

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE

ÄRZTLICHER DIREKTOR: PROF. DR. MED. RALF LINKER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die zerebrale Amyloidangiopathie-Langzeitverlauf im Vergleich bei Patienten mit  
Erstmanifestation symptomatische Blutung, corticale superficiale Siderose, isolierte  
Mikroblutungen oder zerebrale Ischämie

Inaugural- Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christiane Grötsch

2022



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE

ÄRZTLICHER DIREKTOR: PROF. DR. MED. RALF LINKER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die zerebrale Amyloidangiopathie-Langzeitverlauf im Vergleich bei Patienten mit  
Erstmanifestation symptomatische Blutung, corticale superficiale Siderose, isolierte  
Mikroblutungen oder zerebrale Ischämie

Inaugural- Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christiane Grötsch

2022

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Felix Schlachetzki

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Karl-Michael Schebesch

Tag der mündlichen Prüfung:

17.05.2022

## **1. Einleitung**

- 1.1. Pathogenese
- 1.2. Prävalenz
- 1.3. Symptome/klinische Manifestation
- 1.4. Diagnostik
- 1.5. Differentialdiagnosen
- 1.6. Prognose
- 1.7. Therapiemöglichkeiten
- 1.8. MRT als möglicher Verlaufsmarker
- 1.9. Ziel der Arbeit

## **2. Material und Methoden**

## **3. Ergebnisse**

## **4. Diskussion**

- 4.1. Klinischer Verlauf/Rezidivereignisse
- 4.2. Epilepsie
- 4.3. MRT
- 4.4. Gerinnungshemmende Medikation

## **5. Ausblick**

## **6. Quellen**

## **7. Abbildungsverzeichnis**

## **8. Tabellenverzeichnis**

## 1. Einleitung

### 1.1 Pathogenese

Bei der cerebralen Amyloidangiopathie (CAA) kommt es zur Ablagerung des Amyloid-beta (A $\beta$ ) Proteins in den cerebralen Gefäßen im Cortex und der Leptomeninx. Betroffen sind die kleinen bis mittelgroßen Arterien, Arteriolen und Kapillaren. Die genannten Amyloidablagerungen können sich auch in den Gefäßen des Cerebellums finden, dagegen kaum betroffen sind die Gefäße im Hirnstamm und in den Basalganglien (1). A $\beta$  entsteht durch die Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), vermittelt durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen. Die daraus entstandenen Bruchstücke bestehen aus unterschiedlich langen Aminosäureketten und werden A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 genannt. Während bei der CAA vor allem das Protein A $\beta$ 40 die größte Rolle bei den Gefäßablagerungen spielt, findet man A $\beta$ 42 als Parenchymablagerung im Gehirn bei Erkrankten der Alzheimer Demenz (2). Das A $\beta$  Protein akkumuliert anfangs in der Tunica media und der Adventitia, später sind davon alle Gefäßschichten betroffen, was zu einem Untergang der glatten Muskelzellen führt. Durch die Zerstörung der Gefäßstruktur entstehen Mikroaneurysmen und fibrinoide Nekrosen (2). Außerdem kann es zu konzentrischen Aufsplitterungen und Gefäßverschlüssen kommen (3). Die Akkumulation des beta-Amyloids entsteht bei der sporadischen CAA größtenteils durch nicht funktionierende perivaskuläre Drainagewege, sodass nicht etwa eine vermehrte Produktion von A $\beta$  der grundlegende Mechanismus ist, sondern vielmehr unzureichende Eliminierungs-Mechanismen zu der zunehmenden Ansammlung des Proteins in den cerebralen Gefäßen führen. Die sporadische Form der CAA kommt am häufigsten vor, wobei die hereditären Formen sehr viel seltener sind und sich durch einen früheren Beginn und schwereren Verlauf der Krankheit auszeichnen (1).

### 1.2 Prävalenz

Die Prävalenz der CAA liegt bei den 60-69-jährigen bei ca. 30%, wohingegen bei den 70- bis 89-jährigen bereits über 50% von der Erkrankung betroffen sind. Die genannten Zahlen ergeben sich aus Autopsiestudien (3). Bei der Autopsie von an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten konnte man die CAA sogar bei über 90% der Patienten nachweisen (1). Die CAA tritt also vor allem bei älteren Menschen auf. So werden Neurologen in Zukunft, angesichts der zunehmend alternden Bevölkerung, immer häufiger mit der CAA konfrontiert werden (3).

Während in zehn Prozent aller Fälle einer erstmaligen intracerebralen Blutung (ICB) die CAA als zugrundeliegende Ursache wahrscheinlich ist, steigt die Prozentzahl bei einer atypischen, lobären Blutung auf 30-70% an (3).

### 1.3 Symptome/klinische Manifestation

Die CAA manifestiert sich auf verschiedene Arten: Besonders häufig kommt es zu spontanen atypischen ICBs, außerdem zeigen sich im cMRT lobäre Mikroblutungen sowie die corticale superfizielle Siderose (cSS). Besonders die lobären atypischen ICBs tragen wegen ihres hohen Risikos einer erneuten Blutung dazu bei, dass die CAA eine hohe Morbidität und Mortalität mit sich bringt. Obwohl man sich über die Pathogenese der cSS nicht sicher ist, wird davon ausgegangen, dass die cSS Ausdruck von stattgehabten Blutungen in den Subarachnoidalraum ist, welche durch die der CAA geschuldeten beschädigten Gefäßstrukturen entstehen. Trotzdem könnte die cSS auch durch anhand des Transportes von verbliebenen Blutrückständen nach ICBs entstehen (4). Ein weiteres Symptom der CAA zeigt sich im cMRT in akuten ischämischen Läsionen im Marklager, welche wahrscheinlich ebenfalls durch die Veränderung der Gefäßstruktur, hier durch die zunehmende Wanddicke verursacht, eine Einengung des Lumens- bis hin zum Gefäßverschluss nach sich ziehen (5). Außerdem konnte man in der cerebralen Bildgebung bei CAA-Patienten hyperintense Stellen der weißen Substanz (white matter hyperintensities-WMH) nachweisen (6). Grundlegende Ursachen für white matter hyperintensities können ischämische Prozesse inkl. der o.g. Diffusionsstörung durch die verdickte Basalmembran, Demyelinisierung und Axonverlust sein, wobei in Autopsien von CAA-Patienten vor allem Ischämien als Ursache der WMH festgestellt werden konnten. Kognitive Defizite bei CAA-Patienten können zudem Folge der WMH sein, wobei die Überlappung zum M.Alzheimer groß ist. So kommt es beispielsweise zu Aufmerksamkeitsdefiziten und Verzögerung der Informationsverarbeitung, was der Diskonnektion von Verbindungen in der weißen Substanz zwischen verschiedenen Hirnregionen durch WMH geschuldet ist (7). Zudem zeigt sich die kortikale oder superfizielle Subarachnoidalblutung mit konsekutiver kortikaler superfizieller Siderose (cSS) als zusätzlicher ernstzunehmender Erscheinungsformen der CAA, was uns wiederum zu einem anderen Symptom der CAA führt, der transient fokal neurologischen Episode (TFNE). In einer Studie konnte man einen Zusammenhang zwischen kortikalen Subarachnoidalblutungen und TFNEs herstellen (8). Eine TFNE äußert sich in vorübergehenden Taubheitsgefühlen, Sprachstörungen oder einseitiger Schwäche der Extremitäten, häufig anatomisch-funktionell

korrelierend. Die neurologischen Defizite dauern meist von einigen Sekunden bis zu Minuten an. Wichtig ist hier die Unterscheidung zwischen einer TFNE und einer TIA im Hinblick auf die verschiedenen Therapieoptionen. Während man bei einer TIA oft mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt, kann das bei Patienten mit CAA aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos mit einer folgenschweren (und eventuell vermeidbaren) ICB einhergehen (8). Bei Patienten ohne Blutungsereignis in der Vergangenheit kann das Erkennen einer TFNE eventuell zur frühen Diagnosestellung der CAA führen und somit durch eine geeignete Therapie helfen, das Blutungsrisiko der Patienten zu minimieren (1).

#### 1.4 Diagnostik

Da es letztendlich nur mittels Biopsie gelingt, die CAA sicher nachzuweisen, wurde nach einer anderen Methode gesucht, um die Erkrankung zu diagnostizieren: den Boston Kriterien. Anhand diesen erfolgt die Unterteilung in gesicherte CAA, wahrscheinliche CAA (mit oder ohne Histologie) und mögliche CAA aufgrund primär bildgebenden Parametern und histologischer Aufarbeitung (9). Um die Sensitivität der Boston-Kriterien zu erhöhen, wurden diese im Nachhinein modifiziert, indem die cSS, als häufig vorkommendes Merkmal bei CAA-Patienten, in die bisherigen Boston-Kriterien mit eingebunden wurde. Daraus entstanden die modifizierten Boston-Kriterien (10). Folgende Abbildung gibt einen guten Überblick über die klassischen und modifizierten Boston-Kriterien.



<b>Table 1 Classic and modified Boston criteria for CAA-related hemorrhage</b>		
	<b>Classic Boston criteria<sup>2</sup></b>	<b>Modified Boston criteria</b>
<b>Definite CAA</b>	Full postmortem examination demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage</li> <li>• Severe CAA with vasculopathy</li> <li>• Absence of other diagnostic lesion</li> </ul>	No modification <sup>a</sup>
<b>Probable CAA with supporting pathology</b>	Clinical data and pathologic tissue (evacuated hematoma or cortical biopsy) demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage</li> <li>• Some degree of CAA in specimen</li> <li>• Absence of other diagnostic lesion</li> </ul>	No modification <sup>a</sup>
<b>Probable CAA</b>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple hemorrhages restricted to lobar, cortical, or corticosubcortical regions (cerebellar hemorrhage allowed)</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage</li> </ul>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple hemorrhages restricted to lobar, cortical, or corticosubcortical regions (cerebellar hemorrhage allowed) or</li> <li>• Single lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage and focal<sup>b</sup> or disseminated<sup>c</sup> superficial siderosis</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage or superficial siderosis</li> </ul>
<b>Possible CAA</b>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Single lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage</li> </ul>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Single lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage or</li> <li>• Focal<sup>b</sup> or disseminated<sup>c</sup> superficial siderosis</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage or superficial siderosis</li> </ul>

Abbreviation: CAA = cerebral amyloid angiopathy.

<sup>a</sup>No modification compared to the classic Boston criteria.

<sup>b</sup>Siderosis restricted to 3 or fewer sulci.

<sup>c</sup>Siderosis affecting at least 4 sulci.

Abbildung 1: classic and modified Boston criteria: Zhang, Linn et al (2).jpg (10)

Ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel ist die cerebrale Bildgebung mittels cMRT, mit der Mikroblutungen, cSS, Subarachnoidalblutungen, ischämische Läsionen und hyperintense Veränderungen der weißen Substanz nachzuweisen sind (1). Um das Verteilungsmuster und die Anzahl von Mikroblutungen einzuteilen und daraus eventuell einen Zusammenhang zwischen anatomischer Region und Symptomen herzustellen, oder CAA-bedingte Mikroblutungen von hypertensiven Mikroblutungen zu unterscheiden, wurde die MARS entwickelt (Microbleed Anatomical Rating Scale). Die MARS ist ein Score zur Erfassung von Anzahl und Verteilungsmuster von cerebralen Mikroblutungen anhand des MRTs. Zum Beispiel finden sich bei der CAA die Mikroblutungen vor allem in cortico-subcorticalen Regionen (11). Ein weiterer Hinweis auf die CAA, der mithilfe des MRTs nachgewiesen

werden kann, ist die cSS, eingeteilt in fokal und multifokal (>drei Sulci). Hier konnte festgestellt werden, dass die multifokale cSS bei Patienten mit wahrscheinlicher CAA mit einem erhöhten Risiko für eine erneute Blutung einhergeht. Somit ist die cSS ein wichtiger Faktor für die weitere Therapieplanung (4). Zudem zeigen sich in der DWI (diffusion weighted imaging) Läsionen, die bei CAA-Patienten ein Hinweis auf ischämische Ereignisse sind (6). Dabei unterscheidet man zwischen klinisch manifesten und stummen Ischämien. Bei der klinisch manifesten Ischämie weist der Patient eine neurologische Störung auf, bei der stummen Ischämie hingegen treten keine neurologischen Symptome auf, welche auf die ischämische Läsion zurückzuführen wären. Letztendlich ist die Diagnose einer stummen Ischämie oft ein Zufallsbefund, wohingegen die Diagnose einer klinisch manifesten Ischämie auch ohne Bildgebung oder Histologie gestellt werden kann, wenn die neurologischen Störungen beim Patienten über 24 Stunden lang anhalten (12). Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel, mit dem die CAA sehr früh entdeckt werden kann, ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Anhand dieser Untersuchung ist es mittels Radioliganden möglich, Amyloid im Gehirn darzustellen. In einer Studie zeigte sich, dass es bei CAA-Patienten zu einer vermehrten Aufnahme des Radioliganden C PiB (Pittsburgh Compound B) in der PET kam (1). C PiB ist ein Thioflavin-T-Derivat (13) und ein Ligand, der Amyloid in der PET markiert (14). Somit ist die PET eine Möglichkeit, CAA zu diagnostizieren bevor die Patienten beispielsweise mit einer ICB symptomatisch werden oder sich im MRT die typischen radiologischen Korrelate einer CAA nachweisen lassen (1). Allerdings ist diese nuklearmedizinische Technik nicht spezifisch, da zwischen den Amyloiderkrankungen Alzheimer Demenz und CAA nicht unterschieden werden kann. Anzumerken ist jedoch, dass es hier einer strengen Indikationsstellung bedarf, da für die CAA bisher keine kausale Therapie möglich ist.

Ein genetischer Risikofaktor und somit ein möglicher Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung mit sporadischer cerebraler Amyloidangiopathie ist das Apolipoprotein E (ApoE). Die drei verschiedenen ApoE-Polymorphismen (E2, E3, E4) kommen durch den Austausch einer Aminosäure zustande, was jedoch in völlig unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Allele resultiert (1). Die ApoE-Isoformen beeinflussen die Akkumulation und Beseitigung von  $\beta$ -Amyloid auf unterschiedliche Arten. Durch ApoE4 kommt es zu einer vermehrten Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid in den cerebralen Blutgefäßen und im Gehirn, wodurch ein erhöhtes Risiko für eine CAA-Erkrankung entsteht. Bei CAA-Patienten führt das

ApoE2 Allel zu einer gesteigerten Anfälligkeit für Gefäßrupturen, was das Risiko für lobäre Blutungen und ebenso den Schweregrad des Hämatoms erhöht. In einer Autopsiestudie an 1000 verstorbenen Patienten konnte gezeigt werden, dass das ApoE4 Allel vermehrt mit der kapillären CAA einhergeht und das Träger der ApoE2 und ApoE4 Isoformen unter einer schwereren Form der CAA leiden (15). In einer Meta-Analyse von Charidimou et.al wurde der Zusammenhang von ApoE mit dem Vorhandensein und Ausmaß der cSS untersucht. Bezüglich homo- oder heterozygoter Ausprägung zeigte sich die stärkste Assoziation mit dem Vorhandensein und Ausmaß der cSS bei den Genotypen ApoE2/E2 und ApoE2/E4 (16). Die Liquoruntersuchung kann ebenfalls zur weiteren diagnostischen Abklärung genutzt werden. Hier konnte bei CAA-Patienten, aber auch bei Patienten mit superfizieller Siderose oder einer SAB eine Verminderung der Proteine A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 im Liquor festgestellt werden (2).

### 1.5 Differentialdiagnosen

Mikroblutungen wie auch symptomatische ICBs können sowohl durch Schädigung der cerebralen Gefäße bei Hypertonie, als auch durch die CAA bedingt sein. Hier gibt die anatomische Region, in denen die Mikroblutungen vor allem nachzuweisen sind, Aufschluss auf die zugrundeliegende Ursache. Auftreten in cortico-subcorticalen Regionen weist auf eine CAA hin, wobei Mikroblutungen in tiefen Regionen (z.B. Thalamus und Basalganglien) eher auf eine Hypertonie schließen lassen. Dass Mikroblutungen nicht immer einen Krankheitswert haben, zeigt sich durch das Auftreten von Mikroblutungen im cMRT bei gesunden Menschen, vor allem mit zunehmendem Alter (11). Zudem ist hier anzumerken, dass eine sporadische CAA laut den Boston-Kriterien erst ab einem Alter von 55 Jahren diagnostiziert werden darf (9), was wiederum familiär genetisch bedingte CAAs ausschließt und einen Schwachpunkt der Klassifikation darstellt. Bei einer ICB ist, vor allem wenn keine Hypertonie vorliegt, oder auch bei fortgeschrittenem Patientenalter, immer die CAA als wichtigste Differentialdiagnose der hypertensiv bedingten ICBs in Erwägung zu ziehen. Dies ist insbesondere bei atypisch lokalisierten corticalen ICBs der Fall (5). Ebenso dürfen andere seltenere Ursachen für eine ICB nicht außer Acht gelassen werden. So können lobäre ICBs auch Tumoren oder arteriovenösen Malformationen geschuldet sein (1), sowie bei kortikalen Venenthrombosen oder einer Sinus transversus Thrombose (Blutung im Temporallappen) auftreten. Wichtig ist hier ebenfalls die grundlegende Ursache einer antikoagulationsassoziierten ICB herauszufinden. Der Einsatz von Antikoagulantien, beispielsweise bei Patienten mit Vorhofflimmern, geht mit einem erhöhten Risiko für eine

lobäre ICB einher. Jedoch liegt der INR (International Normalized Ratio) bei den meisten ICBs unter Warfarin im therapeutischen Bereich (2). In einer großen Autopsiestudie konnte bei sieben von elf Patienten, die eine lobäre Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten erlitten haben, eine CAA gesichert werden (3). Die genannten Punkte zeigen, dass eine blutverdünnungsassoziierte ICB primär durch die veränderte Gerinnung oder auch durch eine zugrundeliegende CAA entstehen kann.

## 1.6 Prognose

Spontane ICBs, welche bei der CAA sehr häufig vorkommen, führen in ca. 50% der Fälle zum Tode, sind somit weiterhin die verheerendste Form des Schlaganfalls (1) und gehen mit der höchsten Morbidität und Mortalität aller Schlaganfallformen einher (17). Einige Studien haben das Risiko für erneute Blutungen zwischen durch die CAA verursachten lobären ICBs und hypertensiv bedingten ICBs in den tiefen Regionen verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für lobäre erneute Blutungen bei CAA-Patienten (18). Ein zusätzlicher Faktor hier ist das Vorhandensein des ApoE2-Allels bei CAA-Patienten, das mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht (3). Hinzu kommt, dass es bei Blutungen in lobären Regionen im Gegensatz zu tiefen ICBs häufiger zu epileptischen Anfällen kommt, zudem haben Patienten mit Zustand nach einer lobären ICB ein größeres Risiko einer erneuten ICB als Patienten mit tiefen ICBs. Patienten mit einer lobären ICB erholen sich oft nur schlecht, wobei fortgeschrittenes Alter und größeres Hämatomausmaß die Prognose verschlechtern (1). Außerdem scheint die Subarachnoidalblutung als Initialsyndrom der CAA ein schlechter prognostischer Faktor zu sein. Das Risiko einer zukünftigen ICB sowie die Mortalität der oben genannten Gruppe (SAB als Initialsyndrom), gleicht dem der Patienten bei denen sich die CAA mit einer ICB manifestiert (19). Wie bereits oben beschrieben, hat eine Studie gezeigt, dass die häufig bei CAA-Patienten vorkommenden Läsionen in der DWI wahrscheinlich einen ischämischen Ursprung haben (6). So muss die bisher wenig beachtete ischämische Ausprägung der CAA hier auch mit einbezogen werden. In einer prospektiven Studie mit Follow up nach 12 Monaten zeigte sich, dass bei CAA-Patienten vor allem das Vorhandensein und Ausmaß der cSS ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Tod oder schlechtes funktionelles Outcome (gemessen als mRS) mit sich bringt. Im Vergleich erlitten 17% der cSS-Patienten und 4% der Patienten ohne cSS eine ICB innerhalb eines Jahres. In der cSS-Gruppe kam es bei 22% der Patienten innerhalb der 12 Monate zum Schlaganfall oder Tod, dahingegen bei 8% der Patienten ohne cSS. In der genannten prospektiven Studie

war die Mortalität der cSS-Patienten signifikant höher als bei Patienten ohne cSS. Dies gibt der cSS in der Risikoeinschätzung, vor allem für zukünftige ICBs, einen besonderen Stellenwert (20).

### 1.7 Therapiemöglichkeiten

Es gibt keine spezifische Therapie für die cerebrale Amyloidangiopathie. Bei Auftreten einer ICB steht, wie auch bei nicht-CAA induzierten ICBs, eine Senkung des Blutdrucks im Vordergrund. In Bezug auf neurochirurgische Interventionen konnte bisher kein erheblich erhöhtes OP-Risiko bei CAA-Patienten nachgewiesen werden (1). In der STICH II Studie wurde das Outcome von Patienten (6 Monate nach der ICB mittels Glasgow Coma Scale) mit oberflächlicher, spontaner ICB ohne Ventrikeleinbruch hinsichtlich neurochirurgischer OP oder konservativer Therapie verglichen. Die Auswertung zeigte, dass die OP nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit oder einem schlechteren Outcome einhergeht. Allerdings konnte ein besseres Outcome der ICB-Patienten in der OP-Gruppe nicht statistisch signifikant bewiesen werden (21).

Ein Dilemma im Hinblick auf die Therapie ergibt sich, wenn Patienten unter der CAA und unter chronischem Vorhofflimmern leiden, was aufgrund des demografischen Wandels immer häufiger vorkommt, da beide Erkrankungen im höheren Alter auftreten. Hier muss bei der Antikoagulation sorgfältig abgewogen werden. In einer umfangreichen Autopsiestudie zeigte sich, dass CAA-Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten häufig eine ICB entwickelten (3). Allgemein gehen die NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten mit einem niedrigeren ICB-Risiko einher und zudem hat sich bereits gezeigt, dass die Zahl der Mikroblutungen durch NOAKs nicht ansteigt, bei Vitamin-K-Antagonisten allerdings schon (3). Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand sollten Antikoagulantien bei CAA-Patienten mit Zustand nach atypischer ICB nicht gegeben werden. In Fällen, die eine Antikoagulation unbedingt nötig machen und ein höheres Risiko als eine nochmalige Blutung bieten (beispielsweise Vorhofflimmern oder mechanischer Herzklappenersatz), kann nach sorgfältiger Risikoabschätzung eine antikoagulative Off-Label Therapie nach Einzelfallentscheidung trotzdem begründet werden (1). Deshalb sollte vor einer Antikoagulationstherapie das Ischämierisiko gegen das ICB-Risiko abgewogen werden, was zum Beispiel mittels CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score und HAS-BLED Score erfolgen kann (22). Bei eventuell notwendigen Thrombozytenaggregationshemmern kann eine Therapie mit solchen als Sekundärprävention gerechtfertigt werden, wenn das Risiko von ischämischen Ereignissen als hoch eingeschätzt wird und das ICB-Risiko eher als niedrig (1). Ein weiterer Ansatzpunkt

im Hinblick auf die Reduzierung des Risikos für weitere CAA-induzierte Ereignisse ist die Blutdruckeinstellung. Eine Studie zeigte eine Minimierung des ICB-Risikos in einem Follow-up Zeitraum von über 3,9 Jahren bei CAA Patienten (eingeteilt nach Boston-Kriterien in die Kategorie „wahrscheinlich“) um 77 Prozent durch Senkung des Blutdrucks. So kam man zu dem Schluss, dass Patienten von der Blutdrucksenkung profitieren, egal ob sie unter Hypertension leiden oder nicht (23). Bei CAA-Patienten, die aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen Statine einnehmen, muss die Statintherapie kritisch und in Zusammenschau mit KHK und anderen arteriosklerotischen Folgeerkrankungen gesehen werden. In verschiedenen Studien konnten bei Einnahme von Statinen eine Zunahme von ICBs und zudem vermehrt cortico-subcorticale Mikroblutungen festgestellt werden (3). Die NASIS (National Acute Stroke Survey in Israel Study) hingegen zeigte, dass Patienten mit einer Statin-Dauermedikation die eine ICB erlitten, ein besseres Outcome hatten, als Patienten ohne vorhergehende Statintherapie. Zudem wiesen die Statintherapie-Patienten bei Einsetzen der ICB-Symptomatik weniger gravierende neurologische Beeinträchtigungen auf (24). Bezüglich der Statintherapie sollte die Indikationsstellung also von Fall zu Fall nochmals überprüft werden und dazu auch andere Vorerkrankungen mit einbezogen werden, um eine Entscheidung zu treffen. Wichtig ist hier, bei bereits stattgehabter ICB zwischen einer lobären und hypertensiv bedingten ICB zu unterscheiden (3).

Bei der sehr seltenen Spezialform der entzündlichen CAA hingegen zeigt sich eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden wirkungsvoll (7).

Aufgrund bisher fehlender etablierter kausaler Therapiemöglichkeiten wird diesbezüglich aktuell viel geforscht, beispielsweise mit Tramiprosat. Ein Therapieansatz für die CAA ist die Verhinderung der Ansammlung von Amyloid- $\beta$  oder dessen Beseitigung bei bereits akkumuliertem Amyloid- $\beta$  in den Gefäßen. In einem Mausmodell konnte mittels Tramiprosat, einer ionischen Verbindung, eine Verminderung der Amyloidplaques im Gehirn um 30 Prozent, sowie eine Minimierung von A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42, hier um 20-30 Prozent, festgestellt werden (25). In einer Phase 2-Studie wurde Tramiprosat getestet, wobei die Ergebnisse dafür sprachen, dass dessen Einsatz bei Patienten mit CAA sicher ist und keine massiven Nebenwirkungen verursacht (26).

## 1.8 MRT als möglicher Verlaufsmarker

In einer Meta-Analyse konnte man feststellen, dass das Risiko für eine nochmalige ICB bei CAA-Patienten, die Mikroblutungen im cMRT aufweisen, höher ist. Somit kann das cMRT ein wichtiger Verlaufsmarker sein, um eine Risikoeinschätzung vorzunehmen, evtl. Patienten, die sehr anfällig für eine erneute Blutung sind, im Vorfeld herauszufiltern und daran auch die Therapie anzupassen (18). Mithilfe des MRTs ist es möglich, die unterschiedlichen Ausprägungen der CAA zu erfassen und den Verlauf der Erkrankung anhand der Entdeckung spezieller Muster der ICBs und Ischämien zu untersuchen (1). Somit ist das cMRT in den letzten Jahren zu einem sehr wichtigen, unerlässlichen Instrument in der Diagnostik und Therapieplanung bei CAA-Patienten geworden.

## 1.9 Ziel der Arbeit

In der hier vorliegenden Dissertation sollen der Langzeitverlauf und Unterschiede innerhalb einer Kohorte von CAA-Patienten untersucht werden, die in folgende vier Gruppen eingeteilt wurde: 1.) Mikroblutungen im Rahmen anderer differentialdiagnostischer Abklärungen (Gruppe MBs), SAB/cSS (Gruppe cSS) oder Erstmanifestation mit akutem ischämischem Schlaganfall (Gruppe AIS) und symptomatischen intrazerebralen Blutungen (Gruppe ICB). Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Beobachtung mit einem retrospektiven Teil, Auswertung bereits vorhandener Daten, und eines prospektiven Anteils mit Langzeitbeobachtung mittels Telefoninterview, Fragebogen oder Nachuntersuchung. Im Folgenden wird der genannte prospektive Anteil der Studie als „Langzeit-Follow up“ oder „unser Follow up“ beschrieben. Dabei wurde das Augenmerk auf bestimmte Parameter, wie z.B. die Medikation (v.a. Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmer), das Outcome mit Erfassung der modified Rankin Scale, die MRT-Auswertung und vor allem die Erhebung weiterer Ereignisse (z.B. ICBs, Ischämien), gelegt. Das Ziel dieser Arbeit ist, den Zusammenhang zwischen den vier Untergruppen und Unterschiede im weiteren Krankheitsverlauf zu untersuchen.

## 2. Material und Methoden

Sämtliche in den späteren Punkten genannten Arbeitsschritte wurden von mir persönlich durchgeführt, bei auftauchenden Fragen wurden diese mit meiner Betreuerin Frau Doktor Wagner und mit meinem Doktorvater Herrn Professor Schlachetzki besprochen.

Der Antrag zur Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt: Aktenzeichen 16-101-0050 und 16-050-101. Nachdem das Indexereignis erfasst wurde, konnten die Patienten in jeweils eine der vier Subgruppen eingeteilt werden: ICB (Gruppe ICB), Ischämie (Gruppe AIS), Mikroblutungen im Rahmen anderer differentialdiagnostischer Abklärung (Gruppe MBs), SAB/cSS (Gruppe cSS) - die ursprüngliche Gruppeneinteilung erfolgte anhand des Indexereignisses und blieb auch bei weiteren, anderen Folgeereignissen über die Studiendauer so bestehen. Im Verlauf wurden weitere stationäre Aufenthalte, notfallmässige Vorstellungen oder ambulante Kontrollen in unserer cerberovaskulären Spezialambulanz in der Datenbank ergänzt, wobei das Augenmerk auf weitere Ereignisse i.S. von weiteren ICBs/Ischämien, Antikoagulations-/

Thrombozytenaggregationshemmungstherapie und erneuten cMRT als Verlaufsmarker gelegt wurde. Bei erneuten Vorstellungen in unserer Klinik wurden, soweit möglich folgende Parameter erfasst: Geschlecht, Alter, Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung bei Aufnahme und bei Entlassung, Apo-E Wert, TFNE oder Epilepsie und die Symptomatik der Patienten. Im Folgenden werden die gerade genannten stationären oder ambulanten Aufenthalte in der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg im Verlauf als medbo-Follow up beschrieben.

Im März 2018 begann der prospektive Teil der Arbeit, mit dem Ziel von möglichst vielen Patienten ein abschließendes Follow-up zu erhalten. Um aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen, sollten alle potentiell mobilen Patienten nachuntersucht werden. Bei den übrigen Patienten wurde versucht, die Informationen mittels Telefoninterview oder Fragebogen, modifiziert nach einer vorhergehenden Doktorarbeit (s. Anhang B), zu erheben. Beim Telefoninterview gingen wir analog zu Bruno et al. (27) vor, die zeigen konnten, dass ein über einen standardisierten Fragekatalog erfasster mRS, der simplified modified Rankin Scale (smRS), gut vergleichbar ist mit dem mRS, der bei einer tatsächlichen physikalischen Nachuntersuchung erhoben wird. So konnte die entsprechende deutsche Übersetzung des smRS (s. Abbildung 2, deutsch-sprachige Übersetzung am Ende dieses Gliederungspunktes), zur Erhebung des mRS bei unserer Patientenbefragung genutzt werden. Der modified Rankin Scale (mRS) ist eine Rangskala, mit dessen Hilfe das Outcome von Schlaganfallpatienten



erhoben werden kann. Die Bewertung erfolgt von 0 bis 6, wobei der Patient bei 0 komplett beschwerdefrei ist und 6 für den Tod des Patienten steht (genaue Einteilung s. Tabelle 1 am Ende des Gliederungspunktes, deutsch-sprachige Übersetzung) (28).

In unserem Langzeit-Follow up erfragten wir die neurologische Symptomatik, um daraus den simplified modified Rankin Scale (smRS) zu berechnen bzw. die Patienten/Angehörigen entsprechend o.g. Score ausfüllen zu lassen (29), weitere Blutungs-/Ischämieereignisse, derzeitige Medikation, aktuelle Beschwerden/Symptomatik, neu aufgetretene Epilepsieerkrankungen und neurologische Erkrankungen bei Angehörigen.

Als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel wurde bei den Patienten, die mindestens ein cMRT bekommen haben, dies unter bestimmten Kriterien ausgewertet. Es wurden alle cMRTs, sowohl bei Indexereignis oder erst im weiteren Verlauf angefertigt, berücksichtigt. Hierbei wurde das Vorhandensein von Blutungen/Mikroblutungen und in diesem Falle deren Anzahl bestimmt- mittels der FLASH/T2\*-Sequenz, das Vorgehen war analog zum bereits oben genannten MARS (11). Weiterhin wurden folgende Merkmale beurteilt: Vorliegen einer cSS (fokal oder disseminiert)-ebenfalls anhand der FLASH/T2\*-Sequenz, frische Ischämien mithilfe der Ischämiesequenzen (diff, trace und adc), Blutungs-/Infarktresten-beurteilt in der FLAIR-Sequenz, Erhebung des Fazekas-Score für die WMH (30) mittels der T2-Sequenz im cMRT. Das Vorliegen einer fokalen oder disseminierten cSS ist in den modifizierten Boston Kriterien wie folgt definiert: Die fokale cSS betrifft 3 oder weniger Sulci, während die disseminierte cSS mindestens in 4 Sulci vorhanden ist (10).

Die bereits oben genannten WMH im cMRT wurden von Fazekas beschrieben und mittels einer Skala von 0 bis 3 graduiert, jeweils für den periventrikulären Raum (periventricular hyperintensity- PVH) und für Hyperintensitäten in der tiefen weißen Substanz (deep white matter hyperintense signals-DWMH) (30). Diesen gut etablierten Score verwendeten wir für unsere Studie zur Graduierung der WMH wie auch in Wardlaw et al., die diesen nutzten um einen Zusammenhang mit Mikroblutungen und WMH festzustellen (31), da bislang kein eigener Score für die WMH bei CAA vorliegt. Die Abbildungen 3, 4 und 5 am Ende des Gliederungspunktes geben einen Überblick über die verschiedenen Ausprägungen der WMHs (32).

Zusätzlich wurde nur in der ICB Gruppe der Austritt oder die Anreicherung von Kontrastmittel beurteilt, falls die Patienten Kontrastmittel erhalten haben, wozu die T1-KM-Sequenz im cMRT genutzt wurde.

Wurden bei Patienten im Verlauf mehrere cMRT-Untersuchungen durchgeführt, konnte anhand dessen der Verlauf der genannten Parameter untersucht werden. Wir hielten fest, ob sich die Anzahl der Mikroblutungen konstant, zunehmend oder abnehmend zeigte, ob sich die Ausprägung der cSS veränderte oder eine cSS neu aufgetreten war und ob die Patienten im Verlauf eine frische Ischämie zeigten.

0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Behinderung: trotz Symptomen können alle gewöhnlichen Aktivitäten ausgeführt werden
2	Leichte Behinderung: eigene Angelegenheiten können selbst geregelt werden, aber nicht alle Aktivitäten können wie vor dem Ereignis ausgeführt werden
3	Moderate Behinderung: benötigt etwas Hilfe, Betroffener kann aber selbst gehen
4	Moderate bis schwere Behinderung: benötigt Hilfe bei körperlichen Bedürfnissen und bei der Fortbewegung
5	Schwere Behinderung: benötigt ständige Pflege und Aufmerksamkeit, inkontinent, bettlägerig
6	Tod

*Tabelle 1: Lees, Kennedy, How to perform modified rankin scale assessments, deutsch-sprachige Übersetzung (28)*

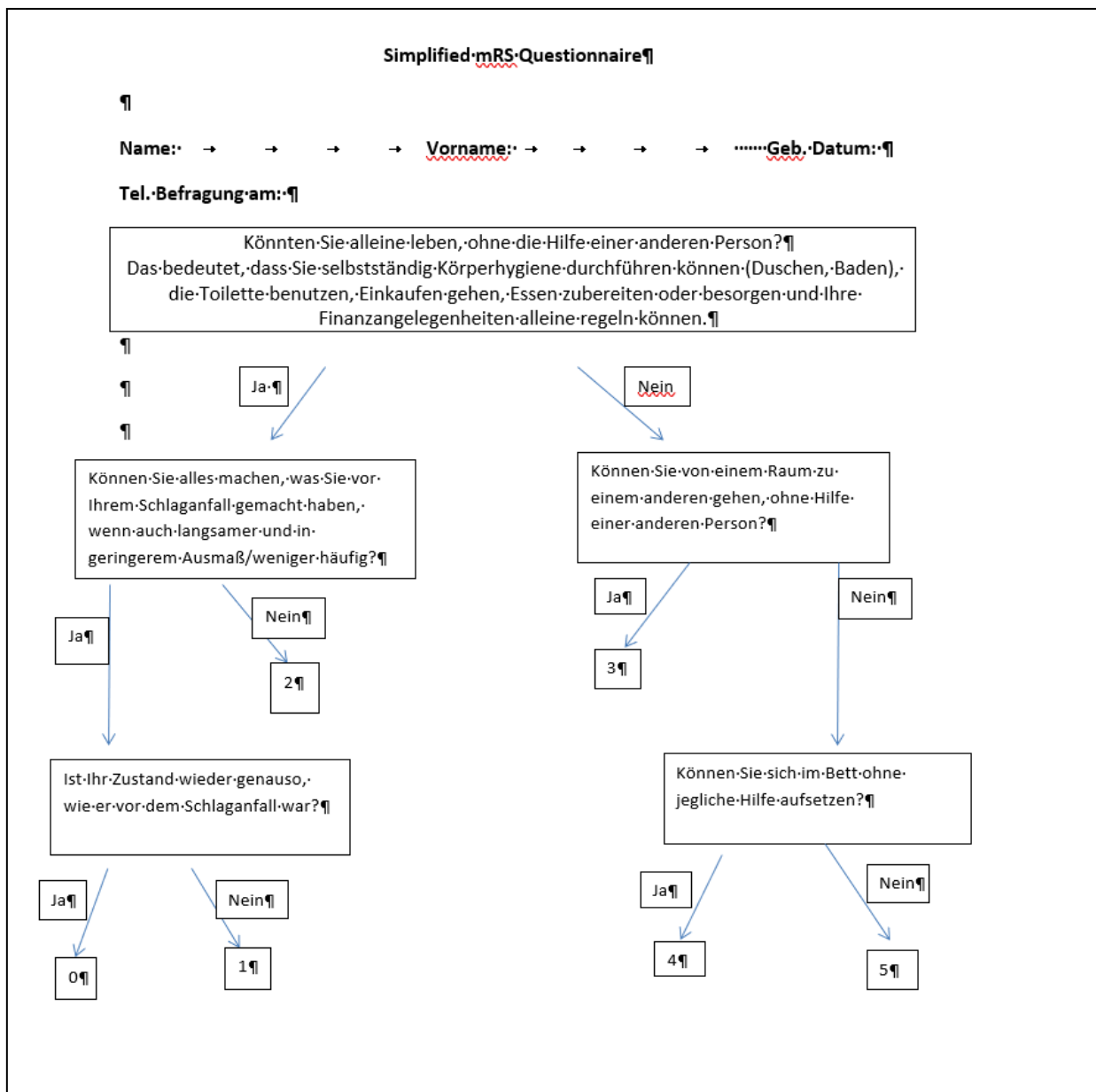


Abbildung 2: Bruno, Akinwuntan et al. 2011 - Simplified modified rankin scale questionnaire (27)

(deutsch-sprachige Übersetzung, durchgeführt durch Christiane Grötsch, verwendet für das Telefoninterview und die Fragebögen)

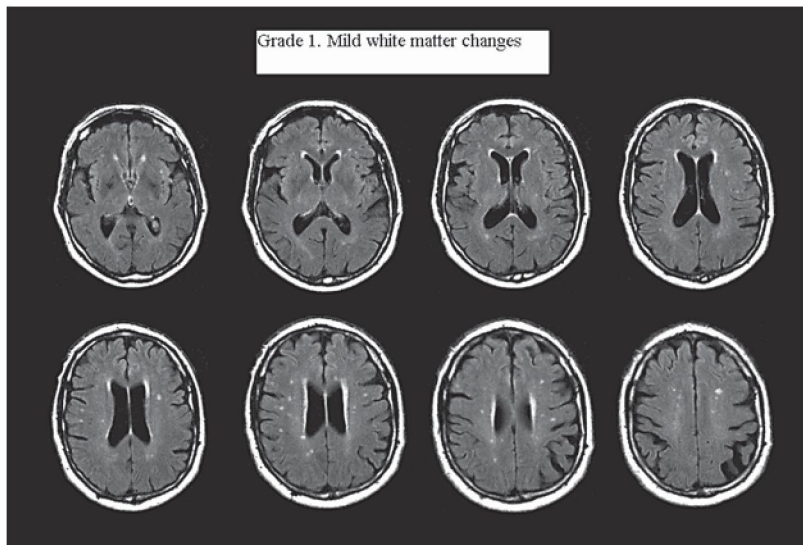


Abbildung 3: Mild white matter changes, Pantoni, Basile et al.jpg (32)

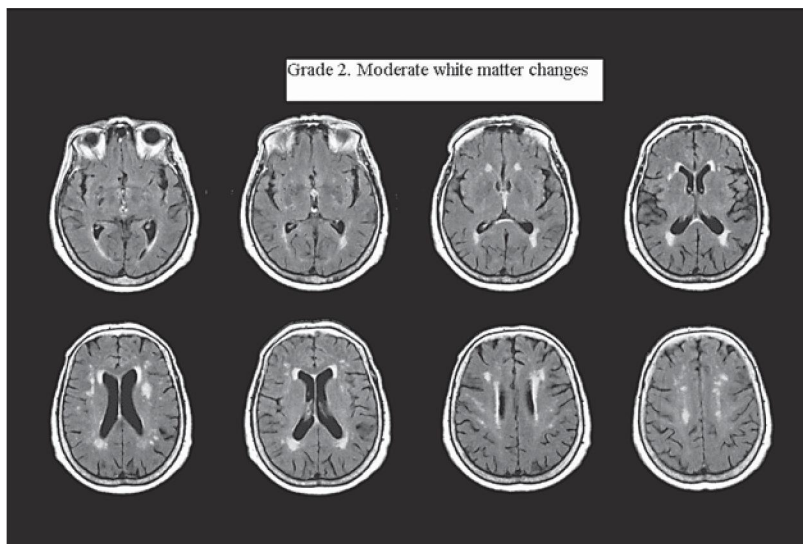


Abbildung 4: Moderate white matter changes, Pantoni, Basile et al (2).jpg (32)

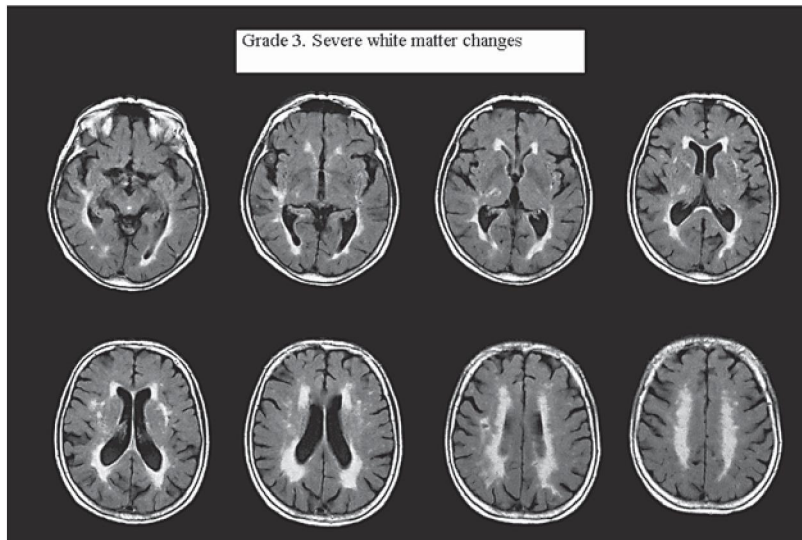


Abbildung 5: Severe white matter changes, Pantoni, Basile et al (3).jpg (32)

### 3. Ergebnisse

Das Patientenkollektiv bestand anfangs aus 154 Patienten, jedoch verweigerten 5 Patienten die Studienteilnahme aktiv, so dass sich eine Gesamtzahl von 149 Patienten (=100%) ergab. Diese verteilten sich folgendermaßen auf die vier Untergruppen (Einteilung in die vier Subgruppen erfolgte anhand des Indexereignisses, ursprüngliche Gruppenzugehörigkeit blieb im weiteren Verlauf, auch bei anderen Folgeereignissen, so bestehen): 91 Patienten in der ICB-Gruppe, 32 Patienten in der AIS-Gruppe, 16 Patienten in der MBs-Gruppe und 10 Patienten in der cSS-Gruppe (wobei hier als Einschlusskriterium nur kortikale SABs miteinbezogen wurden) (s. Abb.6). Es wurde eine Datenbank mit 154 Patienten, die nach den modifizierten Boston-Kriterien (10) unter einer möglichen oder wahrscheinlichen cerebralen Amyloidangiopathie leiden, angelegt. Die Patienten waren zwischen 2005 und 2018 in unserer neurologischen Klinik am Bezirksklinikum Regensburg stationär. Da jedoch viele Patienten bereits in fortgeschrittenem Alter waren, bettlägerig, aufgrund einer Epilepsie ein Fahrverbot haben, oder leider bereits verstorben waren, konnten bedauerlicherweise nur wenige tatsächlich in unserer Klinik nachuntersucht werden. War eine Nachuntersuchung möglich, wurden die Patienten neurologisch körperlich untersucht und anhand eines Fragebogens befragt. Die MBs-Gruppe setzt sich aus jenen Patienten zusammen, die aufgrund einer der nachfolgend beschriebenen Verdachtsdiagnosen ein cMRT bekommen haben. In dem cMRT wurden bei allen Patienten der Gruppe MBs festgestellt, die die Diagnose CAA gerechtfertigt haben, allerdings ergab sich kein sicheres Korrelat für die Akutsymptomatik,

anhand derer die Zuteilung in eine der anderen drei Gruppen möglich gewesen wäre. Die Patienten der MBs-Gruppe wurden unter folgenden Diagnosen gelistet (wobei ein Patient, wenn mehrere relevante Diagnosen in Frage kamen, auch unter mehreren Diagnosen gelistet sein kann):

4 Patienten V.a. Demenz (davon 3 als „Haupt-Befund“), 5 Patienten Grand-mal Anfälle, 2 Patienten V.a. fokale Epilepsie, 6 Patienten TIA (hier könnten theoretisch verkannte TFNEs diskutiert werden), 1 Patient TFNE.

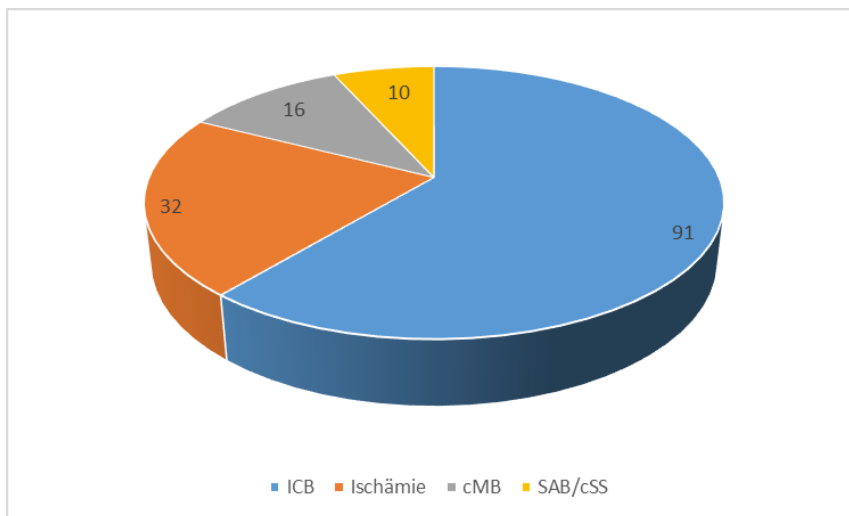


Abbildung 6: Verteilung Untergruppen (Patientenzahlen) bei Indexereignis

Das Durchschnittsalter unter allen vier Gruppen beträgt 73 Jahre, bezüglich der Streubreite des Alters war der jüngste Patient beim Indexereignis 55 Jahre und der älteste 98 Jahre alt, womit sich eine Spannbreite von 43 Jahren ergab (s. Tabelle 2). Mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren waren die Patienten in der AIS-Gruppe am jüngsten, mit durchschnittlich 76 Jahren fand sich in der cSS-Gruppe das älteste Patientenkollektiv. Der Männeranteil zeigte sich in allen Gruppen höher als der Frauenanteil, wobei auffällig war, dass der Frauenanteil in der ICB-Gruppe mit 42,9% am höchsten im Vergleich zu den anderen drei Untergruppen und deutlich höher vor allem im Gegensatz zur AIS- und MBs-Gruppe war. Die jeweiligen Indexereignisse fanden in einem Zeitrahmen zwischen 02/2005 bis 02/2018 statt, woraus sich im Durchschnitt eine Follow up-Zeit von 6,9 Jahren ergab.

Von dem aus 149 Patienten bestehenden Gesamtkollektiv konnte bei 132 Patienten (=88,6%) der mRS erhoben werden, oder zumindest in Erfahrung gebracht werden, ob der Patient noch lebt oder bereits verstorben ist (in diesem Fall in Abbildung 15, zur besseren Darstellung als

mRS 0-5 beschrieben). Bei 103 Patienten (=69%) gelang es mittels Fragebogen und/oder neurologischer Nachuntersuchung (13 Patienten) oder Telefoninterview ein Langzeit-Follow up (nachfolgend als „Langzeit- Follow up“ beschrieben) zu ermitteln. Im Folgenden wird die erneute ambulante oder stationäre Vorstellung in unserer Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg (unabhängig vom Langzeit-Follow up) von insgesamt 65 Patienten (=44%) als Langzeit-Verlauf bis zu unserem prospektiven Follow up 2018 beschrieben (nachfolgend als „Klinik-Follow up“ bezeichnet). Dabei erfolgte bei 32 Patienten (=22%) die Wiedervorstellung wegen einer erneuten Ischämie/Blutung/SAB. In der Schlussfolgerung zeigte sich, dass von den 44% (65 Patienten), die nochmals in unserer Klinik vorstellig waren, 49% (32/65) nochmal mindestens ein erneutes Ereignis erlitten haben.

Gruppe <sub>1</sub>	ICB	AIS	cMB	cSS
<b>Gesamtzahl Pat.</b>	91	32	16	10
<b>Durchschnittsalter</b>	74	70	73	76
<b>Anteil Männer</b>	57,1%	65,6%	68,8%	60,0%
<b>Anteil Frauen</b>	42,9%	34,4%	31,3%	40,0%

→**Gesamtzahl** Patienten: 149

→**Durchschnittsalter**: 73 Jahre; **jüngster** Patient: 55 Jahre, **ältester** Patient: 98 Jahre

1Gruppenzuordnung erfolgt jeweils anhand des Indexereignisses und bleibt auch bei weiteren, auch anderen Ereignissen im Verlauf gleich.

*Tabelle 2: Verteilung der Patienten nach Indexereignis (ICB, AIS, MBs, cSS), Durchschnittsalter der Patienten und Geschlechterverteilung*

**Durchschnittsalter nach Geschlecht:**

	ICB-Gruppe	AIS-Gruppe	MBs-Gruppe	cSS-Gruppe
<b>männlich</b>	72,9 Jahre	68,1 Jahre	74,3 Jahre	74,7 Jahre
<b>weiblich</b>	76,6 Jahre	72,1 Jahre	71,4 Jahre	79 Jahre

*Tabelle 3: Durchschnittsalter der Patienten, getrennt nach Geschlecht*

Hervorzuheben ist, dass bei den Patienten der AIS-Gruppe (jüngstes Patientenkollektiv) die größte Diversität an erneuten Ereignissen stattgefunden hat (Folgeereignis kann Blutung oder

Ischämie usw. sein, Gruppenzuteilung erfolgte nur nach Indexereignis, Gruppenzugehörigkeit bleibt unabhängig vom Folgeereignis bestehen). So kam es bei den Patienten aus der AIS-Gruppe, die nochmal in unserer Klinik vorstellig waren in 57,1% zu einem oder sogar mehreren erneuten Ereignissen in unserem Klinik-Follow up. Von 32 Patienten wurden 14 nochmal in unserer neurologischen Klinik behandelt. Von den 14 nochmals Vorstelligen hatten jeweils 14,3% eine einmalige erneute Blutung oder Ischämie, 7,1% eine mehrfache Blutung und wiederum 14,3% eine mehrfache Ischämie. 7,1% erlitten eine nochmalige Blutung und Ischämie. 42,9% waren asymptomatisch und beispielsweise zur Verlaufskontrolle in unserer Ambulanz. Die Patienten der AIS-Gruppe waren also vorrangig nicht von einem bestimmten Folgeereignis betroffen, dahingegen zeigte sich eine große Variabilität bezüglich der Folgeereignisse (s. Abb. 7 + Tabelle 4).

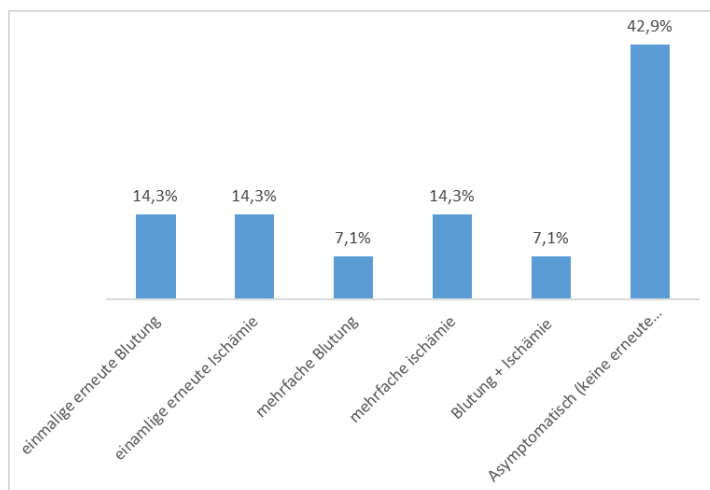


Abbildung 7: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, AIS-Gruppe

Dahingegen entwickelten mehr als 1/3 der Patienten in der ICB-Gruppe (34,2%) eine einmalige erneute Blutung, in 5,3% mehrfache Blutungen, sodass sich hier schon eher die Tendenz zu erneuten Blutungsgeschehen andeutete. In der cSS-Gruppe waren jeweils 16,7% von einer einmaligen Blutung und einmaligen Ischämie betroffen, in 66,7% der Fälle blieben die Patienten asymptomatisch. Die MBs-Gruppe zeigte in unserem Klinik-Follow up die Tendenz zur Ischämie - hier entwickelte sich auffälligerweise als einziges Folgeereignis in 57,1%, und somit am häufigsten im Vergleich mit den anderen Subgruppen, eine einmalige Ischämie (jedoch kleines Patientenkollektiv mit nur 7 Patienten im Klinik-FU). Dies bedeutet,



dass es in der cMB-Gruppe weder im Klinik- noch in unserem Follow up zu Blutungsereignissen im Verlauf kam.

Außerdem blieben mit jeweils 42,9% in der MBs- und AIS-Gruppe am wenigsten Patienten im Klinik-Follow up asymptomatisch - somit zeigt sich in diesen beiden Subgruppen der höchste Anteil erneuter Ereignisse (s. Tabelle 4 + Abb. 8, 9, 10).

	<b>ICB</b> 38 Pat.	<b>AIS</b> 14 Pat.	<b>cMB</b> 7 Pat.	<b>cSS</b> 6 Pat.
<b>einmalige erneute Blutung</b>	<b>34,2%</b>	14,3%	0,0%	16,7%
<b>einmalige erneute Ischämie</b>	5,3%	14,3%	<b>57,1%</b>	16,7%
<b>mehrfache Blutung</b>	5,3%	7,1%	0,0%	0,0%
<b>mehrfache Ischämie</b>	0,0%	<b>14,3%</b>	0,0%	0,0%
<b>Blutung + Ischämie</b>	2,6%	7,1%	0,0%	0,0%
<b>Asymptomatisch (keine erneute Blutung/Ischämie)</b>	52,6%	42,9%	42,9%	66,7%

Tabelle 4: Klinik-Follow up-erneute Ereignisse (n=65 Patienten, auch asymptomatische Patienten, z.B. Wiedervorstellung in neurovaskulärer Ambulanz zur Kontrolle miteingeschlossen)

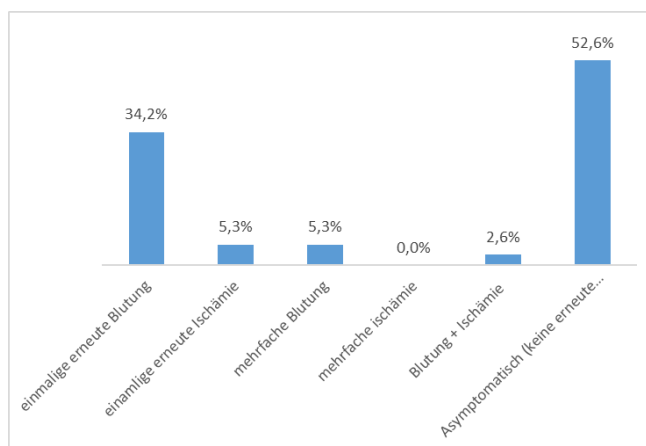


Abbildung 8: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, ICB-Gruppe

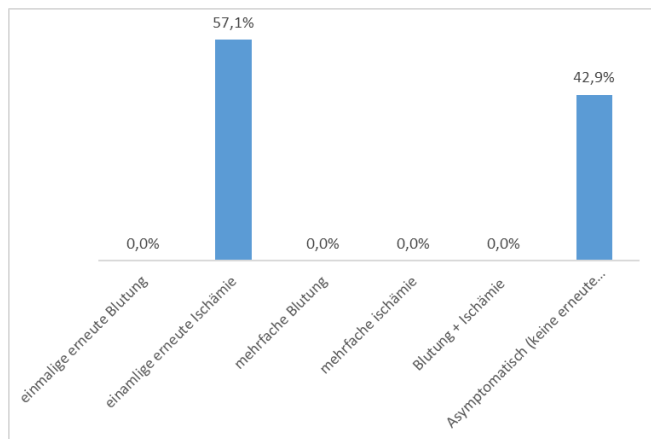


Abbildung 9: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, MBS-Gruppe

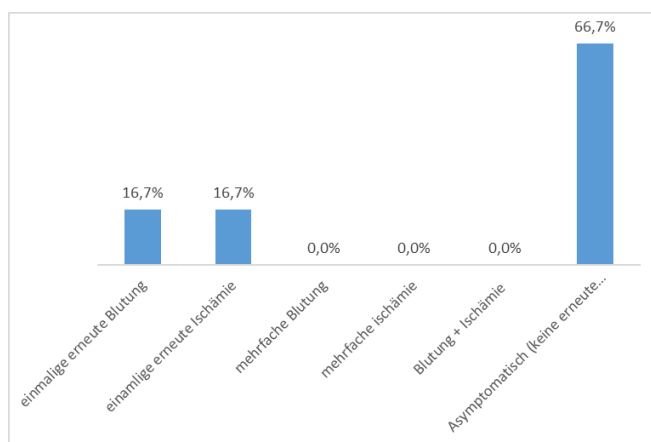


Abbildung 10: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, cSS-Gruppe

In unserem Langzeit-Follow up zeigten sich allgemein eher weniger Folgeereignisse, sodass es bei den Patienten der ICB-, MBS- und AIS-Gruppe in 79-83,3% zu keiner erneuten Blutung oder Ischämie kam. Im Gegensatz dazu war dies bei den Patienten der cSS-Gruppe nur in 42,9% der Fall. In dieser Subgruppe entwickelten unter allen vier Gruppen die meisten Patienten eine Blutung als Folgeereignis (in 28,6%), wobei hier einschränkend die kleine Gesamtzahl von 7 Patienten und der hohe Prozentsatz von 28,6% bei welchen unbekannt war, ob es ein Folgeereignis gab oder nicht, genannt werden müssen. Dagegen kam es in der ICB-Gruppe mit 8,1% vergleichsweise zu wenig erneuten Blutungsereignissen. Jedoch blieb es in auch der MBS-Gruppe bei 20% zu einem hohen Anteil unbekannt, ob die Patienten nochmals ein Folgeereignis erlitten haben (s. Tabelle 5 + Abb. 11, 12, 13, 14).

	<b>ICB</b>	<b>AIS</b>	<b>cMB</b>	<b>cSS</b>
	<b>62 Pat.</b>	<b>24 Pat.</b>	<b>10 Pat.</b>	<b>7 Pat.</b>
<b>erneute Blutung</b>	<b>8,1%</b>	0,0%	0,0%	<b>28,6%</b>
<b>erneute Ischämie</b>	4,8%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>keine erneute Blutung/Ischämie</b>	79,0%	83,3%	80,0%	42,9%
<b>unbekannt</b>	8,1%	16,7%	20,0%	28,6%

*Tabelle 5: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse (n=103 Patienten)*

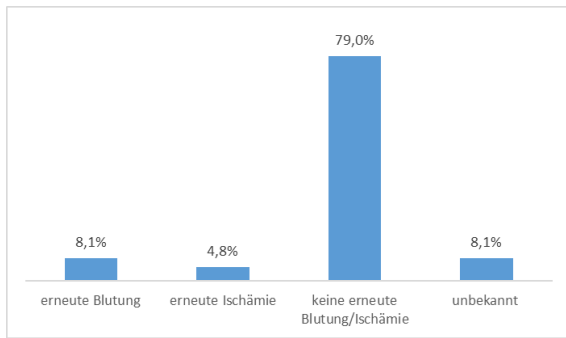


Abbildung 11: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, ICB-Gruppe

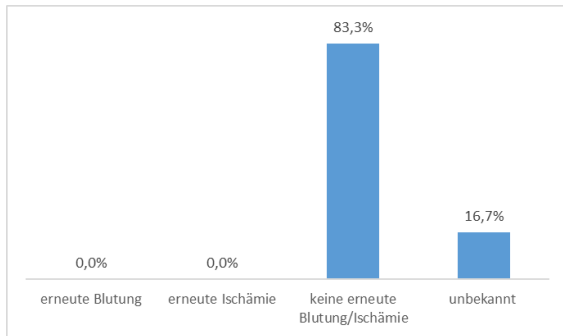


Abbildung 12: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, AIS-Gruppe

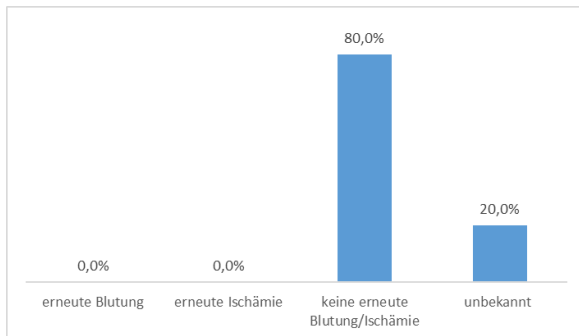


Abbildung 13: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, MBs-Gruppe

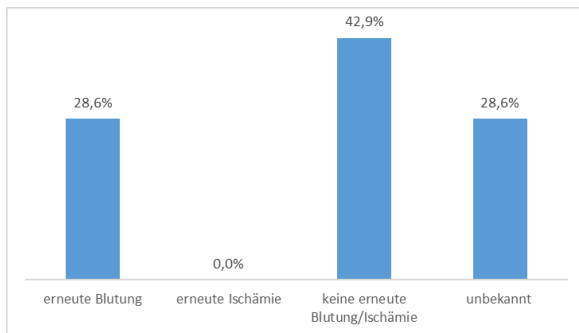


Abbildung 14: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, cSS-Gruppe

Das beste Outcome mit einem mRS von 0 war in der Auswertung in der MBs-Gruppe mit 15,4% und der cSS-Gruppe mit 11,1% am höchsten. Ein guter mRS (0-2) kam mit einem Mittelwert von 24% in allen Gruppen weitgehend gleich häufig vor, war jedoch mit 28% in der AIS-Gruppe am häufigsten. Einen hohen mRS (4-5) oder sogar Tod (mRS 6) und somit ein schlechtes Outcome war in der cSS-Gruppe mit 67% am höchsten. In den restlichen drei Subgruppen war der mRS von 4-6 größtenteils ausgeglichen mit 52% in der ICB-, 54% in der MBs- und 55% in der AIS-Gruppe. Der Tod und somit ein mRS von 6 zeigte sich unter den Gruppen ziemlich einheitlich mit 37% in der ICB-Gruppe bis zu 44% in der cSS-Gruppe (s. Abbildung 15).

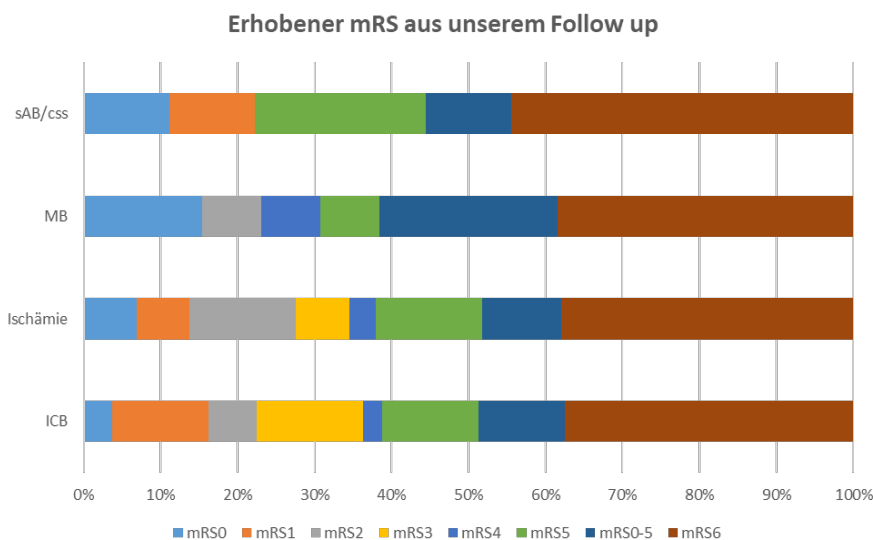


Abbildung 15: mRS aus unserem Langzeit-Follow up (n=132 Patienten)

In der Auswertung trat bei den Patienten der cSS-Gruppe mit 30% beim Indexereignis am häufigsten eine TFNE auf. Da auch 20% beim Indexereignis unter einer Epilepsie litten, wiesen also die Hälfte der Patienten entweder eine Epilepsie auf oder hatten bereits ein oder mehrere TFNEs. Bereits beim Indexereignis bestand bei annähernd 1/3 der Patienten in der MBs-Gruppe (31,3%) eine Epilepsie, in der ICB- und cSS-Gruppe war das bei jeweils 20% der Fall (ICB 19,8%, cSS 20%). Mit 9,4% waren die Patienten in der AIS-Gruppe am wenigsten davon betroffen. Bei unserem Langzeit-Follow up konnten wir in jeder der vier Gruppen einen Anstieg der Patienten mit epileptischen Anfällen verzeichnen, in der MBs- ICB- und cSS-Gruppe verdoppelten sich die Prozentzahlen sogar (MBs: 31,3 auf 60%; ICB 19,8 auf 41,9%, cSS: 20 auf 42,9%) (s. Tabelle 6).

**Bei Indexereignis**

	ICB	Ischämie	cMB	SAB/cSS	
TFNE		2,2%	0,0%	12,5%	<b>30,0%</b>
Keine TFNE/Epilepsie		78,0%	90,6%	56,3%	50,0%
Epilepsie		19,8%	9,4%	<b>31,3%</b>	20,0%

**Bei unserem Follow up**

	ICB	Ischämie	cMB	SAB/cSS	
TFNE		1,6%	4,2%	10,0%	28,6%
Keine TFNE/Epilepsie		56,5%	79,2%	30,0%	28,6%
Epilepsie		<b>41,9%</b>	<b>12,5%</b>	<b>60,0%</b>	<b>42,9%</b>
Epilepsie + TFNE		0,0%	4,2%	0,0%	0,0%

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung Epilepsie/TFNE nach Untergruppen (Epilepsie hier definiert als  $\geq 1$  epileptischer Anfall)

In der cSS-, AIS- und ICB-Gruppe war die Erstdiagnose in 0 - 5,5% ein Zufallsbefund, während dies bei den Patienten der MBs-Gruppe in 25% der Fall war, d.h. die Patienten waren klinisch asymptomatisch (s. Tabelle 7 + Abbildung 16).

	ICB	Ischämie	cMB	SAB/cSS
<b>Asymptomatisch bei Erstdiagnose (Zufallsbefund)</b>	5,5%	3,1%	<b>25,0%</b>	0,0%

Tabelle 7: Verteilung klinisch asymptomatische Patienten bei Erstdiagnose

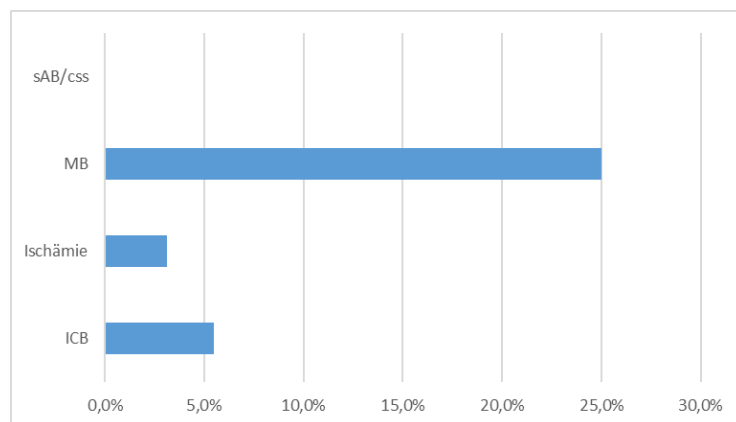


Abbildung 16: Verteilung klinisch asymptomatische Patienten (Zufallsbefund) bei Erstdiagnose

## MRT Auswertung:

Von unserem gesamten Patientenkollektiv (n=149 Patienten) wurde bei insgesamt 118 (=79,2%) ein cMRT angefertigt, entweder als initiales MRT beim Indexaufenthalt oder teilweise auch erst im weiteren Krankheitsverlauf. Von den 118 Patienten hatten 34 (=29%) noch ein weiteres MRT im Verlauf (s. Tabelle 8 + Abbildung 17).

	ICB n=91	Ischämie n=32	cMB n=16	SAB/cSS n=10
Anteil <b>initiales</b> MRT (bei Index) n(gesamt)=109 (=73%)	61,5% =56 Pat.	93,8% =30 Pat.	93,8% =15 Pat.	80,0% =8 Pat.
Anteil <b>späteres</b> Erst-MRT n(gesamt)=9 (=6%)	6,6% =6 Pat.	3,1% =1 Pat.	6,3% =1 Pat.	10,0% =1 Pat.
Anteil <b>MRT gesamt</b> n(gesamt)=118 (=79%)	68% =62 Pat.	97% =31 Pat.	100% =16 Pat.	90% =9 Pat.

!In Ischämie-Gruppe hat ein Patient kein MRT bei uns bekommen, da das cMRT bereits extern gelaufen ist und leider nicht verfügbar war, so dass wir hier keine MRT-Auswertung machen konnten

Tabelle 8: Verteilung initiales MRT, späteres Erst-MRT, Anteil MRT gesamt

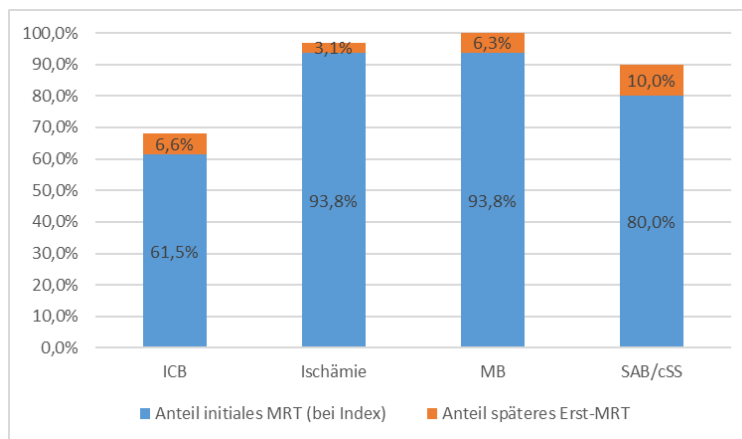


Abbildung 17: Anteil initiales MRT bei Index oder späteres Erst-MRT

Unter allen Subgruppen zeigte sich der Anteil der Patienten mit Mikroblutungen im Erst-MRT hoch, von 69,4% in der ICB- bis zu 100% in der AIS-Gruppe und natürlich in der MBs-Gruppe (100% der Patienten in AIS-Gruppe mit MB aufgrund Boston-Kriterien). Außerdem fiel auf, dass der Patientenanteil derer, die mehr als zehn Mikroblutungen im Erst-MRT

aufwiesen, mit 48,4% in der AIS-Gruppe am höchsten war. In der cSS-Gruppe hatten mit 71,4% die meisten Patienten nur wenige Mikroblutungen (1-5 MBs). Anhand des Verlaufs-MRTs von 34 Patienten war es uns möglich, einen Überblick über die Zu- oder Abnahme der Mikroblutungen zu gewinnen: Bei 66,7% (ICB-Gruppe) bis zu 90% (AIS-Gruppe) der Patienten konnte eine Zunahme der Anzahl der Mikroblutungen festgestellt werden. Unter den vier Subgruppen war bei den meisten Patienten der ICB-Gruppe die Anzahl der Mikroblutungen mit 16,7% jeweils konstant oder sogar abnehmend (s. Abbildungen 18, 19, 20).

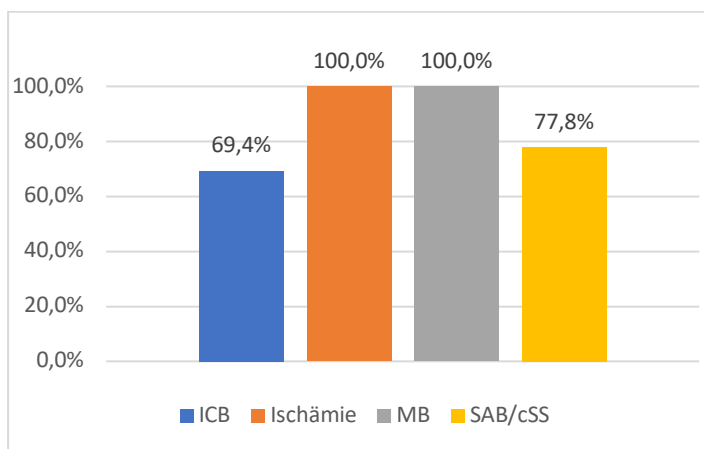


Abbildung 18: Anteil Mikroblutungen im Erst-MRT

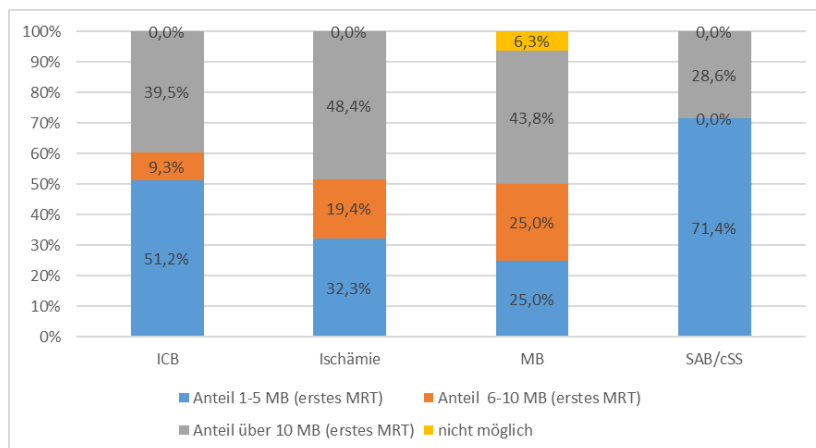


Abbildung 19: Anzahl Mikroblutungen im Erst-MRT



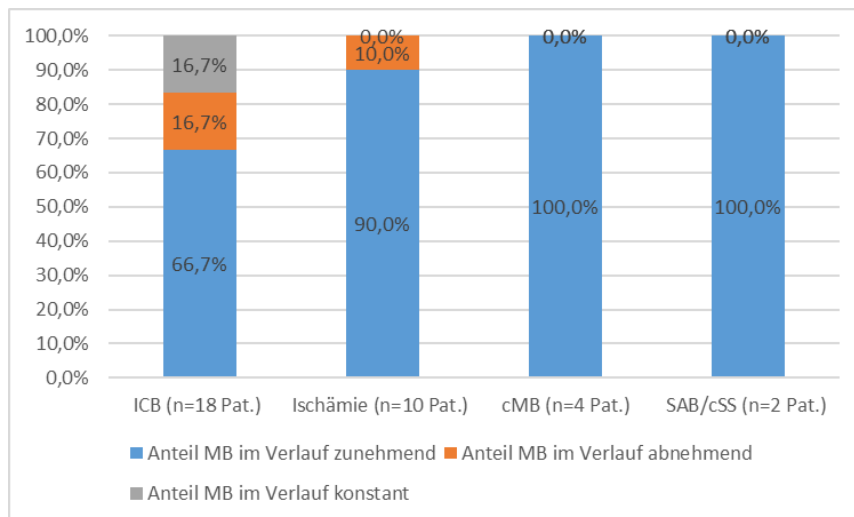


Abbildung 20: Anzahl Mikroblutungen im Verlauf

Bezüglich der cSS-Auswertung im MRT fiel auf, dass neben der cSS-Gruppe mit 77,8% auch die MBs-Gruppe mit 43,8% einen hohen Patientenanteil mit einer cSS aufwies. Außerdem war auffällig, dass der Anteil der Patienten mit einer cSS in der AIS-Gruppe (35,5%) größer war als in der ICB-Gruppe (19,4%). Bei mehr als der Hälfte der Patienten der cSS-Gruppe (57,1%) handelte es sich dabei zudem um eine disseminierte cSS. Mit 81,8% wiesen die Patienten der AIS-Gruppe unter allen vier Subgruppen am häufigsten “nur“ eine fokale cSS auf. Hier wurde das Verlaufs-MRT (wenn vorhanden) ebenfalls nach einer neu aufgetretenen oder zunehmenden cSS ausgewertet, wobei dies mit 11,1% in der cSS-Gruppe bei den meisten Patienten der Fall war (s. Abbildungen 21, 22, 23).

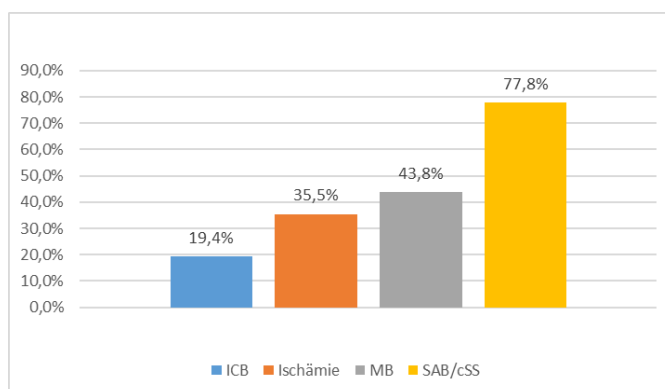


Abbildung 21: Anteil cSS im Erst-MRT

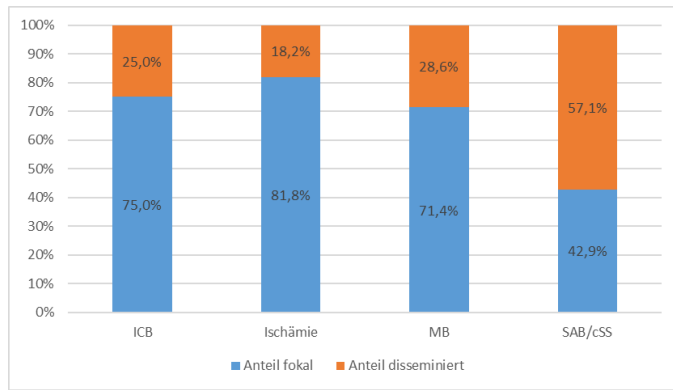


Abbildung 22: Bei Patienten mit cSS: Anteil fokal oder disseminiert

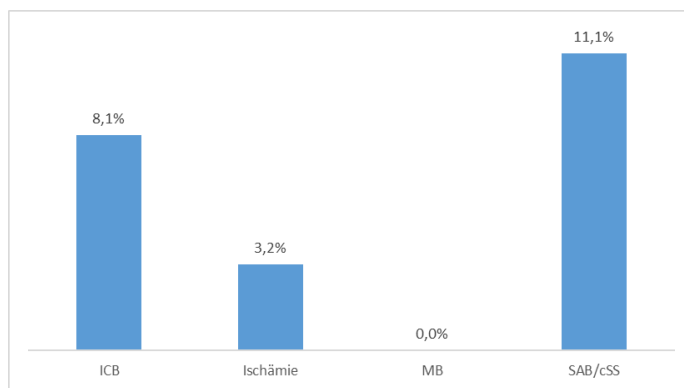


Abbildung 23: Anteil neu oder zunehmende cSS im Verlauf

25,8% der Patienten in der ICB-Gruppe wiesen eine frische, klinisch stumme Ischämie im Erst-MRT auf, im Gegensatz dazu 11,1% in der cSS-Gruppe und kein Patient in der MBs-Gruppe. Zu 96,8% war das auch in der AIS-Gruppe der Fall, wobei eine Patientin aus dieser Subgruppe keine frische Ischämie im Erst-MRT hatte, sondern als TIA von uns entlassen wurde. Jedoch hatte sie in der Vorgeschichte einen Anteriorinfarkt und war stationär in einer externen Klinik, deshalb erfolgte die Zuweisung in die Ischämie-Gruppe. Der höchste Anteil einer erneuten frischen Ischämie zeigte sich im Verlaufs-MRT erwartungsgemäß mit 19,4% in der AIS-Gruppe, außerdem in der cSS- und MBs-Gruppe mit 11,1% und 12,5% deutlich höher als in der ICB-Gruppe mit 4,8% (s. Abbildungen 24, 25).

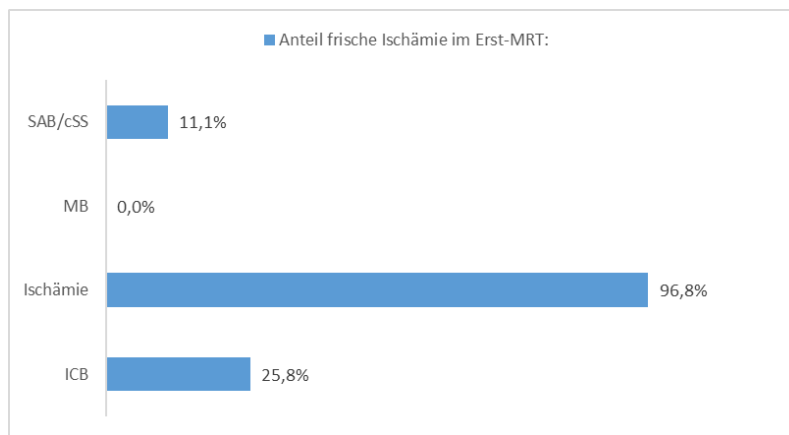


Abbildung 24: Anteil frische Ischämie im Erst-MRT

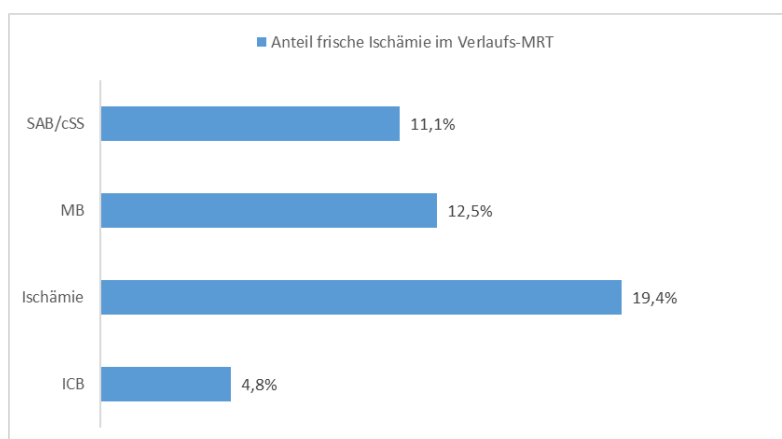


Abbildung 25: Anteil frische Ischämie im Verlaufs-MRT

Für die AIS-Gruppe erfolgte die Einteilung der Minderdurchblutung noch in die jeweilige Region-cortical/subcortical oder beides, wobei sich zeigte, dass der Großteil der Patienten (63,3%) eine subcorticale Ischämie erlitt. Corticale Ischämien waren mit 20% weitaus seltener und bei 16,7% der Patienten konnten Ischämien in beiden Regionen nachgewiesen werden (s. Abbildung 26).

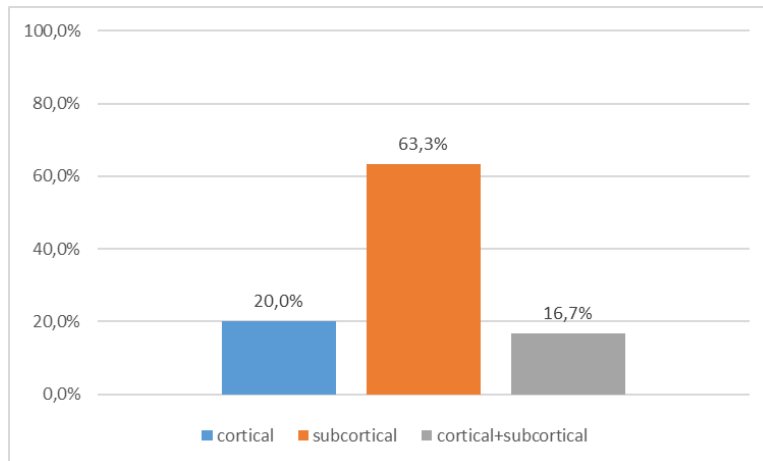


Abbildung 26: Einteilung Ischämie nach Region cortical/subcortical (nur für AIS-Gruppe, bei Index-MRT)

In der cSS-Gruppe fiel im MRT ein hoher Anteil von Blutungs- und Infarktresiduen bei 66,7% der Patienten auf (bei sechs von neun Patienten mit MRT). Somit lag die Prozentzahl hier mehr als doppelt so hoch als in der ICB-Gruppe mit 30,6%. In der AIS-Gruppe fanden sich bei einem Viertel der Patienten (25,8%) Residuen und mit 12,5% waren die Patienten in der MBs-Gruppe am wenigsten davon betroffen (s. Abbildung 27).

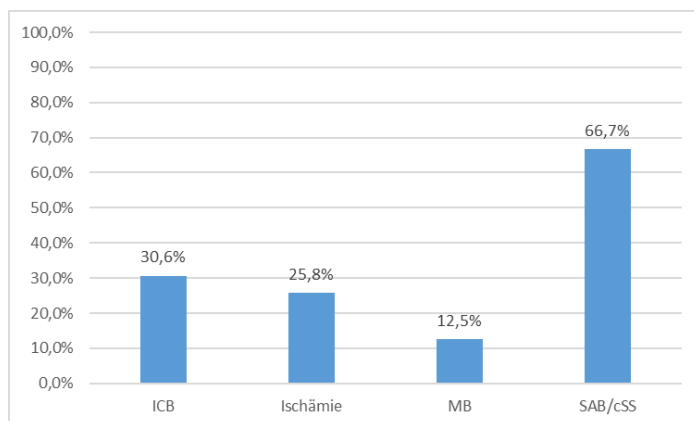


Abbildung 27: Anteil Blutungs-/Infarktresiduen im Erst-MRT

In der ICB-Gruppe hatten 87% der Patienten, die ein MRT hatten, ein Ödem entwickelt. 72,6% der Patienten mit MRT haben Kontrastmittel erhalten, daher war es uns möglich, auch die Anreicherung oder den Austritt von Kontrastmittel zu beurteilen. Bei 84,4% der Patienten kam es zur lokalen Anreicherung von Kontrastmittel im Bereich der Blutung, bei 28,9% zum Austritt von Kontrastmittel aus der Blutung, was auf eine Schrankenstörung hinweist (s. Abbildungen 28, 29).

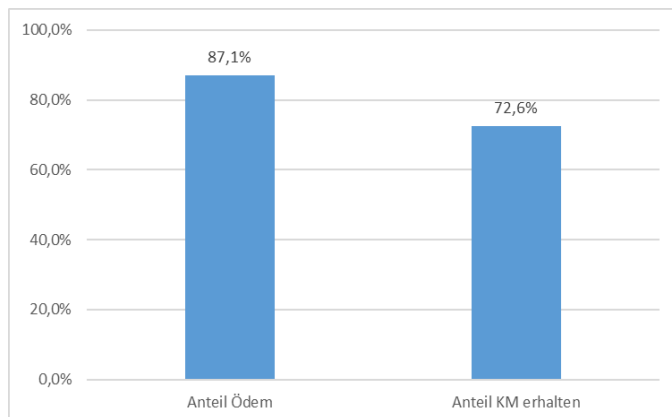


Abbildung 28: MRT-Auswertung bezüglich Ödem und KM-Gabe (nur für ICB-Gruppe)

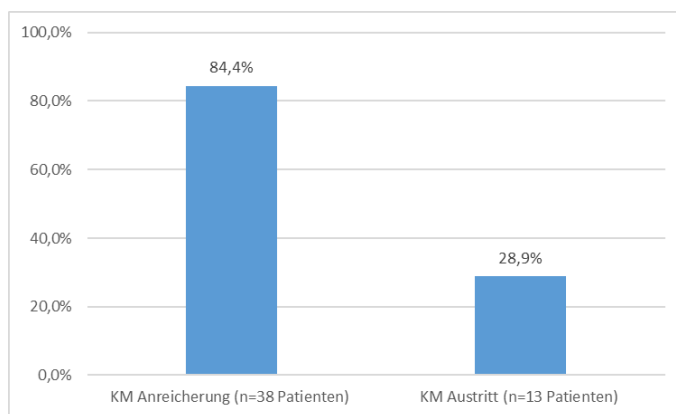


Abbildung 29: MRT-Auswertung bezüglich KM-Anreicherung und KM-Austritt (nur für ICB-Gruppe)

Zudem beurteilten wir die MRTs in Bezug auf die Fazekas-Einteilung, wobei sich der höchste Fazekas-Score von 3 für die PVWM in der ICB- und AIS-Gruppe zeigte, bezüglich der DWM war das wiederum in der Ischämie- und cSS-Gruppe der Fall. In der MBs-Gruppe lag mit einem Patientenanteil von 50% der niedrigste Fazekas-Score für die PVWM vor. Bei der DWM erreichten in der cSS- (55,6%) und MBs-Gruppe (50%) die meisten Patienten einen niedrigen Fazekas-Score von 1 (s. Abbildungen 30, 31).

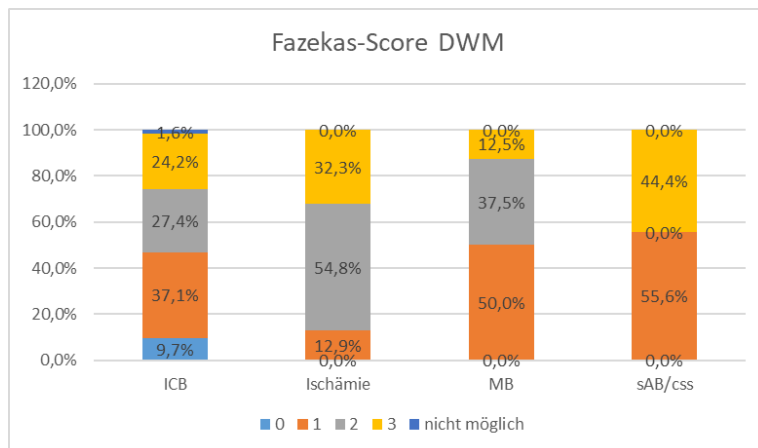


Abbildung 30: Verteilung Fazekas-Score DWM

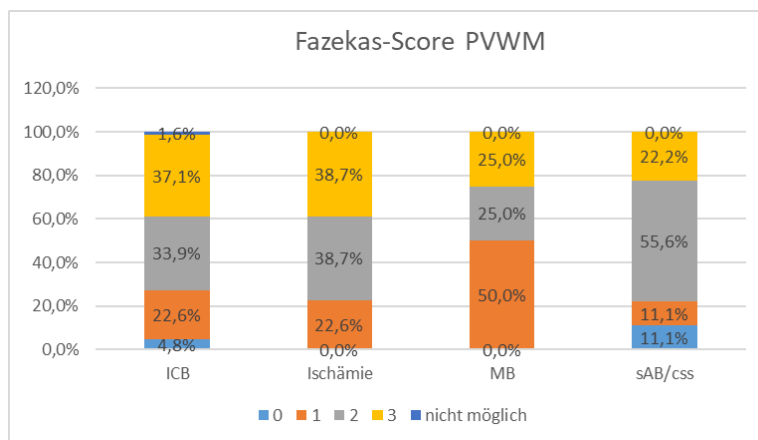


Abbildung 31: Verteilung Fazekas-Score PVWM

Für die Boston-Kriterien wurden ebenfalls sowohl das Erst-MRT, als auch das Verlaufs-MRT (falls vorhanden), beurteilt. Bereits beim Erst-MRT wurden 77,8 - 100% der Patienten in der Boston-Kategorie 3 „wahrscheinliche“ CAA eingeteilt. Im Verlaufs-MRT sind dann in der ICB- und cSS-Gruppe noch mehr Patienten von der Kategorie 4 „mögliche“ CAA in die Boston-Kategorie 3 gestiegen. Von vornherein waren definitionsgemäß 100% der Patienten der AIS- und cSS-Gruppe in der Kategorie 3 (s. Abbildungen 32, 33). Da in unserem Patientenkollektiv bei keinem Patienten, weder zu Lebzeiten noch postmortal eine Gewebeentnahme durchgeführt wurde, fehlen hier die Boston-Kategorien 1 (sichere CAA: postmortale pathologische Untersuchung) und 2 (wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie).

### Boston-Kriterien bei Erst-MRT

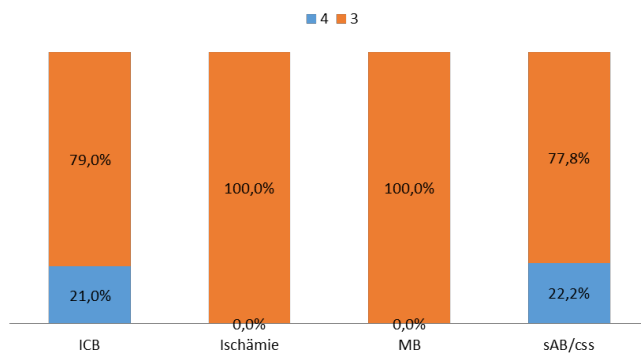


Abbildung 32: Boston-Kriterien bei Erst-MRT

### Boston-Kriterien im Verlauf

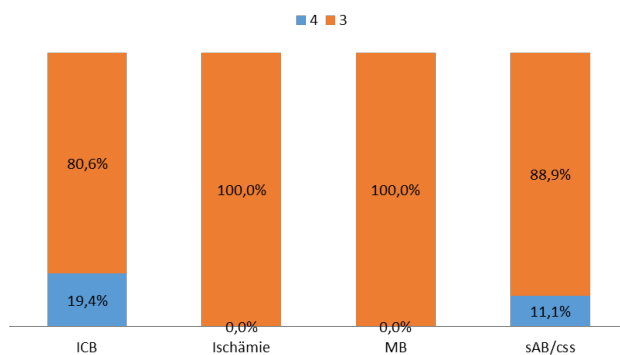


Abbildung 33: Boston-Kriterien im Verlauf

### ASS/VKA ICB (alle Tabellen zu ASS/VKA: Siehe Anhang A):

Mehr als die Hälfte der Patienten der ICB-Gruppe (56%) nahmen bei der Aufnahme in unsere Klinik und Poliklinik für Neurologie (im Folgenden als medbo-Klinik benannt) beim Indexereignis keine blutverdünnenden Medikamente ein (keine regelmäßige Thrombozytenaggregationshemmung=TZA, oder neue orale Antikoagulantien=NOAK, oder Vitamin K Antagonisten=VKA). In unserer Klinik wurden diese Medikamente, wenn vorhanden, dann häufig abgesetzt, sodass der Anteil der Patienten ohne blutverdünnende Therapie bei der Entlassung auf 82,4% anstieg. Bei Entlassung erhielten die Patienten am häufigsten (12,1%) eine einfache TZA, kein Patient erhielt mehr Marcumar und nur 2,2% wurden mit einem NOAK entlassen.

18 Patienten der ICB-Gruppe waren aufgrund eines Folgeereignisses nochmal in unserer medbo-Klinik stationär, wobei 11,1% davon mit einem NOAK als Dauermedikation aufgenommen wurden, dieser Anteil reduzierte sich nach Medikamentenumstellung oder

Absetzen in unserer Klinik auf 5,6%. Wie auch beim Indexereignis lag der Anteil ohne regelmäßige Blutverdünnung bei Aufnahme beim ersten Folgeereignis bei 56%.

In unserem Langzeit-Follow up konnten wir auch bei 34 Patienten aus der ICB-Gruppe die aktuelle Medikation in Erfahrung bringen (beim Patientenkollektiv der ICB-Gruppe mit Langzeit-FU blieb die Medikation bei 12,9% unbekannt, 32,3% waren bereits verstorben). Hiervon waren 2/3 (67,6%) ohne regelmäßige TZA/NOAK/VKA und 26,5% der Patienten mit einer einfachen TZA eingestellt (s. Tabellen 9+10).

### **ASS/VKA Ischämie:**

Während des stationären Index-Aufenthaltes wurde bei vielen Patienten der AIS-Gruppe eine blutverdünnende Medikation angesetzt, sodass sich der Patientenanteil ohne Blutverdünnung von 59,4% bei Aufnahme auf 12,5% bei Entlassung reduziert hat. 37,5% der Patienten erlitten trotz blutverdünnender Medikamente das ischämische Indexereignis. Der Großteil der Patienten, 71,9%, wurde vom Indexaufenthalt mit einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung aus unserer Klinik entlassen. 6,3% (=1 Patient) war bei Aufnahme bereits Marcumarisiert und wurde auch so entlassen. Während beim ersten und zweiten Folgeereignis (nochmals stationär in der medbo-Klinik) keiner der Patienten Marcumar erhielt, waren in unserem Langzeit-Follow up 11,1% der Patienten Marcumarisiert, d.h. wahrscheinlich wurde außerhalb unserer Klinik die VKA angesetzt. 22,2% der Patienten erhielten keine blutverdünnende Medikation (im Langzeit-Follow up) (s. Tabellen 11+12).

### **ASS/VKA MBs:**

In der MBs-Gruppe stieg die Anzahl der Patienten mit blutverdünnender Therapie beim Indexereignis von 37,6% (bei Aufnahme) auf 62,6% (bei Entlassung) an. Davon erhielten jeweils 6,3% bei Aufnahme und Entlassung ein NOAK. Bei unserem Langzeit-Follow up erhielten die Hälfte der Patienten eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung und die restlichen 50% dagegen keine regelmäßige Blutverdünnung (s. Tabellen 13+14).



## **ASS/VKA cSS:**

In der cSS-Gruppe hingegen verdoppelte sich beim Indexereignis der Anteil der Patienten, die keine regelmäßige blutverdünnende Medikation erhielten, von 30% auf 60% bei der Entlassung. Im Langzeit-Follow up waren  $\frac{1}{4}$  der Patienten mit einem einfachen Thrombozytenaggregationshemmer und  $\frac{1}{4}$  mit einem NOAK therapiert. Bei der Hälfte der Patienten hingegen wurde keine regelmäßige TZA/NOAK/VKA gegeben (s. Tabellen 15+16).

## 4. Diskussion

### 4.1 Klinischer Verlauf (Rezidivereignisse, mRS)

In der hier vorgelegten Dissertation haben wir den Verlauf von CAA Patienten anhand ihres Indexereignisses untersucht. Dabei ergaben sich folgende Hinweise: 1: Das weibliche Geschlecht könnte ein Risikofaktor für ICBs sein. 2: Im CAA-Kollektiv sind Mikroblutungen eher ein Risikofaktor für Ischämien, weniger für ICBs. 3: Die cSS scheint ein Indikator für erneute ICBs und einen schweren Krankheitsverlauf zu sein.

Allgemein waren in jeder der vier Subgruppen mehr Männer als Frauen. Jedoch war der Frauenanteil in der ICB-Gruppe im Vergleich zu den anderen Subgruppen am höchsten. Dies könnte aufzeigen, dass von CAA betroffene Frauen ein höheres ICB-Risiko haben und somit auf einen Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und ICBs deuten. Auch bei Kaiser et al. stellte sich für Frauen ein höheres Risiko für CAA-induzierte ICBs heraus (33). Das Durchschnittsalter der Frauen war jedoch in jeder Gruppe (außer in der MBs-Gruppe) höher als das Durchschnittsalter der Männer. Da das Risiko für CAA-bedingte ICBs mit dem Lebensalter ansteigt (34), könnte das ICB-Risiko bei den Frauen in unserer Studie schon aufgrund des höheren Lebensalters gestiegen sein.

Eine prospektive Studie mit Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher CAA von Biffi et al. ergab, dass sich das Risiko für erneute lobäre ICBs durch Mikroblutungen erhöht (35). In unserer Studie hingegen kam es in der MBs-Gruppe über den gesamten Studienverlauf (weder im Klinik- noch im Langzeit-Follow up) nicht zu Blutungsereignissen. Dahingegen erlitten die Patienten der MBs-Gruppe in unserem Klinik-Follow up in 57% eine einmalige erneute Ischämie. Jedoch spielt wohl auch die Anzahl der Mikroblutungen eine Rolle im Hinblick auf das Ischämie- oder ICB-Risiko: In einer großen Meta-Analyse mit 5000 Patienten mit

Zustand nach cerebraler Ischämie oder TIA zeigte sich, dass durch eine höhere Anzahl von cerebralen Mikroblutungen (cMBs) das ICB-Risiko deutlicher steigt als das Ischämie-Risiko (jedoch hier kein CAA-Patientenkollektiv, Patienten mit Zustand nach cerebraler Ischämie oder TIA eingeschlossen, tiefe und lobäre cMBs). Wird jedoch nur nach cMBs ja oder nein kategorisiert (unabhängig von der Anzahl), ergibt sich insgesamt trotzdem ein höheres Risiko für erneute Ischämien statt einer ICB (36).

Kongruent dazu könnten die Mikroblutungen in der MBs-Gruppe eher das cerebrale Ischämierisiko erhöht haben. Auch wenn sich eben genannte Meta-Analyse nicht an einem CAA-Patientenkollektiv orientiert, könnten sich die Ergebnisse teils übertragen lassen oder eine Richtung vorgeben, da in der Meta-Analyse neben tiefen auch lobäre cMBs miteingeschlossen wurden.

Auch Charidimou et al. beschreiben, dass die cSS ein stärkerer Indikator für erneute ICBs bei CAA-Patienten ist als andere Risikofaktoren, wie beispielsweise bisher angenommen cMBs (37). Die cSS scheint ein Hinweis für einen schweren Krankheitsverlauf der CAA zu sein, der sich mit einem höheren Risiko für das Auftreten von lobären ICBs und auch wiederholten ICBs bemerkbar macht (37). Auch in unserer cSS-Gruppe war ein schlechtes Outcome und somit ein hoher mRS von 4-6 mit 66,7% am häufigsten unter allen Subgruppen. Ein mRS von 0 hingegen, war mit 15,4% in der MBs-Gruppe am häufigsten, wobei ein guter mRS von  $\leq 2$  in allen Gruppen weitgehend gleich verteilt war. Auch Wollenweber et al. stellten in einer prospektiven Studie mit einer Follow up -Zeit von 12 Monaten ein erhöhtes ICB-Risiko für CAA-Patienten mit cSS, als auch ein schlechtes Outcome für die genannte Gruppe fest (20). Kongruent zu Wollenweber et al. erlitten auch die cSS-Patienten in unserem Langzeit-Follow up unter allen vier Subgruppen am häufigsten eine Blutung als Folgeereignis und ebenfalls ein schlechtes Outcome (wie bereits oben anhand des mRS beschrieben) (20). Eben genanntes deckt sich auch mit der Beobachtung, dass in unserem Klinik-Follow up die cSS-Patienten nach der ICB-Gruppe am zweithäufigsten von einer erneuten ICB betroffen waren. Jedoch blieben im Gegensatz zu Wollenweber et al. (20) die cSS-Patienten im Klinik-Follow up mit 66,7% am häufigsten asymptomatisch.

Ein schwerer Krankheitsverlauf zeigte sich bei den nochmals in unserer Klinik vorstelligen Patienten (Klinik-Follow up) vor allem in der AIS-Gruppe: Bei unserem jüngsten Patientenkollektiv fand bei 57,1% der Patienten eine große Dynamik an erneuten Ereignissen statt. Auffällig ist, dass die Patienten der AIS-Gruppe beim Erst-MRT in über 1/3 der Fälle

(35,5%) eine cSS aufwiesen, was hier die These von Charidimou et al. (37) zu unterstützen scheint, dass die cSS ein Indikator für einen schweren Krankheitsverlauf der CAA ist. Anhand unseres kleinen Patientenkollektivs in der cSS-Gruppe (6 Patienten im Klinik-FU) war es leider schwer, eine Aussage über den klinischen Verlauf zu treffen und somit einen Zusammenhang zwischen der cSS und möglichen typischen Folgeereignissen zu festigen (von den 6 nochmals vorstelligen sind 66,7% - 4 Patienten- asymptomatisch geblieben).

Allgemein blieben die Patienten in unserem abschließendem Langzeit-Follow up zu einem hohen Prozentsatz (43-83%) asymptomatisch. Die Unterschiede in unserem Langzeit-Follow up und dem Klinik-Follow up bezüglich Folgeereignissen sind wohl darauf begründet, dass die Patienten, die sich nochmals in unserer Klinik vorstellten (ambulant oder stationär) wahrscheinlich eher einen schweren Verlauf der CAA erlitten haben.

## 4.2 Epilepsie

Wahrscheinlich besteht ein Zusammenhang zwischen TFNEs und der bei der CAA typischen Ausprägung mit Blutungskomponenten: So wurden radiologische Korrelate wie cMBs und SABs gefunden, deren corticale Region mit der Charakteristik der Episode übereinstimmten (1). Außerdem stehen TFNEs mit der cSS im Zusammenhang (38). Kongruent damit zeigte sich auch in unserer Studie der TFNE-Anteil beim Indexereignis in der cSS-Gruppe mit 30% am höchsten, am zweithäufigsten waren mit 12,5% die Patienten der MBs-Gruppe betroffen.

Die hohe Zahl der TFNEs in der MBs-Gruppe könnte mit der cSS assoziiert sein: Die MBs-Gruppe war nach der cSS-Gruppe am zweithäufigsten (43,8%) von der cSS und zudem ebenfalls nach der cSS-Gruppe am zweithäufigsten von der disseminierten Form betroffen.

Dahingegen waren die Patienten der AIS-Gruppe am wenigsten von TFNEs und einer Epilepsie betroffen (beim Indexereignis in 90,6% und beim Langzeit-Follow up in 79,2% asymptomatisch), was auch eher auf einen Zusammenhang der TFNE und Epilepsie mit einer Blutungskomponente schließen lässt.

Die MBs-Patienten waren beim Indexereignis mit 31,3% am häufigsten an einer Epilepsie erkrankt, trotz der Tatsache, dass eigentlich kein großer Defekt vorliegen sollte. Jedoch besteht evtl. auch die Möglichkeit, dass es sich hier zum Teil um verkannte TFNEs handelt. Oft werden TFNEs nicht erkannt und fälschlicherweise als epileptischer Anfall, TIA oder

Mirgräneaura diagnostiziert (38). So wurden auch in unserer MBs-Gruppe 2 Patienten mit V.a. fokale Epilepsie und 6 Patienten mit TIA diagnostiziert.

Da sich aber das Risiko für lobäre ICBs durch cSS/SABs erhöht und dies sich wiederum evtl. im Vorfeld durch TFNEs bemerkbar macht, eröffnet das frühe Erkennen einer solchen Episode Möglichkeiten einer spezifischeren Risikoabschätzung (8). So kann beispielsweise die Therapieentscheidung im Hinblick auf die Gerinnungshemmung besser abgewogen werden.

Obwohl bereits beim Indexereignis ein großer Teil der Patienten an einer Epilepsie litt, was evtl. älteren Narben geschuldet sein könnte, war auffällig, dass in unserem abschließendem Langzeit-Follow up die Prozentzahl der Epilepsie-Erkrankten in jeder Gruppe gestiegen ist. Die Zahl in der MBs-/ICB- und cSS-Gruppe hatte sich sogar jeweils verdoppelt. Dies könnte durch viele im Krankheitsverlauf aufgetretene Ischämien und Blutungen und den dadurch entstandenen strukturellen Schäden bedingt sein. Ob das neue Auftreten einer Epilepsie bei CAA-Patienten etwas über die Prognose oder eine evtl. Neigung zu bestimmten cerebralen Ereignissen aussagt, müsste in weiteren Studien untersucht werden.

#### 4.3 MRT

Auch in unserer Studie waren die cMBs Bestandteil der cMRT-Auswertung, wobei das Augenmerk auf den Unterschieden bezüglich Anzahl beim Index-MRT und im Verlauf im Hinblick auf die verschiedenen Subgruppen lag. Hier wiesen die Patienten der AIS-Gruppe am häufigsten unter allen Subgruppen mehr als zehn Mikroblutungen im cMRT auf (in 48,4%). Zudem war die Anzahl der cMBs im Verlaufs-MRT bei 90% der AIS-Patienten zunehmend, während in der ICB-Gruppe die Anzahl der cMBs bei 33,4% konstant oder sogar abnehmend war. Dies könnte wieder auf eine schwerere Verlaufsform der CAA in der AIS-Gruppe schließen lassen. Wie bereits oben im Diskussionsteil „klinischer Verlauf“ genannt, beschreiben Wilson et al., dass bei Ischämie- oder TIA-Patienten durch eine höhere Anzahl an cMBs (tiefe und lobäre cMBs eingeschlossen) das ICB-Risiko deutlicher ansteigt, als das Ischämie-Risiko-letztlich aber unabhängig von der Anzahl der cMBs das Ischämie-Risiko trotzdem überwiegt (36). Da aufgrund der Boston-Kriterien bei jedem Patienten in der Ischämie-Gruppe cMBs nachzuweisen waren, könnte die Aussage von Wilson et al. (36) einer der Gründe sein, weshalb in der besagten Gruppe eine große Dynamik an Folgeereignissen

(ICBs und Ischämien) zu sehen war. Das führt uns wiederum zu einem Dilemma bezüglich der blutverdünnenden Medikation, die bei Ischämiepatienten evtl. nötig wäre. Charidimou et al. untersuchten in einer Meta-Analyse bei Patienten mit cerebraler Ischämie und Vorhofflimmern mit antikoagulativer Behandlung die Bedeutung von cMBs. Auch dort wurden mehr als fünf cMBs, unabhängig vom topographischen Verteilungsmuster, mit einem hohen ICB-Risiko in Verbindung gebracht. Demnach könnten bei einer hohen cMB-Anzahl die Risiken einer antikoagulativen Therapie die Vorteile überwiegen (39).

Mit 69,4% hatten auch viele Patienten der ICB-Gruppe cMBs im Erst-MRT-davon 39,5% eine hohe Anzahl definiert als über zehn cMBs. In einer Studie von Greenberg et al. bestand bei Pat. mit Zustand nach lobärer ICB ein Zusammenhang zwischen der Anzahl und der Zunahme lobärer cMBs im Verlauf und dem Risiko einer frühen erneuten ICB (40). Obwohl sich die Anzahl der cMBs im Verlaufs-MRT noch am häufigsten bei den ICB-Patienten konstant oder abnehmend zeigte, war die Anzahl der cMBs dennoch bei 2/3 (66,7%) der Patienten zunehmend, was auf die Krankheitsaktivität schließen lässt. In Übereinstimmung mit der Aussage von Greenberg et al. (40) entwickelten in unserem Klinik-Follow up 1/3 (34,2%) der ICB-Patienten eine erneute einmalige Blutung und 5,3% mehrfache erneute Blutungen.

Somit könnte das frühe Erkennen von cMBs und die Beobachtung deren Entwicklung im Verlauf eine Möglichkeit sein, das Risiko für eine erneute Ischämien oder Blutungen besser abzuschätzen. In einer prospektiven Studie und einem systematischen Review von Charidimou et al. zeigte sich die große Bedeutung der cSS (vor allem die disseminierte Form) als einziger unabhängiger MRT-Marker um das Risiko für erneute ICBs bei CAA-Patienten festzustellen (37). Auch in unserer Studie wurden die MRT-Bilder auf fokale oder disseminierte cSS überprüft, wobei aufgefallen ist, dass der Patientenanteil mit einer cSS in der AIS-Gruppe mit 35,5% (jedoch am häufigsten unter allen Gruppen „nur“ fokale cSS: 81,8%) größer war als in der ICB-Gruppe (19,4%). Somit zeigen sich die AIS-Patienten sowohl von cMBs als auch von der cSS in größerem Ausmaß betroffen gegenüber den Patienten der ICB-Gruppe. Das lässt die potenzielle Gefährdung in der AIS-Gruppe höher vermuten als in der ICB-Gruppe.

Dass sich die cSS in der AIS-Gruppe häufiger darstellt als in der ICB-Gruppe gibt Anlass, die allgemeinen Hypothesen zur Pathogenese der cSS nochmals zu überdenken. Wie bereits weiter oben genannt, ist man sich über die Entstehung der cSS nicht sicher. Jedoch wird die cSS als Ausdruck von stattgehabten Blutungen in den Subarachnoidalraum oder durch den

Transport von verbliebenen Blutrückständen nach ICBs gesehen (4). Dass jedoch die cSS in der AIS-Gruppe häufiger vertreten ist als in der ICB-Gruppe, wirft die Frage nach weiteren Entstehungsmechanismen der cSS auf.

Zudem war in der cSS-Gruppe der hohe Anteil von Blutungs- und Infarktresiduen (66,7%) im Erst-MRT auffällig. Die Prozentzahl war im Gegensatz zu Residuen der ICB-Gruppe mehr als doppelt so hoch. Dies lässt vermuten, dass in der cSS-Gruppe schon mehrere Ereignisse in der Vergangenheit stattgefunden haben müssen, die cSS könnte eventuell sogar als Endpunkt einer Strecke cerebraler Ereignisse fungieren

WMHs können durch ischämische Geschehen, Demyelinisierung und Axonverlust entstehen, wobei pathologische Untersuchungen der WMHs im Gehirn bei CAA-Patienten auf einen ischämischen Prozess deuten. (7). Der Zusammenhang zwischen Ischämien und WMHs zeigte sich auch in unserer MRT-Auswertung: Die AIS-Gruppe wies sowohl in der PVWM als auch in der DWM mit 38,7% und 32,3% einen hohen Fazekas-Score von 3 auf. Die Beurteilung der WMHs im MRT zeigt sich als wichtig, da diese neben der oben genannten Identifikation der ischämischen Komponente auch ein Hinweis auf das Krankheitsstadium sein können: Das Ausmaß der WMHs steigt mit fortgeschrittener CAA-Erkrankung, auch in Autopsiestudien stieg die Intensität der WMHs mit der Schwere der vaskulären  $\beta$ -Amyloid Ablagerungen (7). Kongruent damit waren die Patienten unserer AIS-Gruppe von einem schweren Krankheitsverlauf mit einer hohen Dynamik an Folgeereignissen betroffen.

Die Einteilung der Ischämie-Region in der AIS-Gruppe in cortical oder subcortical zeigte, dass der Großteil der Patienten (63,3%), wie es für die CAA charakteristisch ist, eine subcorticale Ischämie erlitten hat. Zu einer corticalen Ischämie kam es mit 20% erwartungsgemäß deutlich seltener. Die corticalen Ischämien könnten einem overlap zu anderen Risikofaktoren (bspw. VHF) geschuldet sein.

Bei den ICB-Patienten, die ein MRT mit Kontrastmittel erhielten, kam es bei 84,4% zur lokalen Anreicherung von Kontrastmittel im Bereich der Blutung und bei 28,9% zum Kontrastmittelaustritt aus der Blutung. Dies könnte ein Hinweis auf eine Schrankenstörung sein-jedoch wurde die für die Feststellung einer Schrankenstörung nötige Zeitspanne zwischen Blutung und Kontrastmitteldgabe nicht von uns erfasst.

#### 4.4 Gerinnungshemmende Medikation

Da sich die durch CAA-verursachten TFNEs ähnlich wie eine TIA äußern, werden die TFNEs in der Klinik oft nicht richtig diagnostiziert. Dies resultiert schlimmstenfalls in einer Fehlbehandlung mit blutverdünnenden Medikamenten, die jedoch das Risiko für eine ICB bei CAA-Patienten erhöhen. (38). Aufgrund der Tatsache, dass CAA-Patienten sowohl für Ischämien als auch ICBs gefährdet sind, stehen Ärzte vor der Problematik der antikoagulativen/thrombozytenaggregationshemmenden Behandlung. Anders als bei intakten Blutgefäßen erhöht die Antikoagulation, bei den bereits durch CAA geschädigten Arterien das Rupturrisiko und somit die Gefahr einer ICB. Verstärkt wird diese Annahme durch Beobachtungen, die zeigen, dass der INR bei den meisten ICBs unter Antikoagulation im therapeutischen Normalbereich liegt, was auf eine zugrundeliegende Gefäßschädigung schließen lässt. Zudem erleiden mehr Marcumarpatienten mit dem ApoE2 Allel (evtl. Hinweis auf CAA) eine ICB als Patienten ohne das genannte Allel (1).

So wurde auch in unserer ICB-Gruppe bei der Entlassung nach dem Index-Ereignis die blutverdünnende Medikation größtenteils abgesetzt. Jedoch waren bei Wiedervorstellung in unserer Klinik aufgrund eines Folgeereignisses, wieder 44% der Patienten mit einer Blutverdünnung behandelt. Das heißt, dass die Medikation außerhalb der Klinik teilweise umgestellt worden sein muss und die Patienten wieder auf die genannten Medikamente eingestellt wurden. So erhielten bei der Wiedervorstellung in unserer Klinik aufgrund eines Folgeereignisses 11,1% (Klinik-Follow up) der Patienten der ICB-Gruppe ein NOAK als Dauermedikation.

Die Frage bezüglich der blutverdünnenden Medikation gestaltet sich also schwierig und muss unter sorgfältiger Einbeziehung von mehreren Faktoren gegenüber dem Blutungsrisiko abgewogen werden. Bei CAA-Patienten mit einer stattgehabten ICB erhöht sich das Risiko einer erneuten Blutung sowohl durch gerinnungshemmende Medikamente als auch durch die cSS (41). Eben angeführtes zeigt, dass die Entscheidung der Blutverdünnung sich anhand mehrerer Faktoren orientieren muss: Das Einbeziehen bisher stattgefundenere Ereignisse wie Ischämien, ICBs, SABs, Risikofaktoren wie cMBs oder cSS sowie auch zusätzliche Leiden des Patienten, wie beispielsweise Vorhofflimmern. So wurde wie bereits oben im „MRT-Teil“ erwähnt von Charidimou et al. (39) untersucht, wie sich cMBs (lobäre, tiefe und gemischte cMBs eingeschlossen) bei Ischämiepatienten mit Vorhofflimmern unter antikoagulativer Therapie auswirken. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte besonders bei einer

hohen Anzahl von cMBs die Antikoagulation überdacht werden. Auch in der CROMIS-2-Studie kamen Wilson et al. zu dem Schluss, dass bei eben genanntem Patientenkollektiv das Risiko für ICBs durch cMBs (in der Studie lobäre und nicht-lobäre cMBs eingeschlossen) steigt und somit das Vorhandensein von cMBs zur Entscheidungsfindung bezüglich der Antikoagulation miteinbezogen werden sollte. Gegebenenfalls könnte man auch Scores zur Risikoabschätzung wie den HAS-BLED um cMBs erweitern (42). Da NOAKs allgemein mit einem niedrigeren ICB-Risiko einhergehen, könnten diese eine Therapieoption bei CAA-Patienten mit Zustand nach ICB sein, wenn jedoch eine gerinnungshemmende Medikation nötig ist (43). (43). In einer Doppelblind-Studie mit über 5000 Patienten mit Vorhofflimmern, die nicht für eine Therapie mit Vitamin-K Antagonisten in Frage kamen, wurden Aspirin- mit Apixaban-Therapien verglichen: Apixaban eignete sich besser als Aspirin zur Risikoreduktion eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern, Apixaban erhöhte aber das Blutungsrisiko nicht mehr als Aspirin. (44). Zudem gestaltet sich auch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern schwierig, da die Behandlung mit Aspirin bei CAA-Patienten mit Z.n. lobärer ICB das Risiko für eine erneute ICB erhöhen könnte (35). Jedoch könnte dies evtl. dadurch bedingt sein, dass Thrombozytenaggregationshemmer die Anzahl der cMBs erhöhen und dadurch das Risiko einer erneuten ICB steigt. Diesbezüglich fand eine Studie einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aspirin-Medikation und einer erhöhten Anzahl lobärer cMBs (35).

Die Patienten unserer AIS-Gruppe wurden vom Indexereignis zum Großteil (71,9%) mit einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung (TZA) entlassen. Die Tatsache, dass die Anzahl der cMBs bei 90% der AIS-Patienten mit Verlaufs-MRT zunehmend war, könnte aber somit nach o.g. Aussage auch mit der hohen Prozentzahl an TZA-Medikation zusammenhängen.

Während in der MBs-Gruppe beim Indexaufenthalt nur 37,6% der Patienten mit Blutverdünnung aufgenommen wurden, stieg die Prozentzahl bei Entlassung auf 62,6% an. Dass bei einigen Patienten in der Klinik trotz der MBs eine blutverdünnende Medikation angesetzt wurde, könnte unter anderem aufgrund der Diagnose TIA bei 37,5% der Patienten veranlasst worden sein. Die genannte Vorgehensweise war anhand der Daten des Klinik-FU dahingehend gerechtfertigt, da von den sieben nochmals in der Klinik vorstelligen Patienten 57% eine Ischämie erlitten.



## **Stärken/Limitationen:**

### **Stärken:**

Die Stärken unserer Studie liegen vor allem in der sehr langen FU-Zeit von durchschnittlich 6,9 Jahren und dem großen Patientenkollektiv von 149 Patienten. Unseres Wissens nach gibt es bisher keine vergleichbare CAA-Studie über einen solch langen Zeitraum. Zudem konnte beim Großteil der Patienten der mRS (88,6%) und ein Langzeit-Follow up (69%) in Erfahrung gebracht werden. Das bisher (unseres Wissens nach, nach eingehender Literaturrecherche) einzigartige Studiendesign mit der Unterteilung in vier Subgruppen machte es möglich, den Krankheitsverlauf spezifischer zu beurteilen und evtl. typische Verläufe im Hinblick auf das Indexereignis schon früh zu beleuchten. Wir erhofften uns herauszufinden, ob eine Möglichkeit besteht, evtl. schon anhand des Indexereignisses Hinweise für den weiteren Krankheitsverlauf zu sammeln. Dies würde wiederum Chancen für eine frühe Therapieplanung eröffnen, die entscheidend sein könnten für den weiteren Verlauf der CAA.

Durch die hohe Anzahl der Patienten mit cMRT-Aufnahmen von 79,2% konnten wichtige Faktoren der Erkrankung, die im Zusammenhang mit dem Schweregrad und der Prognose stehen in Erfahrung gebracht werden.

### **Limitationen:**

Unsere Studie weist jedoch auch Schwächen auf: So resultierte die Aufteilung des allgemein großen Patientenkollektivs in die vier Subgruppen in einer kleinen Gruppengröße in der cSS- (10 Patienten) und MBs-Gruppe (16 Patienten). Das Patientenkollektiv im Klinik-Follow up war noch geringer, beispielsweise mit 7 Patienten in der MBs-Gruppe und 6 Patienten in der cSS-Gruppe. Deshalb sollten unsere Studie mit einem größerem Patientenkollektiv wiederholt werden.

Zudem blieb es in unserem Langzeit-Follow up teilweise zu einem hohen Anteil unbekannt, ob bei den Patienten nochmal ein Folgeereignis aufgetreten ist, beispielsweise in der cSS-Gruppe zu 28,6%/in der MBs-Gruppe zu 20% unbekannt. Eben genanntes lag daran, dass der Fragebogen häufig nicht komplett ausgefüllt war.

Wie bereits oben bei „klinischer Verlauf“ angeführt, sind die Gruppen der beiden Follow ups (unser Langzeit-FU und Klinik-FU) nicht wirklich gut vergleichbar. In unserem Langzeit-Follow up stellte sich bei den meisten Patienten der Krankheitsverlauf eher positiv dar mit

wenigen Folgeereignissen. Dahingegen waren die nochmals in der Klinik vorstelligen Patienten (Klinik-FU) im Hinblick auf erneute Ereignisse evtl. eher von einem schweren Verlauf der CAA betroffen. Dadurch könnte der Unterschied bezüglich der Folgeereignisse in unserem Langzeit-Follow up und dem Klinik-Follow up begründet sein.

## 5. Ausblick

Da sich die CAA neben ICBs auch mit Ischämien, cSS oder cMBs manifestieren kann, ist es wichtig den Krankheitsverlauf der verschiedenen Subgruppen in weiteren zukünftigen Studien anhand eines größeren Patientenkollektivs zu untersuchen. Wie wir in unserer Studie zeigen konnten, ist der Krankheitsverlauf je nach Indexereignis sehr unterschiedlich. Evtl. könnte man die Patienten bereits im frühen Krankheitsstadium gezielter behandeln und so zukünftige Ischämien oder Blutungen verhindern.

Wir denken, dass anhand unserer Ergebnisse ein neuer Risikoscore für die CAA erstellt werden oder die Boston-Kriterien um bestimmte Punkte erweitert werden könnten. In den Risikoscore sollte mitaufgenommen werden: Eine von Anfang an spezifische Unterteilung der CAA in Subgruppen anhand des Indexereignisses, die cSS als starker MRT-Marker zur Risikostratifizierung (evtl. als Risikomarker für ischämische Schlaganfälle-Zusammenhang müsste in weiteren Studien untermauert werden) und das ICB- gegen das Ischämie-Risiko abgewogen werden mittels Einbeziehens von CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score und HAS-BLED Score.

Um unsere Ergebnisse zu festigen, sollte das bisher einzigartige Studiendesign mit den verschiedenen Subgruppen mit einem größeren Patientenkollektiv wiederholt werden. Ein eventuell daraus abgeleiteter neuer Risikoscore würde die Möglichkeit einer von Anfang an individuelleren Risikostratifizierung und Behandlung der CAA-Patienten eröffnen.



## 6. References

1. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):124–37. doi:10.1136/jnnp-2011-301308 Cited in: PubMed; PMID 22056963.
2. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1173–82. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.724 Cited in: PubMed; PMID 28838368.
3. Block F, Dafotakis M. Cerebral Amyloid Angiopathy in Stroke Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(3):37–42. doi:10.3238/arztebl.2017.0037 Cited in: PubMed; PMID 28179050.
4. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Auriel E, Pasi M, Haley K, van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Ayres A, Vashkevich A, Schwab KM, Goldstein JN, Rosand J, Viswanathan A, Greenberg SM, Gurol ME. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology*. 2017;89(21):2128–35. doi:10.1212/WNL.0000000000004665 Cited in: PubMed; PMID 29070669.
5. Marshall RS, Lioutas V-A. Ischemic lesions and superficial siderosis in CAA: Partners in crime or innocent bystanders? *Neurology*. 2017;89(21):2124–5. doi:10.1212/WNL.0000000000004700 Cited in: PubMed; PMID 29070660.
6. van Veluw SJ, Lauer A, Charidimou A, Bounemia N, Xiong L, Boulouis G, Fotiadis P, Ayres A, Gurol ME, Viswanathan A, Greenberg SM, Vernooij MW. Evolution of DWI lesions in cerebral amyloid angiopathy: Evidence for ischemia. *Neurology*. 2017;89(21):2136–42. doi:10.1212/WNL.0000000000004668 Cited in: PubMed; PMID 29070668.
7. Reijmer YD, van Veluw SJ, Greenberg SM. Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):40–54. doi:10.1038/jcbfm.2015.88 Cited in: PubMed; PMID 25944592.
8. Ni J, Auriel E, Jindal J, Ayres A, Schwab KM, Martinez-Ramirez S, Gurol EM, Greenberg SM, Viswanathan A. The characteristics of superficial siderosis and convexity subarachnoid hemorrhage and clinical relevance in suspected cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(5-6):278–86. doi:10.1159/000381223 Cited in: PubMed; PMID 25871492.
9. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurology*. 2001;56(4):537–9. doi:10.1212/WNL.56.4.537
10. Zhang H-L, Linn J, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(17):1571; author reply 1571. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f002c1 Cited in: PubMed; PMID 20975060.
11. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, Werring DJ. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*. 2009;73(21):1759–66. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d Cited in: PubMed; PMID 19933977.
12. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee J-M, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca Cited in: PubMed; PMID 23652265.

13. Leuzy A, Chiotis K, Hasselbalch SG, Rinne JO, Mendonça A de, Otto M, Lleó A, Castelo-Branco M, Santana I, Johansson J, Anderl-Straub S, Arnim CAF v., Beer A, Blesa R, Fortea J, Herukka S-K, Portelius E, Pannee J, Zetterberg H, Blennow K, Nordberg A. Pittsburgh compound B imaging and cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  in a multicentre European memory clinic study. *Brain*. 2016;139(Pt 9):2540–53. doi:10.1093/brain/aww160 Cited in: PubMed; PMID 27401520.
14. Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, Liesinger AM, Cannon A, Przybelski SA, Rawal B, Parisi JE, Petersen RC, Kantarci K, Ross OA, Duara R, Knopman DS, Jack CR, Dickson DW. Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*. 2015;138(Pt 5):1370–81. doi:10.1093/brain/awv050 Cited in: PubMed; PMID 25805643.
15. Yu L, Boyle PA, Nag S, Leurgans S, Buchman AS, Wilson RS, Arvanitakis Z, Farfel JM, Jager PL de, Bennett DA, Schneider JA. APOE and cerebral amyloid angiopathy in community-dwelling older persons. *Neurobiol Aging*. 2015;36(11):2946–53. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.008 Cited in: PubMed; PMID 26341746.
16. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, Shoamanesh A, Hilal S, Yates PA, Boulouis G, Na HK, Pasi M, Biffi A, Chai YL, Chong JR, Wahlund L-O, Clifford JR, Chen C, Gurol ME, Goldstein JN, Na DL, Barkhof F, Seo SW, Rosand J, Greenberg SM, Viswanathan A. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019;93(4):e358-e371. doi:10.1212/WNL.0000000000007818 Cited in: PubMed; PMID 31243071.
17. Landreneau MJ, Mullen MT, Messé SR, Cucchiara B, Sheth KN, McCullough LD, Kasner SE, Sansing LH. CCL2 and CXCL10 are associated with poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(8):962–70. doi:10.1002/acn3.595 Cited in: PubMed; PMID 30128320.
18. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, Baron J-C, Hernandez-Guillamon M, Montaner J, Casolla B, Gregoire SM, Kang D-W, Kim JS, Naka H, Smith EE, Viswanathan A, Jäger HR, Al-Shahi Salman R, Greenberg SM, Cordonnier C, Werring DJ. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(8):820–9. doi:10.1212/WNL.0000000000004259 Cited in: PubMed; PMID 28747441.
19. Calviere L, Viguier A, Patsoura S, Rousseau V, Albucher J-F, Planton M, Pariente J, Cognard C, Olivot J-M, Bonneville F, Raposo N. Risk of Intracerebral Hemorrhage and Mortality After Convexity Subarachnoid Hemorrhage in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2019;50(9):2562–4. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026244 Cited in: PubMed; PMID 31337297.
20. Wollenweber FA, Opherck C, Zedde M, Catak C, Malik R, Duering M, Konieczny MJ, Pascarella R, Samões R, Correia M, Martí-Fàbregas J, Linn J, Dichgans M. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2019;92(8):e792-e801. doi:10.1212/WNL.0000000000006956 Cited in: PubMed; PMID 30674596.
21. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397–408. doi:10.1016/S0140-6736(13)60986-1 Cited in: PubMed; PMID 23726393.
22. Camm AJ, Lip GYH, Caterina R de, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the

- special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253 Cited in: PubMed; PMID 22922413.
23. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser M-G, MacMahon S, Neal B, Chalmers J. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2010;41(2):394–6. doi:10.1161/STROKEAHA.109.563932 Cited in: PubMed; PMID 20044530.
  24. Leker RR, Khoury ST, Rafaeli G, Shwartz R, Eichel R, Tanne D. Prior use of statins improves outcome in patients with intracerebral hemorrhage: prospective data from the National Acute Stroke Israeli Surveys (NASIS). *Stroke*. 2009;40(7):2581–4. doi:10.1161/STROKEAHA.108.546259 Cited in: PubMed; PMID 19407227.
  25. Gervais F, Paquette J, Morissette C, Krzywkowski P, Yu M, Azzi M, Lacombe D, Kong X, Aman A, Laurin J, Szarek WA, Tremblay P. Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging*. 2007;28(4):537–47. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.015 Cited in: PubMed; PMID 16675063.
  26. Greenberg SM, Rosand J, Schneider AT, Creed Pettigrew L, Gandy SE, Rovner B, Fitzsimmons B-F, Smith EE, Edip Gurol M, Schwab K, Laurin J, Garceau D. A phase 2 study of tramiprosate for cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(4):269–74. doi:10.1097/01.wad.0000213845.28624.f4 Cited in: PubMed; PMID 17132972.
  27. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, Aryal T, Brooks D, Hess DC, Switzer JA, Nichols FT. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42(8):2276–9. doi:10.1161/STROKEAHA.111.613273 Cited in: PubMed; PMID 21680905.
  28. Lees K. SITS Open, How to perform MODIFIED RANKIN SCALE ASSESSMENTS: Training, questions and scoring. 2014;1–15.
  29. Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, Baute V, Switzer JA, Waller JL, Nichols FT. Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke*. 2010;41(5):1048–50. doi:10.1161/STROKEAHA.109.571562 Cited in: PubMed; PMID 20224060.
  30. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmermann RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351–6. doi:10.2214/ajr.149.2.351 Cited in: PubMed; PMID 3496763.
  31. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS, Shenkin S. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke*. 2006;37(10):2633–6. doi:10.1161/01.STR.0000240513.00579.bf Cited in: PubMed; PMID 16946155.
  32. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund L-O, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):51–62. doi:10.1159/000081050 Cited in: PubMed; PMID 15459510.
  33. Kaiser J, Schebesch K-M, Brawanski A, Linker RA, Schlachetzki F, Wagner A. Long-Term Follow-Up of Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Intracranial Hemorrhage Reveals a High Prevalence of Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(11):1–11. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104342 Cited in: PubMed; PMID 31521517.
  34. Charidimou A, Peeters AP, Jäger R, Fox Z, Vandermeeren Y, Laloux P, Baron J-C, Werring DJ. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy.

- Neurology. 2013;81(19):1666–73. doi:10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a Cited in: PubMed; PMID 24107862.
35. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, Smith EE, Greenberg MS, Rosand J, Viswanathan A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693–8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eee40f Cited in: PubMed; PMID 20733144.
  36. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, Imaizumi T, Fluri F, Naka H, Horstmann S, Veltkamp R, Rothwell PM, Kwa V, Thijs V, Lee Y-S, Kim YD, Huang Y, Wong KS, Jäger HR, Werring DJ. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA.: A meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(14):1501-1510. doi:10.1212/WNL.0000000000003183 Cited in: PubMed; PMID 27590288.
  37. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Xiong L, Pasi M, Schwab KM, Rosand J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019;1-11. doi:10.1177/1747493019830065 Cited in: PubMed; PMID 30785378.
  38. Vales-Montero M, García-Pastor A, Iglesias-Mohedano AM, Esteban-de Antonio E, Salgado-Cámara P, García-Domínguez JM, Vázquez-Alén P, Díaz-Otero F, Fernández-Bullido Y, Gil-Núñez A. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurological episodes: A transient ischemic attack mimic with an increased risk of intracranial hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2019;4061–6. doi:10.1016/j.jns.2019.116452 Cited in: PubMed; PMID 31525529.
  39. Charidimou A, Karayiannis C, Song T-J, Orken DN, Thijs V, Lemmens R, Kim J, Goh SM, Phan TG, Soufan C, Chandra RV, Slater L-A, Haji S, Mok V, Horstmann S, Leung KT, Kawamura Y, Sato N, Hasebe N, Saito T, Wong LKS, Soo Y, Veltkamp R, Flemming KD, Imaizumi T, Srikanth V, Heo JH. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology*. 2017;89(23):2317–26. doi:10.1212/WNL.0000000000004704 Cited in: PubMed; PMID 29117953.
  40. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(6):1415–20. doi:10.1161/01.STR.0000126807.69758.0e Cited in: PubMed; PMID 15073385.
  41. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, Greenberg SM, Jäger HR, Werring DJ. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138(Pt 8):2126–39. doi:10.1093/brain/awv162 Cited in: PubMed; PMID 26115675.
  42. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, Lip GYH, Cohen H, Banerjee G, Houlden H, White MJ, Yousry TA, Harkness K, Flossmann E, Smyth N, Shaw LJ, Warburton E, Muir KW, Jäger HR, Werring DJ. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(6):539–47. doi:10.1016/S1474-4422(18)30145-5
  43. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140(7):1829–50. doi:10.1093/brain/awx047 Cited in: PubMed; PMID 28334869.
  44. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim K-H, Lewis BS, van Mieghem W, Lip GYH, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-

Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. doi:10.1056/NEJMoa1007432 Cited in: PubMed; PMID 21309657.



## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: classic and modified Boston criteria: Zhang, Linn et al (2).jpg (10).....	7
Abbildung 2: Bruno, Akinwuntan et al. 2011 - Simplified modified rankin scale questionnaire (27)....	17
Abbildung 3: Mild white matter changes, Pantoni, Basile et al.jpg (32) .....	18
Abbildung 4: Moderate white matter changes, Pantoni, Basile et al (2).jpg (32) .....	18
Abbildung 5: Severe white matter changes, Pantoni, Basile et al (3).jpg (32) .....	19
Abbildung 6: Verteilung Untergruppen (Patientenzahlen) bei Indexereignis .....	20
Abbildung 7: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, AIS-Gruppe.....	22
Abbildung 8: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, ICB-Gruppe .....	23
Abbildung 9: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, MBs-Gruppe.....	24
Abbildung 10: Klinik-Follow up: Erneute Ereignisse, cSS-Gruppe .....	24
Abbildung 11: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, ICB-Gruppe .....	26
Abbildung 12: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, AIS-Gruppe .....	26
Abbildung 13: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, MBs-Gruppe .....	26
Abbildung 14: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse, cSS-Gruppe.....	26
Abbildung 15: mRS aus unserem Langzeit-Follow up (n=132 Patienten).....	27
Abbildung 16: Verteilung klinisch asymptomatische Patienten (Zufallsbefund) bei Erstdiagnose .....	28
Abbildung 17: Anteil initiales MRT bei Index oder späteres Erst-MRT.....	29
Abbildung 18: Anteil Mikroblutungen im Erst-MRT .....	30
Abbildung 19: Anzahl Mikroblutungen im Erst-MRT.....	30
Abbildung 20: Anzahl Mikroblutungen im Verlauf.....	31
Abbildung 21: Anteil cSS im Erst-MRT.....	31
Abbildung 22: Bei Patienten mit cSS: Anteil fokal oder disseminiert.....	32
Abbildung 23: Anteil neu oder zunehmende cSS im Verlauf.....	32
Abbildung 24: Anteil frische Ischämie im Erst-MRT .....	33
Abbildung 25: Anteil frische Ischämie im Verlaufs-MRT .....	33
Abbildung 26: Einteilung Ischämie nach Region cortical/subcortical (nur für AIS-Gruppe, bei Index- MRT).....	34
Abbildung 27: Anteil Blutungs-/Infarktresiduen im Erst-MRT.....	34
Abbildung 28: MRT-Auswertung bezüglich Ödem und KM-Gabe (nur für ICB-Gruppe) .....	35
Abbildung 29: MRT-Auswertung bezüglich KM-Anreicherung und KM-Austritt (nur für ICB-Gruppe) .	35
Abbildung 30: Verteilung Fazekas-Score DWM.....	36
Abbildung 31: Verteilung Fazekas-Score PVWM .....	36
Abbildung 32: Boston-Kriterien bei Erst-MRT .....	37
Abbildung 33: Boston-Kriterien im Verlauf .....	37

## 8. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Lees, Kennedy, How to perform modified rankin scale assessments, deutsch-sprachige Übersetzung (28)</i> .....	16
Tabelle 2: Verteilung der Patienten nach Indexereignis (ICB, AIS, MBs, cSS), Durchschnittsalter der Patienten und Geschlechterverteilung .....	21
Tabelle 3: Durchschnittsalter der Patienten, getrennt nach Geschlecht .....	21
Tabelle 4: Klinik-Follow up-erneute Ereignisse (n=65 Patienten, auch asymptotische Patienten, z.B. Wiedervorstellung in neurovaskulärer Ambulanz zur Kontrolle miteingeschlossen) .....	23
Tabelle 5: Langzeit-Follow up: Erneute Ereignisse (n=103 Patienten) .....	25
Tabelle 6: Prozentuale Verteilung Epilepsie/TFNE nach Untergruppen (Epilepsie hier definiert als $\geq 1$ epileptischer Anfall) .....	28
Tabelle 7: Verteilung klinisch asymptotische Patienten bei Erstdiagnose .....	28
Tabelle 8: Verteilung initiales MRT, späteres Erst-MRT, Anteil MRT gesamt.....	29
Tabelle 9: ASS/OAK ICB-Gruppe bei Index+unser Follow up.....	57
Tabelle 10: ASS/OAK ICB-Gruppe, Klinik-Follow up.....	57
Tabelle 11: ASS/OAK AIS-Gruppe bei Index+unser Follow up.....	58
Tabelle 12: ASS/OAK AIS-Gruppe, Klinik-Follow up.....	58
Tabelle 13: ASS/OAK MB-Gruppe bei Index+unser Follow up.....	59
Tabelle 14: ASS/OAK MB-Gruppe, Klinik-Follow up .....	59
Tabelle 15: ASS/OAK cSS-Gruppe bei Index+unser Follow up.....	60
Tabelle 16: ASS/OAK cSS-Gruppe Klinik-Follow up.....	60

## Anhang:

### Anhang A: (Tabellen 9 – 16): Grafiken ASS/OAK nach Einzelgruppen:

#### ASS/OAK ICB-Gruppe

Bei Indexereignis	ICB	Bei Entlassung	ICB
<b>Bei Aufnahme</b>			
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	6,6%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	26,4%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	12,1%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	1,1%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	1,1%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	3,3%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	2,2%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	2,2%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	56,0%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	82,4%
Unbekannt	4,4%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	2,2%

#### Follow up (von uns) (FU-Nr.: 1,2,3)

	ICB (62 Patienten)
Unbekannt	12,90%
Anteil nicht möglich da Pat. Verstorben (ICB-Gruppe: 20 Pat., Ischämie: 8 Pat., MB: 5 Pat., sAB: 3 Pat.)	32,30%
<b>ab hier Anteil unbekannt+nicht möglich rausgerechnet</b>	100%=34 Patienten
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	26,5%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	5,9%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	67,6%

Tabelle 9: ASS/OAK ICB-Gruppe bei Index+unser Follow up

#### ASS/OAK ICB-Gruppe

ASS/OAK aus medbo-Follow up	ICB	ASS/OAK aus medbo-Follow up	ICB
<b>1. Folgeereignis bei Aufnahme</b>	<b>18 Patienten</b>	<b>1. Folgeereignis bei Entlassung</b>	<b>18 Patienten</b>
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	22,2%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	16,7%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	11,1%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	5,6%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	55,6%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	55,6%
Unbekannt	11,1%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	22,2%
<b>2. Folgeereignis bei Aufnahme</b>	<b>3 Patienten</b>	<b>2. Folgeereignis bei Entlassung</b>	<b>3 Patienten</b>
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	0,0%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	0,0%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	100,0%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	100,0%
Unbekannt	0,0%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	0,0%

Tabelle 10: ASS/OAK ICB-Gruppe, Klinik-Follow up

## ASS/OAK Ischämie-Gruppe

Bei Indexereignis		Bei Entlassung	
Bei Aufnahme	Ischämie	Bei Entlassung	Ischämie
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	6,3%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	6,3%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	25,0%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	71,9%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	6,3%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	6,2%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	3,1%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	59,4%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	12,5%
Unbekannt	3,1%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	0,0%

Follow up (von uns) (FU-Nr.: 1,2,3)		Ischämie (24 Patienten)
Unbekannt		29,20%
Anteil nicht möglich da Pat. Verstorben (ICB-Gruppe: 20 Pat., Ischämie: 8 Pat., MB: 5 Pat., sAB: 3 Pat.)		33,30%
<b>ab hier Anteil unbekannt+nicht möglich rausgerechnet</b>		100%=9 Patienten
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen		11,1%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)		55,6%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)		0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)		0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA		11,1%
Sonstiges		0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)		22,20%

Tabelle 11: ASS/OAK AIS-Gruppe bei Index+unser Follow up

## ASS/OAK Ischämie-Gruppe

ASS/OAK aus medbo-Follow up	Ischämie	ASS/OAK aus medbo-Follow up	Ischämie
<b>1. Folgeereignis bei Aufnahme</b>	<b>8 Patienten</b>	<b>1. Folgeereignis bei Entlassung</b>	<b>8 Patienten</b>
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	75,0%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	50,0%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	12,5%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	37,5%
Unbekannt	12,5%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	12,5%
<b>2. Folgeereignis bei Aufnahme</b>	<b>4 Patienten</b>	<b>2. Folgeereignis bei Entlassung</b>	<b>4 Patienten</b>
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	50%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	50%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0%
Sonstiges	0%	Sonstiges	0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	50,0%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	50%
Unbekannt	0,0%	Unbekannt	0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	0%

Tabelle 12: ASS/OAK AIS-Gruppe, Klinik-Follow up

## ASS/OAK Mikroblutungs-Gruppe

Bei Indexereignis		Bei Entlassung	
Bei Aufnahme	MB		MB
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	31,3%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	56,3%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	6,3%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	6,3%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	62,5%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	37,5%
Unbekannt	0,0%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	0,0%

### Follow up (von uns) (FU-Nr.: 1,2,3)

	MB(10 Patienten)
Unbekannt	10,0%
Anteil nicht möglich da Pat. Verstorben (ICB-Gruppe: 20 Pat., Ischämie: 8 Pat., MB: 5 Pat., sAB: 3 Pat.)	50,0%
<b>ab hier Anteil unbekannt+nicht möglich rausgerechnet</b>	100%=4 Patienten
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	50,0%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	50,0%

Tabelle 13: ASS/OAK MB-Gruppe bei Index+unser Follow up

## ASS/OAK Mikroblutungs-Gruppe

ASS/OAK aus medbo-Follow up	MB	ASS/OAK aus medbo-Follow up	MB
<b>1. Folgeereignis bei Aufnahme</b>	<b>4 Patienten</b>	<b>1. Folgeereignis bei Entlassung</b>	<b>4 Patienten</b>
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	100,0%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	100,0%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	0,0%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	0,0%
Unbekannt	0,0%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	0,0%

Tabelle 14: ASS/OAK MB-Gruppe, Klinik-Follow up

## ASS/OAK SAB/cSS-Gruppe

Bei Indexereignis	SAB/cSS	Bei Entlassung	SAB/cSS
<b>Bei Aufnahme</b>			
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	10,0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	60,0%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	30,0%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges <sub>1</sub>	10,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	30,0%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	60,0%
Unbekannt	0,0%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	0,0%

### Follow up (von uns) (FU-Nr.: 1,2,3)

	SAB/cSS(7 Patienten)
Unbekannt	0,0%
Anteil nicht möglich da Pat. Verstorben (ICB-Gruppe: 20 Pat., Ischämie: 8 Pat., MB: 5 Pat., sAB: 3 Pat.)	42,9%
<b>ab hier Anteil unbekannt+nicht möglich rausgerechnet</b>	100%=4 Patienten
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	25,0%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	25,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	50,0%

„Sonstiges: hier: Vollheparinisierung

Tabelle 15: ASS/OAK cSS-Gruppe bei Index+unser Follow up

## ASS/OAK SAB/cSS-Gruppe

ASS/OAK aus medbo-Follow up	SAB/cSS	ASS/OAK aus medbo-Follow up	SAB/cSS
<b>1. Folgeereignis bei Aufnahme</b>	<b>2 Patienten</b>	<b>1. Folgeereignis bei Entlassung</b>	<b>2 Patienten</b>
Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0,0%	Anteil OAK-Marcumar, alle Dosierungen	0%
Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	100,0%	Anteil <b>einfache</b> Thrombozytenagg. Hemmung (ASS /Clopi/Aggrenox)	0,0%
Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%	Anteil <b>doppelte</b> Thrombozytenagg. Hemmung(ASS /Clopi/Aggrenox) (z.B. ASS+Prasugrel)	0,0%
Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%	Anteil NOAK (Rivarox. Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) (alle Dosierungen)	0,0%
Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%	Anteil OAK oder NOAK + TZA	0,0%
Sonstiges	0,0%	Sonstiges	0,0%
Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	0,0%	Keine (Anteil ohne regelmäßige TZA/NOAK/OAK)	100,0%
Unbekannt	0,0%	Unbekannt	0,0%
		Anteil ASS/OAK nicht möglich (verstorben)	0,0%

Tabelle 16: ASS/OAK cSS-Gruppe Klinik-Follow up

## Anhang B: Patientenfragebogen

### Fragebogen im Rahmen der Doktorarbeit von Christiane Grötsch

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Fragebogen ausgefüllt durch:

- Betroffener selbst       Angehöriger: bitte Name und Verwandtschaftsgrad  
angeben
- Betroffener und Angehöriger gemeinsam
- 

Sollte Ihnen bei einer oder mehreren der folgenden Fragen der Platz zur Beantwortung zu knapp werden, können Sie sie gerne auf einem Extrablatt näher erläutern und dem Fragebogen beilegen (bitte unter Angabe der Fragennummer).

1. Welche Erkrankungen sind bei Ihnen bekannt

- Zuckerkrankheit
- Bluthochdruck
- Herzschwäche (Wasser in den Beinen und/oder in der Lunge, Atemnot beim Treppensteigen)
- Nierenschwäche
- Fettstoffwechselstörung („Cholesterin“)
- Schaufensterkrankheit
- Schlaganfälle

- Hirnblutungen
- epileptische Anfälle („Krampfanfälle“)
- Tumore/Krebs, wenn ja, welche(r)?
- Sonstiges: bitte geben Sie alle weiteren Erkrankungen unter dieser Zeile an

2. Waren Sie seit der Blutung/Minderdurchblutung im Gehirn, wegen der Sie im Bezirksklinikum Regensburg in der Neurologie behandelt wurden, nochmals stationär im Krankenhaus?

- nein       ja

Wenn bei ja angekreuzt wurde, können Sie dies bitte weiter erläutern?

2.1. Wie oft waren Sie stationär im Krankenhaus?

- 1-mal       2-mal       3-mal       öfter als 3-mal

2.2. Wann fanden die Krankenhausaufenthalte statt (*bitte wenn möglich Monat und Jahr angeben*)? Was war der Grund für den jeweiligen Aufenthalt? Wenn möglich, würden wir uns über eine Kopie des Arztbriefes freuen.



- 2.3. Sollte sich eine erneute Gehirnblutung oder ein Schlaganfall ereignet haben, geben Sie bitte so genau wie möglich an, wo er/sie sich ereignet hat (*rechts/links, oberflächlich/tief im Großhirn, Hirnstamm/Kleinhirn, über den Augen, auf Höhe der Schläfe, der Ohren, des Hinterkopfes, ...*). Auch hier würden wir uns über eine Kopie des Arztbriefes freuen.

Falls ja:

Erneute Gehirnblutung (bitte Datum angeben, falls möglich):

Erneuter Schlaganfall (bitte Datum angeben, falls möglich):

3. Welche Medikamente in welcher Dosierung nehmen Sie derzeit ein? *Gerne können Sie uns hier auch einfach eine Kopie des aktuellen Medikamentenplans beifügen.*

4. In welchen der folgenden Bereiche bemerken Sie **jetzt** immer noch Einschränkungen, die durch die Blutung/Minderdurchblutung im Gehirn ausgelöst wurden?

Bitte ankreuzen. Mehrfachnennungen sind möglich, wenn Sie etwas hervorheben möchten, können Sie dies gerne unterstreichen bzw. hinzufügen.

#### 4.1 Motorik (*Bewegung*)

##### 4.1.1 Mimik (*Beweglichkeit Gesicht, hängender Mundwinkel, ungleiche Gesichtszüge*)

nein       ja, ich habe Einschränkungen  
wenn ja, wo?     rechts     links       ganzes Gesicht

##### 4.1.2 Bewegungen des Armes

nein       ja, ich habe Einschränkungen  
wenn ja, wo?     rechts     links       beide Arme

##### 4.1.3 Bewegungen der Beine

nein       ja, ich habe Einschränkungen  
wenn ja, wo?     rechts     links       beide Beine

##### 4.1.4 Feinmotorik (*Bewegungen wie schreiben, nähen, mit Besteck essen,*

*Tabletten aus der Verpackung drücken, mit Schere schneiden, etc.)*

nein       ja, ich habe Einschränkungen       weiß ich nicht

##### 4.1.5. Ich leide unter einer Spastik (*selbst wenn ich es versuche, kann ich den Arm/das Bein nicht locker bewegen, ich habe dort eine hohe Anspannung in den Muskeln, diese fühlen sich bretthart an, es ist verkrampft und selbst mit Hilfe können die betroffenen Gelenke nicht oder nur schwer bewegt werden*)

nein       ja

wenn ja, wo?

Arm                       rechts     links       beide  
 Bein                       rechts     links       beide

## 4.2. Koordinierung der Gliedmaßen

4.2.1 Stehen ist unsicher, ich muss mich beim Stehen festhalten (*man kann nicht frei stehen, ohne zu schwanken (meist auf eine Seite)*)

nein      ja, ich habe Einschränkungen      weiß ich nicht

4.2.2 Gehen ist unsicher, ich brauche deshalb einen Rollator, Stock oder Ähnliches. (*es kann auch wirken, als wäre man betrunken, unsicheres Gehen mit Fallneigung*)

nein      ja, ich habe Einschränkungen      weiß ich nicht

4.2.3 Ich kann nicht auf einem normalen Stuhl sitzen. (*wenn man sitzt, verliert man das Gleichgewicht und kippt zur Seite, nach hinten oder vorne*)

nein      ja, ich habe Einschränkungen      weiß ich nicht

## 4.3. Sprechen/Sprache

4.3.1 Mir fällt es häufig schwer, ein Wort für einen Gegenstand oder Sachverhalt zu finden. Ich verstehe den Sinn nicht von dem, was andere mir sagen, obwohl ich sie gut hören kann.

nein      ja, es fällt mir schwer      kann ich nicht beurteilen/weiß ich nicht

4.3.2 Mir fällt das Sprechen schwer, es werden kurze Sätze gebildet, es hört sich wie ein Telegramm an. (*z. B. Ich Apfel, ...*). Es fällt mir schwer, ganze und/oder lange Sätze richtig zu bilden.

nein ja, es fällt mir schwer      kann ich nicht beurteilen/weiß ich nicht

4.3.3 Die Sprache ist für mein Umfeld schwer verständlich, mein Sprechen hört sich verwaschen, wie Nuscheln, etc an. Ich werde häufig gefragt, was ich sage. Andere verstehen mich schlecht, außer denen, die ich oft sehe.

nein      ja, ich habe Einschränkungen      weiß ich nicht

#### 4.4. Sensibilität

Ich spüre Berührungen, Schmerz etc. auf einer Seite schwächer als auf der anderen.

nein       ja, ich habe Einschränkungen       weiß ich nicht

Wenn ja, wo?

4.4.1 Arm(e)     rechts     links     beide

4.4.2 Bein(e)     rechts     links     beide

4.4.3 Gesicht     rechts     links     beide

4.4.4 andere Körperregion (*bitte genauer beschreiben*)

#### 4.5. Haben Sie dauerhaft Kopfschmerzen?

nein       ja       kann ich nicht beurteilen/weiß ich nicht

#### 4.6. Leiden Sie unter Schwindel?

nein       ja       kann ich nicht beurteilen/weiß ich nicht

4.6.1. Wenn ja, können Sie diesen näher beschreiben?

*Drehschwindel* - Es fühlt sich wie in einem Karussell an.

*Schwankschwindel* - Es fühlt sich eher an, als wären Sie auf einem Schiff.

*Benommenheitsgefühl* - Sie fühlen sich unsicher auf den Beinen, können aber nicht sagen, warum.

4.6.2. Ist dieser Schwindel / dieses Benommenheitsgefühl dauerhaft?

nein       ja       kann ich nicht beurteilen/weiß ich nicht

nur bei bestimmten Bewegungen (*Drehen, Bücken, im Bett auf andere Seite rollen...*)?

nein       ja

nur beim Aufstehen?

nein       ja

zusammen mit Tinnitus (*Pfeifen/andere Ohrgeräusche*) / Hörminderung?

nein       ja

4.7. Gedächtnis, Persönlichkeit

4.7.1 Ich habe den Eindruck, dass ich zunehmend vergesslich werde.

nein       ja       weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

4.7.2. Meine Angehörigen/Bekanntes haben mich darauf aufmerksam gemacht, dass ich zunehmend vergesslich werde.

nein       ja       weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

4.7.3 Seit der Blutung/Minderdurchblutung im Gehirn habe ich gemerkt, dass ich früher zu verklemmt war.

nein       ja       weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

4.7.4 Seit der Blutung/Minderdurchblutung im Gehirn habe ich gemerkt, dass ich mir früher um die Zukunft zu viele Gedanken gemacht habe. Ich lebe entspannter, seit ich nur noch in den Tag hinein lebe.

nein      ja      weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

4.7.5 Früher habe ich mich immer an die gesellschaftlichen Regeln gehalten, diese sind mir mittlerweile egal.

nein      ja      weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

4.7.6 Meine Angehörigen haben mir gesagt, ich sei anders als vorher.

nein      ja      weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

Wenn ja, können Sie angeben, was anders ist?

Wie beschreiben andere Sie seit Ihrer Blutung/Minderdurchblutung im Gehirn?

4.8. Verschlucken Sie sich öfter?

häufig       ab und zu       nein       weiß ich nicht

wenn ja, wo?

beim Essen       Beim Trinken       beides

4.9. Ernährung

Benötigen Sie Hilfe beim Essen und Trinken? Schneidet Ihnen jemand das Essen vor, schmiert Ihre Brote, ernähren Sie sich mit Hilfe einer Sonde, etc?

nein       ja

Wenn ja, wie genau wird Ihnen in diesem Bereich geholfen?

4.10. Haben Sie das Gefühl eine Körperhälfte bzw. ein Körperteil sei nicht mehr da? (*In diesem spüren Sie keine Berührung, keinen Schmerz, bewegen auch diesen Körperteil nicht, es ist, als sei dieser Körperteil nicht mehr da*)

nein       ja       weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

Wenn ja, bitte geben Sie an, wo:

- 4.11. Können Sie Dinge auf einer Körperseite nicht mehr sehen, bzw. wurden Sie von anderen schon auf Dinge angesprochen, die sich in Ihrem Blickfeld befinden, die Sie aber nicht sehen können? z.B. könnte Ihnen gesagt worden sein, dass sie Gegenstände (*Besteck, Hindernisse, ...*) aufheben sollen, Sie diese aber erst gesehen haben, als Sie sich auf diese Seite gedreht haben? Oder stoßen Sie häufig gegen Gegenstände auf einer Seite des Körpers, weil Sie diese nicht richtig wahrnehmen (z. B. *Türstock*)?

nein                       ja                       weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

Wenn ja, welche Seite ist die, auf der Sie nichts sehen?

rechts                       links

- 4.12. Sehen Sie Doppelbilder?

nein                       ja                       weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

Wenn ja, wie stehen diese:

Nebeneinander

übereinander

Seitlich über- bzw. untereinander

Anders: bitte geben Sie es so genau wie möglich an

- 4.13 Benutzen Sie seit der Blutung/Minderdurchblutung im Gehirn Einlagen, Schutzhosen etc? Oder haben Sie Schwierigkeiten, Urin oder Stuhlgang zu halten (Inkontinenz)?

nein                       ja                       weiß ich nicht/kann ich nicht beurteilen

Wenn ja, was benutzen Sie?



Die nächsten beiden Fragen würden wir Sie bitten, ohne Hilfe von Angehörigen zu beantworten. Auch wenn es Ihnen schwer fällt, wir benötigen diese Antworten für die medizinische Einschätzung:

4.14. Geben Sie an, was man mit folgenden Gegenständen macht:



4.15. Können Sie in eigenen Worten kurz den Unterschied angeben zwischen:

- Fluss ↔ See

- Kind ↔ Zwerg

4.16. Haben Sie sonst noch etwas an sich bemerkt, das Sie gerne erwähnen würden?

5. Haben Sie den Eindruck, die Einschränkungen durch die Blutung/Minderdurchblutung im Gehirn haben sich

5.1 durch die Reha wesentlich gebessert?

nein      ja      teilweise

5.2 Was hat sich nicht gebessert? Bitte geben Sie die Symptome möglichst genau an; Sie können sich gerne auch an den Fragen unter Nr. 4 orientieren.

5.3 Hat sich etwas verschlechtert oder sind neue Symptome dazu gekommen? Bitte geben Sie die Symptome möglichst genau an; Sie können sich gerne auch an den Fragen unter Nr. 4 orientieren.

6. Wie ist Ihre derzeitige häusliche Versorgung?

6.1 Welche Pflegestufe haben Sie derzeit?

0       1       2       3       keine

Falls Sie bereits neu in einen Pflegegrad eingeteilt wurden, welchen Grad haben Sie?

1       2       3       4       5       keinen

6.2 Wie werden Sie derzeit versorgt (*Mehrfachnennung möglich*)?

Ich versorge mich alleine.

Angehörige kümmern sich um mich.  
wenn ja, wer?

Durch einen ambulanten Pflegedienst.

Ich nehme Tagespflegeangebote in Anspruch.

Ich lebe in einem Seniorenheim.

7. Sind bei Ihren leiblichen Verwandten (Eltern, Geschwister, Kinder, Enkel, Tanten/Onkel, Nichten/Neffen etc.) neurologische Erkrankungen (insbesondere Schlaganfälle, Gehirnblutungen) bekannt?

ja       nein

falls ja, erläutern Sie dies bitte näher:

Bitte den Pfeilen folgen und entsprechende Antworten ankreuzen.

Name:

Vorname:

Geb. Datum:

Könnten Sie alleine leben, ohne die Hilfe einer anderen Person?  
Das bedeutet, dass Sie selbstständig Körperhygiene durchführen können (Duschen, Baden), die Toilette benutzen, Einkaufen gehen, Essen zubereiten oder besorgen und Ihre Finanzangelegenheiten alleine regeln können.

