (54-75)	71 (61-78)	< 0.0001
Männliches Geschlecht (%)	129 (58%)	395 (56%)	0.66
Kardiovaskuläres Risiko			
Kardiovaskulärer Risikofaktor (IQA)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	0.71
Bluthochdruck (%)	108 (51%)	343 (53%)	0.69
Hyperlipidämie (%)	73 (34%)	182 (28%)	0.07
Diabetes mellitus Typ 2 (%)	48 (23%)	152 (23%)	0.85
Antithrombotika			
Antithrombotika (%)	59 (27%)	200 (29%)	0.42
Antikoagulantien (%)	24 (11%)	125 (18%)	0.01
Plättchenaggregationshemmer (%)	31 (14%)	67 (10%)	0.06
Plättchenaggregationshemmer und Antikoagulantien (%)	4 (2%)	8 (1%)	0.45
Lokalisation			
Lobär (%)	120 (54%)	298 (42%)	0.003
Subkortikal (%)	60 (27%)	259 (37%)	0.007
Kleinhirn (%)	30 (14%)	88 (13%)	0.72
Intraventrikulär (%)	13 (6%)	58 (8%)	0.24
Ätiologie			
HA (%)	77 (36%)	367 (52%)	< 0.0001
CAA (%)	58 (26%)	172 (25%)	0.64
Keine CSVD (%)	88 (40%)	164 (23%)	< 0.0001

Die Daten werden als Median (IQA) oder Anzahl (%) angegeben. Gruppenvergleiche wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche und ordinale Variablen und des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen durchgeführt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant angesehen. Signifikante Gruppenvergleiche sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Abkürzungen: CAA = cerebral amyloid angiopathy, CSVD = cerebral small vessel disease, HA = hypertensive Arteriopathie, ICB = intrazerebrale Blutung, IQA = Interquartilsabstand, MRT = Magnetresonanztomographie

2.6 Marker der zerebralen Kleingefäßkrankheit

Anhand von Bildgebungsmarkern wurden die MRT-Untersuchungen des Schädels ausgewertet und so konnte der Schweregrad der zerebralen Kleingefäßkrankung (CSVD) eingeschätzt werden. Dies erfolgte nach den STRIVE-Kriterien (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging) (Wardlaw et al. 2013) (**Abbildung 3 im Anhang**).

Evaluiert wurden zerebrale Mikroblutungen (CMB), kortikale superfizielle Siderosen (cSS), Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH), Lakunen und vergrößerte perivaskuläre Räume (EPVS) in den Basalganglien (BG) bzw. im Centrum semiovale (CSO).

CMB sind definiert als kleine (im Durchmesser 3-5 mm, maximal bis zu 10 mm) runde oder ovale Hypointensitäten in der T2*-Aufnahme, die in der T1- oder T2-gewichteten Aufnahme nicht sichtbar sind. Diese wurden nach der Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) eingeteilt in lobäre, subkortikale und infratentorielle zerebrale Mikroblutungen (Blanc et al. 2019) (**Abbildung 4 im Anhang**).

Die Anzahl der Mikroblutungen wurde sowohl für das komplette Gehirn erhoben als auch für die drei verschiedenen Regionen (lobär, subkortikal, infratentoriell) separat.

Krummlinige Rückstände von Blutprodukten, die neben den oberflächlichen Blutgefäßen des Hirnparenchyms verlaufen, werden als kortikale superfizielle Siderose (cSS) bezeichnet. Diese werden als Hypointensität ebenfalls in der T2*-gewichteten MRT-Aufnahme dargestellt. Die cSS wird als unifokal oder multifokal unterteilt. Unifokal bedeutet, dass man eine cSS in jeder Hemisphäre oder weniger als drei zusammenhängende cSS in einer Hemisphäre findet. Multifokal bedeutet hierbei, dass man zwei (oder mehr) nicht zusammenhängende cSS in jeder Hemisphäre hat oder mehr als drei zusammenhängende cSS in einer Hemisphäre vorfindet (Charidimou et al. 2017a).

Hyperintensitäten der weißen Hirnsubstanz (white matter hyperintensities, WMH) werden im T2-FLAIR-MRT ausgewertet und nach der Fazekas-Skala in Schweregrade unterteilt. Es werden subkortikale (0-3) und periventrikuläre (0-3) Regionen untersucht (Wahlund et al. 2001).

Lakunen sind kleine, ovale, subkortikale Strukturen mit einer Größe zwischen 3 und 15 mm und präsentieren sich als hyperintensive Läsionen in der T2-FLAIR-Aufnahme (Potter et al. 2011).

Die vergrößerten perivaskulären Räume (EPVS) wurden meistens in axialer, manchmal in sagittaler Schnittführung im T2-MRT ausgewertet. Hierbei wurden sich die Räume in den Basalganglien sowie im Centrum semiovale angeschaut und eine Schweregradskala von 0 bis 4 Punkten (0 = keine EPVS, 1 = < 10 EPVS, 2 = 11-20 EPVS, 3 = 21-40 EPVS, 4 = > 40 EPVS) wurde angewendet (Pasi et al. 2021).

N = 15 zufällig ausgewählte MRT-Bilder wurden doppelt (CC) und nochmals von einem zweiten unabhängigen Untersucher (MP) mit einer exzellenten Intra- und Interrater-Reliabilität (0.92 bzw. 0.9) gesichtet und untersucht. Beide Untersucher waren blind gegenüber der Ätiologie und den klinischen Daten bei der Auswertung der MRTs.

2.7 Der Schweregrad der zerebralen Kleingefäßkrankheit

Der Schweregrad der zerebralen Kleingefäßkrankheit (CSVD) wurde anhand von insgesamt vier verschiedenen „Scores“ erhoben. Zunächst der „Global CSVD Score“, der auf einer ordinalen Skala von 0 bis 6 den Schweregrad der Erkrankung bestimmt. Ein Punkt wurde vergeben für das Vorhandensein von (a) Lakunen; (b) 1-4 zerebralen Mikroblutungen; (c) moderaten bis schweren EPVS (≥ 20); (d) moderaten Hyperintensitäten in der weißen Substanz (periventrikulär + subkortikal zusammen 3-4 Punkte). Zwei Punkte wurden vergeben beim Auftreten von (a) ≥ 5 zerebralen Mikroblutungen; (b) schweren Hyperintensitäten in der weißen Substanz (periventrikulär + subkortikal zusammen 5-6 Punkte).

Außerdem habe ich den „CAA Score“ erhoben. Dieser teilt den Schweregrad der Mikroangiopathie ebenfalls auf einer ordinalen Skala von 0 bis 6 ein. Ein Punkt wurde hierbei vergeben beim Auftreten von (a) 1-4 lobären CMBs; (b) moderaten bis schweren EPVS im Centrum semiovale (> 20); (c) subkortikalen Hyperintensitäten in der weißen Substanz ≥ 2 Punkte oder periventrikulären Hyperintensitäten in der weißen Substanz ≥ 3 Punkte; (d)

fokaler cSS. Zwei Punkte wurden vergeben, wenn (a) ≥ 5 lobäre CMBs vorhanden waren; (b) bei multifokaler cSS.

Der „HA Score“ teilt den Schweregrad der Mikroangiopathie auf einer ordinalen Skala von 0 bis 4 ein. Jeweils ein Punkt wurde vergeben für das Vorhandensein von (a) Lakunen; (b) periventrikulären Hyperintensitäten in der weißen Substanz von ≥ 3 Punkten oder tiefen Hyperintensitäten von 2 bis 3 Punkten; (c) Auftreten von einer oder mehr Mikroblutungen in tiefen Bereichen des Gehirns und (d) moderaten bis schweren EPVS (≥ 10) in den Basalganglien (Pasi et al. 2021) **(Tabelle 3)**.

Zusätzlich wurde ein gemischter „Score“ erhoben, der sich aus dem „CAA Score“ und dem „HA Score“ zusammensetzt und ebenfalls die Schwere der Kleingefäßkrankheit im kompletten Hirn betrachtet. Dieser „Score“ reicht auf einer ordinalen Skala von 0 bis 9 Punkten. 1 Punkt wird vergeben für eine oder mehrere Mikroblutungen im Kleinhirn, Hirnstamm, in den Basalganglien, der weißen Substanz oder am kortiko-subkortikalen Übergang. 1 weiterer Punkt für 2-4 lobäre Mikroblutungen bzw. 2 Punkte für ≥ 5 lobäre Mikroblutungen. Außerdem wird 1 Punkt für das Vorhandensein einer oder mehrerer Lakunen vergeben, 1 Punkt für 10-40 EPVS in den Basalganglien, 1 Punkt für 20-40 EPVS im Zentrum semiovale, 1 Punkt für unifokale cSS, 2 Punkte für multifokale cSS und schließlich 1 Punkt für tiefe Hyperintensitäten (Grad 2-3) und/oder periventrikuläre Hyperintensitäten der weißen Substanz (Grad 3) (Vockert et al. 2021) **(Tabelle 4)**.

Tabelle 3: Berechnung der CSVD-Schweregrade in Anlehnung an Pasi et al. 2021

	Globaler CSVD-Schweregrad		HA-CSVD-Schweregrad		CAA-CSVD-Schweregrad
CMBs	≥ 1 CMB: 1 Punkt ≥ 5 CMBs: 2 Punkte		≥ 1 subkortikale CMB: 1 Punkt		2-4 lobäre CMB: 1 Punkt ≥ 5 lobäre CMBs: 2 Punkte
Lakunen	≥ 1 Lakune: 1 Punkt		≥ 1 Lakune: 1 Punkt		-
EPVS	≥ 20 BG EPVS: 1 Punkt		≥ 10 BG EPVS: 1 Punkt		≥ 20 CSO EPVS: 1 Punkt
WMH	WMH-Grad 3-4: 1 Punkt WMH-Grad 5-6: 2 Punkte		Subkortikale WMH (Grad 2-3) oder periventrikuläre WMH (Grad 3): 1 Punkt		Subkortikale WMH (Grad 2-3) oder periventrikuläre WMH (Grad 3): 1 Punkt
CSS	-		-		Fokal: 1 Punkt Disseminiert: 2 Punkte

Abkürzungen: BG = Basalganglien; CAA = cerebral amyloid angiopathy, CMB = cerebral microbleed; cSS = cortical superficial siderosis; EPVS = enlarged perivascular spaces; HA = hypertensive arteriopathy; WMH = white matter hyperintensities

Tabelle 4: Berechnung des gemischten CSVD-Schweregrades in Anlehnung an Vockert et al. 2021

	Gemischter CSVD-Schweregrad	
CMBs	≥ 1 subkortikale oder Kleinhirn-CMB: 1 Punkt 2-4 lobäre CMBs: 1 Punkt ≥ 5 lobäre CMBs: 2 Punkte	
Lakunen	≥ 1 Lakune: 1 Punkt	
EPVS	10-40 BG EPVS: 1 Punkt 20-40 CSO EPVS: 1 Punkt	
WMH	Subkortikale WMH (Grad 2-3) oder periventrikuläre WMH (Grad 3): 1 Punkt	
cSS	Fokal: 1 Punkt Disseminiert: 2 Punkte	

Abkürzungen: BG = Basalganglien; CAA = cerebral amyloid angiopathy, CMB = cerebral microbleed; cSS = cortical superficial siderosis; EPVS = enlarged perivascular spaces; HA = hypertensive arteriopathy; WMH = white matter hyperintensities

2.8 Protokollgenehmigungen und Patientenzustimmungen

Die lokale Ethikkommission (Nr. 28/16, addendum 07/2018) hat dieser retrospektiven Studie zugestimmt.

2.9 Statistische Analyse

Der Shapiro-Wilk-Test wurde benutzt, um die Gauß'sche Normalverteilung der Kohorte zu überprüfen. Die Altersverteilung, klinische Charakteristika und MRT-Daten wurden zwischen den verschiedenen Blutungslokalisationen und -ätiologien mit Hilfe von univariaten Analysen verglichen. Kontinuierliche und ordinale Variablen wurden als Median (Interquartilsbereich, IQR) ausgedrückt und mittels Kruskal-Wallis-Test miteinander verglichen. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen (in Prozent) ausgedrückt und mittels Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen. Beide Tests wurden durch Bonferroni-post-hoc-Tests für Mehrfachvergleiche korrigiert. Außerdem wurden multivariable lineare Regressionsanalysen durchgeführt, um unabhängige Assoziationen zwischen demographischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren und der Ätiologie der ICB mit dem Schweregrad der CSVD zu testen. Anschließend wurde die schrittweise Vorwärtsauswahl der Variablen ($p < 0.05$) verwendet, um ein minimal angepasstes Modell zu generieren. Ein adjustierter p-Wert < 0.05 wurde als signifikant angesehen. Die Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics 24.0 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Kohorte

Insgesamt hatten alle eingeschlossenen $n = 922$ Patienten eine erstmalige ICB. Das Medianalter der Kohorte lag bei 71 Jahren (IQR 60 – 78), und $n = 522$ (57%) der Patienten waren männlich. Die meisten Patienten hatten eine lobäre Blutung ($n = 414$, 45%), gefolgt von subkortikalen Blutungen ($n = 321$, 35%), Kleinhirnblutungen ($n = 117$, 13%) und intraventrikulären Blutungen ($n = 70$; 8%). Von den $n = 862$ (93%) Patienten, bei denen ebenfalls klinische Daten und eine medizinische Voranamnese erhoben werden konnten, litten $n = 450$ (52%) an arterieller Hypertonie, $n = 253$ (29%) an Dyslipidämie und $n = 197$ (23%) an Diabetes mellitus Typ 2. Der mediane kardiovaskuläre Risikofaktorscore betrug somit 0.33 (IQR 0.00 – 0.67).

$N = 258$ (30%) Patienten nahmen eine antithrombotische Medikation ein. $N = 149$ (17%) waren antikoaguliert, $n = 97$ (11%) nahmen einen Thrombozytenaggregationshemmer ein und $n = 12$ (1%) nahmen sowohl ein orales Antikoagulanz als auch einen Thrombozytenaggregationshemmer ein.

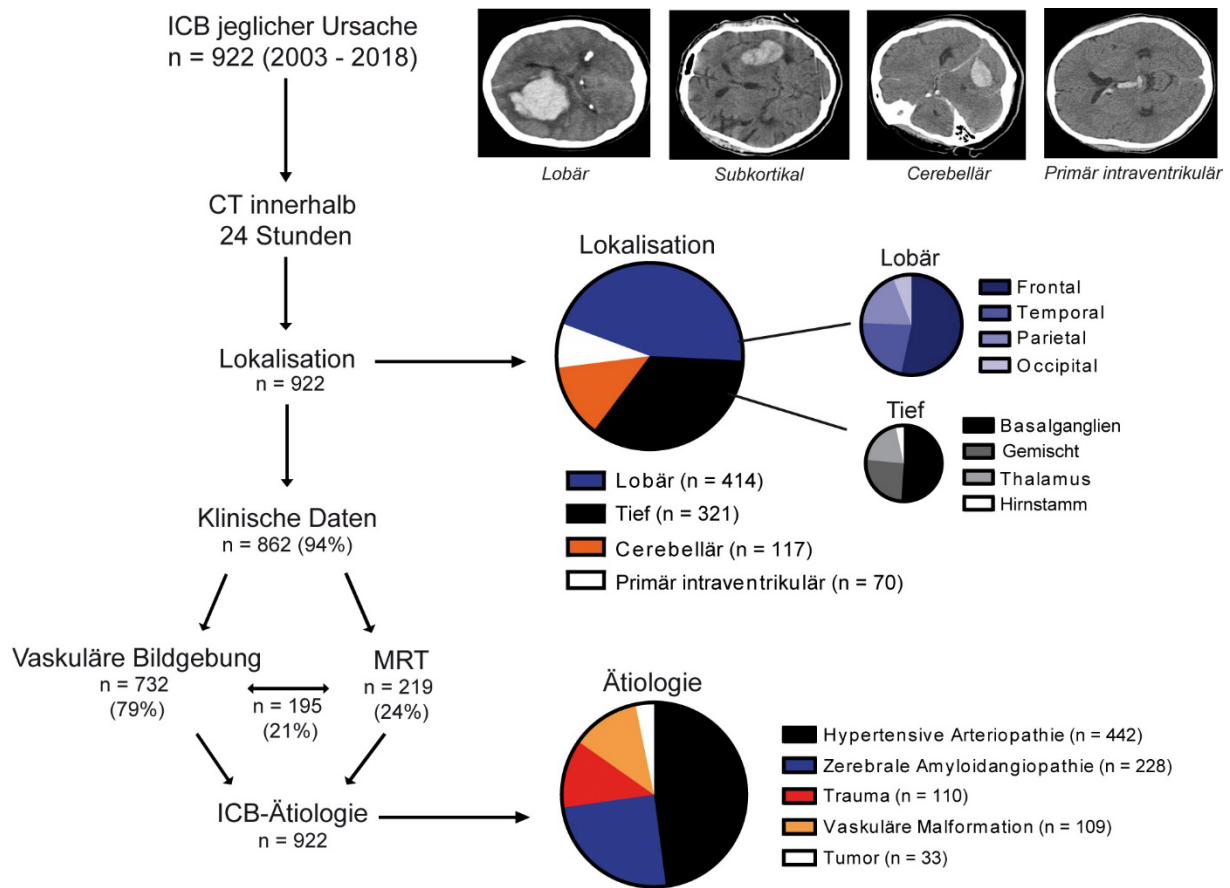


Abbildung 2: Aufbau der Studienkohorte, diagnostischer Arbeitsablauf und Datenübersicht

In dieser Studie wurden n = 922 Patienten mit einer erstmaligen ICB eingeschlossen. Der diagnostische Arbeitsablauf umfasste eine erste CT-Untersuchung (n = 922), klinische (n = 862) und weitere bildgebende Daten (vaskuläre Bildgebung n = 732, MRT n = 219, beide n = 195). Die Lokalisation der ICB wurde als lobär, subkortikal, zerebellär oder primär intraventrikulär kategorisiert. Die lobäre ICB wurde weiter unterteilt in frontale, temporale, parietale und okzipitale ICB. Die subkortikale ICB wurde weiter unterteilt in Blutungen, welche die Basalganglien, den Thalamus, den Hirnstamm oder mehrere Hirnregionen (d.h. lobär und subkortikal) betreffen. Nach der Bewertung aller diagnostischen Daten, die im Rahmen des Arbeitsablaufs generiert wurden, wurde die Ätiologie der ICB in allen Fällen (n = 922) entweder durch eine hypertensive Arteriopathie, eine zerebrale Amyloidangiopathie, ein Trauma, eine vaskuläre Malformation oder einen Tumor verursacht.

Abkürzungen: CT = Computertomographie, ICB = intrazerebrale Blutung, MRT = Magnetresonanztomographie

3.2 Lokalisationen und Ätiologien der Hirnblutungen

Patienten mit einer subkortikalen ICB hatten einen höheren kardiovaskulären Risikofaktorscore als Patienten mit einer lobären ICB. Dies lässt sich dadurch erklären, dass es unter den Patienten mit einer lobären ICB einerseits nur wenige Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 gab und andererseits Patienten mit einer lobären Blutung auch seltener antihypertensive Medikamente – somit folglich seltener unter einer arteriellen Hypertonie litten – eingenommen haben.

Viele der Patienten mit einer ICB in den subkortikalen Bereichen des Gehirns litten unter allen drei kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ 2). Weiterhin fiel auf, dass Patienten mit einer intraventrikulären ICB seltener antikoaguliert waren als Patienten mit einer anderen Lokalisation der ICB (**Abbildung 2, Tabelle 5**).

Tabelle 5: Demographie, klinische Daten und Ätiologie in verschiedenen ICB-Lokalisationen

	Gesamt	Lobär	Subkortikal	Zerebellär	Intraventrikulär	Gruppenanalyse	Untergruppenvergleiche
Demographie	<i>n</i> = 922	<i>n</i> = 414	<i>n</i> = 321	<i>n</i> = 117	<i>n</i> = 70	<i>p</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
Alter, Median (IQA)	71 (60-78)	71 (57-79)	70 (60-77)	71 (64-77)	69 (54-77)	<i>p</i> = 0.36	
Männliches Geschlecht, n (%)	522 (57%)	230 (56%)	197 (61%)	62 (53%)	33 (47%)	<i>p</i> = 0.10	
Kardiovaskuläres Risiko	<i>n</i> = 862	<i>N</i> = 382	<i>n</i> = 304	<i>n</i> = 108	<i>n</i> = 68		
Vaskulärer Risikofaktor-Score, Median (IQA)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	<i>p</i> = 0.046	<i>Lobär vs. Subkortikal: adj. p = 0.047</i>
Alle drei vaskulären Risikofaktoren, n (%)	71 (8%)	20 (5%)	37 (12%)	9 (8%)	5 (7%)	<i>p</i> = 0.01	<i>Subkortikal: adj. p = 0.01</i>
Bluthochdruck, n (%)	450 (52%)	189 (50%)	163 (54%)	64 (59%)	34 (50%)	<i>p</i> = 0.31	
Einnahme von > 1 antihypertensiven Med., n (%)	300 (35%)	109 (29%)	117 (38%)	48 (44%)	26 (38%)	<i>p</i> = 0.005	<i>Lobär: adj. p = 0.005</i>
Hyperlipidämie, n (%)	253 (29%)	105 (28%)	105 (35%)	28 (26%)	15 (22%)	<i>p</i> = 0.08	
Einnahme von Statinen, n (% ^a)	150 (59%)	74 (71%)	46 (44%)	17 (61%)	13 (87%)	<i>p</i> = 0.0001	<i>Lobär: adj. p = 0.02</i> <i>Subkortikal: adj. p = 0.0002</i>
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	197 (23%)	65 (17%)	82 (27%)	29 (27%)	21 (31%)	<i>p</i> = 0.003	<i>Lobär: adj. p = 0.003</i>
Antithrombotika	<i>n</i> = 862	<i>N</i> = 382	<i>n</i> = 304	<i>n</i> = 108	<i>n</i> = 68		
Antithrombotika, n (%)	258 (30%)	113 (30%)	95 (31%)	26 (24%)	24 (35%)	<i>p</i> = 0.40	
Antikoagulantien, n (%)	149 (17%)	60 (16%)	48 (16%)	21 (21%)	20 (29%)	<i>p</i> = 0.02	<i>Intraventrikulär: adj. p = 0.03</i>
Plättchenaggregationshemmer, n (%)	97 (11%)	47 (12%)	42 (14%)	4 (4%)	4 (6%)	<i>p</i> = 0.02	
Antikoagulantien und Plättchenaggregationshemmer, n (%)	12 (1%)	6 (2%)	5 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	<i>p</i> = 0.72	
Ätiologie	<i>n</i> = 922	<i>n</i> = 414	<i>n</i> = 321	<i>n</i> = 117	<i>n</i> = 70		
Hypertensive Angiopathie, n (%)	442 (48%)	0 (0%)	298 (93%)	94 (80%)	50 (71%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>Alle Untergruppen: adj. p < 0.001</i>
Zerebrale Amyloidangiopathie, n (%)	228 (25%)	228 (55%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>Alle Untergruppen: adj. p < 0.0001</i>
Keine CSVD, n (%)	252 (27%)	186 (45%)	23 (7%)	23 (20%)	20 (29%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>Lobär: adj. p < 0.0001</i> <i>Subkortikal: adj. p < 0.0001</i>

Die Daten werden als Median (IQA) oder Anzahl (%) angegeben. Der Prozentsatz wird in Bezug auf die spezifische Untergruppe angegeben. Gruppenvergleiche zwischen lobärer, subkortikaler, zerebellärer und intraventrikulärer ICB wurden unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests für kontinuierliche/ordinale Variablen und des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen durchgeführt – jeweils mit Bonferroni-Korrektur. Für kategoriale Variablen wurde der Post-hoc-Test verwendet, um festzustellen, welche Untergruppen sich signifikant von der gesamten Kohorte unterscheiden. Ein adjustierter *p*-Wert < 0.05 wurde als signifikant angesehen. Signifikante Gruppenvergleiche sind fett markiert.

Ätiologisch stand in der gesamten Patientenkohorte die CSVD im Vordergrund. N = 670 (73%) der Patienten litten an einer ICB bedingt durch entweder einer HA (n = 442; 66%) oder einer CAA (n = 228; 34%), welche mit Abstand die beiden häufigsten Formen der CSVD darstellen. Die hypertensive Arteriopathie war die Hauptursache für subkortikale Blutungen (n = 298, 93%), intraventrikuläre Blutungen (n = 50, 71%) und Kleinhirnblutungen (n = 94, 80%). Die CAA hingegen war der Hauptgrund für die lobäre Blutung (n = 228 von 414, 55%).

Die Patienten mit einer ICB, die nicht auf eine CSVD zurückzuführen war, machten circa ein Drittel der Hirnblutungen aus (n = 252, 27%). Bei diesen nichtspontanen ICB handelt es sich um Hirnblutungen aufgrund von Traumata, Gefäßmalformationen oder Hirntumoren. Diese Patienten bluteten mit Abstand am häufigsten in der lobären Region des Gehirns (n = 186 von 252, 74%).

Die ältesten Patienten waren diejenigen mit einer CSVD-ICB, die auf eine CAA zurückzuführen war. Die jüngste Gruppe machten die Personen mit einer spontanen, das heißt nicht auf eine CSVD zurückzuführende, ICB aus. Der höchste kardiovaskulären Risikofaktorscore fand sich bei denjenigen Patienten, deren ICB auf eine hypertensive Angiopathie zurückzuführen war. Diese Patientenklientel litt besonders häufig unter arteriellem Bluthochdruck – mit überdurchschnittlich vielen antihypertensiven Medikamenten in der Anamnese –, Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperlipidämie. Das Gegenteil konnten wir in der Gruppe mit den nichtspontanen ICB beobachten: bei diesen Patienten war der kardiovaskuläre Risikofaktorscore am niedrigsten; es wurden besonders wenige antihypertensive Medikamente eingenommen; Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 hatten eine niedrige Prävalenz in dieser Kohorte **(Tabelle 6)**.

Tabelle 6: Demographie und klinische Daten in verschiedenen ätiologischen Untergruppen

	Gesamt	HA	CAA	Keine CSVD	Gruppen-analyse	Untergruppen-vergleiche
Demographie	<i>n</i> = 922	<i>n</i> = 453	<i>n</i> = 217	<i>n</i> = 252		
Alter, Median (IQA)	71 (60-78)	71 (61-77)	75 (68-80)	63 (51-74)	p < 0.0001	CAA vs. HA, Keine CSVD: adj. p < 0.0001 HA vs. Keine CSVD: adj. p < 0.0001
Männliches Geschlecht, n (%)	522 (57%)	260 (57%)	112 (52%)	150 (60%)	p = 0.20	
Kardiovaskuläres Risiko	<i>n</i> = 862	<i>n</i> = 427	<i>n</i> = 204	<i>n</i> = 230		
Vaskulärer Risikofaktor-Score, Median (IQA)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.67)	0.33 (0.00-0.33)	p < 0.0001	HA, CAA vs Keine CSVD: adj. p < 0.001
Alle drei vaskulären Risikofaktoren, n (%)	71 (8%)	50 (11%)	12 (5%)	9 (4%)	p = 0.006	HA: adj. p = 0.001
Bluthochdruck, n (%)	450 (52%)	240 (56%)	118 (58 %)	92 (40%)	p < 0.0001	Keine CSVD: adj. p = 0.0001
Einnahme von > 1 antihypertensiven Med., n (%)	300 (35%)	180 (42%)	63 (31%)	57 (25%)	p < 0.0001	HA: adj. p < 0.0001 Keine CSVD: adj. p = 0.001
Hyperlipidämie, n (%)	253 (29%)	147 (34%)	64 (31%)	42 (18%)	p < 0.0001	Keine CSVD: adj. p < 0.0001 HA: adj. p = 0.008
Einnahme von Statinen, n (% ^a)	150 (59%)	76 (52%)	49 (77%)	25 (59%)	p = 0.003	CAA: adj. p = 0.006 HA: adj. p = 0.02
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	197 (23%)	121 (28%)	36 (18%)	40 (17%)	p = 0.001	HA: adj. p = 0.0009
Antithrombotika	<i>n</i> = 862	<i>n</i> = 427	<i>n</i> = 204	<i>n</i> = 230		
Antithrombotika, n (%)	258 (30%)	140 (33%)	75 (37%)	43 (19%)	p < 0.0001	Keine CSVD: adj. p < 0.0001
Antikoagulantien, n (%)	149 (17%)	83 (19%)	41 (20%)	25 (11%)	p = 0.01	Keine CSVD: adj. p = 0.008
Plättchenaggregationshemmer, n (%)	97 (11%)	51 (12%)	30 (15%)	16 (7%)	p = 0.03	
Antikoagulantien und Plättchenaggregationshemmer, n (%)	12 (1%)	6 (1%)	4 (2%)	2 (1%)	p = 0.64	

Die Daten werden als Median (IQA) oder Anzahl (%) angegeben. Der Prozentsatz wird in Bezug auf die spezifische Untergruppe angegeben. Gruppenvergleiche zwischen HA-, ZAA und nicht-CSVD-bedingter ICB wurden unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests für kontinuierliche/ordinale Variablen durchgeführt, jeweils mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche. Für kategoriale Variablen wurde der Post-hoc-Test verwendet, um festzustellen, welche Untergruppen sich signifikant von der gesamten Kohorte unterschieden. Ein adjustierter p-Wert von < 0.05 wurde als signifikant angesehen. Signifikante Gruppen- und Untergruppenvergleiche sind fett markiert.

* CSVD = engl. für cerebral small vessel disease; übersetzt „Mikroangiopathie“.

** Der Prozentsatz wird in Bezug auf die Anzahl der Hyperlipidämie-Patienten angegeben.

3.3 CSVD-Schweregrad

Insgesamt wertete ich MRT-Bilder von n = 185 Patienten aus und überprüfte anhand der oben beschriebenen Messmethode den globalen CSVD-Schweregrad sowie den HA- und CAA-Schweregrad. Es zeigte sich, dass die Ätiologie der ICB mit dem entsprechenden Schweregrad der CSVD einhergeht. Die Patienten, die eine CSVD-bezogene ICB erlitten – also die Patienten mit einer HA oder CAA –, hatten konsequenterweise auch einen höheren globalen CSVD-Schweregrad. Dies kam durch eine hohe Anzahl von CMB, Lakunen, EPVS und schwereren WMH zustande. MRT-Marker, die spezifisch für eine CAA als Grunderkrankung sprechen, zum Beispiel eine hohe Anzahl von EPVS im Centrum semiovale, streng lobäre CMB oder cSS, fanden sich verstärkt in CAA-bezogenen ICB und waren vergleichsweise selten in HA-ICB oder nicht-CSVD-bedingten ICB zu finden. HA-spezifische Marker (Lakunen, streng subkortikal liegende CMB oder eine hohe Anzahl von EPVS in den Basalganglien) waren folglich am häufigsten bei den Patienten zu finden, die an einer HA-ICB litten, aber interessanterweise auch häufig bei Patienten mit einer CAA-ICB zu sehen. Das zeigt, dass CAA-Pathologien tatsächlich nur spezifisch für eine CAA sind, wohingegen die HA-Pathologien sowohl bei einer HA als auch bei einer CAA auftreten können.

Fast zwei Drittel aller Patienten mit einer nicht-CSVD-bedingten ICB hatten mindestens eine CMB (n = 46, 60%). Über ein Drittel davon hatten gemischte (also lobäre und subkortikale) und lobäre CMB (n = 29, 38%), was zu einer insgesamt hohen Anzahl von Patienten mit mindestens einer CMB führt bei einem Medianwert von 4 (IQA 0-10). Das Vorhandensein von subkortikalen CMB (n = 42, 55%) und Lakunen (n = 8, 10%) bei Patienten mit einer nicht-CSVD-bedingten ICB zeigt, dass auch bei diesen Patienten häufig eine zugrundeliegende HA-Pathologie mitursächlich für die intrakranielle Blutung sein kann oder diese zumindest begünstigt (**Tabelle 7**).

Zusätzlich analysierte ich, welche MRT-Variablen möglicherweise einen besonders hohen CSVD-Schweregrad vorhersagen könnten. Dafür führte ich eine multivariable lineare Regressionsanalyse durch. Sowohl der CSVD-Schweregrad als auch der HA- und CAA-

Schweregrad waren umso höher, je höher das Alter des entsprechenden Patienten war **(Tabelle 8)**.

In einer weiteren Aufschlüsselung, mit besonderem Fokus auf einzelne MRT-Marker, waren deutliche Tendenzen erkennbar. Die Anzahl der Lakunen steigt, je höher der Blutdruck der Patienten ist. Außerdem hat auch eine Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung einen negativen, da steigenden, Effekt auf die Menge der im MRT sichtbaren Lakunen. Die Hyperintensitäten in der weißen Substanz (WMH) nehmen mit dem Alter zu – unabhängig davon, ob sie im subkortikalen oder im periventrikulären Bereich zu finden sind. Den gleichen Einfluss hat das Alter auch auf die erweiterten perivaskulären Räume (EPVS). Auch hier sorgt ein höheres Alter für eine Zunahme der Erweiterung der perivaskulären Räume sowohl in den Basalganglien (BG) als auch im Centrum semiovale (CSO). Effekte auf die Anzahl der zerebralen Mikroblutungen (CMB) hatten in unserer Kohorte, neben dem Diabetes mellitus Typ 2, auch die Einnahme von Statinen bzw. im Umkehrschluss die Hyperlipidämie **(Tabelle 9)**.

Tabelle 7: Quantifizierung des Schweregrades der CSVD gemäß STRIVE bei Hirnblutungen aufgrund einer Mikroangiopathie (HA, CAA) bzw. keiner Mikroangiopathie als Grunderkrankung

	Gesamt (n = 185)	HA (n = 71)	CAA (n = 37)	Keine CSVD (n = 77)	<i>Gruppenanalyse</i>	<i>Untergruppenvergleiche</i>
CSVD-Schweregrad im MRT						
Global CSVD-Grad, Median (IQA)	2 (1-4)	3 (2-5)	3 (2-4)	2 (0-2)	<i>p</i> < 0.0001	<i>HA, CAA vs. Keine CSVD: adj. p</i> < 0.0001
HA CSVD-Grad, Median (IQA)	1 (1-3)	2 (2-3)	1 (1-2)	1 (0-2)	<i>p</i> < 0.0001	<i>HA vs. CAA, Keine CSVD: adj. p</i> < 0.002
CAA CSVD-Grad, Median (IQA)	2 (0-3)	2 (0-3)	4 (3-4)	0 (0-2)	<i>p</i> < 0.0001	<i>CAA vs. HA, Keine CSVD: adj. p</i> < 0.0001 <i>HA vs. Keine CSVD: adj. p</i> = 0.001
Zerebrale Mikroblutungen (CMB)						
CMB-Anzahl, Median (IQA)	9 (2-17)	12 (5-19)	14 (10-25)	4 (0-10)	<i>p</i> < 0.0001	<i>CAA, HA vs. Keine CSVD: adj. p</i> < 0.0001
Ausschließlich lobäre CMB, n (%)	41 (22%)	0 (0%)	37 (100%)	4 (5%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>CAA: adj. p</i> < 0.0001
Ausschließlich subkortikale CMB, n (%)	36 (19%)	23 (32%)	0 (0%)	13 (17 %)	<i>p</i> = 0.0004	<i>HA: adj. p</i> = 0.006 <i>CAA: p</i> = 0.006
Gemischte Lokalisation der CMB, n (%)	66 (36%)	37 (52%)	0 (0%)	29 (38%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>HA: adj. p</i> = 0.001 <i>CAA: p</i> < 0.0001
Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH)						
Periventrikulärer WMH Score, Median (IQA)	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-1)	<i>p</i> < 0.0001	<i>HA, CAA vs. Keine CSVD: adj. p</i> < 0.0001
Subkortikaler WMH Score, Median (IQA)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (1-2)	0 (0-1)	<i>p</i> < 0.0001	<i>HA, CAA vs. Keine CSVD: adj. p</i> < 0.0001
Vergrößerte perivaskuläre Räume (EPVS)						
BG EPVS Score, median (IQA)	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-1)	<i>p</i> < 0.0001	<i>HA, CAA vs. Keine CSVD: adj. p</i> < 0.0001
Höhergradige BG EPVS (> 20), n (%)	28 (15%)	21 (30%)	7 (19%)	0 (0%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>HA: adj. p</i> = 0.0001 <i>Keine CSVD: p</i> < 0.0001
CSO EPVS Score, median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	3 (2-3)	1 (1-2)	<i>p</i> < 0.0001	<i>CAA vs. HA, Keine CSVD: adj. p</i> < 0.004 <i>HA vs. Keine CSVD: adj. p</i> = 0.001
Höhergradige CSO EPVS (> 20), n (%)	34 (18%)	11 (16%)	19 (51%)	4 (5%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>CAA: adj. p</i> < 0.0001 <i>Keine CSVD: p</i> = 0.0006
Lakunen						
Patienten mit Lakunen, n (%)	30 (16%)	19 (27%)	5 (14%)	6 (8%)	<i>p</i> = 0.007	<i>HA: p</i> = 0.01
Ausschließlich lobäre Lakunen, n (%)	16 (9%)	9 (13%)	2 (5%)	5 (6%)	<i>p</i> = 0.30	
Ausschließlich subkortikale Lakunen, n (%)	21 (11%)	15 (21%)	5 (14%)	1 (1%)	<i>p</i> = 0.01	<i>Keine CSVD: p</i> = 0.008
Kortikale superfizielle Siderose (cSS)						
Patienten mit kortikaler superfizieller Siderose, n (%)	16 (9%)	2 (3%)	13 (35%)	1 (1%)	<i>p</i> < 0.0001	<i>CAA: adj. p</i> < 0.0001

Die Daten werden als Median (IQA) oder Anzahl (%) angegeben. Der prozentuale Anteil wird in Bezug auf die jeweilige Untergruppe angegeben. Gruppenvergleiche zwischen HA-, CAA- und nicht-CSVD-bedingter ICB wurden unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests für kontinuierliche/ordinale Variablen und des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen durchgeführt, jeweils mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche. Bei kategorialen Variablen wurde der Post-hoc-Test verwendet, um festzustellen, welche Untergruppen sich signifikant von der Gesamtkohorte unterscheiden. Ein (bereinigter) p-Wert ≤ 0.05 wurde als signifikant angesehen. Signifikante Gruppen- und Untergruppenvergleiche sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Abkürzungen: BG = basal ganglia; CAA = cerebral amyloid angiopathy; CMB = cerebral microbleed, CSO = centrum semiovale; cSS = cortical superficial siderosis, EPVS = enlarged vascular spaces, HA = hypertensive arteriopathy, IQA = Interquartilsabstand, MRT = Magnetresonanztomographie; WMH = white matter hyperintensities

Tabelle 8: Multivariable lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren für den CSVD-Schweregrad bei einer ICB

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Global CSVD-Grad		HA CSVD-Grad		CAA CSVD-Grad	
	β	p-Wert	β	p-Wert	β	p-Wert
Bluthochdruck	0.14	0.04	0.17	0.02	0.03	0.59
Einnahme von > 1 antihypertensiven Medikamenten	-0.02	0.78	0.07	0.39	0.03	0.62
Hyperlipidämie	0.07	0.33	0.06	0.41	0.00	0.99
Einnahme von Statinen	0.02	0.81	0.00	0.99	-0.07	0.20
Diabetes mellitus Typ 2	0.09	0.16	0.13	0.056	0.06	0.26
Kovariaten						
HA-ICB	0.32	< 0.0001	0.34	< 0.0001	0.12	0.054
CAA-ICB	0.38	< 0.0001	0.10	0.22	0.59	< 0.0001
Alter	0.23	< 0.0001	0.28	< 0.0001	0.24	< 0.0001
Männliches Geschlecht	0.02	0.74	0.03	0.62	-0.02	0.69

Es wurden multivariable Regressionsanalysen durchgeführt, um abhängige Assoziationen mit verschiedenen MRT-basierten CSVD-Schweregradmustern zu testen, einschließlich der Ätiologie der ICB, der Demographie und des kardiovaskulären Risikos. Anschließend wurde eine schrittweise Vorwärtsvariablenauswahl ($p < 0.05$) vorgenommen, um ein minimal angepasstes Modell zu erstellen. Die Daten stellen standardisierte Effektschätzungen (β) und den entsprechenden p-Wert dar. Assoziationen, die statistisch signifikant sind ($p < 0.05$), sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Abkürzungen: CAA = cerebral amyloid angiopathy; CSVD = cerebral small vessel disease; HA = hypertensive arteriopathy, ICB = intrazerebrale Blutung

Tabelle 9: Multivariable lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren für verschiedene MRT-Marker bei einer ICB

ICB-Ätiologie	Anzahl Lakunen		Subkortikale WMH		Periventrikuläre WMH		Anzahl CMB		cSS-Grad		CSO-EPVS-Grad		BG-EPVS-Grad	
	β	p-Wert	β	p-Wert	β	p-Wert	β	p-Wert	β	p-Wert	β	p-Wert	β	p-Wert
HA-ICB	0.07	0.36	0.28	< 0.0001	0.33	< 0.0001	0.12	0.13	0.00	0.97	0.21	0.006	0.34	< 0.0001
CAA-ICB	0.01	0.91	0.35	< 0.0001	0.35	< 0.0001	0.32	< 0.0001	0.43	< 0.0001	0.46	< 0.0001	0.27	< 0.0001
Demographie														
Alter	-0.04	0.63	0.37	< 0.0001	0.37	< 0.0001	0.12	0.13	0.09	0.22	0.17	0.017	0.30	< 0.0001
Männliches Geschlecht	0.05	0.47	-0.02	0.76	-0.03	0.65	0.09	0.18	-0.01	0.91	-0.13	0.056	-0.04	0.50
Kardiovaskuläres Risiko														
Bluthochdruck	0.22	0.004	0.05	0.45	0.10	0.15	0.08	0.31	0.00	0.99	-0.02	0.84	0.09	0.27
Einnahme von > 1 antihypertensiven Medikamenten	-0.06	0.50	0.05	0.49	0.02	0.75	-0.09	0.20	-0.14	0.046	-0.08	0.25	0.19	0.003
Hyperlipidämie	0.00	0.96	-0.10	0.13	-0.05	0.45	-0.05	0.59	-0.10	0.18	-0.01	0.88	-0.02	0.77
Einnahme von Statinen	0.04	0.59	-0.05	0.41	-0.05	0.46	0.18	0.013	-0.03	0.67	-0.05	0.47	-0.03	0.68
Diabetes mellitus Typ 2	0.16	0.03	0.04	0.57	0.06	0.38	0.16	0.025	-0.10	0.08	-0.03	0.68	0.01	0.89

Es wurden multivariable Regressionsanalysen durchgeführt, um abhängige Assoziationen mit verschiedenen MRT-basierten CSVD-Schweregradmustern zu testen, einschließlich der Ätiologie der ICB, der Demographie und des kardiovaskulären Risikos. Anschließend wurde eine schrittweise Vorwärtsvariablenauswahl ($p < 0.05$) vorgenommen, um ein minimal angepasstes Modell zu erstellen. Die Daten stellen standardisierte Effektschätzungen (β) und den entsprechenden p-Wert dar. Assoziationen, die statistisch signifikant sind ($p < 0.05$), sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Abkürzungen: BG = Basalganglien; CAA = cerebral amyloid angiopathy, CMB = cerebral microbleed; cSS = cortical superficial siderosis; EPVS = enlarged perivascular spaces; HA = hypertensive arteriopathy; WMH = white matter hyperintensities

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten, Arztbriefe, CT- und teilweise auch MRT-Bilder von n = 922 Schlaganfallpatienten gesichtet und ausgewertet. Während sich viele Arbeiten in diesem Thema speziell mit dem ischämischen Schlaganfall beschäftigen, lag der Fokus dieser Arbeit ausschließlich auf den Hirnblutungen. Hierbei habe ich nicht nur die Ursachen für die spontanen ICB betrachtet – also die Mikroangiopathien bedingt durch Bluthochdruck oder CAA –, sondern auch die nicht-spontanen ICB. Darunter fallen die Hirnblutungen bedingt durch Traumata, Tumore oder Gefäßanomalien. Diese Gruppe spielt eine wichtige Rolle und findet bisher noch zu selten Eingang in die Literatur. Denn eine Vorerkrankung muss nicht zwangsläufig auch eine Hirnblutung als Komplikation bedingen. Die Studie hatte also klare Ziele: es wurde analysiert, in welchen Regionen des Gehirns die Menschen besonders häufig oder selten bluten, welche Risikofaktoren es dafür gibt und ob es einen Unterschied macht, wie alt man ist oder welchem Geschlecht man angehört.

An manchen Stellen bestätigt die Arbeit neueste wissenschaftliche Erkenntnisse, an anderen Stellen stößt die Studie an Grenzen oder widerspricht gar der aktuellen Forschung.

4.1 Spontane vs. nichtspontane Hirnblutung

Unumstritten bleibt die Relevanz der Mikroangiopathien für den hämorrhagischen Schlaganfall, d.h. Hirnblutungen. Die hypertensive Arteriopathie war in der Studie für 87% aller ICB verantwortlich, die nicht im lobären Bereich des Gehirns aufgetreten sind. Die zweite wichtige mikroangiopathische Erkrankung, die CAA, war für 55% aller lobären Blutungen verantwortlich. Zusammengefasst waren HA und CAA der Auslöser für insgesamt n = 670 Blutungen, was 73% der kompletten Kohorte entspricht. Die restlichen 27% entfielen auf nichtspontane Ursachen für eine Hirnblutung. Dieses 4:1-Verhältnis findet sich auch in der Literatur wieder und unterstreicht die immense Bedeutung der Mikroangiopathien als Ursache für eine ICB. Wie ich später noch vertiefend zeigen werde, ist für dieses Missverhältnis vor allen Dingen der höhere kardiovaskuläre Risikofaktorscore dieser Patienten verantwortlich. Das bedeutet, dass Patienten mit einer HA oder CAA als Grunderkrankung deutlich häufiger an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder einer Hyperlipidämie leiden. Interessanterweise wurde aber auch bei 40% der Patienten mit nichtspontanen

Hirnblutungen ein Bluthochdruck festgestellt; 50% der Patienten hatten immerhin einen globalen CSVD-Schweregrad von ≥ 2 Punkten. Es muss also diskutiert werden, ob eine begleitende Mikroangiopathie als ein Mitauslöser oder nur als Begleiterkrankung einer nichtspontanen Hirnblutung zu werten ist. Die Arbeit kommt zu dem Schluss, dass Mikroangiopathien den Weg für spontane ICB bahnen und somit begünstigen.

4.2 Lokalisation der Blutungen

In dieser Studie litten 45% der Patienten unter einer lobären, 35% unter einer subkortikalen und 13% unter einer Hirnblutung im Kleinhirn. Diese Ergebnisse stimmen überein mit der großen, prospektiven „Framingham Heart Study“ (Lioutas et al. 2020). Gleichzeitig wird in der Literatur häufig auch über ein anderes Lokalisationsverhältnis berichtet, nämlich dass zwei Drittel der ICB im subkortikalen und nur ein Drittel im lobären Bereich zu finden sind. Ein Grund für diese Differenz kann in dem hohen Durchschnittsalter unserer Kohorte liegen. Eine CAA – und damit eine Grundlage für eine Blutung im lobären Bereich – ist umso wahrscheinlicher, je älter der Patient ist. Neben den drei oben genannten Lokalisationen gibt es noch die Patienten mit einer primären intraventrikulären Hirnblutung. 7% der Patienten der Kohorte litten unter eben jener ICB. Guo et al. hingegen berichten über 2.8% aller Patienten (in einer Studie mit 3800 Patienten), Pai et al. berichten, dass 3.3% aller Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall eine sogenannte „primary intraventricular hemorrhage“ (PIVH) haben (Guo et al. 2016; Pai et al. 2020). Insgesamt schwankt die Inzidenz zwischen 1% und 8.8% aller Fälle einer spontanen ICB, die primär intraventrikulär bluten. Damit trifft die Kohorte auch hier den in der Literatur beschriebenen Korridor, wenngleich am oberen Rand. Die Größe der Spanne ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass konventionelle Computertomographen das Gehirn in nur 5 bis 10 mm dicken Schichten aufnehmen können. Dadurch können intraventrikuläre Blutungen unentdeckt bleiben bzw. fälschlicherweise als Parenchymlutung gewertet werden. Intraventrikuläre Blutungen gelten immer noch als schlecht verstanden und wenig erforscht aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen. Eine tiefergehende Analyse dieser besonderen Blutungen in den kommenden Jahren ist daher zwingend notwendig.

4.3 Zerebrale Mikroangiopathien und ihre Risikofaktoren

Wenn ich die Ergebnisse der Vergleiche zwischen HA- und CAA-Hirnblutungen betrachte, kann eine große Übereinstimmung mit der aktuellen Studienlage festgestellt werden. Das bestätigt die hohe Repräsentativität der Arbeit. Patienten mit einer CAA waren älter und hatten konsequenterweise in den Auswertungen der MRT-Bilder den höchsten CAA-Schweregrad. HA-Patienten wiederum litten am häufigsten unter kardiovaskulären Risikofaktoren, vor allem Diabetes mellitus Typ 2. In den Auswertungen der MRT-Bilder hatten sie dann auch den höchsten HA-Schweregrad zu verzeichnen (Charidimou et al. 2016; Pasi et al. 2017; Scheumann et al. 2020). Generell konnte ein unabhängiger Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und dem Auftreten von zerebralen Mikroblutungen bzw. Lakunen in den MRTs festgestellt werden. Dies wurde ebenfalls vorab schon beschrieben (Korf et al. 2006; Wang et al. 2022; van Sloten et al. 2020). Studien zeigten, dass eine hohe intrazelluläre Glukosekonzentration kombiniert mit einer gestörten Insulinausschüttung (was beides die Folge einer Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 sein kann) in vaskulären und perivaskulären Zellen zu einem Zellschaden führen kann. Dieser wiederum führt zu einer mikrovaskulären Dysfunktion und erhöht die Anfälligkeit und Verletzlichkeit der Zellen gegenüber jeglichen, insbesondere mikrovaskulären, Pathologien (van Sloten et al. 2020).

Wie schon weiter oben erwähnt, ist chronischer Bluthochdruck der häufigste Risikofaktor einer ICB (Cordonnier et al. 2018; Zille et al. 2022; Sturgeon et al. 2007) und verantwortlich für eine systemisch strukturelle und funktionelle Fehlanpassung der zerebralen Blutgefäße, die eine arterielle Versteifung, eine Hypermuskularisierung der arteriolären und arteriellen Wandschichten, einen fokalen Verlust glatter Muskelzellen sowie eine beeinträchtigte myogene Autoregulation umfasst. Dadurch werden Blutdruckspitzen und Hochdruckwellen auf empfindliche, nachgeschaltete Gefäße übertragen, die die Gefäßwand schädigen und so eine zerebrale Mikrozirkulation schaffen, die anfällig für hämorrhagische Ereignisse ist (Ungvari et al. 2021; Ratelade et al. 2020).

In der Normalbevölkerung leidet circa jeder Vierte unter arteriellem Bluthochdruck. Aber nur die Hälfte der Betroffenen weiß um ihre Erkrankung (Paudel et al. 2020). Diese Problematik konnte auch in dieser Kohorte beobachtet werden. In unserer Studie litten 55% der HA- und 56% der CAA-Patienten unter arterieller Hypertonie und damit etwas seltener (60-90%) als in anderen Arbeiten. Eine mögliche Ursache kann die Art und Weise sein, wie die Daten erhoben

wurden, ob ein Patient an Bluthochdruck leidet oder nicht. Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass voraussichtlich Patienten mit noch nicht diagnostizierter arterieller Hypertonie der Grund für die etwas niedrigere Prävalenz in der Kohorte waren (für weitere Details siehe die Limitationen der Arbeit). In der Analyse der MRT-Aufnahmen zeigte sich zudem, dass es Assoziationen gibt zwischen Bluthochdruck und der Anzahl von Lakunen bzw. der Höhe der Anzahl von perivaskulären Räumen in den Basalganglien. Je höher der Blutdruck, desto mehr Lakunen und perivaskuläre Räume fanden sich in den MRT-Bildern. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch schon in anderen Studien (Nam et al. 2019; Francis et al. 2019; Ling und Chabriat 2020) und belegt damit eine gute Reliabilität der Arbeit.

Wie in der Einleitung bereits angedeutet zeigen sich Hyperlipidämie bzw. die Einnahme von Statinen in der Studie, wie auch in manchen Arbeiten zuvor, weiterhin nicht eindeutig in ihrer Rolle als möglicher Risikofaktor einer ICB. Ich konnte darlegen, dass Patienten, die Statine aufgrund einer Hypercholesterinämie einnehmen, häufiger in den lobären und subkortikalen Bereichen des Gehirns (und weniger im Kleinhirn bzw. in den Ventrikeln) bluten. Außerdem steigt die Anzahl der zerebralen Mikroblutungen (CMB) mit der Einnahme von Statinen. Es könnte also sein, dass eine Hyper- bzw. Dyslipidämie gar kein Risikofaktor für eine ICB im eigentlichen Sinne ist, sondern erst die Einnahme von Statinen das Risiko steigert und somit als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu werten ist. Ma et al. konnten in einer prospektiven Studie mit über 90.000 Teilnehmern herausfinden, dass ein LDL-(low density lipoprotein-)Cholesterinspiegel von unter ≤ 70 mg/dl das Risiko einer ICB erhöht im Gegensatz zu Menschen mit einem Wert zwischen 70 und 99 mg/dl (Ma et al. 2019). Das bedeutet, dass eine Hyperlipidämie nicht zwangsläufig das Risiko einer ICB erhöht, trotz der negativen Folgen für die Gefäßversorgung. Im Gegenteil konnten Studien zeigen, dass ein LDL-Cholesterinwert von ≥ 140 mg/dl das Risiko eine ICB zu erleiden sogar um 50% senken konnte (Noda et al. 2009). Das richtige LDL-Cholesterinniveau zu finden bleibt also eine Abwägung und muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Denn Hypercholesterinämie ist vor allem verantwortlich für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität; der Einsatz von Statinen wird unter anderem durch die American Heart Association empfohlen und damit ein strenger LDL-Cholesterinlevel von ≤ 70 mg/dl vor allem bei Patienten, die bereits an einer kardiovaskulären Vorerkrankung leiden.

4.4 Nichtspontane Ursachen einer Hirnblutung

Patienten mit einer ICB, die nicht auf eine Mikroangiopathie zurückzuführen war, waren jünger (im Median nur 63 Jahre alt im Vergleich zu 72 Jahren bei den CSVD-bedingten ICB), hatten ein niedrigeres kardiovaskuläres Risikoprofil und präsentierten auch weniger typische bildmorphologische Pathologien in den MRT-Bildern. Gefäßpathologien (zum Beispiel Aneurysmata), Traumata oder auch Tumore (vor allem Metastasen und Glioblastome) sorgen also signifikant häufiger dafür, dass auch jüngere Menschen Hirnblutungen erleiden (Schrag und Kirshner 2020). Trotzdem waren auch diese Patienten nicht gänzlich mikroangiopathisch oder im kardiovaskulären Risikoprofil unvorbelastet. Schließlich litten auch in dieser Subkohorte immerhin 40% unter arteriellem Bluthochdruck, was noch einmal die hohe Prävalenz dieser „Volkskrankheit“ verdeutlicht. In den MRT-Bildern fanden sich bei dieser Patientengruppe unspezifische Mikroblutungen – sowohl im lobären als auch im subkortikalen Bereich des Gehirns. Ausschließlich lobäre Mikroblutungen traten nur bei 5% dieser Patienten auf, sind diese doch ein Zeichen der CAA und damit vor allem bei älteren Patienten anzutreffen. Lakunen und perivaskuläre Erweiterungen fanden sich kaum bis gar nicht bei den Patienten ohne mikroangiopathische Vorerkrankung, was als Indiz zu sehen ist, dass Traumata, Gefäßanomalien oder Tumore auch ohne strukturelle Vorerkrankung des Hirns eine Blutung auslösen können.

In Populationsstudien schwankte die Prävalenz von zerebralen Mikroblutungen zwischen 7% und 18% bei Erwachsenen, die unter 75 Jahre alt waren (Vernooij et al. 2008). In der Kohorte, die diese Arbeit untersucht hat, haben 55% aller Patienten ohne Mikroangiopathie-assoziierte ICB mindestens eine zerebrale Mikroblutung. In der longitudinalen Rotterdam-Studie waren 4579 Teilnehmer, alle älter als 45 Jahre, eingeschlossen. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet. Patienten mit Mikroblutungen nur im subkortikalen Bereich des Gehirns hatten ein sechsfach höheres Risiko eine erstmalige ICB zu erleiden – unabhängig von demographischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren oder dem ApoE-Status (Akoudad et al. 2015). Man könnte also annehmen, dass vorbestehende HA-assoziierte mikrovaskuläre hämorrhagische Läsionen eine Mikrozirkulation verkörpern, welche besonders blutungsanfällig ist. Damit könnten sie ein prognostisches Instrument bei der Bewertung des Blutungsrisikos nach traumatischen Hirnblutungen, bei Gefäßanomalien oder Hirntumoren sein.

Bluthochdruck und zerebrale Mikroblutungen sind bekannte Risikofaktoren für eine mögliche Ruptur von Gefäßpathologien wie zum Beispiel Aneurysmata oder arteriovenöse Malformationen (Greving et al. 2014; Langer et al. 1998; Tong et al. 2015; Guo et al. 2012). Gefäßpathologien sind, gerade bei jungen Menschen, häufig Zufallsbefunde, bei denen zunächst zugewartet werden kann. Um die Auswirkungen von CMBs und arteriellem Bluthochdruck auf eine mögliche Ruptur von Aneurysmata oder Malformationen zu untersuchen, ist in künftigen Arbeiten die Erhebung von longitudinalen Daten notwendig. Dadurch ist es möglich eine Größenprogredienz eines Aneurysmas mit dem Schweregrad der Mikroangiopathie (zum Beispiel der Anzahl der zerebralen Mikroblutungen) zu vergleichen und die Auswirkungen zu beobachten. Die Rolle der beiden oben genannten Risikofaktoren (Bluthochdruck und zerebrale Mikroblutungen) bei traumatischen bzw. tumorösen Hirnblutungen ist noch nicht ausreichend erforscht und verdient perspektivisch ebenfalls eine tiefergehende Analyse.

Jüngste Studien haben auch Assoziationen zwischen einer hohen mikroangiopathischen Vorbelastung (insbesondere dem Vorhandensein von zerebralen Mikroblutungen) mit einer Post-ICB-Demenz sowie Depression gezeigt (Castello et al. 2022; Lioutas et al. 2018; Pasi et al. 2019). Diese Daten stammen jedoch von Patienten mit einer ICB aufgrund einer Mikroangiopathie. Patienten mit vaskulären Malformationen, Traumata oder Hirntumoren wurden in diesen Studien nicht berücksichtigt, was die Frage aufwirft, ob auch bei dieser Patientenklientel mit ähnlichen Ergebnissen zu rechnen ist. Beispielsweise führt ein Schädel-Hirn-Trauma in 20% aller Fälle zu einer ICB – chronische Behinderungen und Neurodegenerationen sind bei Überlebenden eines Schädel-Hirn-Traumas die Folge (Perel et al. 2009; Sandsmark et al. 2019; Kenney et al. 2016). Präklinische und klinische Studien zu Schädel-Hirn-Traumata deuteten bereits darauf hin, dass mikrovaskuläre Verletzungen das Blutungsrisiko erhöhen und die Entstehung von neurokognitiven Defiziten fördern könnten. Die pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch nach wie vor nur unzureichend bekannt und prognostische Marker müssen noch erst erforscht werden. Derzeit läuft eine Studie, in der die Bedeutung des Schweregrades einer zerebralen Mikroangiopathie auf die neurokognitiven Ergebnisse nach einem Schädel-Hirn-Trauma untersucht wird (Salomon und Barrett 2022). Für eine solche Studie ist die Zusammenarbeit mehrerer Fachbereiche an interdisziplinären Zentren notwendig (Neuro- und Unfallchirurgie, Neurologie, Innere Medizin, Radiologie usw.) ebenso wie ein longitudinaler Ansatz im Hinblick auf Rezidiv-

Schlaganfälle nach Schädel-Hirn-Traumata, regelmäßige Nachuntersuchungen und engmaschige Verlaufskontrollen der betroffenen Patienten.

4.5 Antithrombotika – Ursache oder Lösung?

Inwieweit die Einnahme von Antithrombotika und Antikoagulantien das Risiko einer erstmaligen ICB bei verschiedenen zugrundeliegenden Ätiologien erhöht, wird noch immer kontrovers diskutiert. In der hier vorliegenden Studie nehmen Mikroangiopathie-Patienten (gleichwohl ob HA- oder CAA-Patienten) signifikant häufiger antithrombotische Medikamente ein (34%) als Patienten mit einer ICB ohne zugrunde liegende Mikroangiopathie (19%). Der Unterschied ist durch das höhere Alter der ersten Gruppe und die dadurch bedingte höhere Anzahl an Begleiterkrankungen zu erklären. Denn antithrombotische Medikamente sind klassische Medikamente des hohen Alters bzw. der Komorbidität. Egal ob bei Vorhofflimmern, Stentimplantation bei koronarer Herzerkrankung (KHK) oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) bzw. tiefer Beinvenenthrombose (TVT): diese Erkrankungen treten umso häufiger auf, je älter ein Mensch ist, und erfordern als Sekundärprophylaxe die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und/oder Antikoagulantien.

Auffallend ist auch, dass Patienten mit einer intraventrikulären Blutung häufiger Antikoagulantien nehmen, und das obwohl dieses Patientenkontinuum tendenziell etwas jünger ist als Patienten mit anderen Blutungslokalisationen. Auch diesbezüglich gilt es in zukünftigen Arbeiten dieser – wie bereits oben erwähnt – bislang mangelhaft erforschten Patientenkontinuum besondere Aufmerksamkeit zukommen zu lassen.

Generell sind die ICB-Inzidenz, das Hämatomwachstum nach der Blutung sowie die Rate an tödlichen Folgen nach einer Hirnblutung unter antithrombotischer Medikation erhöht – und zwar unabhängig davon, ob die ICB auf eine Mikroangiopathie oder auf ein Trauma zurückzuführen ist (Al-Shahi Salman et al. 2018; Gulati et al. 2018). Ob bestimmte Medikamentenkombinationen risikoreicher oder weniger risikoreich sind, wird nach wie vor diskutiert. Mittlerweile gibt es jedoch immer mehr Belege für den Nutzen der neuen oralen Antikoagulantien (zum Beispiel Dabigatran) im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten (beispielsweise Warfarin) (Gulati et al. 2018; Yao et al. 2016). Eine antithrombotische Medikation scheint indes bei vaskulären Malformationen von Vorteil zu sein, da neuere

Arbeiten ein verringertes Blutungsrisiko zum Beispiel bei Aneurysmata oder kavernen Malformationen gezeigt haben (Zuurbier et al. 2019; Nisson et al. 2020).

Seiffge et al. (2021) haben in einer großen Studie belegt, dass die CSVD eine ICB unter Antikoagulation verursachen oder zumindest begünstigen kann (Seiffge et al. 2021). Wie auch ich kam die Arbeit jedoch zu dem Schluss, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von CSVD-Markern im MRT zwischen antikoagulierten und nicht-antikoagulierten Patienten gibt.

Wir halten fest, dass es zur Frage des Einsatzes von Antithrombotika keine einfache Antwort gibt. Auch diese Studie vermag keine optimale Lösung zu finden. Das Chancen-Risiko-Verhältnis einer Antikoagulation muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Mikroangiopathien oder zum Beispiel auch kardiovaskuläre Vorerkrankungen dürfen nicht isoliert betrachtet werden – für die optimale Therapieeinstellung muss der Patient als Ganzes gesehen werden.

5. Stärken und Limitationen der dargelegten Arbeit

Diese Arbeit hat einige Stärken. Als erstes und wichtigstes Kriterium zu nennen ist die hohe Anzahl der eingeschlossenen Fälle. Aufgrund der exzellenten Datenerhebung und Nachverfolgung von Patienten am Universitätsklinikum Magdeburg konnte ich über 900 Patienten in der Studie einschließen. Das erlaubte mir, Vergleiche zu ziehen zwischen Patienten mit mikroangiopathisch bedingten Hirnblutungen und solchen, die einen Schlaganfall aufgrund einer spontanen Ätiologie (Gefäßanomalie, Trauma, Hirntumor) entwickelten. Gleichzeitig lagen auch von der deutlichen Mehrheit der Patienten die Arztbriefe zur Auswertung vor. So konnte ich nicht nur die Akutpathologie der Hirnblutung untersuchen, sondern auch Nebendiagnosen, Vorerkrankungen und die Medikamentenanamnese für die Arbeit auswerten. Außerdem lag mir neben den Bildern der Computertomographie bei einem Viertel der Patienten zusätzlich MRT-Untersuchungen vor. Somit konnte ich den Schweregrad der Mikroangiopathie anhand von international anerkannten Rating-Systemen (siehe Anhang) exakt ermitteln. Die Auswertung der Bilder wurde zusätzlich doppel-blind und randomisiert durch Intra- und Interrating überprüft. Hier liegt aber auch eine erste Schwäche der Arbeit: 75% der Patienten haben keine MRT-Aufnahme erhalten und somit konnte der Schweregrad der Mikroangiopathie bei diesen Patienten nicht ausgewertet werden. Das hat mehrere Gründe: oftmals sind die Ursachen einer ICB, vor allem bei nichtspontanen Gründen, offensichtlich. So ist bei einem bereits vordiagnostizierten Hirntumor oder einem stattgehabten Trauma in der Anamnese eine tiefergehende Untersuchung nach der ersten CT nicht mehr erforderlich und zeitlich auch häufig nicht durchführbar. Manchmal wiederum sind die Patienten schon aufgrund ihrer Komorbiditäten bereits so schwer erkrankt, dass eine MRT-Untersuchung – und damit die Diagnose einer möglichen Mikroangiopathie im Gehirn – keine weitere Konsequenz nach sich zöge und deshalb darauf verzichtet wird, gleichwohl das Vorliegen eben jener Erkrankung stark anzunehmen ist. Aufgrund der immer weiter steigenden Verfügbarkeit von Magnetresonanztomographen sollten zukünftige Arbeiten – trotz großer Kohorte – weniger Probleme mit fehlenden MRT-Untersuchungen haben. Eine weitere Lösung wäre, wie durch Chardimiou et al. vorgeschlagen, eine Spezifizierung der Patientenauswahl. Nur Patienten, die eine MRT-Untersuchung bekommen haben, sollten in die Studie eingeschlossen werden. Ich

habe mich aufgrund des Querschnittsdesigns und der Retrospektive der Studie dagegen entschieden.

Eine weitere Limitierung der Arbeit ist die Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren (zur Erinnerung: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie). Ich muss an diesem Punkt von einer nicht erfassten „Dunkelziffer“ ausgehen. Der Bluthochdruck kann in einer Notfallsituation bei Erstkontakt im Krankenhaus erhöht sein, ohne dass eine arterielle Hypertonie vorliegt (zum Beispiel aufgrund der Hirnblutung und des damit verbundenen Stresses für den Körper oder auch infolge der sogenannten „Weißkittelhypertonie“). Gleichzeitig kann es sich aber auch um eine Erstdiagnose der arteriellen Hypertonie handeln und der Patient litt wegen zum Beispiel mangelnder hausärztlicher Anbindung oder Incompliance schon länger anhaltend unter Bluthochdruck. Da dieser Konflikt nicht suffizient auflösen war, habe ich mich dazu entschieden, nur Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie als Bluthochdruckpatienten zu werten. Dadurch nimmt die Studie eine falsch-niedrige Anzahl von Hypertoniepatienten in Kauf.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 926 Patienten mit primärer intrazerebraler Blutung (ICB) eingeschlossen, für die die ICB-Lokalisation (414 lobär, 321 subkortikal, 117 zerebellär und 70 intraventrikulär), die ICB-Ätiologie und das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren ausgewertet wurden. Zusätzlich wurden bei 185 Patienten MRT-Bilder gesichtet, analysiert und der Schweregrad einer Mikroangiopathie wurde bestimmt. Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden ICB-lokalisationspezifische Unterschiede für demographische (Alter, Geschlecht) und klinische Parameter (vaskuläre Risikofaktoren, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulationstherapie) sowie mikroangiopathische MRT-Marker ausgewertet.

Die Studie bestätigt die hohe Signifikanz von zerebralen Mikroangiopathien (HA und CAA) als Auslöser einer nichtspontanen ICB und liefert gleichzeitig Hinweise, dass Mikroangiopathien auch bei Hirnblutungen aufgrund einer spontanen Ursache ein Mitauslöser sein können. Zukünftige Arbeiten sollten anhand von Längsschnittstudien untersuchen, ob eine begleitende Mikroangiopathie auch als Marker für die Bewertung des Blutungsrisikos bei einem Schädel-Hirn-Trauma, einer vaskulären Malformation oder einem Hirntumor verwendet werden kann und, falls ja, ob es dadurch einen prognostischen Wert für den Ausgang einer ICB gibt.

Schließlich hebt die Studie die Rolle des Bluthochdrucks als den entscheidenden Risikofaktor – gegenüber Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie – für eine Erkrankung der kleinen Hirngefäße hervor und bestätigt, dass ein höheres Alter für ein größeres Risiko eine ICB zu erleiden verantwortlich ist. Auch diese Arbeit ist nicht in der Lage, bestehende Diskussionen, wie die Frage nach der Antikoagulation oder einer Statin-Therapie bei ICB-Patienten, endgültig zu lösen – wenngleich neue Daten und Ergebnisse erbracht werden konnten, auf die künftige Studien weiter aufbauen können.

7. Literaturverzeichnis

- Aguilar, Maria I.; Brott, Thomas G. (2011): Update in intracerebral hemorrhage. In: *The Neurohospitalist* 1 (3), S. 148–159. DOI: 10.1177/1941875211409050.
- Akoudad, Saloua; Portegies, Marileen L. P.; Koudstaal, Peter J.; Hofman, Albert; van der Lugt, Aad; Ikram, M. Arfan; Vernooij, Meike W. (2015): Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. In: *Circulation* 132 (6), S. 509–516. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016261.
- Al-Shahi Salman, Rustam; Frantziadis, Joseph; Lee, Robert J.; Lyden, Patrick D.; Battey, Thomas W. K.; Ayres, Alison M. et al. (2018): Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. In: *The Lancet Neurology* 17 (10), S. 885–894. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30253-9.
- Amarenco, Pierre; Bogousslavsky, Julien; Callahan, Alfred; Goldstein, Larry B.; Hennerici, Michael; Rudolph, Amy E. et al. (2006): High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. In: *The New England journal of medicine* 355 (6), S. 549–559. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
- An, Sang Joon; Kim, Tae Jung; Yoon, Byung-Woo (2017): Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. In: *Journal of stroke* 19 (1), S. 3–10. DOI: 10.5853/jos.2016.00864.
- Blanc, Clemence; Viguier, Alain; Calviere, Lionel; Planton, Mélanie; Albucher, Jean François; Rousseau, Vanessa et al. (2019): Underlying Small Vessel Disease Associated With Mixed Cerebral Microbleeds. In: *Frontiers in neurology* 10, S. 1126. DOI: 10.3389/fneur.2019.01126.
- Castello, Juan Pablo; Pasi, Marco; Kubiszewski, Patryk; Abramson, Jessica R.; Charidimou, Andreas; Kourkoulis, Christina et al. (2022): Cerebral Small Vessel Disease and Depression Among Intracerebral Hemorrhage Survivors. In: *Stroke* 53 (2), S. 523–531. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035488.
- Charidimou, Andreas; Boulouis, Gregoire; Haley, Kellen; Auriel, Eitan; van Etten, Ellis S.; Fotiadis, Panagiotis et al. (2016): White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. In: *Neurology* 86 (6), S. 505–511. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002362.
- Charidimou, Andreas; Boulouis, Gregoire; Roongpiboonsopit, Duangnapa; Auriel, Eitan; Pasi, Marco; Haley, Kellen et al. (2017a): Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. In: *Neurology* 89 (21), S. 2128–2135. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004665.
- Charidimou, Andreas; Schmitt, Anne; Wilson, Duncan; Yakushiji, Yusuke; Gregoire, Simone M.; Fox, Zoe et al. (2017b): The Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Instrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. In: *Journal of the neurological sciences* 372, S. 178–183. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.021.
- Cordonnier, Charlotte; Demchuk, Andrew; Ziai, Wendy; Anderson, Craig S. (2018): Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. In: *Lancet (London, England)* 392 (10154), S. 1257–1268. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31878-6.
- Dastur, Cyrus K.; Yu, Wengui (2017): Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. In: *Stroke and vascular neurology* 2 (1), S. 21–29. DOI: 10.1136/svn-2016-000047.
- Feigin, Valery L.; Nguyen, Grant; Cercy, Kelly; Johnson, Catherine O.; Alam, Tahiya; Parmar, Priyakumari G. et al. (2018): Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. In: *The New England journal of medicine* 379 (25), S. 2429–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.

- Fink, James R.; Muzi, Mark; Peck, Melinda; Krohn, Kenneth A. (2015): Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. In: *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 56 (10), S. 1554–1561. DOI: 10.2967/jnumed.113.131516.
- Francis, Farah; Ballerini, Lucia; Wardlaw, Joanna M. (2019): Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis. In: *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 14 (4), S. 359–371. DOI: 10.1177/1747493019830321.
- Garg, Ravi; Biller, José (2019): Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage. In: *F1000Research* 8. DOI: 10.12688/f1000research.16357.1.
- Gatti, Laura; Tinelli, Francesca; Scelzo, Emma; Arioli, Francesco; Di Fede, Giuseppe; Obici, Laura et al. (2020): Understanding the Pathophysiology of Cerebral Amyloid Angiopathy. In: *International journal of molecular sciences* 21 (10). DOI: 10.3390/ijms21103435.
- Greenberg, Steven M.; Charidimou, Andreas (2018): Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. In: *Stroke* 49 (2), S. 491–497. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016990.
- Greving, Jacoba P.; Wermer, Marieke J. H.; Brown, Robert D.; Morita, Akio; Juvela, Seppo; Yonekura, Masahiro et al. (2014): Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. In: *The Lancet Neurology* 13 (1), S. 59–66. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1.
- Gulati, Sasha; Solheim, Ole; Carlsen, Sven M.; Øie, Lise R.; Jensberg, Heidi; Gulati, Agnete M. et al. (2018): Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. In: *PloS one* 13 (8), e0202575. DOI: 10.1371/journal.pone.0202575.
- Guo, Rui; Ma, Lu; Shrestha, Bal Krishna; Yu, Zhiyuan; Li, Hao; You, Chao (2016): A retrospective clinical study of 98 adult idiopathic primary intraventricular hemorrhage cases. In: *Medicine* 95 (42), e5089. DOI: 10.1097/MD.0000000000005089.
- Guo, Yi; Saunders, Tara; Su, Hua; Kim, Helen; Akkoc, Deniz; Saloner, David A. et al. (2012): Silent intralesional microhemorrhage as a risk factor for brain arteriovenous malformation rupture. In: *Stroke* 43 (5), S. 1240–1246. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.647263.
- Kenney, Kimbra; Amyot, Franck; Haber, Margalit; Pronger, Angela; Bogoslovsky, Tanya; Moore, Carol; Diaz-Arrastia, Ramon (2016): Cerebral Vascular Injury in Traumatic Brain Injury. In: *Experimental neurology* 275 Pt 3, S. 353–366. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.05.019.
- Kidwell, Chelsea S.; Rosand, Jonathan; Norato, Gina; Dixon, Simone; Worrall, Bradford B.; James, Michael L. et al. (2017): Ischemic lesions, blood pressure dysregulation, and poor outcomes in intracerebral hemorrhage. In: *Neurology* 88 (8), S. 782–788. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003630.
- Korf, Esther S. C.; White, Lon R.; Scheltens, Ph; Launer, Lenore J. (2006): Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. In: *Diabetes care* 29 (10), S. 2268–2274. DOI: 10.2337/dc06-0243.
- Kuramatsu, Joji B.; Sembill, Jochen A.; Huttner, Hagen B. (2019): Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. In: *Critical care (London, England)* 23 (1), S. 206. DOI: 10.1186/s13054-019-2492-8.
- Langer, D. J.; Lasner, T. M.; Hurst, R. W.; Flamm, E. S.; Zager, E. L.; King, J. T. (1998): Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. In: *Neurosurgery* 42 (3), 481-6; discussion 487-9. DOI: 10.1097/00006123-199803000-00008.

- Last, Allen R.; Ference, Jonathan D.; Menzel, Elizabeth Rollmann (2017): Hyperlipidemia: Drugs for Cardiovascular Risk Reduction in Adults. In: *American family physician* 95 (2), S. 78–87.
- Ling, Yifeng; Chabriat, Hugues (2020): Incident cerebral lacunes: A review. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 40 (5), S. 909–921. DOI: 10.1177/0271678X20908361.
- Lioutas, Vasileios-Arsenios; Beiser, Alexa S.; Aparicio, Hugo J.; Himali, Jayandra J.; Selim, Magdy H.; Romero, Jose Rafael; Seshadri, Sudha (2020): Assessment of Incidence and Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage Among Participants in the Framingham Heart Study Between 1948 and 2016. In: *JAMA neurology* 77 (10), S. 1252–1260. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1512.
- Lioutas, Vasileios-Arsenios; Wu, Bo; Norton, Casey; Helenius, Johanna; Modak, Janhavi; Selim, Magdy (2018): Cerebral small vessel disease burden and functional and radiographic outcomes in intracerebral hemorrhage. In: *Journal of neurology* 265 (12), S. 2803–2814. DOI: 10.1007/s00415-018-9059-5.
- Litak, Jakub; Mazurek, Marek; Kulesza, Bartłomiej; Szmygin, Paweł; Litak, Joanna; Kamieniak, Piotr; Grochowski, Cezary (2020): Cerebral Small Vessel Disease. In: *International journal of molecular sciences* 21 (24). DOI: 10.3390/ijms21249729.
- Ma, Chaoran; Gurol, M. Edip; Huang, Zhe; Lichtenstein, Alice H.; Wang, Xiuyan; Wang, Yuzhen et al. (2019): Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. In: *Neurology* 93 (5), e445-e457. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007853.
- Murphy, Stephen Jx; Werring, David J. (2020): Stroke: causes and clinical features. In: *Medicine (Abingdon, England: UK ed.)* 48 (9), S. 561–566. DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002.
- Naidech, Andrew M. (2011): Intracranial hemorrhage. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 184 (9), S. 998–1006. DOI: 10.1164/rccm.201103-0475CI.
- Nam, Ki-Woong; Kwon, Hyung-Min; Jeong, Han-Yeong; Park, Jin-Ho; Kwon, Hyuktae; Jeong, Su-Min (2019): Cerebral Small Vessel Disease and Stage 1 Hypertension Defined by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines. In: *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 73 (6), S. 1210–1216. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12830.
- Nisson, Peyton L.; Meybodi, Tayebi; Secomb, Timothy W.; Berger, Garrett K.; Roe, Denise J.; Lawton, Michael T. (2020): Patients Taking Antithrombotic Medications Present Less Frequently with Ruptured Aneurysms. In: *World neurosurgery* 136, e132-e140. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.12.045.
- Noda, Hiroyuki; Iso, Hiroyasu; Irie, Fujiko; Sairenchi, Toshimi; Ohtaka, Emiko; Doi, Mikio et al. (2009): Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. In: *Circulation* 119 (16), S. 2136–2145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795666.
- Pai, Aswin; Hegde, Ajay; Nair, Rajesh; Menon, Girish (2020): Adult Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Characteristics and Outcomes. In: *Journal of neurosciences in rural practice* 11 (4), S. 623–628. DOI: 10.1055/s-0040-1716770.
- Pasi, Marco; Boulouis, Gregoire; Fotiadis, Panagiotis; Auriel, Eitan; Charidimou, Andreas; Haley, Kellen et al. (2017): Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease. In: *Neurology* 88 (23), S. 2162–2168. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004007.
- Pasi, Marco; Charidimou, Andreas; Boulouis, Gregoire; Fotiadis, Panagiotis; Morotti, Andrea; Xiong, Li et al. (2019): Cerebral small vessel disease in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. In: *Journal of neurology* 266 (3), S. 625–630. DOI: 10.1007/s00415-018-09177-w.

Pasi, Marco; Sugita, Lansing; Xiong, Li; Charidimou, Andreas; Boulouis, Gregoire; Pongpitakmetha, Thanakit et al. (2021): Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. In: *Neurology* 96 (2), e182-e192. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011050.

Paudel, Pradeep; Chalise, Samir; Neupane, Dinesh Raj; Adhikari, Narayan; Paudel, Shishir; Dangi, Nim Bahadur (2020): Prevalence of Hypertension in a Community. In: *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association* 58 (232), S. 1011–1017. DOI: 10.31729/jnma.5316.

Perel, Pablo; Roberts, Ian; Bouamra, Omar; Woodford, Maralyn; Mooney, Jane; Lecky, Fiona (2009): Intracranial bleeding in patients with traumatic brain injury: a prognostic study. In: *BMC emergency medicine* 9, S. 15. DOI: 10.1186/1471-227X-9-15.

Potter, Gillian M.; Marlborough, Fergal J.; Wardlaw, Joanna M. (2011): Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging. In: *Stroke* 42 (2), S. 359–366. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.594754.

Qureshi, Adnan I.; Mendelow, A. David; Hanley, Daniel F. (2009): Intracerebral haemorrhage. In: *Lancet (London, England)* 373 (9675), S. 1632–1644. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60371-8.

Ratelade, Julien; Klug, Nicholas R.; Lombardi, Damiano; Angelim, Monara Kaelle Servulo Cruz; Dabertrand, Fabrice; Domenga-Denier, Valérie et al. (2020): Reducing Hypermuscularization of the Transitional Segment Between Arterioles and Capillaries Protects Against Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. In: *Circulation* 141 (25), S. 2078–2094. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040963.

Sacco, Ralph L.; Kasner, Scott E.; Broderick, Joseph P.; Caplan, Louis R.; Connors, J. J. Buddy; Culebras, Antonio et al. (2013): An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke* 44 (7), S. 2064–2089. DOI: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.

Salomon, Gary; Barrett, Kevin (2022): Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Neurological Outcomes Following Traumatic Brain Injury (P15-6.003). In: *Neurology* 98 (18 Supplement), S. 3401.

Sandsmark, Danielle K.; Bashir, Asma; Wellington, Cheryl L.; Diaz-Arrastia, Ramon (2019): Cerebral Microvascular Injury: A Potentially Treatable Endophenotype of Traumatic Brain Injury-Induced Neurodegeneration. In: *Neuron* 103 (3), S. 367–379. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.06.002.

Scheumann, Vincent; Schreiber, Frank; Perosa, Valentina; Assmann, Anne; Mawrin, Christian; Garz, Cornelia et al. (2020): MRI phenotyping of underlying cerebral small vessel disease in mixed hemorrhage patients. In: *Journal of the neurological sciences* 419, S. 117173. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117173.

Schrag, Matthew; Kirshner, Howard (2020): Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. In: *Journal of the American College of Cardiology* 75 (15), S. 1819–1831. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.066.

Seiffge, David J.; Wilson, Duncan; Ambler, Gareth; Banerjee, Gargi; Hostettler, Isabel Charlotte; Houlden, Henry et al. (2021): Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anticoagulants. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325299.

Sprügel, Maximilian I.; Huttner, Hagen B. (2019): Intrazerebrale Blutung: „hot topics“. In: *Der Nervenarzt* 90 (10), S. 987–994. DOI: 10.1007/s00115-019-0777-4.

Sturgeon, Jared D.; Folsom, Aaron R.; Longstreth, W. T.; Shahar, Eyal; Rosamond, Wayne D.; Cushman, Mary (2007): Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. In: *Stroke* 38 (10), S. 2718–2725. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.487090.

Tong, Xianzeng; Wu, Jun; Lin, Fuxin; Cao, Yong; Zhao, Yuanli; Ning, Bo et al. (2015): Brain arteriovenous malformations in elderly patients: clinical features and treatment outcome. In: *Acta neurochirurgica* 157 (10), 1645-53; discussion 1653-4. DOI: 10.1007/s00701-015-2521-6.

Ungvari, Zoltan; Toth, Peter; Tarantini, Stefano; Prodan, Calin I.; Sorond, Farzaneh; Merkely, Bela; Csiszar, Anna (2021): Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. In: *Nature reviews. Nephrology* 17 (10), S. 639–654. DOI: 10.1038/s41581-021-00430-6.

van Sloten, Thomas T.; Sedaghat, Sanaz; Carnethon, Mercedes R.; Launer, Lenore J.; Stehouwer, Coen D. A. (2020): Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. In: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 8 (4), S. 325–336. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.

Vernooij, M. W.; van der Lugt, A.; Ikram, M. A.; Wielopolski, P. A.; Niessen, W. J.; Hofman, A. et al. (2008): Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. In: *Neurology* 70 (14), S. 1208–1214. DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9.

Villanueva-Meyer, Javier E.; Mabray, Marc C.; Cha, Soonmee (2017): Current Clinical Brain Tumor Imaging. In: *Neurosurgery* 81 (3), S. 397–415. DOI: 10.1093/neuros/nyx103.

Vockert, Niklas; Perosa, Valentina; Ziegler, Gabriel; Schreiber, Frank; Priester, Anastasia; Spallazzi, Marco et al. (2021): Hippocampal vascularization patterns exert local and distant effects on brain structure but not vascular pathology in old age. In: *Brain communications* 3 (3), fcab127. DOI: 10.1093/braincomms/fcab127.

Wahlund, L. O.; Barkhof, F.; Fazekas, F.; Bronge, L.; Augustin, M.; Sjögren, M. et al. (2001): A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. In: *Stroke* 32 (6), S. 1318–1322. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1318.

Wang, Dan-Qiong; Wang, Lei; Xia, Xiao-Shuang; Wei, Miao-Miao; Tian, Xiao-Lin; Wang, Liang-Fang; Li, Xin (2022): Clinical and MRI features about two types of silent cerebral small-vessel disease in type-2 diabetes mellitus: a retrospective cross-sectional study in a tertiary hospital. In: *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 12 (4), S. 2385–2396. DOI: 10.21037/qims-21-786.

Wardlaw, Joanna M.; Smith, Eric E.; Biessels, Geert J.; Cordonnier, Charlotte; Fazekas, Franz; Frayne, Richard et al. (2013): Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. In: *The Lancet. Neurology* 12 (8), S. 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

Whelton, Paul K.; Carey, Robert M.; Aronow, Wilbert S.; Casey, Donald E.; Collins, Karen J.; Dennison Himmelfarb, Cheryl et al. (2018): 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In: *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 71 (6), e13-e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.

Yao, Xiaoxi; Abraham, Neena S.; Sangaralingham, Lindsey R.; Bellolio, M. Fernanda; McBane, Robert D.; Shah, Nilay D.; Noseworthy, Peter A. (2016): Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. In: *Journal of the American Heart Association* 5 (6). DOI: 10.1161/JAHA.116.003725.

Yuksen, Chaiyaporn; Sittichanbuncha, Yuwares; Patumanond, Jayanton; Muengtaweepongsa, Sombat; Sawanyawisuth, Kittisak (2018): Clinical predictive score of intracranial hemorrhage in mild traumatic brain injury. In: *Therapeutics and clinical risk management* 14, S. 213–218. DOI: 10.2147/TCRM.S147079.

Ziff, Oliver Jonathan; Banerjee, Gargi; Ambler, Gareth; Werring, David J. (2019): Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 90 (1), S. 75–83. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318483.

Zille, Marietta; Farr, Tracy D.; Keep, Richard F.; Römer, Christine; Xi, Guohua; Boltze, Johannes (2022): Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage. In: *EBioMedicine* 76, S. 103880. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103880.

Zuurbier, Susanna M.; Hickman, Charlotte R.; Tolia, Christos S.; Rinkel, Leon A.; Leyrer, Rebecca; Flemming, Kelly D. et al. (2019): Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. In: *The Lancet Neurology* 18 (10), S. 935–941. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30231-5.

8. Danksagung und Widmung

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber für die umfassende und ausführliche Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Von Anfang an begleitete sie die Arbeit unserer Projektgruppe in einem Maße, wie es nicht selbstverständlich ist. Während all der Jahre bestand zu ihr immer ein direkter und unkomplizierter Draht.

Außerdem möchte ich einigen Mitstreitern der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe danken. Insbesondere sind hier Philipp Ulbrich, Jan-Niklas Kuschel, Frank Schreiber und Cornelia Garz zu nennen. Das gemeinsame Forschen und Wirken hat mich inspiriert und angespornt.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Louis und Antje Hassel-Chahem sowie meinem Bruder Benjamin Chahem für ihre dauernde und langhaltende Unterstützung danken.

Ich widme dieser Arbeit meiner Schwester Julia Chahem (1983 – 2010).

9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Ätiologische und bildmorphologische Analyse intrazerebraler Hirnblutungen“

in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Altenkirchen, den 20.03.2023

Unterschrift

10. Darstellung des Bildungsweges

Schulische Ausbildung

2005–2013 Westerwald-Gymnasium, Altenkirchen

03/2013 Abitur

Universitäre Ausbildung

2013–2015 Studium der Zahnmedizin an der Medizinischen Hochschule, Hannover

2015–2021 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke Universität,
Magdeburg

09/2015 1. Staatsexamen der ärztlichen Prüfung (Note: 2,5)

10/2020 2. Staatsexamen der ärztlichen Prüfung (Note: 2,0)

11/2021 3. Staatsexamen der ärztlichen Prüfung (Note: 2,0)

Praktisches Jahr

11/2020–03/2021 Klinik für Gastroenterologie und Allgemeine Innere Medizin, Städtisches
Klinikum Solingen

03/2021–06/2021 Klinik für Viszeral-, Minimalinvasive und Onkologische Chirurgie, Marien
Hospital Düsseldorf

06/2021–10/2021 Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie,
Universitätsklinikum Magdeburg

Stipendien

06/2021–10/2021 PJ-Stipendium der Universitätsklinik Magdeburg

Poster

DGN-Kongress – Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Stuttgart, 2019

„Vergleichsanalyse von CT-Markern zwischen lobären und tiefen intracerebralen Blutungen“

J Kuschel, C Chahem, V Perosa, A Assmann, F Schreiber, C Garz, M Klai, HJ Heinze, MW Görtler, S Vielhaber, M Luchtmann, S Schreiber

DGNN-Kongress – Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie, Magdeburg, 2019

„CT-Markers in ICH patients with histopathologically proven CAA“

J Kuschel, C Chahem, V Perosa, A Assmann, F Schreiber, C Garz, M Klai, HJ Heinze, MW Görtler, S Vielhaber, M Luchtmann, S Schreiber

DGN-Kongress – Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Berlin, 2020

„Intercerebral hemorrhage – analysis of a large single-center cohort“

C Chahem, J Kuschel, R Frantsev, F Schreiber, C Garz, V Perosa, A Assmann, HJ Heinze, MW Görtler, S Vielhaber, M Luchtmann, S Schreiber

Neurology, 2023, **submitted**

„Comparison of intracerebral hemorrhage caused by cerebral small vessel disease and non-cerebral small vessel disease etiology“

C Chahem, P Ulbrich, M Luchtmann, N Kuschel, D Behme, F Schreiber, M Pfister, C Garz, S Vielhaber, S Jandke, S Schreiber

11. Anhang

Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS)

Patient ID: _____ Date of Birth: __/__/____ Date of CT/MRI: __/__/____

Please assign each ICH into an anatomical category based on the following procedure:

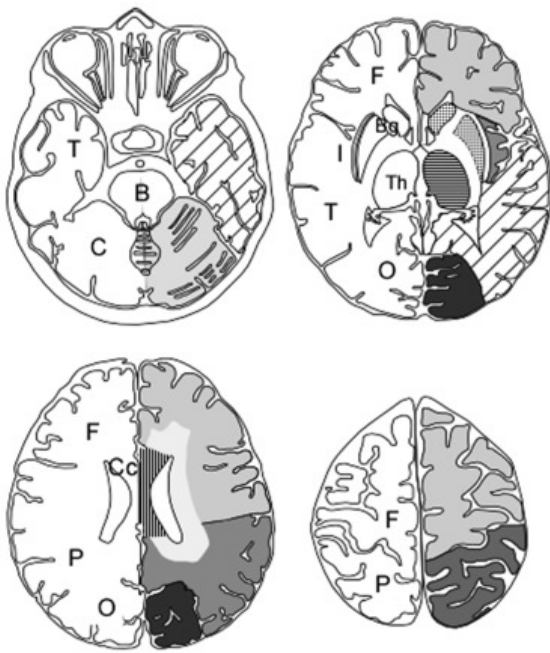
- Review multiple axial slices to visualize the location and spread of ICH. Other imaging planes may also be helpful.
- Classify the site of ICH as **LOBAR, DEEP AND INFRATENTORIAL**, or **UNCERTAIN** using the definitions below.
- Note the typical sites of origin and patterns of extension seen in deep ICH (basal ganglia and thalamus – see examples).[†]
- Define the epicentre of the ICH on the **axial slice with the biggest ICH diameter**; helpful for irregularly-shaped lobar ICH.
- Compare the epicentre to the corresponding anatomy in the unaffected hemisphere; helpful for deep ICH and minimal midline shift.
- Categorise ICH as Lobar (Insular) if it involves only the thin rim of insula grey matter; may be hard to distinguish from basal ganglia.
- There is an option to make note of any intraventricular haemorrhage (**IVH**) or convexity subarachnoid haemorrhage (**cSAH**).

1. LOBAR ICH: the main bulk and the presumed epicentre of the haematoma is located in the cerebral cortex or at the junction of the cortex and white matter (*including subcortical white matter*), and does not extend into the subcortical gray matter structures such as the basal ganglia or thalamus. Lobar ICH may be further subdivided according to lobes (see diagram).

2. DEEP AND INFRATENTORIAL: the main bulk of the haematoma located in the basal ganglia, thalamus, brainstem or cerebellum and usually does not extend into cerebral cortical grey matter. Rarer locations, including pituitary gland or cerebral peduncle should be included in the brainstem category given likely shared arterial supply and mechanisms. For cerebellar ICH, the main bulk of the haematoma originates in the cerebellum.

3. UNCERTAIN: where the ICH is difficult to distinguish visually between lobar and non-lobar origin (e.g. the ICH is too large and extends into both lobar and non-lobar areas), the location should be recorded as "Uncertain". The rater should still try to categorise the ICH as "Probable lobar" or "Probable non-lobar" on their best judgement, but for those ICH involving the majority of a hemisphere (including deep and lobar areas) the category "Holohemispheric" should be used.

<i>Please tick boxes and enter the number of ICHs. Sub-regions are optional, depending on the study question</i>		R	L
1. Lobar	<input type="checkbox"/>	1.1 Frontal (F)	
		1.2 Parietal (P)	
		1.3 Temporal (T)	
		1.4 Occipital (O)	
		1.5 Insular (I)	
2. Deep and Infratentorial	<input type="checkbox"/>	2.1 Basal ganglia (Bg)	
		2.1.1 Lentiform	
		2.1.2 Caudate	
		2.2 Thalamic (Th)	
		2.3 Brainstem (B)	
	2.4 Cerebellar (C)		
3. Uncertain	<input type="checkbox"/>	3.1 Probable lobar	
		3.2 Probable deep	
		3.3 Holohemispheric	
Other location (e.g. Corpus callosum (Cc)):.....			
.....			
IVH present		Y	N
cSAH extension (adjacent to the ICH or elsewhere)		Y	N



† Weisberg et al. Neuroradiology 1990; Chung et al. Brain 1996

Abbildung 3: Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Scale (CHARTS)

(Charidimou, et al., 2017b)

	Recent small subcortical infarct	White matter hyperintensity	Lacune	Perivascular space	Cerebral microbleeds
Example image					
Schematic					
Usual diameter¹	≤ 20 mm	variable	3-15 mm	≤ 2 mm	≤ 10 mm
Comment	best identified on DWI	located in white matter	usually have hyperintense rim	usually linear without hyperintense rim	detected on GRE seq., round or ovoid, blooming
DWI	↑	↔	↔/(↓)	↔	↔
FLAIR	↑	↑	↓	↓	↔
T2	↑	↑	↑	↑	↔
T1	↓	↔/(↓)	↓	↓	↔
T2* / GRE	↔	↑	↔ (↓ if haemorrhage)	↔	↓↓

Abbildung 4: Standards for Reporting and Imaging of Small Vessel Disease (STRIVE)

(Shi, Wardlaw, 2016)

Patient ID: _____

Date of Birth ___/___/___

Date of MRI ___/___/___

DEFINITE MICROBLEEDS: Small, round, well-defined, hypointense on GRE T2*; 2-10 mm; not well seen on T2

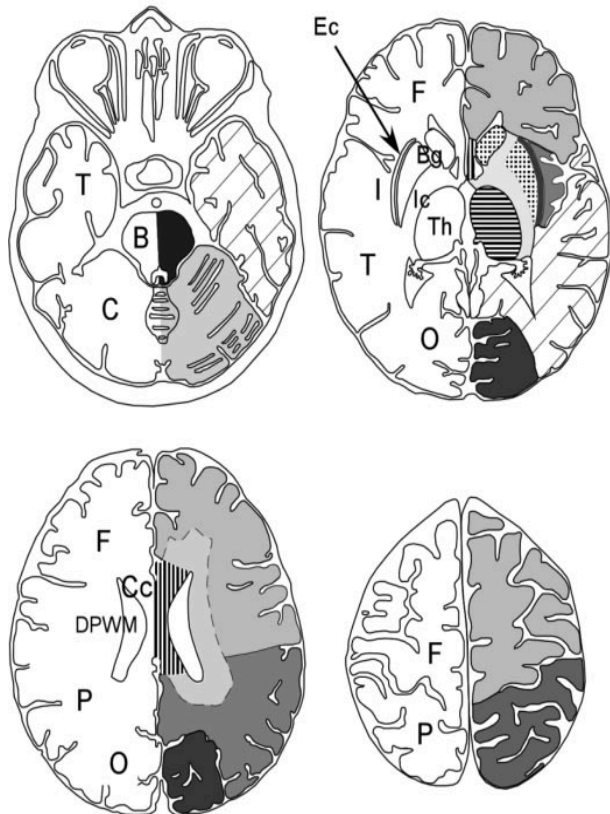
MICROBLEED MIMICS

- Vessels: linear / curvilinear lesions in subarachnoid space, usually cortical or juxta-cortical (visible on T2)
- Mineralization in globi pallidi or dentate nuclei: symmetrical hypointensities (may be bright flecks on CT)
- Haemorrhages within area of infarction (look at the T2, FLAIR or DWI sequences to identify infarction)
- Air-bone interfaces: frontal / temporal lobes (check adjacent GRE T2* slices to clarify)
- Partial volume artifact at the edges of the cerebellum (check adjacent GRE T2* to clarify)
- Small haemorrhages close to a large ICH (visible on GRE T2*) or to an infarct (visible on T2, FLAIR or DWI)

Right

Left

		DEFINITE		POSSIBLE	
		R	L	R	L
Infratentorial TOTAL	Brainstem (B)				
	Cerebellum (C)				
Deep TOTAL	Basal Ganglia (Bg)*				
	Thalamus (Th)				
	Internal Capsule (Ic)				
	External Capsule (Ec)				
	Corpus Callosum (Cc)				
	Deep and periventricular WM (DPWM)				
Lobar** TOTAL	Frontal (F)				
	Parietal (P)				
	Temporal (T)				
	Occipital (O)				
	Insula (I)				
	TOTALS				



* (Caudate, Lentiform), **Lobar regions include cortex and subcortical white matter

Abbildung 5: The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS)

(Gregoire et al., 2009)