

**Diplomarbeit**

**Die zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA)  
Risikofaktor für kognitiven Abbau und Hirnblutungen  
Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung**

eingereicht von

**Benjamin Andersen**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Gudrun Reiter**

und

**Dr. med. univ. Stephan Seiler**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 9.6.2017*

*Benjamin Andersen eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit geholfen und unterstützt haben, bedanken.

Großen Dank gilt meinen Betreuern Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Gudrun Reiter und Dr. med. univ. Stephan Seiler, die mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben.

Danke an meine Geschwister Liisa und Julia und an meine Freundin Julia für ihre Geduld und mentale Unterstützung.

Danke an meine Freunde, insbesondere an Stefan Habicher, für die Bereicherung meiner Studienzeit, die mir unvergesslich in Erinnerung bleiben wird.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	2
Inhaltsverzeichnis .....	4
Glossar und Abkürzungen .....	7
Tabellenverzeichnis .....	9
Zusammenfassung .....	11
Abstract.....	12
1 Einleitung .....	13
1.1 Hintergrund.....	13
2 Der gegenwärtige Forschungsstand zur Pathophysiologie von zerebralen Mikroblutungen .....	15
2.1 Terminologie.....	15
2.2 Pathogenese .....	15
2.3 Ätiologie .....	17
2.4 Mikroblutungen im Kontext der „cerebral small vessel disease (cSVD)“ .....	18
2.4.1 Gefäßversorgung des Gehirns .....	19
2.4.2 Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH).....	20
2.4.3 Virchow-Robin-Räume (VRS).....	20
2.4.4 Lakunäre Infarkte .....	21
2.4.5 Visualisierung von Markern der cSVD und deren Zusammenhang mit zerebralen Mikroblutungen.....	21
2.4.6 Ätiologie der cSVD .....	22
2.4.7 Die cSVD in der Klinik .....	23
2.5 Risikofaktoren für zerebrale Mikroblutungen .....	23
2.6 Genetik der zerebralen Mikroblutungen .....	26
2.6.1 Polymorphismen.....	26
2.6.2 Mutationen.....	27
3 Der gegenwärtige Forschungsstand zur Pathophysiologie der zerebralen Amyloid- Angiopathie .....	28
3.1 Einleitung.....	28

3.2	Die zerebrale Amyloid-Angiopathie im Tiermodell.....	29
3.3	Genetik der zerebralen Amyloid-Angiopathie.....	36
3.4	Pathophysiologie der kortikalen superfiziellen Siderose.....	38
3.4.1	Rezidivierende akute subarachnoideale Blutungen.....	39
3.4.2	Ausweitung oder Einblutung einer lobären Blutung in den Subarachnoidealraum .....	39
3.4.3	Hämorrhagische Transformation kortikaler ischämischer Mikroinfarkte.....	40
4	Aktuelle Diagnosemöglichkeiten in der zerebralen Bildgebung.....	41
4.1	Prävalenz von intrazerebralen Mikroblutungen.....	41
4.2	Diagnostik von zerebralen Mikroblutungen .....	43
4.3	Verfahren in der zerebralen Bildgebung.....	43
4.3.1	Magnetresonanz-Tomographie (MRT).....	43
4.3.2	Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	44
4.3.3	Computertomographie (CT) .....	45
4.4	Die zerebrale Bildgebung in der Praxis .....	45
4.5	Die kortikale superfizielle Siderose (CSS) .....	45
4.5.1	Ätiologie der kortikalen superfiziellen Siderose .....	45
4.6	Verschiedene Techniken der zerebralen Bildgebung im Vergleich .....	46
4.7	The Boston Diagnostic Criteria .....	47
4.8	Differenzialdiagnosen in der zerebralen Bildgebung .....	49
4.9	Limitationen und Probleme in der zerebralen Bildgebung.....	51
5	Der gegenwärtige Forschungsstand betreffend zerebrale Mikroblutungen als Risikofaktor für kognitiven Abbau und Demenz und deren therapeutischen Möglichkeiten	52
5.1	Zusammenhang zwischen zerebralen Mikroblutungen und Demenz.....	52
5.2	Charakteristika der mit Demenz assoziierten Mikroblutungen .....	52
5.3	Klinik der kognitiven Beeinträchtigung und der Demenz .....	54
5.4	Antidementive Therapie .....	55
5.4.1	Einleitung .....	55
5.4.2	Aktuelle therapeutische Möglichkeiten.....	55
5.4.3	Zukünftige Behandlungsstrategien.....	58
6	Der gegenwärtige Forschungsstand betreffend zerebralen Mikroblutungen als Risikofaktor für Makroblutungen und deren therapeutischen Herausforderungen.....	61
6.1	Therapien mit Beeinflussung der Blutgerinnung.....	61

6.1.1	Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) .....	61
6.1.2	Orale Antikoagulantien (OAK) .....	63
6.1.3	Neue orale Antikoagulantien (NOAK).....	64
6.1.4	Zusammenhang zwischen CMB und Antikoagulantien .....	66
6.1.5	Risikoeinstufung und Guidelines .....	67
6.2	Chirurgische Alternative zur antikoagulativen Therapie .....	68
6.3	Medikamentöse Thrombolyse.....	68
7	Diskussion .....	72
7.1	Gegenwärtiger Forschungsstand betreffend Pathophysiologie und Diagnostik von CMB und CAA.....	72
7.2	Gegenwärtiger Forschungsstand betreffend CMB und CAA als Risikofaktor für kognitiven Abbau und deren abgeleiteten therapeutischen Konsequenzen.....	74
7.3	Gegenwärtiger Forschungsstand betreffend CMB und CAA als Risikofaktor für Makroblutungen und deren Bedeutung in der Therapie mit Antikoagulantien sowie bei medikamentöser Thrombolyse .....	77
8	Conclusio .....	82
9	Literaturverzeichnis .....	83

## Glossar und Abkürzungen

A $\beta$	Beta-Amyloid
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholin-Esterase
AD	Alzheimer-Demenz
AK	Antikoagulation, (Antikörper)
APOE	Apolipoprotein-E
APP	amyloid precursor protein
BPSD	behavioural and psychological symptoms of dementia
CAA	zerebrale Amyloid-Angiopathie (cerebral amyloid angiopathy)
CADASIL	Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CMB	zerebrale Mikroblutung (cerebral microbleed)
CSS	kortikale superfizielle Siderose (cortical superficial siderosis)
cSVD	Krankheit der kleinen Gefäße (cerebral small vessel disease)
CT	Computertomographie, Computertomograph
DTI	diffusion tensor imaging
DWI	diffusion weighted imaging
ECE-1	endothelin-converting-enzyme 1
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GRE	gradient recalled echo
HCHWA-D	hereditäre zerebrale Hämorrhagie mit Amyloidose – Dutch Typ
HCHWA-I	hereditäre zerebrale Hämorrhagie mit Amyloidose – Iowa Typ
ICC	Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient
ICH	intrazerebrale Blutung (intracerebral hemorrhage)
i.v.	intravenös
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LRP-1	low-density-lipoprotein receptor-related protein 1
MCI	milde kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment)
MMSE	mini mental state examination
MRT	Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomograph

NAWM	normal erscheinende weiße Substanz (normal appearing white matter)
NFT	Neurofibrilläre Tangles
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OAK	Orale Antikoagulantien
OR	Quotenverhältnis (odds ratio)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PiB	Pittsburgh Compound B
PVS	Perivaskuläre Räume (perivascular spaces)
RCVS	Reversibles zerebrales Vasokonstriktions-Syndrom
rtPA	Rekombinanter Plasminogenaktivator (recombinant tissue plasminogen activator)
sCAM	Zelladhäsionsprotein (soluble cell adhesion molecules)
sICAM-1	interzelluläres Zelladhäsionsprotein (intercellular adhesion protein 1)
sVCAM-1	vaskuläres Zelladhäsionsprotein (vascular cell adhesion protein 1)
SAHE	Subarachnoideale Blutung (subarachnoideal hemorrhage)
SP	Senile Plaques
SWI	susceptibility-weighted imaging
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transiente ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmerarrhythmie
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VRS	Virchow-Robin-Räume (Virchow Robin spaces)
WMH	Hyperintensität der weißen Substanz (white matter hyperintensity)
WML	Läsion der weißen Substanz (white matter lesion)
ZNS	Zentralnervensystem

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz von zerebralen Mikroblutungen in Abhängigkeit des Alters (30).....	18
Tabelle 2: Zusammenfassung der Charakteristika der „cerebral small vessel disease“ (cSVD).....	19
Tabelle 3: Zusammenhang zwischen bestimmten cSVD-Markern in der MRT und dem dazugehörigen Vorkommen von CMB im Gehirn .....	21
Tabelle 4: Einfluss von spezifischen Risikofaktoren auf die Anzahl der zerebralen Mikroblutungen (30) .....	25
Tabelle 5: Einfluss von Risikofaktoren und Vorerkrankungen auf die Lokalisation von CMB .....	26
Tabelle 6: Genotypen des APOE-Gens und dazugehörige phänotypische Manifestationen .....	26
Tabelle 7: Hereditäre Erkrankungen mit deren dazugehöriger Genmutation.....	28
Tabelle 8: Verschiedene Populationen genetisch veränderter Mäuse und deren spezifische Charakteristika.....	29
Tabelle 9: Übereinstimmungen aus der CAA-Forschung zwischen Erkenntnissen aus dem Tiermodell und der Humanpathologie.....	34
Tabelle 10: Erbliche Formen der CAA und deren Charakteristika in vitro und in der Klinik (134) .....	36
Tabelle 11: Unterschiedliche Charakteristika und Risikofaktoren bei CAA-PatientInnen mit und ohne ICH .....	38
Tabelle 12: Fokale und disseminierte kortikale superfizielle Siderose mit deren klinischen Korrelaten .....	40
Tabelle 13: Prävalenz von intrazerebralen Mikroblutungen bei spezifischen Vorerkrankungen .....	41
Tabelle 14: Prävalenz von CMB bei unterschiedlichen Subtypen des ischämischen Insults .....	42
Tabelle 15: Prävalenz von CMB bei unterschiedlicher Manifestation und Klinik .....	42
Tabelle 16: SWI bietet in der Detektion von CMB eine höhere Sensitivität und Spezifität als die GRE-Sequenz .....	47
Tabelle 17: Detektionsrate von CMB bei SWI gegenüber GRE-Sequenz bei unterschiedlichen Beurteilern .....	47
Tabelle 18: Die „Boston Diagnosekriterien“ der zerebralen Amyloid-Angiopathie (165). 48	48

Tabelle 19: Häufigste Differenzialdiagnosen und der sich zur CSS unterscheidenden Charakteristika.....	49
Tabelle 20: Einfluss von Ausprägung und Lokalisation von CMB bei PatientInnen mit neurodegenerativer Demenz.....	53
Tabelle 21: Effektstärken bei Therapie mit Antidementiva bezüglich Kognition, funktionellen Fertigkeiten und psychiatrisch-psychologischen Symptomen .....	57
Tabelle 22: Übersicht der Arzneimittel gegen Alzheimer-Demenz und deren spezifischen Charakteristika.....	59
Tabelle 23: Assoziation zwischen Therapie mit TAH und Risiko für CMB bei Populationen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen .....	62
Tabelle 24: Effekte von OAK bei PatientInnen mit VHF und ICH im Vergleich zu einem Verzicht der Medikation.....	63
Tabelle 25: Wirksamkeit und Risiken bestimmter NOAK verglichen mit Warfarin bei PatientInnen mit VHF.....	65
Tabelle 26: Risiko für ICH bei medikamentöser Thrombolyse in Abhängigkeit von Präsenz und Ausprägung von CMB.....	69
Tabelle 27: Publikationen mit unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses von CMB auf das Risiko einer medikamentösen Thrombolyse-assoziierten ICH.....	70

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Zerebrale Mikroblutungen stellen das wesentliche morphologische Korrelat der zerebralen Amyloid-Angiopathie, einer altersassoziierten neurologischen Erkrankung, dar und unterliegen einem Pathomechanismus, der mit der Schädigung der kleinen zerebralen Gefäße einhergeht. Da sie ein Risikofaktor für Makroblutungen sind, ist es von Relevanz, deren Diagnosemöglichkeiten sowie deren Bedeutung bei Therapien, die in die Gerinnungseigenschaften des Blutes eingreifen, zu analysieren. Zerebrale Mikroblutungen werden ebenso mit einer Abnahme der Kognition und mit Demenz assoziiert, deren Ausmaß und therapeutische Folgen diskussionswürdig sind, da Minderung der Gedächtnisleistung und kognitiver Verfall häufige klinische Szenarien darstellen.

**Methoden:** Diese Arbeit hat den Zweck, den gegenwärtigen Stand der Forschung über zerebrale Mikroblutungen und der zerebralen Amyloid-Angiopathie anhand einer systematischen Literaturrecherche in der elektronischen Datenbank „PubMed“ zusammenzufassen und deren klinische Konsequenzen auszuarbeiten. Publikationen der vergangenen fünf Jahre (2012-2017) werden dabei besonders berücksichtigt.

**Resultate:** Die Daten für diese Arbeit stammen aus über 300 Publikationen, die sowohl bedeutende als auch aktuellste Studienergebnisse inkludieren und zeigen eine hohe Prävalenz von zerebralen Mikroblutungen in der Allgemeinbevölkerung. Die für die Detektion zerebraler Mikroblutungen sensitivste Technik ist ein susceptibility-weighted imaging (SWI) mit einer Feldstärke von mindestens 3 Tesla. Alzheimerdemenz wird mit der zerebralen Amyloid-Angiopathie assoziiert, wobei hierbei die Präsenz von multiplen Mikroblutungen zu einer schnelleren Krankheitsprogression führt. Mikroblutungen erhöhen das Risiko für Makroblutungen, insbesondere in Zusammenhang mit einer Therapie mit Antikoagulantien und intravenöser Thrombolyse. Die Analyse der Daten rechtfertigt allerdings in den meisten Fällen kein Aussetzen einer medikamentösen Antikoagulation oder Lysetherapie bei PatientInnen, die hierfür indiziert sind.

**Conclusio:** Für Therapieentscheidungen bezüglich Antikoagulantien und medikamentöser Thrombolyse wird bei PatientInnen mit zerebralen Mikroblutungen die Miteinbeziehung möglichst vieler individueller Faktoren wie klinischer Zustand, Daten aus dem Imaging, Risikofaktoren und Genetik empfohlen. Im Zweifel wird zu einem restriktiven Vorgehen geraten.

## Abstract

**Background:** Cerebral microbleeds represent the most significant correlate of cerebral amyloid angiopathy, a neuropathological condition of older adults, and belong to the disease spectrum of cerebral small vessel disease. Due to their role as risk factor for macrobleeds, it has become crucial to investigate diagnostic possibilities and their impact on pharmacotherapies intervening with the coagulation and clotting abilities of the blood. Cerebral microbleeds are also associated with cognitive impairment and the development of dementia, which are important conditions in a clinical setting.

**Methods:** The aim of this diploma thesis is to summarize the current state of research concerning cerebral microbleeds and cerebral amyloid angiopathy by performing a systematic literature research through the electronic data base “PubMed” with special focus on their clinical consequences. Particular attention has been paid to papers which were published within the past five years (2012-2017).

**Results:** Data for this work were collected from over 300 publications including recent trial results and demonstrate a high prevalence of cerebral microbleeds in the general population. The most sensitive technique for detecting microbleeds is magnet resonance imaging (MRI) susceptibility-weighted imaging (SWI) with a field strength of three tesla or more. Microbleeds increase the risk of macrobleeds, especially as a consequence of treatment with anticoagulants and, in an emergency room setting, intravenous thrombolysis. The collected data, however, suggests that presence of microbleeds does not legitimate holding back from blood thinning treatment or intravenous thrombolysis in most cases. Moreover, Alzheimer dementia is associated with cerebral amyloid angiopathy and demonstrates a faster progression when linked with multiple cerebral microbleeds. Patients with Alzheimer dementia are at higher risk of developing ischemic and hemorrhagic stroke compared to the general population. Further longitudinal studies elaborating on the impact of cerebral microbleeds in dementia are needed.

**Conclusion:** For blood thinning treatment and intravenous thrombolysis in patients with cerebral microbleeds, an individual therapeutic decision should be made. The neurologist in charge must calculate a risk depending on factors including clinical condition, imaging data, previous diseases and genetic factors. In case of doubt, a restrictive approach is advisable.

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Zerebrale Mikroblutungen (CMB) stellen kleine, rund-ovale, homogene Hyperintensitäten mit einem Durchmesser von <10mm in der Magnetresonanztomographie (MRT) dar, die anhand spezieller Sequenzen mit erhöhter Sensitivität für paramagnetische Substanzen visualisiert werden können: Diese sind T2-GRE (T2-gewichtete gradient recalled echo) und SWI (susceptibility-weighted imaging) (1,2). CMB imponieren in der Bildgebung als Ansammlung von Blutabbauprodukten und entsprechen gruppierten mit Hämosiderin beladenen Makrophagen. Schäden an den Gefäßwänden, vorzugsweise der kleinen zerebralen Gefäße, bedingen diesen chronischen Blutaustritt (3,4).

Die Prävalenz von CMB steigt mit zunehmendem Alter von 5% bei gesunden Erwachsenen auf bis zu 36% bei Personen mit einem Alter über 80 Jahren (30). In Populationen mit erlittener intrazerebraler Blutung (60%), ischämischem Insult (34%), Morbus Alzheimer (23%) und milder kognitiver Beeinträchtigung (14%) ist deren Prävalenz besonders hoch (5,6).

CMB sind ein bedeutsames morphologische Korrelat der „cerebral small vessel disease“ (cSVD), einer altersassoziierten Erkrankung des Gehirns (7). Weitere Imaging-Marker der cSVD sind lakunäre Infarkte und Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH) (7). In Abhängigkeit von deren zugrundeliegenden Ätiologie und Pathogenese unterteilt man die cSVD in zwei Gruppen:

Die hypertensive Atherosklerose ist die häufigere Form und beschreibt degenerativ bedingte Veränderungen mit Umbau der Gefäßwandarchitektur ohne Einlagerung von Beta-Amyloid. Mikroblutungen erscheinen bei dieser Form, die mit gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren in Zusammenhang steht, typischerweise in tiefen Hirnarealen (7,8).

Die zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA) beschreibt die zweite Gruppe. Hierbei handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung mit chronisch-progredienter Ablagerung von pathologischem Beta-Amyloid (A $\beta$ ) in der Media und Adventitia vorwiegend der kleinen Arterien und Arteriolen im Bereich des Kortex und der darüber liegenden Leptomeningen (9). Typische Lokalisationen für CAA-assoziierte Mikroblutungen liegen lobär und subkortikal (8).

Die kortikale superfizielle Siderose (CSS) stellt ein charakteristisches Erscheinungsbild der CAA in der zerebralen Bildgebung dar und besteht vorwiegend aus kortikalen und subkortikalen Mikroblutungen in den Sulci der Hemisphären des Telencephalons (10).

Die bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung von CMB sind erhöhtes Alter, Hypertonie, bestimmte Allele des APO-E-Gens ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 4$ ) sowie frühere CMB (11-13).

Die Lebensdauer in Österreich steigt seit Jahrzehnten mit anhaltender Tendenz an. Im Jahre 1970 betrug die mittlere Lebenserwartung bei Geburt 70,1 Jahre (Männer 66,6 Jahre; Frauen 73,7 Jahre), im Jahre 2010 bereits 80,6 Jahre (Männer: 78 Jahre; Frauen 83,3 Jahre) (14). Diese rasante Entwicklung führt zu einer steigenden Relevanz neurogeriatrischer Themen und Krankheitsbilder wie der zerebralen Amyloid-Angiopathie.

Die Pathogenese der CAA beschreibt ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von Beta-Amyloid (15), ein Peptid, das aus dem Vorläufermolekül „amyloid precursor protein“ (APP) durch enzymatische Spaltung mithilfe der Beta- und Gamma-Sekretase entsteht (16). Gefäßveränderungen aufgrund von A $\beta$ -Ablagerungen können zu einer Ruptur führen, was sich in Form einer intrazerebralen Blutung zeigt (17). Ebenso kann es zu einer Verminderung des A $\beta$  im Liquor cerebrospinalis aufgrund von Plaquebildung kommen. Lagern sich diese im Hirnparenchym ab – man spricht in diesem Zusammenhang von den senilen Plaques – verursachen sie neurodegenerative Prozesse mit konsekutiver Schädigung von Gedächtnis und Kognition (18). Beinahe alle an Alzheimer-Demenz (AD) erkrankten Menschen weisen eine mehr oder weniger ausgeprägte Form der CAA auf (19).

Diese Arbeit beschreibt im ersten Teil pathophysiologische Mechanismen und Zusammenhänge über CMB und der CAA sowie aktuelle Diagnosemöglichkeiten im Bereich des Neuro-Imaging.

Der zweite Teil behandelt den klinischen Aspekt in Bezug auf Prognose und therapeutische Interventionsmöglichkeiten. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf antidementive und antikoagulative Therapien bei Vorliegen spezifischer CAA-assoziiierter Risikofaktoren. Dies inkludiert ebenso aktuelle Daten und eine Stellungnahme zur medikamentösen Thrombolyse mit gewebsspezifischen Plasminogenaktivatoren (rtPA).

## **2 Der gegenwärtige Forschungsstand zur Pathophysiologie von zerebralen Mikroblutungen**

### **2.1 Terminologie**

Der Terminus „zerebrale Mikroblutung“ (CMB) beschreibt kleine, runde oder ovale, homogene Hypointensitäten in bestimmten MRT-Sequenzen mit einem Durchmesser von 2 bis 10 Millimeter (20).

### **2.2 Pathogenese**

Fortschritte in der Bildgebung ermöglichen eine Visualisierung der Folgen von Blutungen aus den kleinen Gefäßen. Man spricht hierbei von der „cerebral small vessel disease (cSVD)“. Zerebrale Mikroblutungen imponieren als Ansammlungen chronischer Blutabbauprodukte, die an undichten Stellen aus den vorgeschädigten kleinen Gefäßen ausgetreten und folglich in das Hirnparenchym übergetreten sind (3,4) und entsprechen gruppierten Makrophagen, die sich in unmittelbarer Nähe der kleinen Gefäße befinden und Blutabbauprodukte, vorwiegend Hämosiderin, phagozytieren. Es finden sich jedoch ebenso Erythrozyten, was als Hinweis dafür gewertet wird, dass es neben der chronischen Form von Mikroblutungen auch einen akuten Verlauf gibt (3,4). Solche akuten Pathogenesen liegen an erster Stelle Mikroaneurysmen und Pseudoaneurysmen zugrunde (21,22).

Eine Schädigung der Endothelzellen im Gehirn, die die Innenseite der Gefäße auskleiden, spielt in der Pathogenese von CMB eine entscheidende Rolle. Zerebrale Endothelzellen haben eine Barrierefunktion, sind in molekulare Signalmechanismen involviert und beteiligen sich maßgeblich an der Regulation des zerebralen Blutflusses. Bei fortgeschrittener cSVD kommt es zu einer pathologischen Endothelaktivierung mit konsekutiver Dysregulation des zerebralen Blutflusses und der Blut-Hirn-Schranke. Im Gegensatz dazu werden die tiefer in der Gefäßwand liegenden Myozyten schneller überlastet und abgebaut (23). Ein lokal reduzierter zerebraler Blutfluss wird typischerweise bei White Matter Hyperintensitäten (WMH) beobachtet, welche bei der cSVD vermehrt zu beobachten sind (24).

Die endotheliale Funktion kann anhand von Markern im Plasma, Aktivierungs- und Adhäsionsmolekülen, aktiven Monozyten und Makrophagen gemessen werden. Eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2015 (23) konnte einen erhöhten Neopterin-Plasmawert sowie ein erhöhtes Level an sVCAM-1 und sICAM-1 bei Patienten mit radiologisch bestätigter cSVD im Vergleich zu Patienten, bei denen eine cSVD ausgeschlossen werden konnte, feststellen. Neopterin ist ein Stoffwechselprodukt, das als Folge einer Aktivierung von T-Lymphozyten von Makrophagen sezerniert wird und entfaltet seine Wirkung als körpereigener Botenstoff. Der Neopterin-Spiegel gibt das Ausmaß der immunologischen Aktivität wieder und dient als Maß für die zelluläre Abwehr im Körper (25). Bei den sCAMs (soluble cell adhesion molecules) handelt es sich um Zelladhäsionsmoleküle, die als Biomarker für Entzündungsvorgänge in einem Organismus klinische Anwendung finden. Zwei wichtige Vertreter dieser zur Gruppe der Integrine gehörenden Mediatoren des Immunsystems sind VCAM-1 (vascular cell adhesion protein 1) und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1). Eine durch Zytokine vermittelte erhöhte Synthese von sCAMs im Endothel der Gefäße wird mit der Ausbildung atherosklerotischer Plaques assoziiert (26).

Daraus ergibt sich der Rückschluss, dass die cSVD zu einer Aktivierung von Entzündungskaskaden mit Monozyten und Makrophagen führt, die als Folge eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit sich bringt.

Ein protektiver Faktor gegenüber dem Fortschreiten einer endothelialen Dysfunktion sind endotheliale Progenitorzellen (EPC). Diese finden sich jedoch bei Patienten mit arterieller Hypertonie in verminderter Anzahl und mit herabgesetzter Vitalität (27).

Eine ambivalente Rolle in der Pathogenese von CMB spielt das low-density-Lipoprotein (LDL). Es ist bereits seit längerem bekannt, dass ein erhöhter LDL-Spiegel als Risikofaktor für Endothelschädigungen mit konsekutiver Aktivierung inflammatorischer und immunologischer Prozesse gilt. Somit verschlimmert sich der Zustand von bereits durch eine cSVD vorgeschädigten Gefäßen (28). Eine Studie (29) zeigte allerdings, dass PatientInnen mit einer vergleichsweise geringen Anzahl an CMB höhere Werte an Gesamt- und LDL-Cholesterin aufwiesen. Es entsteht der Anschein, dass LDL-Cholesterin ein unabhängiger protektiver Faktor gegenüber CMB darstellt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Theorie, dass das in den Gefäßwänden eingelagerte LDL Brüchen an den kleinen Gefäßen entgegenwirkt.

## 2.3 Ätiologie

Zerebrale Mikroblutungen können unterschiedliche Ursachen und Schweregrade aufweisen und sich dementsprechend mannigfaltig präsentieren. Es besteht ein Zusammenhang zwischen spezifischen Ätiologien und den dazugehörigen typischen Lokalisationen und Verteilungsmustern der Blutungen.

Die Rotterdam-Scan-Studie (2008) (11) hat sich unter anderem mit diesen Zusammenhängen beschäftigt: Dabei wurden 1062 PatientInnen mit einem durchschnittlichen Alter von knapp 70 Jahren in einem 1,5-Tesla MRT untersucht. Es wurden der APOE-Genotyp, kardiovaskuläre Risikofaktoren und typische Marker für die cSVD berücksichtigt und mit der Präsenz und Lokalisation von CMB verglichen. Die Ergebnisse stützten die Hypothese, dass lobäre Mikroblutungen vorzugsweise als Folge einer CAA imponieren und tiefere beziehungsweise infratentoriell gelegene Lokalisationen vermehrt bei PatientInnen mit vaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Atherosklerose) zu beobachten sind. Ebenso ist aufgefallen, dass Träger des APOE-Epsilon4-Gens signifikant häufiger streng lobäre Mikroblutungen aufwiesen. Dagegen waren bei kardiovaskulären Risikopatienten, vorangegangenen lakunären Infarkten und bei Vorhandensein von WMH Mikroblutungen in tieferen und infratentoriellen, jedoch nicht in lobären Bereichen, aufgefallen.

Zwei Jahre später (2010) (30) wurde ein Update der Rotterdam-Scan-Studie publiziert, das noch genauer auf die unterschiedlichen Ursachen und Verteilungsmuster eingegangen ist. Dabei hatte sich die Patientenzahl beinahe vervierfacht (3979), allerdings war das Durchschnittsalter mit gut 60 Jahren diesmal niedriger, da nun auch PatientInnen ab einem Alter von 45 Jahren inkludiert wurden. Darunter waren 2164 (54,4%) Frauen. Ausgeschlossen von der Studie waren neben PatientInnen mit einer Kontraindikation zur MRT-Untersuchung (389 Personen) ebenso jene mit Demenz (30 Personen). Zur Detektion der Mikroblutungen wurde eine 3D-T2-GRE-Sequenz angewandt, anschließend sind diese in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation in drei Kategorien unterteilt worden:

- Lobär (kortikale und subkortikale graue Substanz, periventrikuläre weiße Substanz)
- Tief (tiefe graue Substanz: Basalganglien, Thalamus; weiße Substanz von Corpus callosum, Capsula interna, Capsula externa, Capsula extrema)
- Infratentoriell (Hirnstamm und Kleinhirn)

Es zeigte sich, dass die Prävalenz von zerebralen Mikroblutungen mit dem Alter kontinuierlich ansteigt. Zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht konnte in

sämtlichen Alterskategorien kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Somit wurden die Ergebnisse von 2008 bestätigt, allerdings mit einer erweiterten Aussagekraft, da nun auch jüngere PatientInnen miteinbezogen wurden. Darüber hinaus wurde eine generell erhöhte Anzahl von CMB sowie streng lobäre Lokalisationen überdurchschnittlich häufig bei PatientInnen mit dem APOE-Epsilon4-Genotyp beobachtet. Von diesen wiederum waren auffallend viele von multiplen lobären Mikroblutungen betroffen. Bei Trägern des APOE-Epsilon2-Genotyps konnte keine generelle signifikante Häufung von CMB gefunden werden, jedoch bestand ein Zusammenhang mit einer streng lobären Lokalisation.

Tabelle 1: Prävalenz von zerebralen Mikroblutungen in Abhängigkeit des Alters (30)

Alter der Population	Anzahl an Patienten	Vorkommen von CMB
45-50 Jahre	413	6,5%
50-59 Jahre	1696	11,5%
60-69 Jahre	1350	16,8%
70-79 Jahre	377	28,9%
>80 Jahre	143	35,7%

## 2.4 Mikroblutungen im Kontext der „cerebral small vessel disease (cSVD)“

Die Termini “cerebral small vessel disease” und “sporadic cerebral small vessel disease“ fassen eine Gruppe von altersbedingten neuropathologischen Erkrankungen mit einem typischen Erscheinungsbild in der zerebralen Bildgebung sowie typischen klinischen Charakteristika zusammen. Die genaue Pathogenese der cSVD ist noch ungeklärt, wobei sie gehäuft mit vaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wird (7). Aktuelle Theorien vermuten unter anderem Defekte in der Elimination gewisser Proteine mit konsekutiver Aktivierung vaskulärer Reparaturvorgänge (31).

Die aktuelle Definition der cSVD umfasst Pathologien der kleinen Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und kleine Venen (7).

Tabelle 2 fasst die wichtigsten Charakteristika der cSVD zusammen (32,33).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Charakteristika der „cerebral small vessel disease“ (cSVD)

Korrelate in der Bildgebung	Lakunen, subkortikale/kortikale CMB und Blutungen, WMH, erweiterte PVS, Hirnatrophie, Ausdünnung des Kortex, etc;
Pathogenese und Histopathologie	Endothelschädigung, Ischämie, Lumeneinengung oder Okklusion der Gefäße (Vasospasmen, gestörte Autoregulation), Entzündung, Gefäßwandverdickung, Demyelisierung, zerrissene axonale Verbindungen, vermehrtes Flüssigkeitsvorkommen im Gehirn;
Klinik	fokal neurologische Symptome (Ischämie, Blutung), kognitive und psychiatrische Schäden, Demenz, erhöhte Mortalität;

CMB: zerebrale Mikroblutungen; WMH: Hyperintensitäten der weißen Substanz; PVS: perivaskuläre Räume (Virchow-Robin-Räume);

### 2.4.1 Gefäßversorgung des Gehirns

Die kleinen Gefäße (small vessels) entspringen größeren Gefäßen, die entweder von außen das Gehirn versorgen oder an der Hirnbasis lokalisiert sind.

Gefäße von außen penetrieren oberflächlich den Kortex, wo sie kleine kortikale Äste abgeben, die die Hirnrinde versorgen. Dabei können sie unterschiedliche Längen haben. Manche dieser Äste gelangen bis zur Grenze zwischen Kortex und weißer Substanz. Ebenfalls von außen gelangen tiefere, sogenannte medulläre Arterien in die subkortikale weiße Substanz und sind für deren Versorgung verantwortlich.

An der Hirnbasis entspringen ebenso Arterien und Arteriolen, die die Basalganglien, die Hirnstammstrukturen und die Thalami versorgen (7,34).

Sowohl von der Oberfläche als auch aus der Tiefe kommende ins Hirnparenchym eindringende Arteriolen sind Endarteriolen und bilden nur wenige Kollateralen mit benachbarten Gefäßen, bis sie schlussendlich in ihre Kapillaren übergehen (35).

Das Gefäßsystem, das den Arterien an der Hirnbasis entspringt und jenes, das von außen oberflächlich eindringt, stehen in keiner direkten Verbindung miteinander. Sie gelangen jedoch in einer Übergangszone, die rund um die Seitenventrikel lokalisiert ist, aneinander (34). Hier zeigen sich überdurchschnittlich häufig WMH (36).

## **2.4.2 Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH)**

WMH stellen Läsionen der weißen Substanz dar und sind ein häufiger Zufallsbefund in der Bildgebung bei älteren Menschen. Sie sind typischerweise periventrikulär lokalisiert. Angaben aus der „Rotterdam Scan Studie“ zufolge soll die Prävalenz von WMH in der nicht-dementen älteren Allgemeinbevölkerung bei bis zu 95% liegen (37). Der genaue Entstehungsmechanismus von WMH ist noch nicht vollständig geklärt. Allerdings gibt es Anzeichen dafür, dass zumindest schwere Formen eine Folge der cSVD darstellen (36). Daher werden WMH ab einem gewissen Schweregrad als Risikofaktor für Insulte und Demenz gewertet (38).

Pathophysiologisch zeichnen sich WMH durch eine gestörte Permeabilität an den Gefäßwänden mit Diffusionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke, die eine Flüssigkeitsansammlung im Interstitium mit konsekutiv veränderter zerebrovaskulärer Autoregulation mit sich bringt, aus. Histopathologisch sind Gliosen, Atrophien der Neuropil, Demyelinisierungsvorgänge und Beschädigungen der Axone nachweisbar (39,40). Aktuelle Untersuchungen gehen davon aus, dass Areale mit WMH erhöht anfällig für lakunäre Infarkte sind (41). Ebenso sammeln sich vermehrt Hinweise für die Theorie, dass sich ischämische Infarkte, auch jene von kleiner Größe, in WMH transformieren können (42).

Die Entstehung von WMH sowie deren Wachstum und Ausbreitung ist ein diffuser Prozess und findet sukzessiv statt. Es scheint, als wären sichtbare WMH nur ein kleiner Anteil der bereits vorgeschädigten weißen Substanz. Für diese Erkenntnisse wurden Regionen vorwiegend bestehend aus NAWM (normal appearing white matter) mit speziellen bildgebenden Verfahren, DTI (diffusion tensor imaging) und FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), untersucht (43).

Ausgeprägte WMH sind ein Prädiktor für Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion, des Gangbildes, des Gleichgewichtes und der Stimmung (44). In der Klinik kann der Schweregrad der WMH als Richtwert für den Gesamtzustand der weißen Substanz, die in der Regel hauptsächlich aus NAWM besteht, gewertet werden (45).

## **2.4.3 Virchow-Robin-Räume (VRS)**

Virchow-Robin-Räume stellen Areale rund um die in das Hirnparenchym eindringenden Gefäße dar und beinhalten interstitielle Flüssigkeit und bestimmte

Makrophagenpopulationen. Diese „perivascular spaces“ (PVS) können pathologisch erweitert sein, wie es gehäuft bei älteren Menschen mit cSVD zu beobachten ist (46). Virchow-Robin-Räumen finden sich gehäuft bei arterieller Hypertonie und beim CADASIL-Syndrom, einer genetisch bedingten Gefäßerkrankung, die in einem späteren Kapitel beschrieben wird (47).

#### 2.4.4 Lakunäre Infarkte

Lakunäre Infarkte entstehen in der Regel aufgrund von mikroangiopathischen Veränderungen und sind kleiner als 1,5cm im Durchmesser (48).

#### 2.4.5 Visualisierung von Markern der cSVD und deren Zusammenhang mit zerebralen Mikroblutungen

Die aktuelle „Kashima Scan Study“ (2014) (49) hat den Zusammenhang zwischen solchen Veränderungen in der MRT und der Prävalenz von Mikroblutungen untersucht. Die Kohortenstudie mit japanischer Population hat 1575 Erwachsene mit einem mittleren Alter von 57 Jahren ohne vorbekannten neurologischen Erkrankungen eingeschlossen, wovon 47% männlich waren. Es wurde festgestellt, dass jeder der mutmaßlichen Marker auch bei Berücksichtigung und Angleichung von Alter und Geschlecht eine signifikante Assoziation mit CMB aufweist, was aus Tabelle 3 entnommen werden kann.

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen bestimmten cSVD-Markern in der MRT und dem dazugehörigen Vorkommen von CMB im Gehirn

Imaging-Marker für cSVD	Odds ratio für CMB	95% Konfidenz-Intervall	p-Wert
Lakunäre Infarkte	3,88	2,15 – 7,02	<0,001
Schwere periventriculäre Hyperintensitäten	5,53	2,87 – 10,64	<0,001
Schwere WMH (white matter hyperintensities)	3,28	2,10 – 5,13	<0,001
Schwere PVS der Basalganglien	3,46	2,14 – 5,57	<0,001

Schwere PVS des Centrum semiovale	1,93	1,26 – 2,97	<0,003
PVS: perivaskular spaces (Virchow-Robin Räume); WMH: white matter hyperintensities			

## 2.4.6 Ätiologie der cSVD

Die sporadische cSVD unterteilt man in Abhängigkeit von deren zugrundeliegenden Ätiologie und Pathogenese in zwei Gruppen:

### 2.4.6.1 Sporadische non-Amyloid Mikroangiopathie / Hypertensive Arteriopathie / Arteriolo-sklerose / Atherosklerose

Die häufigere Ausprägungsform der sporadischen cSVD beschreibt degenerativ bedingte Veränderungen mit Umbau der Gefäßwandarchitektur ohne Beta-Amyloid-Einlagerungen. Charakteristisch sind kollagene Gefäßwandverdickungen mit Einengung des Lumen und ein fortschreitender Verlust an glatter Muskulatur. Manchmal beobachtet man zusätzlich ein Austreten von Fibrin und anderen Serumproteinen. Pathologische Korrelate hierzu sind Arteriolo-sklerose, fibrinoide Nekrosen und Lipohyalinosen. Klinisch imponiert diese Form vorzugsweise mit Mikroinfarkten, Mikroblutungen und Thrombosen. In der Literatur wird diese häufigere Variante der sporadischen cSVD auch als Arteriolo-sklerose oder degenerative Mikroangiopathie bezeichnet (7,50). Häufig steht sie in Zusammenhang mit gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus). Betroffen von dieser Form von Vaskulopathie sind typischerweise kleine Endarterien der tiefen grauen Kerngebiete und der tief gelegenen weißen Substanz (7). Dazu werden häufig erweiterte PVS im Areal rund um die Basalganglien beobachtet (8,49).

### 2.4.6.2 Sporadische zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA)

Hierbei handelt es sich um eine degenerative Erkrankung mit chronisch-fortschreitenden Ablagerungen von Beta-Amyloid in die Media und Adventitia vorwiegend der kleinen Arterien und Arteriolen, in manchen Fällen auch der Venen und Kapillaren vorzugsweise im Bereich des Kortex und der darüber liegenden Leptomeningen des Gehirns. Das

Cerebellum kann ebenfalls betroffen sein, jedoch ist dieses Hirnareal in der Regel weniger belastet (9,51). Durch die pathologischen Proteinablagerungen entwickeln sich sekundäre Vaskulopathien wie Gefäßwandverdickung, fibrinoide Nekrose und Mikroaneurysmen (52).

Typische Lokalisationen für Mikroblutungen bei CAA liegen streng lobär. Dazu zeigen sich häufig erweiterte PVS des Centrum semiovale (8,49).

#### **2.4.7 Die „cerebral small vessel disease“ in der Klinik**

Erkrankungen der kleinen Gefäße des Gehirns manifestieren sich in der Klinik akut oder chronisch progressiv. In den häufigeren Fällen entwickelt sich eine cSVD anfangs subklinisch und asymptomatisch.

Etwa ein Drittel der symptomatischen Schlaganfälle liegen ursächlich Erkrankungen der kleinen Arterien und Arteriolen zugrunde. Die bedeutendsten klinischen Manifestationen hierzu sind lakunäre Infarkte und ein Großteil der spontanen intraparenchymalen Hirnblutungen (53).

### **2.5 Risikofaktoren für zerebrale Mikroblutungen**

Verschiedene Risikofaktoren werden mit der Ausbildung von CMB in Assoziation gebracht, wovon einige als gesichert gelten und andere noch eine unklare Rolle spielen.

Die bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung zerebraler Mikroblutungen im Allgemeinen sind erhöhtes Alter, Hypertonie, die APOE-Genotypen Epsilon2 (ε2) und Epsilon4 (ε4) sowie bereits vorangegangene CMB. Dies wurde in mehreren unabhängigen Studien beschrieben (30,54).

#### Lebensalter

Tabelle 1 zeigt eine Zunahme der Prävalenz von CMB mit steigendem Lebensalter. Hierbei wurden Werte von 5% bei gesunden Erwachsenen bis hin zu knapp 36% bei Personen mit einem Alter von über 80 Jahren angegeben.

### Hypertonie

Hypertonie ist ein gut gesicherter Risikofaktor für CMB und erhöht die Wahrscheinlichkeit für deren Entstehung um - je nach Publikation - das bis zu 3,9-fache bei gesunden Erwachsenen und 2,3-fache bei Personen mit kardiovaskulärer Vorerkrankung (5).

### Allele des APO-E-Gens

Ein bedeutsamer genetischer Risikofaktor für die Entstehung spontaner CMB sind bestimmte Allele des Apo-Lipoprotein-E-Gens, das auf Chromosom 19 lokalisiert ist. Es hat sich gezeigt, dass Träger des APOE-Epsilon4-Allels besonders anfällig für CMB sind und solche auch signifikant häufiger aufweisen im Vergleich zu Trägern des Epsilon3-Allels (30,55). Eine longitudinale Studie wertete nicht nur das  $\epsilon$ 4-Allel, sondern ebenso das  $\epsilon$ 2-Allel als Risikofaktor für zukünftige CMB (56).

### Cholesterin

Die genaue Rolle des Cholesterins ist in der Pathogenese von CMB noch unklar. Ein niedriger Cholesterinspiegel im Serum wird mit einer höheren Prävalenz und schwerwiegenderen Ausprägung von CMB assoziiert (11,57). PatientInnen mit erlittenem Schlaganfall, die therapeutisch hochdosiertes Atorvastatin erhielten, wiesen danach jedoch ein erhöhtes Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen (ICH) auf (58).

### Diabetes mellitus

Studien, die die Bedeutung von Diabetes mellitus als möglichen Risikofaktor für CMB untersucht haben, sind von geringer Anzahl und präsentieren uneinheitliche Ergebnisse. Eine aktuelle Publikation (2013) (59) fand keinen Unterschied in der Häufigkeit von CMB zwischen DM2-PatientInnen und der Kontrollgruppe. Einige andere Studien haben zuvor jedoch eine diesbezügliche Assoziation beschrieben (5).

### Vorangegangene CMB

Bereits vorhandene CMB sind der stärkste Risikofaktor für weitere Mikroblutungen innerhalb der darauffolgenden Jahre. Eine Publikation aus der „Rotterdam Scan Studie“ (2011) (12), bei der 831 PatientInnen mit einem mittleren Alter von 68,5 Jahren beobachtet wurden, kommt zu folgendem Schluss: Etwa ein Viertel der PatientInnen mit bereits vorhandenen CMB entwickeln innerhalb der darauffolgenden 3,4 Jahren weitere Mikroblutungen. Bei bereits vorhandenen multiplen CMB liegt das Risiko für weitere

Mikroblutungen in dieser Zeitspanne um mehr als das 7-fache höher im Vergleich zu Patienten ohne CMB (OR 7,17; 95% CI 4,11-12,44). Die Daten wurden anhand von rezidivierenden MRT-Untersuchungen erstellt, wobei ein 1,5 Tesla-MRT mit einer 3D-T2-gewichteter GRE-Sequenz für die Detektion der CMB verwendet wurde.

### Geschlecht

Die Rolle des Geschlechts ist derzeit unklar. Einige Publikationen, die die Bedeutung des Geschlechts als potenziellen Risikofaktor für CMB untersucht haben, erkennen darin keinen Einfluss (11,12), wohingegen in der Framingham-Studie (2004) (60) eine höhere Rate an CMB beim männlichen Geschlecht beschrieben wurde.

### Übersicht der Risikofaktoren für CMB

Tabelle 4 fasst den quantitativen Einfluss spezifischer Risikofaktoren auf die Ausbildung von CMB zusammen:

Tabelle 4: Einfluss von spezifischen Risikofaktoren auf die Anzahl der zerebralen Mikroblutungen (30)

Risikofaktor	CMB (alle)		CMB (streng lobär)	
	OR	CI	OR	CI
Alter (pro Jahr)	1,06	1,05 – 1,07	1,05	1,04 – 1,06
Weibliches Geschlecht	0,95	0,8 – 1,13	0,97	0,79 – 1,19
Art. Hypertonie (mild/schwer)	1,14 (mild) 1,38 (schwer)	0,93 – 1,81	1,03 1,29	0,81 – 1,76
APO-E-ε2*	2,44	0,91 – 6,57	3,09	1,08 – 8,79
APO-E-ε4*	1,32	0,76 – 2,31	1,43	0,76 – 2,69
Diabetes mellitus	0,98	0,72 – 1,35	0,89	0,6 – 1,3
Rauchen	1,22	1,0 – 1,5	1,11	0,87 – 1,4
Totales Serum-Cholesterol**	0,97	0,89 – 1,07	1,00	0,89 – 1,11

OR: Quotenverhältnis; CI: Konfidenzintervall; CMB: zerebrale Mikroblutungen  
 Die Werte sind an Alter und Geschlecht angeglichen  
 \*im Vergleich zu ε3;  
 \*\* per Zunahme der Standardabweichung

Tabelle 5: Einfluss von Risikofaktoren und Vorerkrankungen auf die Lokalisation von CMB

Ätiologie	Verteilungsmuster und typische Begleiterscheinungen
vaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Arteriosklerose)	Tief subkortikal oder infratentoriell, erweiterte perivaskuläre Räume (v.a. der Basalganglien)
CAA, APOE-ε2/ε4	Lobäre kortikale und subkortikale Mikroblutungen, schwere PVS des Centrum semiovale
CAA, Arteriosklerose	Zerebelläre Blutungen

CAA: zerebrale Amyloid-Angiopathie; APOE: Apolipoprotein E; PVS: perivaskuläre Räume

## 2.6 Genetik der zerebralen Mikroblutungen

In einigen Fällen liegt eine genetische Disposition zur Ausbildung von CMB vor. Am bedeutendsten sind bestimmte Polymorphismen, seltener sind typischerweise familiär gehäuft auftretende Genmutationen.

### 2.6.1 Polymorphismen

Am bedeutendsten in dieser Gruppe sind zwei Allele, Epsilon2 und Epsilon4, des APOE-Gens (61). Tabelle 6 fasst deren spezifischen Auswirkungen zusammen (62-66).

Tabelle 6: Genotypen des APOE-Gens und dazugehörige phänotypische Manifestationen

APOE-ε2	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Beta-Amyloid Ablagerungen in der Gefäßwand</li> <li>➔ Fibrinoide Nekrosen</li> </ul>
APOE-ε4	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Beta-Amyloid Ablagerungen in der Gefäßwand</li> <li>➔ Verlust an glatter Muskulatur in der Gefäßwand</li> <li>➔ Verdickung der Gefäßwand</li> </ul>

Ein weiterer bekannter Polymorphismus betrifft das Neprilysin-Gen. Hierbei handelt es sich um ein proteolytisches Enzym, das auch Membran-Metallo-Endopeptidase genannt wird. Es reguliert die enzymatische Spaltung verschiedener Hormone und Proteine, darunter auch die des Beta-Amyloids (67).

Ein bestimmter Polymorphismus (rs6656401) des CR1-Gens (complement-receptor-1), der mit einer pathologisch erhöhten A $\beta$ -Ablagerung im Gehirn einhergeht, begünstigt die Entstehung von Alzheimer-Demenz und intrazerebralen Blutungen (68).

## 2.6.2 Mutationen

Bedeutend in dieser Gruppe von vorwiegend familiär gehäuften Erkrankungen ist die „zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL)“. Dabei handelt es sich um ein Syndrom, entstanden durch eine Mutation am Genlokus 19p13, welches sich in Form von (Aura)-Migräneanfällen, Schlaganfällen und kognitivem Abbau präsentiert. Meistens setzen die Symptome im Erwachsenenalter ein und verschlechtern sich zunehmend. Es zeigen sich Veränderungen des Hirnparenchyms und der zerebralen Gefäße, häufig werden Mikroblutungen detektiert (69). Zwischen einem Viertel und der Hälfte jener PatientInnen mit symptomatischer CADASIL-Erkrankung, die diesbezüglich untersucht worden sind, wiesen CMB auf (70,71). Diese gehen vor allem mit einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses und einer Verschlechterung der Psychomotorik (Defizite im trail making test A+B) einher (72).

Weiters relevant sind der Dutch-Typ und der Iowa-Typ der CAA sowie bestimmte Mutationen bei familiärem Morbus Alzheimer. Die „hereditäre zerebrale Hämorrhagie mit Amyloidose - Dutch Typ“ (HCHWA-D) beschreibt eine genetisch bedingte Form der CAA, bei der eine Zytosin-Guanin-Transversion an Position 22 des APP-Gens den Einbau von Glutamin anstelle von Glutaminsäure verursacht. Diese seltene autosomal-dominante Mutation führt zu einer ausgeprägten Kumulation von A $\beta$  in den zerebralen Gefäßwänden mit konsekutiver Gefahr einer intrazerebralen Blutung und einer Erhöhung der Mortalitätsrate. Dazu hat die HCHWA-D einen kognitiven Abbau zur Folge (73,74). Der Iowa-Typ (HCHWA-I) entsteht ebenso als Folge einer autosomal-dominanten Missense-Mutation am APP-Gen, wobei an Position 23 Asparaginsäure mit Asparagin ausgetauscht wird. Klinische Manifestationen dieser seltenen hereditären Erkrankung sind

schwerwiegende Formen der CAA, intrazerebrale Blutungen und progressive Demenz (75).

Tabelle 7: Hereditäre Erkrankungen mit deren dazugehöriger Genmutation

Erkrankung	Genmutation
CADASIL (69,76)	NOTCH-3
Dutch Type CAA (73,74)	APP E693Q, D694N
Iowa Type CAA (75)	APP E693Q, D694N
Familiärer Mb. Alzheimer (77,78)	APP, präsenile Mutationen

CADASIL: zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie; APP: amyloid precursor protein; CAA: zerebrale Amyloid-Angiopathie

### **3 Der gegenwärtige Forschungsstand zur Pathophysiologie der zerebralen Amyloid-Angiopathie**

#### **3.1 Einleitung**

Die zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA) wurde im Jahre 1938 von W. Scholz erstbeschrieben (79). Zuvor waren Beta-Amyloid-Ablagerungen in senilen Plaques bei Morbus Alzheimer – jedoch nicht in Form von Gefäßwandablagerungen – bekannt (80). In den 1970er Jahren assoziierte man die CAA erstmals mit intrazerebralen Blutungen vorwiegend in der älteren Bevölkerung (81). Daraufhin intensivierte sich der Fokus auf die pathophysiologischen Prozesse dieser Erkrankung. Die CAA wird heute, knapp 80 Jahre nach deren Erstbeschreibung, als eine Ablagerung und Ansammlung von Beta-Amyloid-Peptiden in der Gefäßwand der leptomeningealen und kortikalen Gefäße aufgrund eines Ungleichgewichtes von Produktion und Abbau des Aβ-Peptides definiert (18). Das wichtigste morphologische Korrelat der CAA sind zerebrale Mikroblutungen.

### 3.2 Die zerebrale Amyloid-Angiopathie im Tiermodell

Nach der Entdeckung des Krankheitsbildes der CAA dauerte es aufgrund des Mangels an brauchbaren Tiermodellen verhältnismäßig lange, bis deren zugrundeliegenden Pathomechanismen besser verstanden werden konnten. Natürlich vorkommende Formen der CAA konnten unter anderem bei gealterten Hunden, Primaten und Wölfen beobachtet werden (82-84), jedoch eigneten sich diese aus ethischen und praktischen Gründen nicht für die Forschung im Labor. Daher hat man sich einer Reihe von Populationen genetisch veränderter Mäuse bedient, um die Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen der CAA zu ermöglichen (85). Darunter befanden sich Populationen mit vorzugsweise (vaskulärer) A $\beta$ -CAA, andere mit parenchymalen Amyloid-Ablagerungen sowie zahlreiche Mischtypen.

Tabelle 8: Verschiedene Populationen genetisch veränderter Mäuse und deren spezifische Charakteristika

APPDutch (86) („Dutch-type“)	(einzige) Population mit A $\beta$ -CAA ohne parenchymale A $\beta$ -Ablagerungen. Sie repräsentiert die HCHWA-D beim Menschen, eine vererbte Form der CAA.
APP23 (87,88) („Swedish-type“)	entwickeln zuerst parenchymale A $\beta$ -Plaques und folglich eine signifikante A $\beta$ -CAA mit Mikroaneurysmen und Vaskulitis.
Tg2576 (89)	
PDAPP („Indiana-mutation“) (90,91)	entwickeln vorwiegend parenchymale A $\beta$ -Plaques und in geringerem Ausmaß vaskuläre A $\beta$ -CAA. Typisches Verteilungsmuster der familiären early-onset Alzheimererkrankung.
APP/Ld („London-mutation“) (92,93)	entwickeln zuerst und vorwiegend parenchymale A $\beta$ -Plaques und später in geringerem Ausmaß A $\beta$ -CAA.
Tg-SwDI (Mischtyp der Mutationen „Swedish-type“ + „Dutch-type“ + „Iowa-type“) (94)	zeigen einen früh beginnenden vaskulären A $\beta$ -Befall sowie zahlreiche parenchymale A $\beta$ -Plaques trotz ihres genetisch herabgesetzten Levels an APP. Im Vordergrund stehen kapilläre Amyloidablagerungen.

APP: amyloid precursor protein; A $\beta$ : Beta-Amyloid;  
HCHWA-D: hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch-type

Beta-Amyloid entsteht nach der proteolytischen Spaltung von dessen größerem Vorläufermolekül APP (amyloid precursor protein) durch die Enzyme Beta-Sekretase und Gamma-Sekretase. Danach besteht das fertige Peptid aus 40-42 Aminosäuren (95). Bei der CAA überwiegt die Amyloid-Beta-40-Isoform. Bei der Alzheimer-Demenz mit senilen Plaques steht die Amyloid-Beta-42-Isoform im Vordergrund (51,96,97). Dies lässt sich dadurch erklären, dass das A $\beta$ -40 kürzer und löslicher ist und somit leichter die Gefäßwände erreichen kann. Im Gegensatz dazu ist das A $\beta$ -42 anfälliger für die Ausbildung von fibrillären Plaques. Obwohl die A $\beta$ -42-Isoform nur etwa 20% des gesamten synthetisierten Beta-Amyloids ausmacht, ist sie die Hauptform bei der Alzheimer-Erkrankung (senile Plaques) sowie bei der kapillären CAA (98). Verändert sich das Verhältnis zwischen diesen zwei Ausprägungsformen in Richtung einer Erhöhung des A $\beta$ -40-Anteils, kann es zu einer Verschiebung der Amyloid-Ablagerungen vom Parenchym hin zu den Gefäßwänden kommen (85). Dominiert jedoch die A $\beta$ -42-Isoform, findet man die pathologischen Ablagerungen vorwiegend im Parenchym, was zu kognitiven Defiziten und dementiellen Erkrankungen führt.

Es bestehen vermehrte Hinweise dafür, dass auch A $\beta$ -42 für die Entstehung einer CAA notwendig ist, indem es die Voraussetzung für die Einlagerung von A $\beta$ -40 in die Gefäßwände schafft (86,92). Im Tierversuch mit einer Maus-Population, die ausschließlich A $\beta$ -42, nicht jedoch A $\beta$ -40, überexprimierte, entwickelten sich sowohl eine CAA als auch senile Plaques. Eine alleinige Überexpression von A $\beta$ -40 hingegen war nicht ausreichend, um eine nennenswerte CAA zu generieren (99). Dies führt zu der Annahme, dass A $\beta$ -40 in Abhängigkeit des dazugehörigen A $\beta$ -42-Spiegels Amyloidablagerungen in den Gefäßen begünstigen kann, aber nicht muss.

Verschiedene Populationen an Mäusen, die eine übermäßig hohe neuronale Expression des APP vorwiesen, hatten eine erhöhte Neigung für die Ausbildung einer CAA (85). Es stellt sich die Frage, ob und in welchem Ausmaß Amyloid-Proteine, die sich bei einer CAA ablagern, aus dem systemischen Blutkreislauf, dem zentralen Nervensystem (ZNS) oder direkt aus den Gefäßwänden selbst stammen. Hierzu werden drei Hypothesen diskutiert:

Die Plasma-Hypothese beruht auf der Vorstellung, dass Beta-Amyloid mehr oder weniger im gesamten Körper exprimiert werden und schließlich durch die Passage der Blut-Hirn-Schranke in das ZNS eintreten kann. Eine Population an Mäusen mit überdurchschnittlich hohen A $\beta$ -Plasmawerten entwickelte jedoch keine CAA. Somit ist davon auszugehen, dass die pathologischen Ablagerungen nicht aus dem systemischen Blutkreislauf stammen

(100). Die Spezifität des Beta-Amyloids ist ein weiterer Faktor, der für die Unwahrscheinlichkeit der Plasma-Hypothese spricht (101).

Für eine vaskuläre Herkunft, die von einer Synthese des A $\beta$  direkt aus den glatten Muskelzellen der Gefäßwände ausgeht, würden einige Untersuchungen sprechen, bei denen es gelungen ist, eine A $\beta$ -Produktion aus humanen glatten Muskelzellen aus Gehirnen von PatientInnen mit Morbus Alzheimer in vitro nachzuweisen (102). Was allerdings gegen diese vaskuläre Hypothese spricht, ist die Tatsache, dass A $\beta$ -Ablagerungen auch in Kapillaren, die keine glatte Muskelzellschicht besitzen, vorkommen. Dazu sind oftmals kleinere Arterien und Arteriolen mit einer dünnen Muskulatur verhältnismäßig stärker betroffen als größere Gefäße mit deutlich dickerer Muskelzellschicht.

Daraus resultiert die Annahme, dass Beta-Amyloid und APP neuronalen Ursprungs sein müssten. Man spricht hierbei auch von der Drainage-Hypothese, auf die in folgendem Abschnitt näher eingegangen wird.

Beta-Amyloide erfüllen in ihrer physiologischen Funktion antimikrobielle Aufgaben und werden im gesunden Organismus kontinuierlich erzeugt und abgebaut, ohne zu kumulieren. Bei pathologischen Ablagerungen im Gehirn entfalten sie eine neurotoxische Wirkung. Untersuchungen haben gezeigt, dass A $\beta$ -Ablagerungen vorwiegend aus einem unzureichenden und fehlerhaften Abbau desselbigen resultieren. Es kann jedoch auch ein erhöhter Umsatz an A $\beta$  für eine Akkumulation mitverantwortlich sein (103). Das gesunde Gehirn besitzt verschiedene Mechanismen, um die Konzentration von Beta-Amyloid auf einem physiologischen Level zu halten, bei dem eine Gefäßschädigung ausbleibt (104,105). Einer dieser protektiven Faktoren ist der Abfluss von A $\beta$  mit der interstitiellen Flüssigkeit (Drainage-Hypothese) entlang der Virchow-Robin-Räume (perivascular spaces). Dieser perivaskuläre Transport verläuft in umgekehrter Richtung zum Blutfluss (106) und wird vermutlich durch die Pulsation der Gefäßwände angetrieben (107). Der Fluss setzt sich in die zervikalen Lymphknoten und in das venöse System fort, wodurch es unter physiologischen Umständen zu einem Abbau des A $\beta$  kommen sollte (108). Im Tiermodell mit einer Population von Mäusen, die A $\beta$  ausschließlich neuronal exprimierten, hatte sich dieses zur Gänze innerhalb der Gefäßwände abgelagert. Aufgrund der räumlichen Trennung zwischen Synthese- und Ablagerungslokalisation nimmt man an, dass Beta-Amyloid mit der interstitiellen Flüssigkeit entlang der Virchow-Robin-Räume transportiert werden muss, bevor es in den Gefäßwänden aggregiert und kumuliert (86).

Ein weiterer parallel ablaufender Prozess, um Beta-Amyloid abzutransportieren, ist der Weg über die Blut-Hirn-Schranke (109). Dieser Vorgang wird hauptsächlich über das LRP-1-Protein (low-density-lipoprotein receptor-related protein 1) vermittelt (109,110), wobei LRP-1 zusätzlich mit dem APOE, APP und anderen Proteinen interagiert (111). Ein Polymorphismus im LRP-1-Gen wird mit der Entstehung einer CAA assoziiert (112). Weiters findet sowohl bei älteren Mäusen sowie in Gehirnen von PatientInnen mit Morbus Alzheimer eine Downregulation desselbigen statt (109).

Beta-Amyloid wird zu einem großen Anteil von Enzymen im Gehirn proteolytisch gespalten: Daran beteiligen sich Metalloproteasen, die sich sowohl in Neuronen als auch in zerebralen Gefäßen befinden: Das Neprilysin (Membran-Metallo-Endopeptidase) und das Insulysin (insulin-degrading-enzyme) begünstigen beide im Falle eines Mangels oder Defekts in Kombination mit dem APOE- $\epsilon$ 4-Allel die Entstehung einer CAA (113,114). Neprilysin ist vorwiegend in den neuronalen Synapsen und Axonen lokalisiert und ermöglicht den Abbau von A $\beta$  durch dessen Spaltung. Ist dieser Vorgang fehlerhaft oder ineffizient, kommt es zu einer Kumulation des A $\beta$  (115). Diese Erkenntnis hat man gewonnen, indem Ratten eine intrazerebrale Gabe eines Neprilysin-Inhibitors verabreicht worden war und danach pathologische Ablagerungen von endogenem Beta-Amyloid beobachtet wurden (116). Ebenso entstanden bei Mäusen, die einen verminderten Neprilysinwert aufwiesen, typisch für Alzheimer lokalisierte A $\beta$ -Ablagerungen (115). Dazu wird – wie bereits im Kapitel „Genetik der CMB“ erwähnt – angenommen, dass humangenetische Polymorphismen des Neprilysin-Gens mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CAA einhergehen (117).

Ein weiteres Enzym, das Beta-Amyloid spaltet und dadurch abbaut, ist das Endothelin-konvertierende-Enzym (ECE-1, endothelin-converting-enzyme). Es handelt sich erneut um eine Metalloprotease und wird der Neprilysin-Familie zugerechnet. Fügt man ECE-1-exprimierenden Zellen in vitro einen spezifischen Inhibitor hinzu, erhöht sich die Konzentration an Beta-Amyloid extrazellulär, was scheinbar eine Folge der Inhibition des intrazellulären A $\beta$ -Abbaus ist. Im Tiermodell bestätigt sich der Einfluss des ECE-1 auf den A $\beta$ -Metabolismus (118).

Studien haben gezeigt, dass Beta-Amyloid zu einer Abnahme bestimmter Tight-Junction Proteine führt (Claudin 1, Claudin 5), was zur Ausbildung der beschriebenen Schäden an den Gefäßwänden beiträgt oder diese zumindest begünstigt. Es wird angenommen, dass das A $\beta$  hierbei Undichtheiten der Blut-Hirn-Schranke verursacht (119).

Im Tiermodell sind vaskuläre A $\beta$ -Ablagerungen (A $\beta$ -CAA) alleinig ausreichend, um CMB hervorzurufen. Ähnlich wie beim Menschen werden arterielle Gefäße schwerer mit A $\beta$  angereichert als Venen und Kapillaren (120). Die Beta-Amyloide lagern sich anfangs an der Außenseite der glatten Muskelzellen der Media und Adventitia der Gefäßwände ab, wo sie schlussendlich die glatte Muskelzellschicht verdrängen (121). Es kommt zu einer Schädigung der „Lamina elastica interna“ und „Lamina elastica externa“, woraus sich eine Funktionsminderung der betroffenen Gefäße ergibt (92). Daraus resultiert eine pathologische Verdickung der betroffenen Gefäßwände, die im menschlichen Gehirn post-mortem bestätigt werden konnte (122).

Stark ausgeprägte Formen der CAA schädigen die histologische Gefäßarchitektur in schwerwiegender Art und Weise, wobei es zu einer Gefäßsprossung innerhalb der eigentlichen Blutgefäße kommen kann. Dies begünstigt die Entstehung von Mikroaneurysmen, hyaliner Degeneration, fibrinoider Nekrose und Veränderungen der Intima in den betroffenen Abschnitten. Ebenso wurden sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen post-mortem Undichtheiten in den Gefäßen mit konsekutivem Austritt von Blutprodukten beobachtet (80,123).

Im umgekehrten Sinne wurde im Tiermodell ebenso festgestellt, dass bereits stattgefundenen Schlaganfälle - vermutlich durch deren Beeinflussung mikrobiologischer Entsorgungsvorgänge - die Entstehung einer CAA begünstigen (124).

A $\beta$ -beladene Gefäße führen zu einem Verlust an Neuronen, indem sich Amyloidfibrillen von den Gefäßwänden in das Neuropil ausbreiten. Ursächlich für den Neuronenverlust könnten toxische Eigenschaften des Beta-Amyloids oder eine neuronale Unterversorgung an Nährstoffen, welche davor aus dem besagten Gefäß geliefert worden sind, sein. Dazu wird eine A $\beta$ -Präsenz im Neuropil mit der Aktivierung von Mikroglia assoziiert (120).

Bei der Klärung der Frage, ob freies/lösliches Beta-Amyloid bereits vor dessen Ablagerung in der Gefäßwand zu vaskulären Funktionsstörungen führen oder beitragen kann, gibt es noch keinen Konsensus. Einige Studien zeigten, dass ein erhöhtes Vorkommen von freiem/löslichem Beta-Amyloid ohne begleitende vaskuläre Ablagerungen bereits zu funktionellen Störungen der zerebrovaskulären Autoregulation, der neurovaskulären Kopplung und der Vasodilatation führen kann (125,126). Eine andere Publikation beschreibt jedoch keine Veränderungen der Gefäßfunktion bei erhöhtem freiem/löslichem A $\beta$  ohne CAA (127), wobei solche wiederum in einer späteren Untersuchung mit demselben Maus-Genotyp gefunden wurden (128).

Ein weiterer Forschungsansatz ist die Verwendung von in-vitro Modellen, mit denen man den Einfluss von Beta-Amyloid auf bestimmte Zellen und Gewebepräparate untersucht. Dabei spezialisiert man sich auf (humane) zerebrale glatte Muskelzellen, Endothelzellen und Perizyten. Letztere sind ein Bestandteil der Kapillaren (85). Ebenso wurden Kulturen ganzer Gefäße, vorwiegend humane zerebrale Arterien und Mikrogefäße, beobachtet, die direkt post-mortem entnommen worden sind. Hierbei konnte man dem Beta-Amyloid die Auslösung proinflammatorischer Kaskaden sowie vasoaktive Eigenschaften (Vasokonstriktion) nachweisen (129).

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse aus dem Tierversuch und der Humanpathologie zusammen.

Tabelle 9: Übereinstimmungen aus der CAA-Forschung zwischen Erkenntnissen aus dem Tiermodell und der Humanpathologie

Merkmal	Mensch (post-mortem)	Tiermodell (Maus)	Anmerkungen
Ausprägung des A $\beta$ -CAA-Befalls: Arterien > Venen > Kapillaren	✓ (130)	✓ (120)	Ausnahme: Tg-SwDI-Mauspopulation (kapilläres A $\beta$ überwiegt)
A $\beta$ -CAA-Befallsmuster: zuerst leptomeningeale, dann kortikale, dann weitere (Hippokampus, Thalamus) Gefäße	✓ (130,131)	✓ (86)	Detaillierte Ausprägung abhängig vom genauen Typ
A $\beta$ -Primärbefall an der Außenseite der glatten Muskulatur der Gefäßwände bzw. an dessen Basallamina	✓ (106,122)	✓ (121,132)	Danach Integration des A $\beta$ in die glatte Muskulatur gefolgt von deren Verdrängung
Verlust von glatten Muskelzellen (SMC)	✓ (133)	✓ (87,92)	Tiermodelle: APP/Ld, APP23
Gefäßwandverdickung	✓ (122)	✓ (134)	
Gefäßwandschwäche, (Mikro)Aneurysmen	✓ (122,135)	✓ (87,92)	Tiermodelle: APP/Ld, APP23 Mensch: bei schweren Formen der CAA mit

			ICH
Beschädigung (Ausdünnung, Zerreißung) der Lamina elastica interna/externa	✓ (136)	✓ (92)	Tiermodell: APP/Ld
Störungen der Blut-Hirn- Schranke	✓ (130)	✓ (137)	
Zerebrale (Mikro)Blutungen	✓ (123)	✓ (133,138)	Tiermodell: APP23
Fibrinoide Nekrosen	✓ (122,135)	× (87)	Tiermodell: APP23
Hyaline Degeneration	✓ (135)	*	
Ischämische Infarkte	✓ (123,138)	✓ (139)	Post-mortem Studie über superfizielle Siderose (nicht CAA)
Senile Plaques (SP), Neurofibrilläre Tangles (NFT)	✓ (135)	✓ (140)	
Neuronenverlust	✓ (141)	✓ (120)	Tiermodell: APP23
Neuroinflammation, Vaskulitis bzw. (chronisch) entzündliche Infiltrate	✓ (135,142)	✓ (86,138)	Tiermodell: APP23
Downregulation von LRP-1	✓ (109)	✓ (109)	Bei älteren Mäusen und bei Alzheimer- PatientInnen beobachtet
Neprilysin beeinflusst A $\beta$ - Kumulation	✓ (117)	✓ (115,116)	Mangel, Defekt oder Polymorphismus führt zur A $\beta$ -Ablagerung
ECE-1	*	✓ (118,143)	Tiermodell: Hamster
Claudin 1, Claudin 5	✓ (144)	✓ (119)	Isolierte Gehirnzellen von Ratten

CAA: zerebrale Amyloid-Angiopathie; A $\beta$ : Beta-Amyloid; SMC: smooth muscle cells (glatte Muskelzellen); ICH: intrazerebrale Blutung; LRP-1: low density lipoprotein receptor-related protein 1; ECE-1: endothelin-converting-enzyme-1

✓:	Merkmal	vorhanden
✗:	Merkmal nicht vorhanden	
*	keine Daten vorhanden	

### 3.3 Genetik der zerebralen Amyloid-Angiopathie

Hereditäre Formen der CAA sind seltener als die sporadische CAA und gehen vorwiegend mit einer überhöhten oder fehlerhaften Synthese von A $\beta$  aufgrund von Mutationen in den dazugehörigen Genen einher (145). Klinisch zeigen sie ein früherer Krankheitsbeginn sowie ein allgemein schwerer Verlauf im Vergleich zur sporadischen CAA. Auf molekularer Ebene handelt es sich um Missense- beziehungsweise Punktmutationen an jenen Stellen des APP-Gens, die für das Beta-Amyloid codieren. Erwähnenswert hierzu sind die Typen „Dutch“, „Italian“, „Iowa“, „Arctic“ und „Flemish“, deren Charakteristika in Tabelle 10 zusammengefasst werden (75,146-150).

Tabelle 10: Erbliche Formen der CAA und deren Charakteristika in vitro und in der Klinik (134)

Hereditärer CAA-Typ	Tendenz zur Fibrillen-Bildung in vitro	Präsenz von Senilen Plaques	Lobäre ICH
Dutch	erhöht	keine	rezidivierend
Italian	erhöht	keine	rezidivierend
Flemish	keine	viele	rezidivierend
Iowa	erhöht	wenige	unsicher
Arctic	erhöht	viele	keine

CAA: zerebrale Amyloid-Angiopathie; ICH: intrazerebrale Blutung

Weitere Mutationen am APP-Gen, die zu einer erhöhten Syntheserate von Beta-Amyloid führen, finden sich bei den Formen „Indiana-type“, „London-typ“ und „Schwedish-double-mutation-type“. Im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollgruppen bilden Betroffene hier jedoch keine verstärkte CAA aus. Klinisch zeigen sich diese Typen in Form von präseniler Alzheimerdemenz (early-onset AD) (151,152). Eine Mutation, die mit einer Verdoppelung

des APP einhergeht, findet man beim „French-type“, der klinisch zu präseniler Alzheimerdemenz und schwerer CAA führt (153).

Menschen mit Trisomie-21-Erkrankung (Down-Syndrom) entwickeln nahezu immer eine schwere CAA. Das erklärt man sich dadurch, dass das APP-Gen auf Chromosom 21 lokalisiert ist. Personen mit Down-Syndrom erkranken deshalb verhältnismäßig häufig schon in jungem Alter an Alzheimer-Demenz und CAA (154).

Bestimmte Transmembranproteine, Präsenilin-1 und Präsenilin-2, sind Teile der Gamma-Sekretase, die für eine ordnungsgemäße Spaltung des APP verantwortlich ist. Mutationen in diesen Proteinen verursachen eine Kumulation von pathologischem Beta-Amyloid, was zu einer schweren CAA führt (155,156).

Der APOE-ε4-Genotyp begünstigt die Entstehung einer CAA (133) und die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (157,158). Der APOE-ε2-Genotyp beeinflusst die vaskuläre Architektur und führt zu Gefäßpathologien mit konsekutiver Blutungsgefahr (159), jedoch gilt es ebenso als protektiver Faktor gegenüber der Entwicklung einer Alzheimerdemenz (160,161). Eine im Jahre 2015 veröffentlichte Studie (162) mit 105 PatientInnen mit pathologisch bestätigter CAA (52 Autopsien, 22 Biopsien, 31 Hämatomausräumungen) hat sich mit dem Zusammenhang zwischen APOE-Genotyp und Phänotyp beschäftigt. Die TeilnehmerInnen, die alle an CAA erkrankt waren, wurden dabei in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe mit bereits stattgefundenen lobären ICH und eine Gruppe ohne. Der APOE-Genotyp war bei 53 PatientInnen (50%) bekannt. Die Studie kam zu folgenden Schlüssen: PatientInnen mit CAA und ICH waren tendenziell eher Träger des APOE-ε2-Allels, wenn auch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). PatientInnen mit CAA ohne ICH trugen hingegen signifikant häufiger das APOE-ε4-Allel ( $p = 0,035$ ). Eine disseminierte CSS kam signifikant häufiger bei CAA-PatientInnen mit ICH vor ( $p < 0,0001$ ). Als logische Folge ergibt sich eine Assoziation zwischen disseminierter CSS und dem APOE-ε2-Allel (OR 5,83; 95%CI 1,49-22,82;  $p = 0,011$ ), welche sich klinisch in Form der hämorrhagischen Expression der Erkrankung zeigt. Dies könnte mit pathologischen Gefäßveränderungen, die mit dem ε2-Allel assoziiert werden, erklärt werden (159). Zwischen den beiden Gruppen konnte die Studie allerdings keinen Unterschied in Bezug auf Vaskulopathien erkennen. APOE-ε4 kam vermehrt bei der nicht-hämorrhagische CAA vor. Die Belastung durch neurofibrilläre Tangles (NFT) war in dieser Gruppe ohne ICH signifikant höher ( $p > 0,0001$ ). Bei der Interpretation der Daten muss jedoch bedacht werden, dass diese PatientInnen naturgemäß vermehrt an kognitiver Beeinträchtigung litten (nicht-

hämorrhagische CAA), die pathophysiologisch wiederum größtenteils durch NFT ausgelöst werden.

Tabelle 11: Unterschiedliche Charakteristika und Risikofaktoren bei CAA-PatientInnen mit und ohne ICH

	Kohorte mit CAA	CAA mit ICH	CAA ohne ICH	p-Wert
Anzahl	105	54	51	
Alter	72,7 (71,1-74,2)	71,6 (69,4-73,7)	73,9 (71,5-76,2)	0,148
Geschlecht (♀)	55 (52,4%)	33 (63,1%)	22 (43,1%)	0,065
APOE ε2	22 (41,5%)	19 (48,7%)	3 (21,4%)	0,075
APOE ε4	33 (62,3%)	21 (53,9%)	12 (85,7%)	0,035
Präsenz von CSS	38 (39,2%)	28 (51,9%)	10 (19,6%)	0,001
Fokale CSS*	17 (16,2)	10 (18,5%)	7 (13,7%)	0,505
Disseminierte CSS**	21 (20%)	18 (33,3%)	3 (5,9%)	<0,0001
Vaskulopathie***	28 (26,7%)	16 (29,6%)	12 (24%)	0,336
Präsenz von NFT	55 (52,4%)	15 (41,7%)	40 (87%)	<0,0001

CAA: zerebrale Amyloid-Angiopathie; ICH: intrazerebrale Blutung; CSS: kortikale superfizielle Siderose; NFT: neurofibrilläre Tangles (Alzheimer-Tangles)

\*  $\leq 3$  Sulci betroffen

\*\*  $\geq 4$  Sulci betroffen

\*\*\* Gefäßsprossung innerhalb der Gefäße und Gefäßwandnekrosen

### 3.4 Pathophysiologie der kortikalen superfiziellen Siderose

Die kortikale superfizielle Siderose (CSS) ist ein Korrelat der CAA in der zerebralen Bildgebung (163) und entsteht aus dem typischen Verteilungsmuster von CMB, vorwiegend bestehend aus dem erythrozytären Abbauprodukt Hämosiderin (164). Weiterführende Informationen über die radiologischen Charakteristika der CSS und deren zugrundeliegenden Histopathologie sind im Kapitel „Imaging“ zu finden. Im folgenden Abschnitt werden mögliche Entstehungsmechanismus der CSS beschrieben:

### **3.4.1 Rezidivierende akute subarachnoideale Blutungen**

Bei diesem Erklärungsmodell werden die durch die CAA brüchig und spröde gewordenen leptomeningealen oder oberflächlich kortikal gelegenen Gefäße als Ursache der CSS herangezogen. Die sich wiederholenden subarachnoidealen Blutungen führen zu einer Absiedelung von Hämosiderin unterhalb der Pia mater (165,166).

### **3.4.2 Ausweitung oder Einblutung einer lobären Blutung in den Subarachnoidealraum**

Lobärblutungen können eine CSS verursachen (166). Diese mögliche Pathogenese mit Ruptur eines Lobärhämatoms und konsekutiver Einblutung in den Subarachnoideal- oder Ventrikelraum konnte sowohl in der Computertomographie als auch in der post-mortem Obduktion bestätigt werden (167,168). Eine prospektive Studie aus dem Jahre 2013 (168) hat sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt, indem sie 234 PatientInnen mit ICH in einem Zeitraum von knapp 6 Jahren (2006-2012) bezüglich des Neuauftretens von Blut im Subarachnoidealraum beobachtete. Dazu wurden rezidivierende Untersuchungen anhand eines strukturierten Protokolls mit bestimmten Sequenzen durchgeführt (B1000: diffusionsgewichtet; DWI: diffusion-weighted images; ADC: apparent diffusion coefficient maps; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; T2 turbo spin echo; T2-GRE: gradient recalled echo; T1). Als Ergebnis konnten bei 93 PatientInnen (39,7%) subarachnoideale Blutungen (SAHE) festgestellt werden. Die Übereinstimmung der Beurteiler (interrater reliability) war dabei ausgezeichnet ( $\kappa=0,99$ ). SAHE wurden mit einer lobären Lokalisation der ICH im Gegensatz zu PatientInnen ohne SAHE assoziiert (65% vs. 19%;  $p=0,001$ ). Dazu wurden ICH mit SAHE mit einer allgemein schlechteren Prognose und höheren Mortalität assoziiert.

### 3.4.3 Hämorrhagische Transformation kortikaler ischämischer Mikroinfarkte

Kleine kortikale ischämische Infarkte bei älteren Menschen mit diversen zerebrovaskulären und neurodegenerativen Vorerkrankungen können durch hämorrhagische Transformation als CSS imponieren. Dieser mögliche Pathomechanismus wurde in einer post-mortem Studie (2013) (139) mit einem hochauflösenden MRT bestätigt: Anhand von 120 post-mortem Gehirnen von PatientInnen mit zerebrovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen wurden die Prävalenz, Pathogenese und Ätiologie der CSS untersucht. Dabei hat man drei Sequenzen in einem hochauflösenden 7-Tesla-MRT verwendet (Positionssequenz zur dreidimensionalen Ermittlung der Hirnschnitte im MRT; T2; T2-GRE). In 45 Gehirnen (37,5%) fand man eine fokale ( $\leq 3$  Sulci befallen) oder disseminierte ( $\geq 4$  Sulci befallen) CSS. Die wichtigste Erkenntnis aus dieser Studie war, dass kortikale (Mikro)-Infarkte eine häufigere Ursache für die CSS darstellen als bisher angenommen. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einer ausgeprägten Mikroangiopathie sowohl Mikroinfarkte als auch eine CSS unabhängig voneinander in Erscheinung treten (169). Tabelle 12 fasst die Studienergebnisse zusammen.

Tabelle 12: Fokale und disseminierte kortikale superfizielle Siderose mit deren klinischen Korrelaten

	Regionen (Gehirne) mit dSS	Regionen (Gehirne) mit fSS	Anmerkung
Gesamt	25 (17)	58 (32)	4 Gehirne mit fSS und dSS
In Zusammenhang mit Blutung*	14	19	p-Wert: 0,64
In Zusammenhang mit Ischämie	11	39	p-Wert <0,001

dSS: disseminierte superfizielle Siderose; fSS: fokale superfizielle Siderose;

\* v.a. lobäre Hämatoeme bei dSS und Mikroblutungen bei fSS

## 4 Aktuelle Diagnosemöglichkeiten in der zerebralen Bildgebung

### 4.1 Prävalenz von intrazerebralen Mikroblutungen

Laut einer Meta-Analyse (2007) (6) von über 50 Studien in einer Zeitspanne von 15 Jahren (1988-2003) mit insgesamt über 9000 TeilnehmerInnen, von denen knapp die Hälfte eine zerebrovaskuläre Erkrankung hatten, weisen etwa 5% der Erwachsenen CMB auf.

Es wurde bereits über den Anstieg der Prävalenz zerebraler Mikroblutungen von 5% auf bis zu 36% mit steigendem Lebensalter berichtet und in Tabelle 1 dargestellt.

Untersucht man Populationen mit einer mit CMB assoziierten Pathologie, ergeben sich je nach spezifischer Erkrankung große Unterschiede in deren Prävalenz (5,6). Ein Review (2007) (5), bei dem zu dieser Fragestellung 41 Studien mit insgesamt 4432 TeilnehmerInnen mit zerebrovaskulären Vorerkrankungen untersucht wurden, beschreibt diese Zusammenhänge. Die Studien waren jedoch von unterschiedlicher Qualität und in manchen Fällen schwer miteinander vergleichbar (unterschiedliche MRT-Magnetstärke, -Sequenz, -und Schnittdicke; uneinheitliche Definition von CMB). Zwei Studien berichteten über die Prävalenz von CMB bei den unterschiedlichen Subtypen des ischämischen Insults (170,171). Bei der Analyse jener Studien, die zwischen erstmaligem und wiederholtem Auftreten des entsprechenden Krankheitssymptoms unterschieden hatten, zeigte sich sowohl beim ischämischen als auch beim hämorrhagischen Insult eine höhere Prävalenz von CMB bei PatientInnen mit rezidivierenden Episoden. Ein weiteres Review (2011) (6) über fünf Studien untersuchte die Prävalenz von CMB bei PatientInnen mit MCI (mild cognitive impairment) und Alzheimerdemenz (AD). Die Ergebnisse dieser beiden Arbeiten werden in den Tabellen 13-15 präsentiert.

Tabelle 13: Prävalenz von intrazerebralen Mikroblutungen bei spezifischen Vorerkrankungen

Assoziierte Erkrankung	Prävalenz von CMB	95% CI	Fallzahl	Anmerkung
Ohne zerebrovaskulärer Vorerkrankung	5,0%	3,9-6,2	1411	Gesunde Erwachsene
Hämorrhagischer Insult (intrazerebrale Blutung)	60,4%	57,2-63,6	894	Bei Asiaten häufiger (67,5%) als bei Nicht-

				Asiaten (47,1%)*
Ischämischer Insult	33,5%	30,7-36,4	1075	Bei Asiaten beinahe doppelt so häufig (41,5%) wie bei Nicht-Asiaten (21,5%)*
Morbus Alzheimer	23%	17%-31%	450	
Milde Demenz mit leichten kognitiven Defiziten	14%	9%-20%	450	auch bekannt unter MCI (mild cognitive impairment)

CMB: zerebrale Mikroblutung(en); 95% CI: 95%-Konfidenzintervall; ICH: intrazerebrale Blutung

\* eventuell aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie bei den an den Studien teilnehmenden Asiaten (79% vs. 61% bei Nicht-Asiaten)

Tabelle 14: Prävalenz von CMB bei unterschiedlichen Subtypen des ischämischen Insults

Subtyp des ischämischen Insults	Prävalenz von CMB	95% CI
Lakunär	53,5%	44,9 – 61,9
Atherothrombotisch	36,0%	26,7 – 46,6
Kardioembolisch	19,4%	29,5 – 60,4
CADASIL	37,5%	26,0 – 50,6

CMB: zerebrale Mikroblutung(en); CADASIL: zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie

Tabelle 15: Prävalenz von CMB bei unterschiedlicher Manifestation und Klinik

Typ und Episoden des Insults	Prävalenz von CMB	95% CI
Ischämisch, erstmalig	22,9%	18,0 – 28,8
Ischämisch, rezidivierend	43,6%	34,0 – 53,7
Hämorrhagisch, erstmalig	51,8%	47,3 – 56,0
Hämorrhagisch, rezidivierend	82,5	70,6 – 90,2

CMB: zerebrale Mikroblutung(en); CI: Konfidenzintervall

## **4.2 Diagnostik von zerebralen Mikroblutungen**

Die derzeit bedeutendste und am meisten genutzte Definition für CMB lautet wie folgt: Kleine, rund bis ovale, homogene, hypointense Läsionen, die in paramagnetisch-sensitiven MRT-Sequenzen wie T2-gewichtete GRE oder SWI sichtbar sind (20,172). Mikroblutungen haben einem Durchmesser von unter 10mm, wobei in der Literatur hierfür Maximalgrößen von zwischen 2mm und 10mm beschrieben werden (20). Man vermutet, dass die eigentlichen CMB kleiner sind, eventuell sogar <1mm im Durchmesser, jedoch aufgrund des „Blooming-Effekts“ in der MRT, der in diesem Kapitel zur Sprache kommt, größer erscheinen (173).

## **4.3 Verfahren in der zerebralen Bildgebung**

### **4.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)**

In der Magnetresonanztomographie (MRT) werden T2-gewichtete Sequenzen zur Darstellung von CMB und der CSS verwendet: Diese erscheinen als Signalverlust in der GRE (gradient recalled echo), einer Eisen-sensitiven T2-Signalsequenz, sowie in der SWI (susceptibility-weighted-imaging), einer für Blutungen und Kalziumablagerungen spezialisierten T2-Sequenz. (1,2).

In der nativen T2-Sequenz werden bestenfalls Hinweise auf eine CSS erkannt. In der T1-gewichteten MRT kann die CSS im Normalfall nicht dargestellt werden (163).

#### **4.3.1.1 T2-gradient recalled echo (T2-GRE)**

GRE-Sequenzen haben eine höhere Sensitivität und Empfindlichkeit gegenüber CMB als die konventionelle MRT, da sie den paramagnetischen Effekt von Blutprodukten, vorwiegend Hämosiderin und desoxygeniertem Hämoglobin, verstärken. Hierbei besteht die Gefahr, dass die Größe der Läsionen in der Bildgebung überinterpretiert wird. Man nennt dieses Phänomen, bei dem Läsionen größer als die eigentlichen Hämosiderindepots

im Hirngewebe erscheinen, den „Blooming-Effekt“. Bei höheren Feldstärken des MRT-Magneten verstärkt er sich zunehmend (174).

#### **4.3.1.2 Susceptibility-weighted imaging (SWI)**

Die SWI-Technik bedient sich einer 3D-Bildgebung mit dünnen Schnittdichten und hoher Auflösung. Es wird dabei eine GRE-Sequenz mit langer Echozeit verwendet. Dies ermöglicht eine bessere Unterscheidung von benachbarten Geweben, indem es eine höhere lokale Empfindlichkeit bietet. Paramagnetische Substanzen werden vermehrt dargestellt (175). Ebenso können unterschiedliche Einstellungen gewählt werden, um die Sichtbarkeit beispielsweise von Blutprodukten oder Venen zu verbessern.

#### **4.3.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, das metabolische Prozesse im Körper visualisiert. Mit dieser Technik ist es vor wenigen Jahren erstmals gelungen, Beta-Amyloid im Gehirn von Alzheimer-PatientInnen in vivo nachzuweisen (176).

Als Tracer wird die sogenannte „Pittsburgh Compound B (PiB)“ verwendet. Dabei handelt es sich um N-Methyl-(11C)2-(4-Methylaminophenyl)-6-Hydroxybenzothiazole. PiB kann auch in Abwesenheit von Parenchymplaques Beta-Amyloid in den zerebralen Gefäßwänden nachweisen (177).

Bei PatientInnen mit CAA hat sich in jenen Hirnarealen, in denen die Präsenz von CMB bekannt war, vermehrt PiB angereichert (178). Weiters wurden anhand der PiB-Anreicherung besonders gefährdete Lokalisationen detektiert, die in einer follow-up Studie bestätigt werden konnten (179). Es zeigte sich ebenso eine Korrelation zwischen PiB-Anreicherung und lobären, nicht aber tiefer gelegenen Mikroblutungen (180).

Bisher ist es nicht gelungen, Liganden zu entwickeln, die eine unterschiedliche Affinität zu Beta-Amyloid in den Gefäßwänden und Beta-Amyloid-Plaques im Parenchym aufweisen. Studien aus den vergangenen Jahren befassen sich vermehrt mit dieser Thematik (181,182).

### **4.3.3 Computertomographie (CT)**

Die CT-Untersuchung spielt in der Diagnostik von CMB keine bedeutende Rolle.

## **4.4 Die zerebrale Bildgebung in der Praxis**

Mit steigender Feldstärke und höherer magnetischer Flussdichte (Angaben in Tesla) verbessert sich das diagnostische Outcome. Ein MRT mit 3 oder 7 Tesla hat eine höhere Detektionsrate an CMB als ein 1,5T-MRT (183,184). Dies wurde in mehreren Studien eruiert, wobei in einem Fall eine um 30% erhöhte Detektionsrate bei einem 3T-MRT im Vergleich zu einem 1,5T-MRT beschrieben wurde. Die Unterschiede liegen hauptsächlich an einem erhöhten Signal-Rausch-Verhältnis und der damit verbundenen erhöhten Empfindlichkeit (185). Weitere wichtige Faktoren für den erfolgreichen Nachweis von CMB sind Pulssequenz und räumliche Auflösung des MRT. Auch die für die Interpretation der Bilder angewandten Methoden sowie die Erfahrung des beurteilenden Arztes haben einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse (20).

Neben den eigentlichen Mikroblutungen und der kortikalen superfiziellen Siderose konzentriert man sich bei der Interpretation der Bilder auf indirekte Zeichen, die mit einer cSVD in Assoziation gebracht werden: Diese sind eine Hirnatrophie ohne dazugehöriger makroskopischer Läsion (186), ausgeprägte Formen von WMH (187) und erweiterte VRS (188).

## **4.5 Die kortikale superfizielle Siderose (CSS)**

Als Erscheinungsbild der CAA in der zerebralen Bildgebung zeigt die CSS ein typisches Verteilungsmuster von CMB, die sich supratentoriell in den Sulci der Hemisphären des Telencephalons abgelagert haben. Das Cerebellum, der Truncus cerebri und die Medulla spinalis sind bei der CSS ausgespart (164).

### **4.5.1 Ätiologie der kortikalen superfiziellen Siderose**

Die CSS kann verschiedene Ursachen haben. Sie imponiert vor allem bei älteren Menschen in Form von kortikalen subarachnoidealen Blutungen als Hauptmerkmal der CAA

(15,189). Bei jüngeren Patienten ist deren häufigste Ursache das Syndrom der reversiblen zerebralen Vasokonstriktion (RCVS), auch als Call-Fleming-Syndrom bekannt (189).

Das reversible zerebrale Vasokonstriktions-Syndrom (RCVS) ist eine seltene Gefäßerkrankung und imponiert mit kortikalen subarachnoidealen Blutungen, die sich in der zerebralen Bildgebung als CSS präsentieren. Klinisch äußert es sich vor allem mit schweren Kopfschmerzattacken („thunderclap headache“, „Vernichtungskopfschmerz“). Es können ebenso transiente fokale-neurologische Zeichen auftreten, in schweren Fällen kommt es zu irreversiblen Defiziten aufgrund intrazerebraler Blutungen (190). Die Diagnosestellung erfolgt klinisch-radiologisch und setzt eine Reversibilität der Vasokonstriktionen in der Angiographie innerhalb von 12 Wochen nach Symptombeginn voraus (191).

Weitere seltenere Ursachen der CSS sind Ruptur eines Aneurysmas, primäre ZNS-Angiitis, infektiöse Endokarditis, Hyperperfusionssyndrom nach Revaskularisierungstherapie der Karotis, durale arteriovenöse Fisteln und die kortikale Venenthrombose (192-197).

## **4.6 Verschiedene Techniken der zerebralen Bildgebung im Vergleich**

Es stellt sich die Frage, ob die SWI gegenüber der T2-gewichteten GRE einen diagnostischen Mehrwert bietet. Dieser Vergleich wurde für drei unterschiedliche Populationen durchgeführt: Eine Patientengruppe litt an Beeinträchtigungen des Gedächtnisses (198), eine andere an Demenz (199) und eine weitere an CAA (200). In allen drei Studien war die SWI der T2-GRE in der Diagnostik von CMB signifikant überlegen. Teilweise wurde eine erhöhte Detektionsrate von 50-70% angegeben (200).

Eine aktuelle Studie (2013) (201) zu dieser Thematik bestätigt diese Erkenntnisse. CMB bei Patienten mit CAA wurden in der SWI-Sequenz häufiger erkannt als in der GRE-MRT. Das Bildmaterial wurde von drei voneinander unabhängigen Begutachtern interpretiert. Beurteiler 1 hatte am meisten Erfahrung in der Detektion von CMB, gefolgt von Beurteiler 2. Bei Beurteiler 3, der am wenigsten erfahren war, war die Anzahl der zusätzlich detektierten CMB in der SWI-Sequenz am höchsten. Dies zeigt, dass die SWI vor allem bei weniger erfahrenen Ärzten eine signifikante Verbesserung in der Diagnostik von CMB mit sich bringt. Die Ergebnisse der Studie sind in den Tabellen 16 und 17 zusammengefasst.

Tabelle 16: SWI bietet in der Detektion von CMB eine höhere Sensitivität und Spezifität als die GRE-Sequenz

Kohorte	Pat. (n)	CMB in GRE (Anzahl Pat.)	ICC bei GRE + 95% CI	CMB in SWI (Anzahl Pat.)	ICC bei SWI + 95% CI
mit CAA	9	1146	$\kappa$ : 0,52 CI: 0,26 – 0,82 (moderat)	1432	$\kappa$ : 0,88 CI: 0,75 – 0,96 (gut)
ohne CAA	22	9 (6/22)	$\kappa$ : 0,31 – 0,7 (moderat – gut)	19 (5/22)	$\kappa$ : 0,57 – 0,74 (moderat – gut)

CAA: zerebrale Amyloid-Angiopathie; CMB: zerebrale Mikroblutung(en); Pat.: PatientInnen; GRE: gradient-recalled echo; SWI: susceptibility-weighted imaging; ICC: Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient; CI: Konfidenzintervall

Tabelle 17: Detektionsrate von CMB bei SWI gegenüber GRE-Sequenz bei unterschiedlichen Beurteilern

Beurteiler	Steigerung der Detektionsrate an CMB bei SWI (gegenüber GRE) in %	p-Wert	Signifikanz (Sign.-Niveau: 5%)
Beurteiler 1	13% (IQR: -6% - 49%)	0,25	×
Beurteiler 2	30% (IQR: 0% - 65%)	0,04	✓
Beurteiler 3	184% (IQR: 73% - 343%)	0,008	✓

CMB: zerebrale Mikroblutung(en); SWI: susceptibility-weighted imaging; GRE: gradient-recalled echo; IQR: Interquartilsabstand (Differenz zwischen 3. und 1. Quartil, in dem immer 50% der Werte liegen)

## 4.7 The Boston Diagnostic Criteria

Die Boston-Kriterien dienen der Diagnostik einer zerebralen Amyloid-Angiopathie und werden in Tabelle 18 dargestellt. Die klassischen Kriterien weisen eine Sensitivität von knapp 90% auf. Die neue Version, die sich vor allem durch die Einführung der CSS als

Diagnosekriterium unterscheidet, zeigt eine Sensitivität von knapp 95%. Die Spezifität ist bei beiden Versionen mit etwa 81% unverändert geblieben (165).

Tabelle 18: Die „Boston Diagnosekriterien“ der zerebralen Amyloid-Angiopathie (165)

	Klassische (alte) Skala	Modifizierte (neue) Skala
Sichere CAA	Post-mortem histopathologische Untersuchung notwendig	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Schwere CAA mit Vaskulopathie</li> <li>➔ Lobäre/kortikale/subkortikale Blutungen</li> <li>➔ Keine anderen Läsionen diagnostiziert</li> </ul>	unverändert
Wahrscheinliche CAA mit histopathologischem Gewebe	Klinische und histopathologische Kriterien werden berücksichtigt	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Spezifische Zeichen einer CAA</li> <li>➔ Lobäre/kortikale/subkortikale Blutungen</li> <li>➔ Keine anderen Läsionen diagnostiziert</li> </ul>	unverändert
Wahrscheinliche CAA	Klinische und neuroradiologische (MRT, CT) Kriterien	
	Multiple Blutungen in streng lobärer/(sub)kortikaler Lokalisation Zerebelläre Blutungen dürfen vorkommen	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Alter <math>\geq</math> 55 Jahre</li> <li>➔ Keine andere Ursache für Blutungen</li> </ul>	Oder: <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Einzelne lobäre/(sub)kortikale Blutung und fokale* oder disseminierte** superfizielle Siderose</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Alter <math>\geq</math> 55 Jahre</li> <li>➔ Keine andere Ursache für Blutung oder superfizielle Siderose</li> </ul>
Mögliche CAA	Klinische und neuroradiologische (MRT, CT) Kriterien	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Einzelne lobäre/(sub)kortikale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Einzelne</li> </ul>

	Blutung → Alter $\geq$ 55 Jahre → Keine andere Ursache für Blutung	lobäre/(sub)kortikale Blutung, oder → Fokale* oder disseminierte** superfizielle Siderose → Alter $\geq$ 55 Jahre → Keine andere Ursache für Blutung oder superfizielle Siderose
--	--	---

CAA: zerebrale Amyloid-Angiopathie; MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie

\* Definition der fokalen superfiziellen Siderose: 3 oder weniger Sulci befallen

\*\* Definition der disseminierten superfiziellen Siderose: mindestens 4 Sulci befallen

#### 4.8 Differenzialdiagnosen in der zerebralen Bildgebung

Verschiedene Erkrankungen können CMB oder einer CSS ähneln. Es handelt sich um Pathologien mit dem Vorkommen von Blutabbauprodukten oder desoxygeniertem Blut, beispielsweise kortikale Venen, Gefäßthrombosen oder ischämische Läsionen mit hämorrhagischer Transformation, und um Pathologien, die keine Blutprodukte aufweisen, beispielsweise Mineralisationen wie Kalzium- und Eisenablagerungen. Tabelle 19 fasst die wichtigsten und häufigsten Differenzialdiagnosen in der MRT mit deren Unterscheidungsmerkmalen zur CSS zusammen.

Tabelle 19: Häufigste Differenzialdiagnosen und der sich zur CSS unterscheidenden Charakteristika

Zerebrale Venen (202)	Sie verlaufen nicht einheitlich bzw. beständig parallel zu den konvexen Sulci des Kortex und enden in einem ableitenden Gefäß. Typisch ist eine schlauchförmige Erscheinung. Hier eignet sich vor allem die SWI.
Kortikale Venenthrombose (165,203)	Es findet sich oft ein ausgeprägter „blooming effect“ in der SWI. Typisch ist eine Signalanhebung im Verlauf der

	kortikalen Venen, bevorzugt im Sulcus centralis. Kontrastmittelgabe kann Abhilfe verschaffen.
Hämorrhagische Umwandlung kortikaler Infarkte (139)	Meist mit erheblicherem Parenchymschaden in tiefergelegenen Kortexabschnitten assoziiert. Im chronischen Stadium mit eingeschränkter Diffusion in der FLAIR und im T2-gewichteten MRT.
Hypoxisch-ischämische kortikale Infarkte (204)	Typisch erscheinende kortikale flächige Nekrosen mit Hyperintensitäten in T1- und Hypointensitäten in T2- sowie SWI-Sequenzen.
Oberflächliche multiple Mikroblutungen gruppierte zerebrale	Irreguläres Auftreten. Im Vergleich erscheint die CSS feiner, glatter und eher kurvenförmig.
Frühere chronische lobäre intrazerebrale Blutung(en) bzw. Einblutung einer alten ICH in den Subarachnoidealraum (168)	Dies kann zu einer CSS führen, wobei die Hämosiderindepots in den Sulci typischerweise an benachbarten Parenchymschäden angrenzen. Bevorzugte Sequenzen hierfür sind T2-Gewichtung und FLAIR.
Mineralisation(en) (174,205)	Vor allem Kalziumablagerungen, aber auch Eisen und Mangan. Diese sind im Nativ-CT gut erkennbar und erscheinen eher lobär-kortikal. Kalzium- und Eisenablagerungen imponieren häufig bilateral, vorzugsweise in den Basalganglien. Verkalkungen befinden sich typischerweise im Plexus choroideus und in der Epiphyse (Zirbeldrüse). Auch das SWI-MRT ermöglicht eine klare Unterscheidung zwischen Mineralisationen und Hämosiderinablagerungen.
Ruptur eines Aneurysmas (206)	Meist mit größerer Blutung assoziiert, typischerweise mit Ausbreitung bzw. Mitbeteiligung der Fissura longitudinalis cerebri und der basalen Zisternen.
Traumatische Mikroblutungen (207)	Traumaanamnese! Ein Kopftrauma/SHT kann aufgrund von Verletzungen von Axonen eine sekundäre Ursache für CMB darstellen. Weitere pathologische Befunde in der Bildgebung, die typischerweise mit einem Trauma

	korrelieren, bestätigen eine solche Hypothese bei unklarer Anamnese.
Kavernöse Malformation (173)	Häufig aus mittleren oder großen Gefäßen stammend, in der Regel von extravasalen Blutprodukten aus unterschiedlichen Stadien des Blutabbauvorgangs umgeben. Typischerweise zeigt sich stehendes Blut mit einem charakteristischen Hämosiderinrand. Es eignen sich T1- und T2-Sequenzen in der MRT.
Sonstige	Hämorrhagische Metastasen, Luftembolie, iatrogene Ursachen, etc.

SWI: susceptibility-weighted imaging; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; CSS: kortikale superfizielle Siderose; MRT: Magnetresonanztomographie; ICH: intrazerebrale Blutung; SHT: Schädel-Hirn-Trauma; CMB: zerebrale Mikroblutung

#### 4.9 Limitationen und Probleme in der zerebralen Bildgebung

Damit eine Läsion in der Bildgebung als solche identifiziert werden kann, muss sie eine Mindestgröße aufweisen, abhängig von der jeweiligen Auflösung des Gerätes. In histopathologischen Untersuchungen fanden sich kleine Läsionen einiger mit Hämosiderin beladenen Makrophagen, die die für eine Detektion in der Bildgebung erforderliche Mindestgröße nicht aufgewiesen haben (3).

Die Größe der Läsionen in paramagnetisch-sensitiven MRT-Sequenzen wird oftmals in Bezug auf deren Durchmesser überschätzt („Blooming-Effekt“). Eine aktuelle Studie (2010) (208) beschreibt, dass die durchschnittliche Größe einer Läsion in der SWI-Sequenz im Vergleich zur Obduktion post-mortem um das 1,6-fache ( $1,57 \pm 0,75$ ) größer angegeben wird. In dieser Studie wurden 8 Alzheimer-PatientInnen (4 Männer, 4 Frauen), wovon 6 eine fortgeschrittene CAA aufwiesen, mit einem durchschnittlichen Alter von 80 Jahren zuerst mit einem 3 Tesla-MRT und anschließend histopathologisch untersucht.

## **5 Der gegenwärtige Forschungsstand betreffend zerebrale Mikroblutungen als Risikofaktor für kognitiven Abbau und Demenz und deren therapeutischen Möglichkeiten**

### **5.1 Zusammenhang zwischen zerebralen Mikroblutungen und Demenz**

Die Prävalenz von CMB liegt je nach Vorerkrankung zwischen 5% in der gesunden Allgemeinbevölkerung bis hin zu 23% bei Alzheimerdemenz.

CMB bei AD unterliegen typischerweise einer lobären Verteilung und finden sich bevorzugt im Okzipitallappen (209-211). Auch die CAA befällt bevorzugt den Okzipitallappen, was sich insbesondere bei schweren Formen zeigt (131,212).

Nicht nur in der Pathogenese der vaskulären Demenz, sondern ebenso bei der Alzheimer-Erkrankung spielen vaskuläre Faktoren eine entscheidende Rolle. Schäden an den Gefäßwänden führen zu einer verminderten und gestörten Funktionalität (213), die wiederum das Gleichgewicht zwischen dem Energiebedarf und der Blutversorgung des Gehirns stören (213). Dies führt zu einer kompensatorisch erhöhten Synthese von A $\beta$  und einem gestörten Abfluss desselbigen (214).

Auffallend ist die Assoziation zwischen atypischen Formen der AD und einer besonders großen Anzahl an CMB, weshalb die atypische Demenz als Risikofaktor für die Entwicklung zahlreicher CMB gewertet wird. Hierbei fällt ein vermehrter Befall des Frontallappens auf (215).

### **5.2 Charakteristika der mit Demenz assoziierten Mikroblutungen**

Eine Querschnittsstudie (2014) (216) hat Prävalenz, Lokalisation und Klinik von CMB in einer Kohorte mit neurodegenerativer Demenz untersucht. Diese bestand aus 148 PatientInnen mit einem mittleren Alter von knapp 82 Jahren, wovon 117 (79%) weiblich waren. Die Gesamtprävalenz von CMB, die mithilfe eines 3-Tesla MRT-Gerätes (3D-GRE, 2D-axial; FLAIR) eruiert wurde, lag bei 44,6%. Die Gruppe mit hoher CMB-Belastung ( $\geq 4$  CMB) litt vermehrt an cSVD und wies eine höhere Anzahl vaskulärer

Risikofaktoren auf. Dazu wurden CMB mit Alzheimer-Diagnose und antikoagulativer Therapie in Zusammenhang gebracht. Weiters untersuchte die Studie die Bedeutung der Lokalisation von CMB. Die häufigste Kombination von bevorzugten Lokalisationen unter den PatientInnen war lobäre CMB mit CMB in den Basalganglien (13,5%). Tabelle 20 fasst die relevanten Studienergebnisse zusammen.

Tabelle 20: Einfluss von Ausprägung und Lokalisation von CMB bei PatientInnen mit neurodegenerativer Demenz

Prävalenz von CMB in der Gesamtkohorte		Lokalisation der CMB in der Gesamtkohorte	
CMB =0	82 (55,4%)	Lobär	46 (31,1%)
CMB ≥1	66 (44,6%)	PDWM	12 (8,1%)
CMB ≥4	22 (14,9%)	BG	36 (24,3%)
		CB	15 (10,1%)
Assoziation* zwischen Anzahl an CMB und Klinik		BS	10 (6,8%)
Ischämie in BG	r=0,39	>1 Lokalisation	34 (23,0%)
Diagnose von AD und cSVD	r=0,33	Lobär + BG	20 (13,5%)
Kortikale Infarkte	r=0,20	nur BG	0 (0,0%)
Therapie mit AK**	r=0,20	nur CB	0 (0,0%)
		Lokalisation der lobären CMB	
		Frontallappen	25 (16,9%)
		Okzipitallappen	22 (14,9%)***

CMB: zerebrale Mikroblutung; PDWM: periventrikuläre und tiefe weiße Substanz; BG: Basalganglien; CB: Zerebellum; BS: Hirnstamm; AD: Alzheimer-Demenz; CVD: zerebrovaskuläre Erkrankung; AK: Antikoagulantien

\* Analyse mit Angabe des Spearmans Rangkorrelationskoeffizient

\*\* Antikoagulantien inkludieren in diesem Fall Thrombozytenaggregationshemmer und orale AK

\*\*\* Dichtester Befall aller Lappen; (der Okzipitallappen ist verhältnismäßig klein)

CMB wurden vermehrt mit klinisch schweren Formen der AD assoziiert und sind hinweisend auf einen aggressiven Verlauf der Erkrankung. Folglich korreliert eine erhöhte Ausprägung von CMB mit einer Zunahme der Mortalität bei dementen Populationen (217).

### **5.3 Klinik der kognitiven Beeinträchtigung und der Demenz**

Multiple CMB verursachen bei Alzheimer-PatientInnen Störungen der Funktion und Organisation zerebraler Netzwerke des Gehirns. Eine Studie aus dem Jahr 2014 (218) hat bei insgesamt 67 PatientInnen mit MCI (n=29; 43%) oder AD im Frühstadium (n=38; 57%) den Zusammenhang zwischen CMB und strukturellen Funktionsstörungen der zerebralen Netzwerke untersucht. Die PatientInnen mit einem mittleren Alter von knapp 88 Jahren unterliefen einer kognitiven Testung sowie einer MRT-Untersuchung (3-Tesla MRT; T2-gewichtete Sequenz, T1-3D, FLAIR). Für die Visualisierung der neuronalen Netzwerke und deren Funktion wurde die DWI-Technik (diffusion weighted imaging) angewandt. In der Messung mit DWI gab es keine Auffälligkeiten zwischen der Gruppe mit  $\geq 1$  CMB (n=26; 39%) und jener ohne CMB (n=41; 61%). In der Gruppe mit  $\geq 3$  CMB (n=11; 16%) zeigte sich jedoch, verglichen mit jener ohne CMB, vermehrt WMH, verlängerte Wegstrecken der Wassermoleküle und eine verminderte globale Leistungsfähigkeit in signifikantem Ausmaß ( $p < 0,05$ ). Diese Erkenntnisse waren unabhängig von bildgebenden Korrelaten der cSVD und einer eventuell vorhandenen Hirnatrophie. Bei der Kognition konnte weder in der Gruppe mit  $\geq 1$  CMB noch in jener mit  $\geq 3$  CMB ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu PatientInnen ohne CMB erkannt werden ( $p > 0,05$ ). Diese Ergebnisse erwecken den Anschein eines negativen Einflusses von CMB auf die Funktionalität zerebraler Netzwerke, wobei deren Auswirkung auf die Kognition offenbar geringgradig ausfällt.

Frühere Studien, die die Rolle von CMB auf die Kognition bei Alzheimer-PatientInnen untersucht haben, bestätigen diesen mangelnden bis geringfügigen Zusammenhang: Mehrere Publikationen fanden keine Assoziation zwischen Präsenz von CMB und einem geringeren Score in der MMSE-Testung bei PatientInnen mit AD (209,219-221). Eine der Studien fand eine solche Assoziation in einer Kohorte mit  $> 8$  CMB (222). Eine asiatische Studie (2014) (223) beschreibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Präsenz von CMB und Abnahme der Kognition. Diese Assoziation bestehe unabhängig anderer Anzeichen der cSVD. Bei 282 chinesischen PatientInnen wurden CMB in einer 3-Tesla

MRT mit SWI-Sequenz detektiert und anhand der BOMBS-Skala (brain observer microbleed scale) eingestuft. In der klinischen Testung fielen Defizite in der Aufmerksamkeit, bei ausführenden Tätigkeiten und in der Visuokonstruktion auf.

Die Hypothese, dass die Präsenz und Ausprägung von CMB die Wahrscheinlichkeit einer Progression einer MCI zur AD vorhersagen könnten, wurde nicht bestätigt. Eine derartige Assoziation konnte bisher nur für die Ausbildung einer non-Alzheimer Demenz gefunden werden (224).

## **5.4 Antidementive Therapie**

### **5.4.1 Einleitung**

Die Pharmakotherapie der Demenz, deren häufigste Ursache die Alzheimer-Erkrankung ist, stellt bis heute eine Herausforderung dar. Die Therapiemöglichkeiten sind limitiert und deren Wirkung ist trotz der großen Anzahl an Verordnungen wenig zufriedenstellend. Bis dato ist es nicht möglich, die chronisch voranschreitende Neurodegeneration aufzuhalten. Antidementiva können sich positiv auf die Symptomatik einer Demenz auswirken, jedoch gibt es (noch) kein Medikament, das in den Erkrankungsverlauf eingreift und diesen positiv beeinflusst, ohne dabei schwerwiegende Nebenwirkungen zu verursachen (225).

Derzeit zugelassene medikamentöse Therapien gegen Demenz kommen erst nach Ausbruch der Erkrankung zur Anwendung, obwohl üblicherweise eine jahre- oder jahrzehntelange präsymptomatische Neurodegeneration klinischen Symptomen vorangeht (226,227).

### **5.4.2 Aktuelle therapeutische Möglichkeiten**

Die zwei bedeutendsten Mechanismen in der Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz (AD) sind die Inhibierung des Abbaus von Acetylcholin und die Blockierung von glutamatergen NDMA-Rezeptoren. Dies steigert die cholinerge Aktivität an den Synapsen und vermindert eine Hyperaktivität des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat vorwiegend in Regionen des Kortex und Hippokampus (228).

### Inhibition der Acetylcholinesterase

Publikationen über den Effekt von Acetylcholinesterase-Inhibitoren beschreiben eine signifikante, jedoch nur leichte und vorübergehende Wirkung. Aktuell sind drei solcher Wirkstoffe für die Therapie der milden bis moderaten AD zugelassen: Donepezil, Galantamin und Rivastigmin. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) hemmen, das für den Abbau des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) zuständig ist, wodurch es zu verzögerten und verringerten Konzentrationen desselbigen in den synaptischen Spalten kommt.

Die häufigsten Nebenwirkungen von AChE-Hemmern sind gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit, Durchfall und Gewichtsverlust. Weitere unerwünschte Beschwerden, beispielsweise Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Agitiertheit und Synkopen, kommen seltener vor. Eine langsame Dosiseinstellung über einen Zeitraum von etwa drei Monaten erhöht die Verträglichkeit (229).

Rivastigmin ist das einzige dieser Medikamente, das transdermal verabreicht werden kann. Die perkutane Applikation hat den Vorteil einer Abnahme gastrointestinaler Nebenwirkungen. Eine transdermale Applikation bietet sich ebenso bei fehlender PatientInnencompliance als sinnvolle Alternative an (230).

### Antagonismus am NMDA-Rezeptor

Ein weiteres Antidementivum ist der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) -Rezeptor-Antagonist Memantin, der schädlichen Effekten des Neurotransmitters Glutamat entgegenwirkt und dadurch die synaptische Kommunikation verbessert (231). Memantin ist für die Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassen, wird jedoch häufig als off-label-Medikament für milde AD und MCI verschrieben (232,233).

### Wirksamkeit von Antidementiva

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2013 (234) hat den Effekt von AChE-Inhibitoren und Memantin bei verschiedenen Dosierungen und unterschiedlich langer Anwendungszeit in Bezug auf kognitive, funktionelle und verhaltenspsychologische Effekte untersucht. Es wurden 34 Arbeiten über AChE-Inhibitoren und 6 über Memantin, allesamt randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien, für die Analyse herangezogen. PatientInnen mit milder, moderater und schwerer AD wurden eingeschlossen und in Subgruppen analysiert. Für alle AChE-Inhibitoren (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) zeigte sich ein unabhängig vom Schweregrad der AD signifikanter Therapieeffekt in allen drei Domänen.

Bei Memantin wurde ein besseres Outcome bezüglich funktioneller Beeinträchtigung bei PatientInnen mit starker Krankheitsausprägung festgestellt. Die bedeutendste Limitation dieser Meta-Analyse war die teils hohe und signifikante Heterogenität zwischen einigen der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 21: Effektstärken bei Therapie mit Antidementiva bezüglich Kognition, funktionellen Fertigkeiten und psychiatrisch-psychologischen Symptomen

Medikament	Effektstärke*	95% CI	Signifikanz
Domäne 1: Abnahme der Kognition (gemessen anhand der MMSE)			
Donepezil	-0,38	-0,43 – -0,33	<0,00001
Rivastigmin	-0,30	-0,35 – -0,25	<0,00001
Galantamin	-0,46	-0,52 – -0,41	<0,00001
Memantin	-0,21	-0,30 – -0,12	<0,0001
Domäne 2: Abnahme von funktionellen Fertigkeiten (gemessen anhand der MMSE)			
Donepezil	-0,27	-0,34 – -0,20	<0,00001
Rivastigmin	-0,17	-0,22 – -0,12	<0,00001
Galantamin	-0,27	-0,34 – -0,20	<0,00001
Memantin	-0,10	-0,17 – -0,02	0,009
Domäne 3: Psychiatrische Symptome/Verhaltensänderung (gemessen anhand der BPSD)			
Donepezil	-0,17	-0,30 – -0,03	0,01
Rivastigmin	-0,04	-0,13 – 0,06	0,45
Galantamin	-0,14	-0,23 – -0,06	0,0004
Memantin	-0,21	-0,29 – -0,13	<0,0001

CI: Konfidenzintervall; MMSE: mini-mental state examination; BPSD: behavioural and psychological symptoms of dementia

\* Gesamtwert aus allen analysierten Studien

Die Kombination aus einem AChE-Inhibitor und Memantin erscheint aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsweisen sinnvoll. Eine Studie (2012) (235) mit 295 PatientInnen mit moderater bis schwerer AD konnte jedoch keinen signifikanten Vorteil einer Kombinationstherapie von Donepezil und Memantin gegenüber einer Monotherapie mit Donepezil nachweisen.

Gingko biloba und dessen Extrakte stellen eine phytopharmakologische Alternative in der Behandlung von Erkrankungen mit kognitiver Beeinträchtigung und Morbus Alzheimer dar. Unter einer Vielzahl von aktiven Inhaltsstoffen werden vor allem Terpene und Flavanoide für die antidementive Wirkung verantwortlich gemacht (236). Studien über Gingko biloba in Zusammenhang mit Demenz sind zum Teil widersprüchlich. Eine Meta-Analyse (2014) (237) berichtet über einen antidementiven Therapieeffekt bei annehmbarer Verträglichkeit.

Bestimmte Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel können dem Fortschreiten einer Alzheimer-Demenz vorbeugen. Eine Meta-Studie aus dem Jahre 2012 (238) weist auf protektive Effekte von Vitamin E, Vitamin C und  $\beta$ -Karoten hin. In einer weiteren Publikation (2013) (239) wird eine hochdosierte Vitamin-B-Einnahme (Folsäure + Vit.B6 + Vit.12) mit einer Reduzierung der Hirnatrophie der grauen Substanz in jenen Regionen, die typischerweise bei Alzheimer-Demenz belastet sind, assoziiert.

### **5.4.3 Zukünftige Behandlungsstrategien**

In den vergangenen Jahren wurden Immuntherapeutika entwickelt, die in die Pathogenese der AD eingreifen und dadurch den Abfluss von Beta-Amyloid aus dem Hirnparenchym in die Blutbahn begünstigen beziehungsweise dessen Ablagerung und Aggregation im ZNS reduzieren. Derzeit werden die passiven Immuntherapeutika Bapineuzumab, Solanezumab, Gantenerumab, Crenezumab und Ponezumab klinisch getestet. Hierbei erhofft man sich einen Abbau des A $\beta$  durch Bindung der monoklonalen Antikörper an verschiedenen Stellen des Amyloid-Peptides und folglich eine Besserung der Kognition (226).

Das Prinzip einer aktiven Immunisierung gegenüber Beta-Amyloid lässt in der Forschung derzeit große Hoffnung aufkommen: Eine Wirksamkeit scheint gegeben zu sein, jedoch musste eine Studie aufgrund einer zu geringen Antikörperbildung (19,7% der PatientInnen) und schwerwiegender Nebenwirkungen abgebrochen werden (240). Eine zweite Generation von aktiven Immuntherapeutika gegenüber A $\beta$  wird derzeit getestet (241).

Die Inhibierung der  $\gamma$ -Sekretase, die für die enzymatische Synthese von neurofibrillären Tangles (NFT), welche ein typisches morphologisches Korrelat der AD sind, verantwortlich ist, stellt einen weiteren Forschungszweig dar. Nachdem eine Studie über

Semagacestat (242) aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen gestoppt werden musste, steht nun Avagacestat (243) im Zentrum der Forschung.

Weitere Ansätze beschäftigen sich mit der Wirkung bestimmter nichtsteroidaler Antirheumatika, Antidiabetika, Retinoide, Statine, Nikotinrezeptor-Antagonisten, Polyphenole, Phosphodiesterasehemmer, Phospholipase-A2-Inhibitoren, Chelatbildner, Kalziumkanalblocker und Hormontherapien (225).

Die Tabelle bietet eine Übersicht der Antidementiva und inkludiert sowohl die, die bereits klinische Anwendung finden, als auch jene, die derzeit in Erforschung sind.

Tabelle 22: Übersicht der Arzneimittel gegen Alzheimer-Demenz und deren spezifischen Charakteristika

	Mechanismus	Indikation	Applikation	Bisheriger Effekt
Donepezil Aricept®	Inhibition der Acetylcholin-Esterase	milde bis moderate AD	oral (Tablette, Schmelz-Tablette)	signifikant, mäßig
Galantamin Reminyl®	Inhibition der Acetylcholin-Esterase	milde bis moderate AD	oral (Hartkapsel, Lösung)	signifikant, mäßig
Rivastigmin Exelon®	Inhibition der Acetylcholin-Esterase	milde bis moderate AD	oral, transdermal (Hartkapsel, Lösung, Pflaster)	signifikant, mäßig
Memantin Axura®, Ebixa®	NMDA-Rezeptor Antagonist	moderate bis schwere AD	oral (Tabletten, Tropfen)	signifikant, mäßig
Bapineuzumab (244)	monoklonaler AK gegen A $\beta$	milde bis schwere AD	intravenös	kein überzeugender Effekt/Vorteil trotz starker NW
Solanezumab (245)	monoklonaler AK gegen A $\beta$	milde bis moderate AD	intravenös	keine signifikante

				Besserung der AD
Gantenerumab (246)	monoklonaler AK gegen A $\beta$	milde AD	subkutan	kein signifikanter Effekt
Crenezumab (247)	monoklonaler AK gegen A $\beta$	milde bis moderate AD	intravenös, subkutan	kein signifikanter Effekt
Ponezumab (248)	monoklonaler AK gegen A $\beta$	milde bis moderate AD	intravenös	kein signifikanter Effekt
Aktive Immuntherapeutika (AN1792, CAD106, ACC-001, AD02, etc.)	aktive Immunisierung gegenüber A $\beta$	milde bis moderate AD	subkutan, intramuskulär	A $\beta$ -Reduktion im Hirnparenchym; Besserung der Kognition
Semagacestat (242)	$\gamma$ -Inhibitor	milde bis moderate AD	oral	Effekt fraglich, schwerwiegende NW
Avagacestat (243)	$\gamma$ -Inhibitor	prodromale AD	oral	Ergebnisse umstritten und widersprüchig

AD: Alzheimer Demenz; AK: Antikörper; A $\beta$ : Beta-Amyloid; NW: Nebenwirkung(en); NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

## **6 Der gegenwärtige Forschungsstand betreffend zerebralen Mikroblutungen als Risikofaktor für Makroblutungen und deren therapeutischen Herausforderungen**

### **6.1 Therapien mit Beeinflussung der Blutgerinnung**

Spontanblutungen und Blutungen nach Bagateltraumata sind eine gefährliche Komplikation bei Therapien mit Antikoagulantien (249). Daher sollte deren Indikation erst nach individueller Berücksichtigung der damit verbundenen Vor- und Nachteile mit Bewertung der spezifischen Risiken einzelner PatientInnen erfolgen. CMB sind ein wichtiger Prognosefaktor in Bezug auf das Risiko intrazerebraler Blutungen unter gerinnungshemmender Pharmakotherapie und sind vor allem bei jenen Personen ein häufiges Phänomen, bei denen Antikoagulantien vermehrt indiziert sind: Menschen höheren Alters mit erlittenem ischämischen oder hämorrhagischen Insult oder TIA (250). Sämtliche Pharmaka, die in die Blutgerinnung eingreifen, werden in diesem Kapitel als „Antikoagulantien“ (AK) zusammengefasst. Dieser Begriff inkludiert Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), orale Antikoagulantien beziehungsweise Vitamin-K-Antagonisten (OAK, VKA, Cumarin-Derivate) und die neuen/direkten Antikoagulantien (NOAK).

#### **6.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)**

Diese Arzneimittel hemmen die Verklumpung (Aggregation) der Thrombozyten über verschiedene Wirkmechanismen. Aspirin beispielsweise hemmt die Cyclooxygenase (COX) und infolgedessen das Eicosanoid Thromboxan (251). In der Klinik sind Thrombozytenaggregationshemmer unter anderem als Acetylsalicylsäure (Aspirin®), Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor (Brilique®) bekannt.

#### TAH und ICH

Daten, die ein erhöhtes Risiko für ICH bei PatientInnen unter antithrombotischer Therapie suggerieren, stehen einigen Studien, die keine signifikante Risikoerhöhung feststellen konnten, gegenüber (252,253). Meta-Analysen belegen eine schwache, jedoch signifikante

Steigerung der Inzidenz an ICH bei PatientInnen unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern verglichen zu jenen ohne Pharmakotherapie (254,255).

Nicht nur die Inzidenz, sondern ebenso die Ausprägung und Folgen von ICH werden durch die Einnahme von TAH negativ beeinflusst. Eine reduzierte Aktivität der Thrombozyten resultiert in einer schnelleren und gravierenderen Expansion einer ICH (256). Ebenso wurde bei PatientInnen mit ICH unter antithrombotischer Therapie eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu jenen ohne Medikation beobachtet (257).

### TAH und CMB

Um zu klären, ob und in welchem Ausmaß die Einnahme von TAH das Risiko für die Entstehung von CMB beeinflusst, hat eine kürzlich publizierte Meta-Analyse (2015) (258) die Daten von 11 Studien mit insgesamt 10.429 PatientInnen zusammengefasst und ausgewertet. Die Analyse wurde für drei unterschiedliche Kohorten berechnet und kommt zu dem Schluss, dass eine Therapie mit TAH das Risiko für CMB bei PatientInnen mit vorangegangenem ischämischen oder hämorrhagischen Insult, jedoch nicht in einer gesunden Population, erhöht.

Tabelle 23: Assoziation zwischen Therapie mit TAH und Risiko für CMB bei Populationen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen

	OR	95% CI	Signifikanz
Gruppe 1: Hämorrhagischer Insult (ICH)	1,96	1,22 – 3,16	✓
Gruppe 2: Ischämischer Insult / TIA	1,65	1,06 – 2,59	✓
Gruppe 3: Kein vorangegangener Insult	1,30	0,96 – 1,74	×

ICH: Intrazerebrale Blutung; TIA: transiente ischämische Attacke; OR: odds ratio; CI: Konfidenzintervall

### TAH-Dualtherapie

Eine Dualtherapie – typischerweise Aspirin und Clopidogrel – kann das Risiko einer Monotherapie für intrazerebrale Blutungen beinahe verdoppeln (259).

## 6.1.2 Orale Antikoagulantien (OAK)

Ebenso von hoher klinischer Relevanz, aber bisher in geringerem Ausmaß untersucht, ist dieselbe Fragestellung in Bezug auf orale Antikoagulantien. Bei OAK handelt es sich um Cumarin-Derivate, die als Vitamin-K-Antagonisten ihre Wirkung entfalten.

OAK senken die Inzidenz von ischämischen Insulten bei PatientInnen mit Vorhofflimmern (VHF) um etwa 60% (260). Das allgemeine Risiko einer ICH wird unter OAK-Therapie im Vergleich zur Situation ohne Pharmakotherapie etwa verzehnfacht und je nach Quelle mit 1% (249) – 2,5% (261) angegeben.

Ein Auszug einer aktuellen Publikation aus dem Jahre 2015 (262) hat sich mit Einfluss und Sinnhaftigkeit einer OAK-Therapie bei 566 PatientInnen mit Vorhofflimmerarrhythmie und bereits erlittener ICH auseinandergesetzt und kam zu dem Schluss, dass bei einer solchen Kohorte (VHF+ICH) die Einnahme einer OAK von Vorteil sei. Tabelle 24 fasst die Erkenntnisse aus diese Studie zusammen.

Tabelle 24: Effekte von OAK bei PatientInnen mit VHF und ICH im Vergleich zu einem Verzicht der Medikation

Vorteil der OAK-Einnahme	Ausmaß des Effektes	95% CI	Sign.	Interpretation
Reduzierung von Ischämien	5,5% vs. 14,9%		p=0,08 ×	Einnahme von OAK verringert die Rate an Ischämien*
Reduzierung der Mortalität	HR: 0,26	0,13 - 0,53	p<0,001 ✓	Einnahme von OAK verringert die Mortalität
Vorkommen von ICH	7,3% vs. 5,7%		p=0,53 ×	kein erhöhtes Vorkommen an ICH trotz Einnahme von OAK

OAK: orale Antikoagulation; Sign.: Signifikanz; CI: Konfidenzintervall; HR: hasard ratio; ICH: intrazerebrale Blutung

\* auffallende Assoziation trotz eines Wertes über dem Signifikanzniveau

### Phenprocoumon

Phenprocoumon, in der Klinik als Marcumar® bekannt, ist jenes OAK, das bevorzugt in Europa verordnet wird. Es hemmt die plasmatische Blutgerinnung mit einer Eliminationshalbwertszeit von 160 Stunden (263).

## Warfarin

Warfarin ist bevorzugt in den USA gebräuchlich und hat in Österreich sowie in der Schweiz keine Zulassung. Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 38-50 Stunden kürzer als jene des Phenprocoumon (264).

Die Einnahme von Warfarin ist ein gesicherter Risikofaktor für ICH. Eine aktuelle longitudinale Kohortenstudie (2014) (265) mit 63 PatientInnen ohne vorangegangener ICH beschreibt Warfarin als unabhängigen Risikofaktor für zukünftige ICH ( $p=0,02$ ), wobei angemerkt werden muss, dass hierbei eine CMB-lastige Population untersucht wurde (mediane Anzahl an CMB = 10). Die zerebrale Bildgebung wurde mit einem 1,5-Tesla MRT (T2-GRE und FLAIR) durchgeführt.

Intrakranielle Blutungen, darunter vorwiegend intrazerebrale Blutungen, sind für den Großteil (88%) der durch Einblutung entstandenen Todesfälle durch Warfarin verantwortlich. Die allgemeine Prognose von AK-assoziierten ICH ist schlecht: Verheerende Folgen (Tod oder schwere Behinderung) sind bei intrakranieller Blutung häufiger als bei extrakranieller Blutung. Eine Studie gibt dazu eine Wahrscheinlichkeit von 76% vs. 3% an (266).

### **6.1.3 Neue orale Antikoagulantien (NOAK)**

NOAK werden als „neue orale Antikoagulantien“ und „direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK) bezeichnet und entfalten ihre Wirkung anhand einer direkten Hemmung einzelner Gerinnungsfaktoren. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind:

- Faktor Xa-Hemmer: Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Fondaparinux (Arixtra®), Edoxaban (Lixiana®)
- Faktor IIa-Hemmer: Dabigatran (Pradaxa®), Argotran (Argatra®)

Eine aktuelle Meta-Analyse (2014) (267) beschreibt in einer Kohorte mit VHF eine Abnahme des ICH-Risikos bei NOAK-Therapie um teils 50% im Vergleich zu OAK.

Tabelle 25 zeigt einen Vergleich zwischen einzelnen NOAK (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) und dem OAK Warfarin in Bezug auf Wirksamkeit und verschiedene Risiken bei klinischer Anwendung. Der erste Wert bezieht sich auf das NOAK und der zweite auf Warfarin. Bei allen drei Studien wurden die NOAK-Dosierungen dem Äquivalenzwert der

entsprechenden Menge an Warfarin angepasst. Die Studie, die Dabigatran untersuchte, tat dies mit zwei unterschiedlichen Dosierungen (110mg vs. 150mg).

Tabelle 25: Wirksamkeit und Risiken bestimmter NOAK verglichen mit Warfarin bei PatientInnen mit VHF

Rivaroxaban (268)	Apixaban (269)	Dabigatran* (270)
Insult (ischämisch/hämorrhagisch) bzw. systemische Embolie / Jahr		
2,1% vs. 2,4%	1,27% vs. 1,60%	1,53%/1,11% vs. 1,69%
HR: 0,88	HR: 0,79	RR: 0,91/0,66
95% CI: 0,74-1,03	95% CI: 0,66-0,95	95% CI: 0,74-1,11/0,53-0,82
Nicht-Unterlegenheit (oberer Wert) bzw. Überlegenheit (unterer Wert) des NOAK		
p<0,001	p<0,001	p<0,001**
p=0,12	p=0,01	p<0,001**
Hämorrhagischer Insult bzw. intrakranielle Blutung / Jahr		
0,5% vs. 0,7%	0,24% vs. 0,47%	0,12%/0,10% vs. 0,38%
HR: 0,67	HR: 0,51	RR: 0,31/0,26
95% CI: 0,47-0,93	95% CI: 0,35-0,75	95% CI: 0,17-0,56/0,14-0,49
p=0,02	p<0,001	p<0,001**
Fatale Blutungen / Jahr		
0,2% vs. 0,5%	0,50% vs. 0,71%	0,94%/0,66% vs. 1,00%
HR: 0,50	HR: 0,71	RR: 0,94/0,66
95% CI: 0,31-0,79	95% CI: 0,54-0,94	95% CI: 0,73-1,22/0,50-0,88
p=0,003	p<0,001	p=0,65/0,005
Todesfälle (unabhängig der Todesursache) / Jahr		
4,5% vs. 4,9%	3,52% vs. 3,94%	3,75%/3,64% vs. 4,13%
HR: 0,92;	HR: 0,89;	RR: 0,91/0,88
95% CI: 0,82-1,03	95% CI: 0,80-0,99	95% CI: 0,80-1,03/0,77-1,00
p=0,15	kein p-Wert ermittelt	p=0,13/0,051
14.264 mit VHF***	18.201 mit VHF***(*)	18.113 mit VHF
follow-up nach 1,9 Jahren	follow-up nach 1,8 Jahren	follow-up nach 2,0 Jahren
2011	2011	2009

HR: hazard rate; RR: relatives Risiko, CI: Konfidenzintervall; NOAK: neues/direktes orales Antikoagulans; VHF: Vorhofflimmern

\* Es wurden zwei unterschiedliche Dosierungen verwendet: 110mg/150mg

\*\* gültig für beide Dosierungen (110mg und 150mg)

\*\*\*

non-valvulär

\*\*\*\* und mindestens ein weiterer Risikofaktor für ischämischen Insult

#### 6.1.4 Zusammenhang zwischen CMB und Antikoagulantien

Dieses Kapitel beschreibt den Einfluss von AK auf die Entstehung von CMB in der gesunden Allgemeinbevölkerung, bei Patientinnen mit ischämischem Ereignis (Insult oder TIA) und bei jenen mit intrazerebraler Blutung.

Eine Publikation (2014) (271) aus der Rotterdam Scan Studie zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen OAK-Einnahme und tiefen sowie infratentoriellen CMB (OR 1,57; 95% CI: 1,10-2,25). Die Analyse umfasste 4945 Personen ohne relevante Vorerkrankungen ab einem Alter von 45 Jahren und bediente sich einem 1,5-Tesla MRT mit T2-GRE-Sequenz. Es gab keine Assoziation zwischen der Einnahme von OAK und streng lobären CMB.

Eine retrospektive Studie (272), die im Jahre 2015 publiziert wurde, hat den Einfluss einer OAK-Therapie auf die Prävalenz und Ausprägung von CMB bei PatientInnen mit ischämischem Insult oder TIA bei Vorhofflimmerarrhythmie untersucht. 785 PatientInnen mit einem mittleren Alter von 64 Jahren wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren analysiert, wobei die Daten aus der Bildgebung (3-Tesla MRT mit SWI-Sequenz) von zwei unabhängigen Beurteilern interpretiert wurden. In der Auswertung zeigte sich eine höhere Prävalenz von CMB bei PatientInnen mit vorangegangener OAK-Einnahme im Vergleich zu jenen ohne Medikation (37% vs. 23%; OR für OAK: 1,96; 95% CI: 1,07-3,60; p=0,03). Die CMB fanden sich vorwiegend an lobären Lokalisationen.

Daten über den Zusammenhang zwischen AK und CMB bei PatientInnen mit ICH ergeben ein uneinheitliches Bild. Eine Studie (2010) (273) zeigt ein signifikant erhöhtes Vorkommen von CMB bei PatientInnen mit Warfarin-Einnahme und ICH im Vergleich zu jenen ohne Medikation und mit ICH (OR 2,7; 95% CI: 1,6-4,4; p<0,001). Eine Querschnittstudie (2009) (274) mit PatientInnen unter Warfarin-Einnahme beschreibt eine signifikant höhere Prävalenz an CMB bei jenen mit ICH im Vergleich zu jenen ohne (79% vs. 22%, p<0,001).

Auch Thrombozytenaggregationshemmer können CMB begünstigen oder verursachen. Eine Publikation (2009) (275) aus der Rotterdam Scan Studie berichtet über eine Kohorte von 1062 nicht-dementen Personen über 60 Jahre, die in einer longitudinalen Analyse anhand von MRT-Kontrollen (1,5-Tesla MRT, 3D-T2-GRE-Sequenz) beobachtet wurde. CMB kamen häufiger in der Gruppe mit TAH-Einnahme verglichen mit jener ohne Medikation vor (OR: 1,55; 95% CI: 1,21-2,41).

Die Annahme, dass NOAK – im Gegensatz zu OAK – keine CMB verursachen, konnte im Jahr 2015 bestätigt werden: In dieser Studie (276) wurden 69 VHF-PatientInnen über den Zeitraum von einem Jahr im Verlauf ihrer Behandlung beobachtet. Am Anfang sowie am Ende dieser Periode wurden CMB mit einem 1,5-Tesla MRT (T2, T2-GRE, FLAIR) von mehreren voneinander unabhängigen Begutachtern detektiert und protokolliert. In jener Gruppe, die mit NOAK behandelt wurde (23 Personen; 33%), konnte keine einzige CMB gefunden werden. In der Gruppe, die Warfarin bekam, ergab sich eine signifikante Assoziation zu CMB (HR/Ausfallrate: 10,75; 95% CI: 1,22-94,99; p=0,03). Aufgrund der kleinen Kohorte ist die Aussagekraft dieser Studie limitiert.

### **6.1.5 Risikoeinstufung und Guidelines**

Zur Berechnung und Beurteilung des individuellen Risikos einer Ischämie durch Verzicht auf medikamentöse Antikoagulation beziehungsweise der Gefahr einer Blutung unter AK-Therapie sind sogenannte „Risiko-Scores“ für die Klinik entwickelt worden. Eine davon ist die „HAS-BLED“ (Hypertonie, abnormale Leber- bzw. Nierenfunktion, Schlaganfall (stroke), Blutungsereignisse oder Blutungsprädisposition, labile INR (international normalized ratio), Alter (elderly), Drogen/Alkohol), die das Blutungsrisiko durch AK bei PatientInnen mit VHF über den Zeitraum eines Jahres berechnet (277). Weitere Risiko-Scores zur Berechnung dieser gefürchteten Komplikation sind „CHADS2“, „CHA2DS2VASC“ und „HEMORR2HAGES“. Keine dieser Skalen wurde jedoch ursprünglich für die Berechnung des Risikos einer ICH entwickelt.

Im Jahre 2011 wurde von der „European Heart Rhythm Association“ aus den verschiedenen Risiko-Scores eine Guideline erstellt. Sie soll bei der Beurteilung des Blutungsrisikos bei PatientInnen mit Vorhofflimmern, die eine gerinnungshemmende Therapie erhalten, helfen. Dieses Konsensus-Dokument dient als Hilfe für tägliche Entscheidungsfindungen und beschreibt die „best practice“-Vorgehensweisen anhand einer

Analyse der Patientendaten und einer Evaluation der Risikofaktoren für ICH. Dazu werden spezielle Situationen (PatientInnen mit Schrittmacher oder Defibrillator), Prävention und Therapie von ICH beschrieben (278).

## **6.2 Chirurgische Alternative zur antikoagulativen Therapie**

Der perkutane Verschluss des linken Herzohres scheint einer Therapie mit Warfarin in Bezug auf die Prophylaxe kardiogener Embolien gleichwertig zu sein (279). Diese chirurgische Intervention stellt für gewisse PatientInnen eine sinnvolle Alternative dar, nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass etwa 90% der kardioembolischen Thromben bei Schlaganfällen mit VHF aus dem linken Herzohr stammen (280).

## **6.3 Medikamentöse Thrombolyse**

Die intravenöse Thrombolyse ist eine akute therapeutische Interventionmöglichkeit bei PatientInnen mit ischämischem Insult, deren Erstsymptomatik innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden eingesetzt hat (281). Dabei wird ein rekombinanter Plasminogenaktivator (recombinant tissue plasminogen activator; rtPA) mit dem Ziel, den Thrombus aufzulösen, intravenös verabreicht. Die Wirkstoffe dieser indirekten Fibrinolytika, die in der Klinik zur Anwendung kommen, sind Alteplase (Actilyse®), Reteplase (Rapilysin®) und Tenecteplase (Metalyzin®). Die medikamentöse Thrombolyse hat bei korrekter Indikationsstellung eine mehrfach belegte Wirksamkeit (282).

Die gefährlichste und gefürchtetste Komplikation ist eine symptomatische ICH, die in 2,4 – 10% der behandelten Fälle innerhalb von 24 bis 36 Stunden nach Verabreichung der Thrombolyse auftritt (283). Bei PatientInnen mit gewissen Risikofaktoren wie hohes Alter, hoher Blutdruck, Hyperglykämie, großes Infarktvolume und frühen Veränderungen im CT sind ICH häufiger zu beobachten (284). Darüber hinaus besteht die Annahme, dass CMB/CSS in der zerebralen Bildgebung ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Thrombolyse-assoziierten ICH sind.

Die hierzu aktuellste Studie wurde im März dieses Jahres (2017) (285) publiziert. Es wurden 672 PatientInnen mit einem mittleren Alter von 62 Jahren, worunter 52% männlich waren, in drei unterschiedlichen für Schlaganfälle spezialisierten Zentren betreut. Präsenz

und Ausprägung von CMB wurden anhand von Daten aus der zerebralen Bildgebung prospektiv von mindestens zwei Beurteilern und bei fehlender Übereinstimmung durch eine weitere unabhängige Einschätzung bewertet. Es kamen DWI-, FLAIR- und T2-GRE-Sequenzen in einem 3,0-Tesla (72%) oder 1,5-Tesla (28%) MRT-Gerät zur Anwendung. Die Ergebnisse der Studie zeigen in der multivariablen Analyse eine signifikante Assoziation zwischen schwerem CMB-Befall ( $\geq 11$ ) und einem erhöhten Risiko für ICH nach medikamentöser Thrombolyse im Vergleich zu PatientInnen mit einer CMB-Anzahl von  $< 10$  (OR: 13,4; 95% CI: 3,2-55,9). Trotz des Trends einer erhöhten Mortalität bei PatientInnen mit schwerem CMB-Befall wurde das dazugehörige Signifikanzniveau nicht erreicht. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Geschlecht, Alter und Schweregrad der Symptome bei Aufnahme. Tabelle 26 fasst die Studienergebnisse zusammen.

Tabelle 26: Risiko für ICH bei medikamentöser Thrombolyse in Abhängigkeit von Präsenz und Ausprägung von CMB

	keine CMB (CMB = 0)	Präsenz von CMB ( $\geq 1$ CMB)	Leichter Befall (1-10 CMB)	Schwerer Befall ( $\geq 11$ CMB)	p- Wert
Kohorte (Gesamt)	84,7% (569)	15,3% (103)	13,8% (93)	1,5% (10)	
sICH	3,5%	5,8 %			0,27
			3,2%	30,0%	0,0004
Mortalität*	5,6%	6,8%			0,65
	5,6%			20%	0,06

CMB: zerebrale Mikroblutung; sICH: symptomatische intrazerebrale Blutung

\* im Krankenhaus

Eine im Oktober 2016 publizierte Meta-Analyse (284) fasst die Ergebnisse sämtlicher Studien der vergangenen 20 Jahre zu der Fragestellung, ob vorbestehende CMB bei PatientInnen mit ischämischem Insult, die mit einer medikamentösen Thrombolyse behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für ICH und ein insgesamt ungünstigeres klinisches Outcome haben, zusammen. Dabei wurden 8 Studien mit insgesamt 2601 PatientInnen mit ischämischem Insult, die eine Therapie mit einem rtPA erhalten hatten, analysiert. Für die Detektion von CMB wurde bei 6 der Studien eine T2-GRE-Sequenz und bei den übrigen 2

eine SWI-Sequenz in der MRT verwendet. In der Gesamtanalyse lag das Risiko einer ICH unabhängig deren Ursache bei 5% (95% CI: 4-7%) bei PatientInnen mit CMB und 3% (95% CI: 2-5%) bei jenen ohne. Das Vorkommen von CMB wurde als Risikofaktor für ICH gewertet (OR: 2,18; 95% CI: 1,12-4,22; p: 0,021). Auch bei der Beurteilung der Prognose, womit sich 4 der Studien mit insgesamt 1665 PatientInnen auseinandergesetzt hatten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (mit/ohne CMB): In einem Zeitraum von 3-6 Monaten nach der Behandlung waren 52% (95% CI: 45-59%) in der Kohorte mit CMB und 41% (95% CI: 35-46%) in jener ohne von einem ungünstigen klinisch-funktionellen Outcome betroffen. Hierbei wurde eine OR für die Präsenz von CMB und ungünstigem Outcome von 1,58 errechnet (95% CI: 1,18-2,14; p: 0,002).

Frühere Publikationen, die sich mit derselben Thematik auseinandergesetzt haben, präsentieren teils kontroverse Ergebnisse. Charidimou et al. (2015) fand in einer Meta-Analyse eine signifikante Assoziation zwischen CMB und ICH bei PatientInnen mit ischämischem Insult, die mit einer rtPA behandelt worden sind. PatientInnen mit CMB hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko für ICH als jene ohne. Turc et al. (2015) und Yan et al. (2015) fanden diesbezüglich keine Assoziation, wobei letztere Studie in der Subgruppe mit ausgeprägtem Befall ( $\geq 3$  CMB) einen signifikanten Zusammenhang feststellen konnte. Eine Übersicht der relevanten Details dieser drei Publikationen sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Publikationen mit unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses von CMB auf das Risiko einer medikamentösen Thrombolyse-assoziierten ICH

Publikation	Charidimou et al. (286)	Yan et al. (287)	Turc et al. (288)
Format	Meta-Analyse	Retrospektive Studie	Prospektive Studie
Jahr/Monat*	2015/09	2015/11	2015/09
PatientInnen	2028	333	717
Mittleres Alter	63,2-76,2 Jahre	67 Jahre	74 Jahre
Gesamtprävalenz von CMB	23,3%	39,7%	20,9%
Grenzwert für Analyse	$\geq 1$ CMB	$\geq 3$ CMB	$\geq 1$ CMB

ICH bei Pat. mit CMB nach i.v.-Thrombolyse	8,5% 95% CI: 6,1-11,4%	4,2%	9,1% (gesamt); kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen
ICH bei Pat. ohne CMB nach i.v.-Thrombolyse	3,9% 95% CI: 3-5%	1,0%	
Zeitfenster für ICH	24h	24h	36h
OR für CMB-Präsenz und ICH	2,87 95% CI: 1,76-4,69 p: 0,0001	6,70 95% CI: 2,05-21,89 p: 0,002	1,09 95% CI: 0,60-2,00 p: 0,77
MRT/Sequenz	1,5-3,0 Tesla T2-GRE (8 Studien) SWI (2 Studien)	3,0-Tesla SWI	1,5-Tesla T2-GRE, DWI, FLAIR, MRT-A
Anmerkungen	Meta-Analyse über 10 Studien	Multivariable Analyse; hoher ICC (interobserver: 0,95; intraobserver: 0,91)	Multivariable Analyse (an Alter, Hypertonie und VHF angepasst)

CMB: zerebrale Mikroblutung; ICH: symptomatische intrazerebrale Blutung; i.v.: intravenös; OR: odds ratio (Quotenverhältnis); MRT(-A): Magnetresonanztomographie(-Angiographie); T2-GRE: T2-gewichtete gradient recalled echo; SWI: susceptibility-weighted imaging; DWI: diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtet); FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; ICC: Inter/Intraklassenkoeffizient; VHF: Vorhofflimmern;

\* erste Publikation

Weitere Studien beschäftigten sich neben dem Einfluss von CMB mit der Bedeutung von WMH: Hierbei konnte bei PatientInnen mit ischämischen Insult eine Assoziation zwischen moderaten bis schweren WMH in der CT und ICH nach medikamentöser Thrombolyse gezeigt werden. Dieser Trend ist in mehreren Publikationen beständig und je nach spezifischer Studie und festgesetztem Signifikanzniveau mit oder ohne statistischer Signifikanz (289).

## 7 Diskussion

Die Literaturrecherche hat folgende Hauptschlussfolgerungen ergeben: Die Prävalenz zerebraler Mikroblutungen kann anhand moderner Bildgebungsverfahren ermittelt werden und ist höher als bisher angenommen. Ihre Pathogenese unterliegt einer Erkrankung der kleinen zerebralen Gefäße, die unter anderem mit einer Aktivierung von Entzündungskaskaden, endothelialer Dysfunktion und Dysregulation des zerebralen Blutflusses einhergeht. Gesicherte Risikofaktoren für die Ausbildung von CMB sind steigendes Lebensalter, Hypertonie, bestimmte Allele des APOE-Gens und vorangegangene CMB. Die Rolle von Cholesterin, Diabetes mellitus Typ 2 und des Geschlechts ist derzeit noch unklar. Genetische Prädispositionen inkludieren Polymorphismen sowie Syndrom-assoziierte Mutationen. Die Präsenz von CMB/CAA ist als Risikofaktor für kognitiven Abbau und Alzheimer-Demenz sowie für die Ausbildung von Makroblutungen – insbesondere in Zusammenhang mit medikamentöser Antikoagulation oder Thrombolyse – zu werten. Diese Kernaussagen werden in dem nachfolgenden Kapitel analysiert und diskutiert.

### 7.1 Gegenwärtiger Forschungsstand betreffend Pathophysiologie und Diagnostik von CMB und CAA

Das Vorkommen von CMB wurde sowohl in der gesunden Allgemeinbevölkerung als auch in Kohorten mit spezifischen Erkrankungen in früheren Publikationen häufig unterschätzt, was anhand moderater apparativer Diagnosemöglichkeiten, deren Sensitivität für die Detektion von CMB nicht ausreichen, erklärt werden kann. Moderne Technologien in der zerebralen Bildgebung ermöglichen eine präzisere, sich der biologischen Realität weiter annähernden Beurteilung des menschlichen Gehirns. Dazu erleichtern sie die Unterscheidung zwischen echten CMB und ähnlich imponierenden Differenzialdiagnosen und helfen dabei, Rückschlüsse auf zugrundeliegende Pathomechanismen sowie auf die gegenseitige Beeinflussung zwischen CMB und dem umliegenden Hirnparenchym zu ziehen. Mehrere Faktoren und Parameter beeinflussen deren Detektionsrate: Diese steigt mit Erhöhung der magnetischen Feldstärke (20), Verlängerung der Echozeit, Erhöhung der Empfindlichkeit (184,200), Erhöhung der räumlichen Auflösung und Verringerung der

Schnittdicke (20,200). Für die Detektion von CMB optimierte Sequenzen sind T2-GRE (T2-weighted gradient recalled echo) und SWI (susceptibility-weighted imaging), wobei die SWI-Technik aufgrund ihrer kontrastverstärkenden Fähigkeit überlegen ist (199,201). Unterschiede in den Studien bezüglich der Prävalenz von CMB können nicht (nur) biologischen Ursachen, sondern ebenso uneinheitlichen Methoden, Definitionen und Erfahrungen der Begutachter zugrunde liegen. Aufgrund der uneinheitlichen Definition von CMB (173) stellt die Diagnostik und Differenzialdiagnostik in einigen Fällen eine Herausforderung dar. Im Zweifel sollten CMB folgende Charakteristika erfüllen (174):

- Hypointense Läsionen in der T2-gewichteten MRT
- Rundliche oder ovale Form der Läsionen
- Abhandensein von Signalhyperintensitäten in der T1- oder T2-gewichteten MRT
- Blooming-Effekt in der T2-gewichteten MRT
- >50% der Läsion sollte von Hirnparenchym umgeben sein
- Anamnestisch kein Trauma und keine Kopfverletzung erhebbbar
- Ausschluss von möglichen Differenzialdiagnosen

Die Verteilung der CMB zeigt eine Abhängigkeit zu deren zugrundeliegenden Pathomechanismen und Risikofaktoren. Obwohl tiefe (und infratentorielle) CMB generell bei der hypertensiven Atherosklerose und lobäre/kortikale (supratentorielle) CMB vorwiegend bei der CAA vorkommen, haben einige Studien eine Assoziation zwischen lobären Mikroblutungen und Hypertonie beschrieben (210,290). Diesem Zusammenhang könnte entweder eine (sich gegenseitig verstärkende) Interaktion oder ein gemeinsamer Auslöser beider Pathomechanismen zugrunde liegen. Die am häufigsten gleichzeitig von CMB betroffenen Regionen sind die Basalganglien in Kombination mit lobären Arealen (216), was auf ein Zusammenspiel zwischen CAA und Atherosklerose hindeutet.

Die zerebrale Amyloid-Angiopathie manifestiert sich anhand unterschiedlicher phänotypischer Erscheinungsformen: Dem ApoE-ε2-Allel wird eine protektive antidementielle Wirkung zugesprochen, weshalb dieses in Populationen mit AD in einem verringerten Ausmaß vorkommt (291). Bei PatientInnen mit CAA und ICH ist es jedoch im Vergleich zu jenen mit CAA ohne ICH überrepräsentiert (162). Zweitere Population ist typischerweise Träger des ApoE-ε4-Allels und ist einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD ausgesetzt (162). Während viele AD-PatientInnen CMB und andere

Marker der cSVD, die auf eine CAA hinweisen, vorweisen, gibt es ebenso Personen ohne derartige Erscheinungen in der zerebralen Bildgebung, was als weiterer Hinweis auf dem Vorhandensein verschiedener Phänotypen sowohl bei der CAA als auch bei der AD interpretiert wird.

Weitere gesicherte Risikofaktoren für CMB inkludieren den Anstieg des Lebensalters, der deren Prävalenz von 5% bei Erwachsenen auf bis zu 36% bei Personen über 80 Jahre erhöht, und arterielle Hypertonie, für die ein bis zu nahezu vierfach erhöhtes Risiko beschrieben wurde (5). PatientInnen mit multiplen CMB sind einem etwa siebenfach erhöhten Risiko für die Entwicklung weiterer CMB innerhalb der folgenden Jahre ausgesetzt (12). Daten über die Bedeutung von Cholesterin als Risikofaktor für CMB sind ambivalent (11,57). Die Rolle des Geschlechts ist in diesem Zusammenhang ebenfalls noch unklar (11,12).

Diabetes mellitus (Typ 2) kann zu mikrovaskulären Läsionen in sämtlichen Teilen des Körpers führen. Im Gehirn zeigen diese sich vorwiegend in Form von kognitiver Beeinträchtigung und Demenz (292). Die genauen pathophysiologischen Hintergründe hierzu sind noch nicht vollständig geklärt und es stellt sich die Frage, ob CMB für eine solche Klinik verantwortlich sind oder ob andere Mechanismen im Vordergrund stehen. Studien, die eine Assoziation zwischen DM2-PatientInnen und CMB untersucht haben, präsentieren ambivalente Ergebnisse (5,59).

Eine Ausnahme von der Assoziation zwischen vaskulären Risikofaktoren und CMB ist das Rauchen. In einer bereits diskutierten Studie (216) war kein einziger der PatientInnen in der Gruppe mit schwerem CMB-Befall ( $\geq 4$  CMB) RaucherIn. Über die Möglichkeit einer protektiven Wirkung des Rauchens gegenüber CMB wurde bereits berichtet (5). Eine Erklärung für diese Daten könnte ein Überleben jener Raucher sein, die nicht mit dem Risikofaktor des APOE- $\epsilon 4$ -Allels belastet sind.

## **7.2 Gegenwärtiger Forschungsstand betreffend CMB und CAA als Risikofaktor für kognitiven Abbau und deren abgeleiteten therapeutischen Konsequenzen**

Multiple lobäre CMB bei Alzheimerdemenz werden mit einem pathologischen A $\beta$ -Befall und somit mit der CAA in Verbindung gebracht (290). Ebenso findet sich bei diesen

PatientInnen ein veränderter A $\beta$ -Metabolismus (293). In der post-mortem Autopsie manifestierten 82-98% der Gehirne von Alzheimer-PatientInnen histopathologische Zeichen einer CAA (294). Dazu leiden PatientInnen mit multiplen lobären CMB und AD an einem schnelleren Voranschreiten der Demenzsymptomatik und entwickeln mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eine ICH (295).

Die Erkenntnis über die erhöhte Inzidenz an ischämischen und hämorrhagischen Insulten bei PatientInnen mit AD stützt die Vermutung einer Mitbeteiligung der cSVD in der Pathogenese der Alzheimererkrankung (296). Es sollte jedoch bedacht werden, dass deren pathologischen und klinischen Zeichen sowohl mit der Ausprägung einer vaskulären Demenz als auch mit einer cSVD gleichzeitig bestehen können (297).

Die Erkenntnis einiger Studien, dass CMB bei Alzheimer-PatientInnen einen negativen Einfluss auf die Funktionalität zerebraler Netzwerke – jedoch ohne signifikante Auswirkung auf die Kognition – haben, wird derzeit intensiv diskutiert (218). Eine Erklärung dafür könnte die Hypothese sein, dass CMB nicht als kausaler Faktor, sondern vielmehr als Folge bereits stattfindender vaskulärer Prozesse im Gehirn entstehen, welche die eigentliche Ursache der verminderten Kognition darstellen. Zwei weitere Studien fanden eine Assoziation zwischen CMB und einer Abnahme der Kognition, wobei erstere eine Kohorte mit schwerer Ausprägung (>8 CMB) (222) und zweitere eine asiatische Population untersuchte (223). Es ist bekannt, dass die Prävalenz von CMB in asiatischen Populationen mit Schlaganfall höher ist als bei Nicht-Asiaten mit Schlaganfall (68% vs. 47% bei hämorrhagischem Insult; 42% vs. 22% bei ischämischem Insult) (5).

Nach derzeitigem Kenntnisstand können Präsenz und Ausprägung von CMB nicht als prognostisch hinweisend für die Progression von MCI zu AD gewertet werden.

AD-assoziierte neurodegenerative Prozesse betreffen vorwiegend cholinerge Neurone (234). Auf dieser Erkenntnis basiert der Wirkmechanismus der am häufigsten verordneten Antidementiva: Acetylcholinesterase-Inhibitoren, die ihre Wirkung in Form einer Inhibierung des für den Abbau des Neurotransmitters ACh zuständigen Enzyms ACh-Esterase ausüben (234). Da sie für die Entfaltung ihres Wirkmechanismus auf einen gewissen endogenen ACh-Spiegel angewiesen sind, sollte sich der therapeutische Effekt mit dem Voranschreiten der Erkrankung vermindern. Passend zu dieser Hypothese fiel bei PatientInnen, bei denen in der Therapie mit Donepezil keine Wirkung feststellbar war, eine ausgeprägte Hirnatrophie vorwiegend in Arealen mit cholinergem Aktivität auf (298). Bezüglich einer Verordnung von ACh-E-Inhibitoren bei schwerer AD (MMSE <10)

besteht Uneinigkeit. Manche Guidelines konstatieren, dass sie hilfreich in der Therapie der moderaten bis schweren AD sein könnten (299). Andere empfehlen eine lebenslange Weiterbehandlung bei gutem Ansprechen unabhängig vom Krankheitsstadium (300). Darüber hinaus gibt es vermehrt Hinweise dafür, dass ACh-E-Inhibitoren das Voranschreiten einer AD verzögern könnten (301,302). Sollte sich diese Vermutung bestätigen, wäre das ein bedeutsames Argument für eine frühzeitige medikamentöse Behandlung, eventuell schon in präklinischen Stadien (303).

Memantin verhindert als Glutamat-Antagonist neurotoxische Prozesse (231), was die Vermutung aufkommen lässt, dass dieser Wirkstoff eine neuroprotektive Komponente hat, das wiederum in frühen Krankheitsphasen therapeutisch genutzt werden könnte (304). Memantin ist jedoch nur für die moderate bis schwere AD zugelassen, wobei die Anzahl an off-label-Verordnungen hoch ist (232).

Trotz des Mangels empirischer Daten über die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Donepezil und Memantin wird diese von einigen Autoren als „Gold-Standard“ beschrieben und findet in der Klinik breite Anwendung (305).

Bei der Beurteilung des Verlaufs einer Alzheimer-Demenz unter einer bestimmten Therapie muss bedacht werden, dass eine Verschlechterung der Kognition und des Gedächtnisses – auch ohne medikamentöse Intervention – teils innerhalb der kurzen Zeitspannen, in der Studien abgehalten werden, möglich ist. Wenn es beim Absetzen eines Medikamentes zu einer Zunahme an Symptomen kommt, ist dies hinweisend, aber nicht beweisend für dessen Wirksamkeit. Neben dem Verlust des therapeutischen Effekts der Substanz besteht ebenso die Möglichkeit, dass Entzugerscheinungen die klinische Verschlechterung bedingen.

Es besteht ein starker Verdacht, dass Pathomechanismen der AD bereits lange vor dem Einsetzen klinischer Symptome stattfinden (227). In dieser präklinischen Phase spielen sich bedeutsame pathophysiologische Vorgänge wie Zerfall von Neuronen und Synapsen sowie Störungen neurochemischer Balancen im Gehirn ab (226). Für einen optimalen Therapieeffekt sollten verschiedene Stadien der Demenzerkrankung detektiert und unterschiedlich behandelt werden. Ein Kompromiss zwischen einem symptomatischen Effekt, um die Kognition zu erhalten oder idealerweise zu verbessern, und einer in die Pathogenese der Erkrankung eingreifenden Komponente, wird in der Entwicklung neuer Antidementiva angestrebt.

Die Forschung beschäftigt sich zugleich mit primären Präventionsstrategien. Darunter gehören Änderung eines ungünstigen Lebensstils, Trainieren von Kognition und

Gedächtnis, ausgewogene Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung sowie Observanz und Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese Maßnahmen können zu einer Verzögerung des Krankheitsausbruchs asymptomatischer Alzheimer-PatientInnen beitragen (227,306).

Langzeitwirkungen und mögliche Spätfolgen von Antidementiva können bislang nicht vorausgesagt werden. Der Großteil der relevanten Studien verlief über einen Zeitraum von einigen Monaten, weshalb hierzu aussagekräftige Daten fehlen.

### **7.3 Gegenwärtiger Forschungsstand betreffend CMB und CAA als Risikofaktor für Makroblutungen und deren Bedeutung in der Therapie mit Antikoagulantien sowie bei medikamentöser Thrombolyse**

Ein großer Anteil der älteren Allgemeinbevölkerung wird bei entsprechender Vorerkrankung mit Medikamenten behandelt, die die Gerinnungseigenschaften des Blutes beeinflussen. Deren Effizienz in der Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults ist mehrfach belegt (260).

Bei der cSVD kommt es zu einem regelmäßigen, jedoch selbstlimitierenden und asymptomatischen Austritt von Blutbestandteilen aus den vorgeschädigten Gefäßen, wodurch CMB entstehen. Wird medikamentös in die Hämostase eingegriffen - sei es in Form einer Inhibierung der Thrombozytenaggregation oder einer Störung des Ablaufs der physiologischen Gerinnungskaskade – kann dieser Zustand dekomensieren und in eine intrazerebrale Blutung übergehen.

Für die Klinik relevant ergibt sich die Fragestellung, ob PatientInnen mit vorbekannten CMB beziehungsweise CAA, die eine antikoagulative Medikation benötigen würden, von einer solchen Therapie auf Dauer und gesamtheitlich betrachtet profitieren würden.

#### Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Die Frage, ob bei CMB in der MRT eine Therapie mit TAH eingeleitet werden kann, wird derzeit folgendermaßen beantwortet: PatientInnen mit CMB, bei denen eine Therapie mit TAH indiziert ist, sollten diese auch erhalten; insbesondere, wenn es sich um Personen ohne vorangegangenen Schlaganfall handelt. Für jene mit bereits erlittenem ischämischen

oder hämorrhagischen Insult vermutet man aufgrund des erhöhten Risikos für CMB (258) eine höhere Anfälligkeit für ICH. Trotzdem kann in solchen Fällen nicht von einer Therapie abgeraten werden, da Daten über einen eindeutigen Vorteil durch deren Verzicht fehlen.

Bei der Initiierung einer antikoagulativen Therapie ist neben einer binären Analyse (CMB: ja/nein) vor allem die absolute Anzahl an CMB und deren Lokalisation im Gehirn von Bedeutung: Eine Meta-Analyse (2016) (307) hat einen Grenzwert von 5 CMB, der für die Sekundärprophylaxe nach ischämischen Insults oder TIA mit TAH entscheidend sein könnte, berechnet. Sie beschreibt für jene PatientInnen, deren Anzahl an CMB über diesem Grenzwert liegen, ein etwa gleich großes relatives Risiko einer ICH unter TAH-Therapie und eines rezidivierenden ischämischen Insults ohne Behandlung. Berücksichtigt man die hohe Rate an fatalen Outcomes und Mortalität bei ICH (266), empfiehlt sich in diesen Situationen vorerst zurückhaltendes Agieren.

Bei PatientInnen mit bereits erlittener ICH, insbesondere bei lobärer Lokalisation, die im Vergleich zu tiefen Arealen ein höheres Risiko für weitere Episoden mit sich bringt (308), und bei jenen mit streng lobären CMB – beides hinweisend auf eine CAA – sollte die Gabe von TAH nach Möglichkeit vermieden werden (309).

#### Therapie mit oralen Antikoagulantien

Die Problematik intrazerebraler Blutungen, die mit der Einnahme von OAK (Warfarin, Phenprocoumon) assoziiert sind, erweckt aufgrund der steigenden Anzahl an Verordnungen bei älteren PatientInnen, die verhältnismäßig häufig eine cSVD aufweisen, vorwiegend aufgrund von Vorhofflimmerarrhythmien, zunehmend an klinischem Interesse (310).

Orale Antikoagulantien scheinen bevorzugt Blutaustritte aus den Gefäßen im Beisein einer CAA – im Vergleich zur Situation bei der hypertensiven Atherosklerose – zu begünstigen. Diese Tendenz ist eine Beobachtung und gibt per se keine Kausalität wieder (272).

Trotz vermehrter Hinweise für ein erhöhtes ICH-Risiko unter Therapie mit OAK bei PatientInnen mit CMB (273) kann derzeit noch nicht empfohlen werden, deren Präsenz und Ausprägung als Kriterium gegen eine medikamentöse Therapie einzuschließen. Ein Vorteil durch den Verzicht einer OAK bei PatientInnen mit CMB, die im Zuge einer Primär- oder Sekundärprophylaxe für eine solche Pharmakotherapie indiziert sind, konnte bis dato nicht nachgewiesen werden. Die Durchführung weiterer Studien mit dem Ziel,

genügend Daten zu sammeln, die es zukünftig ermöglichen sollen, Befunde aus der zerebralen Bildgebung in die Risiko-Scoren einzubeziehen, ist notwendig.

### Therapie mit NOAK

Die Therapie mit einem NOAK anstelle eines OAK verringert das Risiko für ICH entscheidend (267). Paradoxe Weise kann diese Erkenntnis zu einer gleichbleibenden oder erhöhten Inzidenz an AK-assoziierten ICH führen, was dadurch erklärt wird, dass PatientInnen mit bisheriger Kontraindikation für eine antikoagulative Medikation aufgrund der genannten Vorteile der NOAK vermehrt in eine Therapie aufgenommen werden.

### Antikoagulation in der Klinik

Personenbezogene Faktoren, die das Risiko für eine ICH erhöhen und in die Beurteilung eines medikamentösen Prozederes einkalkuliert werden sollten, sind Präsenz, Lokalisation und Schweregrad der CMB, Hinweise auf eine CAA (lobäre CMB/ICH, CSS), Hinweise auf eine non-CAA-cSVD (WMH, Lakunen), Ethnie (311), genetische Faktoren (APO-E), Vorerkrankungen kardiovaskulärer Genese und weitere individuelle Risikofaktoren.

CMB werden bei Asiaten vermehrt mit hämorrhagischen, bei Europäern jedoch vorzugsweise mit ischämischen Insulten assoziiert. Typischerweise finden sich bei asiatischen Kohorten tiefe Lokalisationen, was charakteristisch für die hypertensive Atherosklerose ist. Bei Europäern imponieren vor allem lobäre CMB als Zeichen einer CAA (311).

Mögliche Alternativen zu OAK wie NOAK oder der perkutane Verschluss des linken Herzohres sind in ihrer therapeutischen Wirkung gleichwertig und sollten bei RisikopatientInnen für ICH – vor allem jene mit vielen CMB – in Betracht gezogen werden (267,279).

Der Großteil der aktuellen Studien über Antikoagulantien hat sich mit den Wirkstoffen Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Warfarin auseinandergesetzt. Daten über Phenprocoumon, Dipyridamole und weiteren AK wären wünschenswert, sind aber rar.

Eine Limitation vieler Studien ist eine unzureichende oder unklare Unterscheidung zwischen den spezifischen Wirkstoffen. Da das Blutungsrisiko jedoch zwischen einzelnen Wirkstoffen, teils sogar innerhalb einer Wirkstoffgruppe, variiert, könnten heterogene Pharmakotherapien innerhalb einer Kohorte zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen.

## Medikamentöse Thrombolyse

PatientInnen mit ischämischem Insult zeigen ein höheres Vorkommen von CMB als die gesunde Allgemeinbevölkerung (33,5% vs. 5,0%) (5), was die Dringlichkeit einer Auseinandersetzung mit dieser Thematik verdeutlicht.

Eine Präsenz von über 10 CMB wird als unabhängiger Prädiktor symptomatischer intrazerebraler Blutungen im Zuge einer intravenösen Lysetherapie beschrieben (285). Moderaten bis schweren Formen von WMH wird ebenso ein erhöhtes Lyse-assoziiertes ICH-Risiko zugesprochen (312). Dazu wird die Präsenz von CMB mit einer ungünstigeren Prognose Lyse-assoziiierter ICH verbunden (284).

Ein hohes Alter ist per se keine Kontraindikation für eine medikamentöse Thrombolyse. Allerdings steigt die Prävalenz von Risikofaktoren für eine hämorrhagische Transformation (CMB (31), WMH (37), CAA (18)) mit erhöhtem Lebensalter an.

PatientInnen mit Demenz weisen vermehrt Risikofaktoren für die Entwicklung einer ICH und eine erhöhte Mortalität im Rahmen der Lysetherapie vor (313). Bis dato gibt es keine Daten, bei denen zwischen den verschiedenen Demenztypen differenziert wird.

Die Durchführung einer post-Lyse MRT-Untersuchung hat sich für die Identifizierung von ICH-RisikopatientInnen (multiple CMB, schwere WMH, CAA) bewährt (314). Bei diesen sollte ein (besonders) niedriger Blutdruck angestrebt werden, um das Blutungsrisiko gering zu halten. Dazu könnten solche PatientInnen von einem erweiterten und engmaschigen Monitoring profitieren.

Studien über Lyse-assoziierte Blutungen haben das Problem einer fehlenden Kontrollgruppe, da das Absehen von einer medikamentösen Thrombolyse bei PatientInnen, die hierfür eine Indikation haben, aus ethischen Gründen nicht vertretbar ist.

Eine weitere Herausforderung stellt die Diagnostik von CMB in der Akutsituation eines ischämischen Insults dar: Eine typische Notaufnahme ist mit einem CT – nicht aber mit einem MRT, die für die Detektion von CMB unverzichtbar ist – ausgestattet. Ein Rückschluss von WMH in der CT auf CMB in vivo könnte diese Problematik umgehen. Eine Studie, bei der zwei voneinander unabhängige Beurteiler die Ausprägung von WMH in der CT ermittelten und mit dem Befall von CMB in der GRE-MRT bei selbigen PatientInnen verglich, ermittelte für diesen Ansatz jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität (315).

Folgendes Fazit kann gezogen werden: Die Erfassung von Informationen aus der zerebralen Bildgebung und deren Interpretation müssen sorgsam gegenüber einer möglichen Behandlungsverzögerung abgewogen werden. Eine Optimierung dieses

Verhältnisses könnte die Lyse-assoziierte Mortalität senken (316,317). Die Berücksichtigung der Ergebnisse sämtlicher Studien und Meta-Analysen rechtfertigt derzeit kein Aussetzen einer intravenösen Rekanalisationstherapie mit rtPA bei PatientInnen, bei denen eine solche indiziert ist. Bei der Entscheidung für oder gegen die medikamentöse Thrombolyse sollten individuelle Faktoren wie bisherige und zukünftige Lebensqualität, Lebenserwartung, soziales Umfeld und Mobilität miteinbezogen werden (318).

#### Interpretation der Daten und Entscheidungshilfen für die Klinik

Sämtliche longitudinale Studien beschäftigen sich mit der Zunahme von CMB innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls. Die Möglichkeit eines Abbaus von CMB wurde dabei nicht berücksichtigt. Ein solcher Prozess könnte mithilfe von Makrophagen, die Hämosiderin phagozytieren, stattfinden und zu einem Verschwinden von CMB bei follow-up-Intervallen von >12 Monaten führen (29).

Die korrekte Interpretation von Studienergebnissen sollte eine Berücksichtigung von drop-out-Raten inkludieren. Wenn die Ausfallrate in jener Gruppe, die das Medikament mit aktivem Wirkstoff erhält, deutlich höher ist als in der Kohorte mit dem Placebopräparat, könnten die Ergebnisse zugunsten des untersuchten Wirkstoffs verzerrt sein.

Meta-Analysen sind geeignet, um sich einen Überblick der zu einer bestimmten Fragestellung vorhandenen Literatur zu schaffen. Eine solche Analyse beinhaltet jedoch nur jene Ergebnisse, die davor publiziert worden sind. Studien, für deren Finanzierung private Firmen mit persönlichen Interessen aufkommen, werden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit publiziert, wenn ihre Ergebnisse „positiv“ beziehungsweise „signifikant“ ausfallen (319). Typischerweise handelt es sich um von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte Zulassungsstudien für neue Medikamente, die bei negativem Outcome verworfen werden. Die Registrierung von Studien in einem internationalen Verzeichnis vor deren Durchführung ist eine sinnvolle und geeignete Maßnahme, um der Problematik der selektiven Publikation entgegenzusteuern.

## 8 Conclusio

Zerebrale Mikroblutungen stellen ein weit verbreitetes Phänomen dar, deren Relevanz mit dem Anstieg der Lebenserwartung zunehmen wird (31). Das Neuroimaging sollte trotz der technologischen Fortschritte als diagnostisches Hilfsmittel gesehen werden, da deren Bilder nur bedingt der eigentlichen biologischen und histologischen Krankheitsausprägung entsprechen. Die aktuell sensitivste Technik für die Visualisierung zerebraler Mikroblutungen ist ein susceptibility-weighted imaging (SWI) mit einer Feldstärke von 3 Tesla oder höher (54). CMB stören die Funktionalität zerebraler Netzwerke, wobei deren Einfluss auf die Kognition scheinbar geringfügig ausfällt (218). Alzheimerdemenz wurde in einem Großteil der untersuchten Fälle mit histopathologisch bestätigter CAA assoziiert (294). Klinisch leiden PatientInnen mit multiplen CMB an einer schnelleren Progression der Demenzsymptome und sind einem erhöhten ICH-Risiko ausgesetzt (295). Es bestehen derzeit keine ausreichenden Daten, um die Ausprägung von CMB in der MRT als Kriterium für Therapieentscheidungen bezüglich Antikoagulantien zu empfehlen. Das individuelle Risiko eines (weiteren) ischämischen Ereignisses ohne Pharmakotherapie muss gegenüber der Gefahr einer AK-assoziierten ICH sorgfältig abgewogen werden. Personalisierte Therapieentscheidungen sollten die Berücksichtigung möglichst vieler Faktoren wie Risikofaktoren, Klinik, Daten aus der Bildgebung und Genetik inkludieren. In der Therapie des ischämischen Insults kann derzeit – mit Berücksichtigung sämtlicher Daten zu dieser Thematik – nicht zu einem Aussetzen einer medikamentöser Thrombolyse mit rtPA aufgrund einer Präsenz von CMB geraten werden. Im Zweifel empfiehlt sich sowohl bei einer Therapie mit Antikoagulantien als auch bei der medikamentösen Thrombolyse ein restriktives Vorgehen im Sinne der ärztlichen Maxime „primum non nocere“

## 9 Literaturverzeichnis

- (1) Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 2004;52:612-618.
- (2) Gregoire SM, Werring DJ, Chaudhary UJ, Thornston JS, Brown MM, Yousry TA, et al. Choice of echo time on GRE T2\*-weighted MRI influences the classification of brain microbleeds. *Clin Radiol* 2010;65:391-394.
- (3) Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2\*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999 Apr;20(4):637-642.
- (4) Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(6):528-534.
- (5) Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007 Aug;130(Pt 8):1988-2003.
- (6) Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain* 2011 Feb;134(Pt 2):335-344.
- (7) Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010 Jul;9(7):689-701.
- (8) Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, Nishihara M, Eriguchi M, Nanri Y, et al. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2012 Jul;43(7):1800-1805.
- (9) Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2012;83:124-137.
- (10) Feldman HH, Maria LF, Mackenzie IR, Forster BB, Martzke J, Woolfenden A. Superficial siderosis: a potential diagnostic marker of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. *Stroke* 2008;39:2894-2897.
- (11) Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008 Apr 1;70(14):1208-1214.
- (12) Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2011;42:656-661.

- (13) O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000 Jan 27;342(4):240-245.
- (14) Statistik Austria. Lebenserwartung gemäß Sterbetafeln 1970/72 bis 2010/12. 05.11.2013; Available at: [http://www.statistik-austria.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/sterbetafeln/022520.html](http://www.statistik-austria.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/sterbetafeln/022520.html). Accessed 12/08, 2016.
- (15) Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011 Dec;70(6):871-880.
- (16) Saito S, Ihara M. Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer pathology. *Curr Opin Psychiatry* 2016 Mar;29(2):168-173.
- (17) Smith EE, Greenberg SM. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke* 2009(Juli):2601-2606.
- (18) Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2012 Aug;14(4):343-350.
- (19) Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part 15. *Neurology* 1996;46:1592-1596.
- (20) Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165-174.
- (21) Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999 Aug;30(8):1637-1642.
- (22) Tatsumi S, Shinohara M, Yamamoto T. Direct comparison of histology of microbleeds with postmortem MR images: a case report. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(2):142-146.
- (23) Hainsworth AH, Oommen AT, Bridges LR. Endothelial cells and human cerebral small vessel disease. *Brain Pathol* 2015 Jan;25(1):44-50.
- (24) Doi H, Inamizu S, Saito BY, Murai H, Araki T, Kira J. Analysis of cerebral lobar microbleeds and a decreased cerebral blood flow in a memory clinic setting. *Intern Med* 2015;54(9):1027-1033.
- (25) Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark* 2013;2013:196432.
- (26) Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 Nov;27(11):2292-2301.

- (27) Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, Theunissen RO, Knottnerus IL, Staals J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging* 2012 Aug;33(8):1800-1806.
- (28) Rouhl RP, van Oostenbrugge RJ, Theunissen RO, Knottnerus IL, Staals J, Henskens LH, et al. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010 Nov;41(11):2687-2689.
- (29) Lee SH, Lee ST, Kim BJ, Park HK, Kim CK, Jung KH, et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One* 2011;6(10):e25930.
- (30) Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6.
- (31) Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2017 Mar 13.
- (32) Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013 May;12(5):483-497.
- (33) Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke* 2016 Jan;11(1):6-18.
- (34) Salamon N. Neuroimaging of cerebral small vessel disease. *Brain Pathol* 2014;24:519-524.
- (35) Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP, Knutsen PM, Suhl H, Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci* 2013 Jul;16(7):889-897.
- (36) Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol* 2011 Aug;122(2):171-185.
- (37) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000 Feb;47(2):145-151.
- (38) Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 Jul 26;341:c3666.
- (39) Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998 Jul;9 Suppl 1:2-5.

- (40) Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009 Mar;30(3):337-352.
- (41) Duering M, Csanadi E, Gesierich B, Jouvent E, Herve D, Seiler S, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain* 2013 Sep;136(Pt 9):2717-2726.
- (42) Koch S, McClendon MS, Bhatia R. Imaging evolution of acute lacunar infarction: leukoaraiosis or lacune? *Neurology* 2011 Sep 13;77(11):1091-1095.
- (43) de Groot M, Verhaaren BF, de Boer R, Klein S, Hofman A, van der Lugt A, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke* 2013 Apr;44(4):1037-1042.
- (44) The LADIS Study Group, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Fazekas F, Ferro J, et al. 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis* 2011;32(6):577-588.
- (45) Ropele S, Seewann A, Gouw AA, van der Flier WM, Schmidt R, Pantoni L, et al. Quantitation of brain tissue changes associated with white matter hyperintensities by diffusion-weighted and magnetization transfer imaging: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) study. *J Magn Reson Imaging* 2009 Feb;29(2):268-274.
- (46) Banerjee G, Wilson D, Jager HR, Werring DJ. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta* 2016 May;1862(5):926-938.
- (47) Gess B, Niederstadt TU, Ringelstein EB, Schabitz WR. Clinical relevance of normal and enlarged Virchow-Robin spaces. *Nervenarzt* 2010 Jun;81(6):727-733.
- (48) Ringelstein EB, Nabavi DG. Der ischämische Schlaganfall: Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. 1. Auflage ed.: W. Kohlhammer Verlag; 2007.
- (49) Yakushiji Y, Charidimou A, Hara M, Noguchi T, Nishihara M, Eriguchi M, et al. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: the Kashima scan study. *Neurology* 2014 Dec 2;83(23):2116-2123.
- (50) Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol* 2002 Jul;12(3):358-370.
- (51) Love S, Miners S, Palmer J, et al. Insights into the pathogenesis and pathogenicity of cerebral amyloid angiopathy. *Front Biosci* 2009;14:4778-4792.
- (52) Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 Feb;37(1):75-93.
- (53) Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med* 2006 Apr 6;354(14):1451-1453.

- (54) Charidimou A, Krishnan A, Werring DJ, Rolf Jager H. Cerebral microbleeds: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiology* 2013 Jun;55(6):655-674.
- (55) Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2\*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2\*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology* 2008;248:272-277.
- (56) Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004 Jun;35(6):1415-1420.
- (57) Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, Kim H, Kim DE, Roh JK. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke* 2002 Dec;33(12):2845-2849.
- (58) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 Aug 10;355(6):549-559.
- (59) Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care* 2013 Dec;36(12):4036-4042.
- (60) Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Hald JK, Au R, Kase CS, et al. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke* 2004;35:1831-1835.
- (61) Kim M, Bae HJ, Lee J, Kang L, Lee S, Kim S, et al. APOE epsilon2/epsilon4 polymorphism and cerebral microbleeds on gradient-echo MRI. *Neurology* 2005 Nov 8;65(9):1474-1475.
- (62) Chalmers K, Wilcock GK, Love S. APOE epsilon 4 influences the pathological phenotype of Alzheimer's disease by favouring cerebrovascular over parenchymal accumulation of A beta protein. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003 Jun;29(3):231-238.
- (63) Sullivan PM, Mace BE, Estrada JC, Schmechel DE, Alberts MJ. Human apolipoprotein E4 targeted replacement mice show increased prevalence of intracerebral hemorrhage associated with vascular amyloid deposition. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008 Sep;17(5):303-311.
- (64) Trembath D, Ervin JF, Broom L, Szymanski M, Welsh-Bohmer K, Pieper C, et al. The distribution of cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease varies with ApoE genotype. *Acta Neuropathol* 2007 Jan;113(1):23-31.
- (65) McCarron MO, Nicoll JA, Stewart J, Ironside JW, Mann DM, Love S, et al. The apolipoprotein E epsilon2 allele and the pathological features in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999 Jul;58(7):711-718.

- (66) Maxwell SS, Jackson CA, Paternoster L, Cordonnier C, Thijs V, Al-Shahi Salman R, et al. Genetic associations with brain microbleeds: Systematic review and meta-analyses. *Neurology* 2011 Jul 12;77(2):158-167.
- (67) Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy and gene polymorphisms. *J Neurol Sci* 2004 Nov 15;226(1-2):41-44.
- (68) Biffi A, Shulman JM, Jagiella JM, Cortellini L, Ayres AM, Schwab K, et al. Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2012 Jan 31;78(5):334-341.
- (69) Zhu S, Nahas SJ. CADASIL: Imaging Characteristics and Clinical Correlation. *Curr Pain Headache Rep* 2016 Oct;20(10):57-016-0584-6.
- (70) Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006 Sep;129(Pt 9):2375-2383.
- (71) Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001 Sep 25;57(6):1066-1070.
- (72) Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, Ferrari MD, van Buchem MA, et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL: a 7-year follow-up study. *Neurology* 2009 Jan 13;72(2):143-148.
- (73) Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, et al. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* 1990 Jun 1;248(4959):1124-1126.
- (74) van Rooden S, van der Grond J, van den Boom R, Haan J, Linn J, Greenberg SM, et al. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke* 2009 Sep;40(9):3022-3027.
- (75) Grabowski TJ, Cho HS, Vonsattel JP, Rebeck GW, Greenberg SM. Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2001 Jun;49(6):697-705.
- (76) Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993 Sep;5(1):40-45.
- (77) Ryan NS, Bastos-Leite AJ, Rohrer JD, Werring DJ, Fox NC, Rossor MN, et al. Cerebral microbleeds in familial Alzheimer's disease. *Brain* 2012 Jan;135(Pt 1):e201; author reply e202.
- (78) Saint-Aubert L, Planton M, Hannequin D, Albucher JF, Delisle MB, Payoux P, et al. Amyloid imaging with AV45 ((18)F-florbetapir) in a cognitively normal AbetaPP duplication carrier. *J Alzheimers Dis* 2012;28(4):877-883.

- (79) Scholz W. Studien zur Pathologie der Hirngefäße. Die drusige Entartung der Hirnarterien und Kapillaren. *Z Neurol Psychiatr* 1938;162:694-715.
- (80) Revesz T, Ghiso J, Lashley T, et al. Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:885-898.
- (81) Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc* 1979;54:22-31.
- (82) Selkoe DJ, Bell DS, Podlisny MB, Price DL, Cork LC. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. *Science* 1987 Feb 20;235(4791):873-877.
- (83) Uchida K, Nakayama H, Goto N. Pathological studies on cerebral amyloid angiopathy, senile plaques and amyloid deposition in visceral organs in aged dogs. *J Vet Med Sci* 1991 Dec;53(6):1037-1042.
- (84) Roertgen KE, Parisi JE, Clark HB, Barnes DL, O'Brien TD, Johnson KH. A beta-associated cerebral angiopathy and senile plaques with neurofibrillary tangles and cerebral hemorrhage in an aged wolverine (*Gulo gulo*). *Neurobiol Aging* 1996 Mar-Apr;17(2):243-247.
- (85) Herzig MC, Van Nostrand WE, Jucker M. Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol* 2006;16(1):40-54.
- (86) Herzig MC, Winkler DT, Burgermeister P, Pfeifer M, Kohler E, Schmidt SD, et al. Aβ is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *Nat Neurosci* 2004 Sep;7(9):954-960.
- (87) Winkler DT, Bondolfi L, Herzig MC, Jann L, Calhoun ME, Wiederhold KH, et al. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurosci* 2001 Mar 1;21(5):1619-1627.
- (88) Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, Wiederhold KH, Mistl C, Rothacher S, et al. Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Nov 25;94(24):13287-13292.
- (89) Harigaya Y, Tomidokoro Y, Ikeda M, Sasaki A, Kawarabayashi T, Matsubara E, et al. Type-specific evolution of amyloid plaque and angiopathy in APP<sup>sw</sup> mice. *Neurosci Lett* 2006 Feb 27;395(1):37-41.
- (90) Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature* 1995 Feb 9;373(6514):523-527.
- (91) Fryer JD, Taylor JW, DeMattos RB, Bales KR, Paul SM, Parsadanian M, et al. Apolipoprotein E markedly facilitates age-dependent cerebral amyloid angiopathy and spontaneous hemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2003 Aug 27;23(21):7889-7896.

- (92) Van Dorpe J, Smeijers L, Dewachter I, Nuyens D, Spittaels K, Van Den Haute C, et al. Prominent cerebral amyloid angiopathy in transgenic mice overexpressing the london mutant of human APP in neurons. *Am J Pathol* 2000 Oct;157(4):1283-1298.
- (93) Moechars D, Dewachter I, Lorent K, Reverse D, Baekelandt V, Naidu A, et al. Early phenotypic changes in transgenic mice that overexpress different mutants of amyloid precursor protein in brain. *J Biol Chem* 1999 Mar 5;274(10):6483-6492.
- (94) Davis J, Xu F, Deane R, Romanov G, Previti ML, Zeigler K, et al. Early-onset and robust cerebral microvascular accumulation of amyloid beta-protein in transgenic mice expressing low levels of a vasculotropic Dutch/Iowa mutant form of amyloid beta-protein precursor. *J Biol Chem* 2004 May 7;279(19):20296-20306.
- (95) Price DL, Tanzi RE, Borchelt DR, Sisodia SS. Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models. *Annu Rev Genet* 1998;32:461-493.
- (96) Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P, et al. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities. *Stroke* 2009;40(7):2382-2386.
- (97) Ishii K, Tamaoka A, Mizusawa H, et al. Abeta 1-40 but not Abeta 1-42 levels in cortex correlate with apolipoprotein E epsilon4 allele dosage in sporadic Alzheimer's disease. *Brain Res* 1997;748:250-252.
- (98) Attems J, Lintner F, Jellinger KA. Amyloid beta peptide 1-42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. *Acta Neuropathol* 2004 Apr;107(4):283-291.
- (99) McGowan E, Pickford F, Kim J, Onstead L, Eriksen J, Yu C, et al. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. *Neuron* 2005 Jul 21;47(2):191-199.
- (100) Fukuchi K, Ho L, Younkin SG, et al. High levels of circulation beta-amyloid peptide do not cause cerebral beta-amyloidosis in transgenic mice. *Am J Pathol* 1996;149(1):219-227.
- (101) Burgermeister P, Calhoun ME, Winkler DT, Jucker M. Mechanisms of cerebrovascular amyloid deposition. Lessons from mouse models. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:307-316.
- (102) Frackowiak J, Potempska A, LeVine H, Haske T, Dickson D, Mazur-Kolecka B. Extracellular deposits of A beta produced in cultures of Alzheimer disease brain vascular smooth muscle cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 Jan;64(1):82-90.
- (103) Evin G, Weidemann A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptides. *Peptides* 2002 Jul;23(7):1285-1297.
- (104) Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, Lu E, Anankov R, Yan F, et al. Adult mouse astrocytes degrade amyloid-beta in vitro and in situ. *Nat Med* 2003 Apr;9(4):453-457.

- (105) Deane R, Wu Z, Zlokovic BV. RAGE (yin) versus LRP (yang) balance regulates alzheimer amyloid beta-peptide clearance through transport across the blood-brain barrier. *Stroke* 2004 Nov;35(11 Suppl 1):2628-2631.
- (106) Preston SD, Steart PV, Wilkinson A, Nicoll JA, Weller RO. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003 Apr;29(2):106-117.
- (107) Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, Perry VH, Weller RO. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol* 2006 Feb 21;238(4):962-974.
- (108) Weller RO, Massey A, Newman TA, Hutchings M, Kuo YM, Roher AE. Cerebral amyloid angiopathy: amyloid beta accumulates in putative interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1998 Sep;153(3):725-733.
- (109) Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 2000 Dec;106(12):1489-1499.
- (110) Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K, et al. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Abeta isoforms. *Neuron* 2004 Aug 5;43(3):333-344.
- (111) Zerbinatti CV, Bu G. LRP and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 2005;16(2):123-135.
- (112) Christoforidis M, Schober R, Krohn K. Genetic-morphologic association study: association between the low density lipoprotein-receptor related protein (LRP) and cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005 Feb;31(1):11-19.
- (113) Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, Kulstad JJ, Ericksen S, Roth RA, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Am J Pathol* 2003 Jan;162(1):313-319.
- (114) Miners JS, Van Helmond Z, Chalmers K, Wilcock G, Love S, Kehoe PG. Decreased expression and activity of neprilysin in Alzheimer disease are associated with cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 Oct;65(10):1012-1021.
- (115) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, et al. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 2001 May 25;292(5521):1550-1552.
- (116) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Watanabe K, Sekiguchi M, Hosoki E, et al. Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 2000 Feb;6(2):143-150.

- (117) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M, et al. Association of neprilysin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jun;74(6):749-751.
- (118) Eckman EA, Reed DK, Eckman CB. Degradation of the Alzheimer's amyloid beta peptide by endothelin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2001 Jul 6;276(27):24540-24548.
- (119) Hartz AM, Bauer B, Soldner EL, et al. Amyloid-beta contributes to blood brain barrier leakage in transgenic human amyloid precursor protein mice and in humans with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 2012;43:514-523.
- (120) Calhoun ME, Burgermeister P, Phinney AL, Stalder M, Tolnay M, Wiederhold KH, et al. Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Nov 23;96(24):14088-14093.
- (121) Christie R, Yamada M, Moskowitz M, Hyman B. Structural and functional disruption of vascular smooth muscle cells in a transgenic mouse model of amyloid angiopathy. *Am J Pathol* 2001 Mar;158(3):1065-1071.
- (122) Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991;30:637-649.
- (123) Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy and vessel dysfunction. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 2:42-47.
- (124) Garcia-Alloza M, Gregory J, Kuchibhotla KV, et al. Cerebrovascular lesions induce transient beta-amyloid depositions. *Brain* 2011;134:3697-3707.
- (125) Niwa K, Kazama K, Younkin L, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Jul;283(1):H315-23.
- (126) Park L, Anrather J, Forster C, Kazama K, Carlson GA, Iadecola C. Abeta-induced vascular oxidative stress and attenuation of functional hyperemia in mouse somatosensory cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004 Mar;24(3):334-342.
- (127) Shin HK, Jones PB, Garcia-Alloza M, Borrelli L, Greenberg SM, Bacskai BJ, et al. Age-dependent cerebrovascular dysfunction in a transgenic mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2007 Sep;130(Pt 9):2310-2319.
- (128) Han BH, Zhou ML, Abousaleh F, Brendza RP, Dietrich HH, Koenigsnecht-Talboo J, et al. Cerebrovascular dysfunction in amyloid precursor protein transgenic mice: contribution of soluble and insoluble amyloid-beta peptide, partial restoration via gamma-secretase inhibition. *J Neurosci* 2008 Dec 10;28(50):13542-13550.
- (129) Townsend KP, Obregon D, Quadros A, Patel N, Volmar C, Paris D, et al. Proinflammatory and vasoactive effects of Abeta in the cerebrovasculature. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Nov;977:65-76.

- (130) Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987 Mar-Apr;18(2):311-324.
- (131) Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke* 1983 Nov-Dec;14(6):924-928.
- (132) Yamaguchi H, Yamazaki T, Lemere CA, Frosch MP, Selkoe DJ. Beta amyloid is focally deposited within the outer basement membrane in the amyloid angiopathy of Alzheimer's disease. An immunoelectron microscopic study. *Am J Pathol* 1992 Jul;141(1):249-259.
- (133) Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, Gomez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995;38:254-259.
- (134) Lee JH, Bacskai BJ, Ayata C. Genetic animal models of cerebral vasculopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012;105:25-55.
- (135) Mandybur TI. Cerebral amyloid angiopathy: the vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986;45(1):79-90.
- (136) Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol* 2010 Mar;119(3):277-290.
- (137) Tanifum EA, Starosolski ZA, Fowler SW, Jankowsky JL, Annapragada AV. Cerebral vascular leak in a mouse model of amyloid neuropathology. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014 Oct;34(10):1646-1654.
- (138) Cadavid D, Mena H, Koeller K, Frommelt RA. Cerebral beta amyloid angiopathy is a risk factor for cerebral ischemic infarction. A case control study in human brain biopsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000 Sep;59(9):768-773.
- (139) De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Auger F, Durieux N, Pasquier F, et al. Superficial siderosis of the central nervous system: a post-mortem 7.0-tesla magnetic resonance imaging study with neuropathological correlates. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:412-417.
- (140) Coomaraswamy J, Kilger E, Wolfing H, Schafer C, Kaeser SA, Wegenast-Braun BM, et al. Modeling familial Danish dementia in mice supports the concept of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 Apr 27;107(17):7969-7974.
- (141) Zarow C, Zaias B, Lyness SA, Chui H. Cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease is associated with apolipoprotein E4 and cortical neuron loss. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999 Jan;13(1):1-8.
- (142) Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004 Feb;55(2):250-256.

- (143) Miners JS, Baig S, Palmer J, Palmer LE, Kehoe PG, Love S. Abeta-degrading enzymes in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2008 Apr;18(2):240-252.
- (144) Carrano A, Hoozemans JJ, van der Vies SM, Rozemuller AJ, van Horsen J, de Vries HE. Amyloid Beta induces oxidative stress-mediated blood-brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy. *Antioxid Redox Signal* 2011 Sep 1;15(5):1167-1178.
- (145) Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2008 Apr;18(2):253-266.
- (146) Van Broeckhoven C, Haan J, Bakker E, Hardy JA, Van Hul W, Wehnert A, et al. Amyloid beta protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). *Science* 1990 Jun 1;248(4959):1120-1122.
- (147) Bugiani O, Giaccone G, Rossi G, Mangieri M, Capobianco R, Morbin M, et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis associated with the E693K mutation of APP. *Arch Neurol* 2010 Aug;67(8):987-995.
- (148) Roks G, Van Harskamp F, De Koning I, Cruts M, De Jonghe C, Kumar-Singh S, et al. Presentation of amyloidosis in carriers of the codon 692 mutation in the amyloid precursor protein gene (APP692). *Brain* 2000 Oct;123 ( Pt 10)(Pt 10):2130-2140.
- (149) Basun H, Bogdanovic N, Ingelsson M, Almkvist O, Naslund J, Axelman K, et al. Clinical and neuropathological features of the arctic APP gene mutation causing early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008 Apr;65(4):499-505.
- (150) Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci* 2001 Sep;4(9):887-893.
- (151) Murrell J, Farlow M, Ghetti B, Benson MD. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 1991 Oct 4;254(5028):97-99.
- (152) Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, et al. Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature* 1992 Dec 17;360(6405):672-674.
- (153) Cabrejo L, Guyant-Marechal L, Laquerriere A, Vercelletto M, De la Fourniere F, Thomas-Anterion C, et al. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* 2006 Nov;129(Pt 11):2966-2976.
- (154) Belza MG, Urich H. Cerebral amyloid angiopathy in Down's syndrome. *Clin Neuropathol* 1986 Nov-Dec;5(6):257-260.
- (155) Mann DM, Pickering-Brown SM, Takeuchi A, Iwatsubo T, Members of the Familial Alzheimer's Disease Pathology Study Group. Amyloid angiopathy and variability in amyloid beta deposition is determined by mutation position in presenilin-1-linked Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2001 Jun;158(6):2165-2175.

- (156) Nochlin D, Bird TD, Nemens EJ, Ball MJ, Sumi SM. Amyloid angiopathy in a Volga German family with Alzheimer's disease and a presenilin-2 mutation (N141I). *Ann Neurol* 1998 Jan;43(1):131-135.
- (157) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993 Aug 13;261(5123):921-923.
- (158) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Mar 1;90(5):1977-1981.
- (159) Greenberg SM, Vonsattel JP, Segal AZ, et al. Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998(50):961-965.
- (160) Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998 Sep;51(3):690-694.
- (161) Nicoll JA, Burnett C, Love S, Graham DI, Ironside JW, Vinters HV. High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 in patients with cerebral hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1996 May;39(5):682-683.
- (162) Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, Oliveira-Filho J, Frosch M, Vashkevich A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology* 2015 Mar 24;84(12):1206-1212.
- (163) Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 2015 Aug;138(Pt 8):2126-2139.
- (164) Linn J, Herms J, Dichgans M, Bruckmann H, Fesl G, Freilinger T, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Am J Neuroradiol* 2008;29:184-186.
- (165) Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-1350.
- (166) Charidimou A, Jager RH, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013 Aug 13;81(7):626-632.
- (167) Zhan RY, Tong Y, Shen JF, Lang E, Preul C, Hempelmann RG, et al. Study of clinical features of amyloid angiopathy hemorrhage and hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Zhejiang University Sci* 2004;5:1262-1269.
- (168) Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF, Kosteva AR, Guth JC, Liotta EM, et al. Subarachnoid extension of primary intracerebral hemorrhage is associated with poor outcomes. *Stroke* 2013;44:653-657.

- (169) Join-Lambert C, Hodel J, Tamazyan R, Gerber S, Bruander M, Zuber M. Are silent ischemic infarcts in cerebral amyloid angiopathy associated with subarachnoid hemorrhage? *Cerebrovasc Dis* 2013;35(3):409.
- (170) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002 Jun;33(6):1536-1540.
- (171) Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, Kajikawa H, Kohriyama T, Mimori Y, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 May;25(5):714-719.
- (172) Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013 Aug;12(8):822-838.
- (173) Werring DJ. Cerebral microbleeds: clinical and pathophysiological significance. *J Neuroimaging* 2007 Jul;17(3):193-203.
- (174) Loitfelder M, Seiler S, Schwingenschuh P, Schmidt R. Cerebral microbleeds: a review. *Panminerva Med* 2012 Sep;54(3):149-160.
- (175) Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *Am J Neuroradiol* 2009;30:19-30.
- (176) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004 Mar;55(3):306-319.
- (177) Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008 Jun;131(Pt 6):1630-1645.
- (178) Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RN, Becker JA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010 Oct;68(4):545-548.
- (179) Gurol ME, Dierksen G, Betensky R, Gidicsin C, Halpin A, Becker A, et al. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2012 Jul 24;79(4):320-326.
- (180) Yates PA, Sirisriro R, Villemagne VL, Farquharson S, Masters CL, Rowe CC, et al. Cerebral microhemorrhage and brain beta-amyloid in aging and Alzheimer disease. *Neurology* 2011 Jul 5;77(1):48-54.
- (181) Han BH, Zhou ML, Vellimana AK, Milner E, Kim DH, Greenberg JK, et al. Resorufin analogs preferentially bind cerebrovascular amyloid: potential use as imaging ligands for cerebral amyloid angiopathy. *Mol Neurodegener* 2011 Dec 22;6:86-1326-6-86.

- (182) Zha Z, Choi SR, Ploessl K, Lieberman BP, Qu W, Hefti F, et al. Multidentate (18)F-polypegylated styrylpyridines as imaging agents for Abeta plaques in cerebral amyloid angiopathy (CAA). *J Med Chem* 2011 Dec 8;54(23):8085-8098.
- (183) Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 Feb;30(2):338-343.
- (184) Conijn MM, Geerlings MI, Biessels GJ, Takahara T, Witkamp TD, Zwanenburg JJ, et al. Cerebral microbleeds on MR imaging: comparison between 1.5 and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 Jun-Jul;32(6):1043-1049.
- (185) Stehling C, Wersching H, Kloska SP, Kirchhof P, Ring J, Nassenstein I, et al. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad Radiol* 2008 Jul;15(7):895-900.
- (186) Muller M, Appelman AP, van der Graaf Y, Vincken KL, Mali WP, Geerlings MI. Brain atrophy and cognition: interaction with cerebrovascular pathology? *Neurobiol Aging* 2011 May;32(5):885-893.
- (187) Fazekas F, Wardlaw JM. The origin of white matter lesions: a further piece to the puzzle. *Stroke* 2013 Apr;44(4):951-952.
- (188) Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke* 2015 Apr;10(3):376-381.
- (189) Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging, patterns, and etiologies. *Neurology* 2010;74:893-899.
- (190) Perdices M, Herkes G. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neuropsychol Rehabil* 2016 Dec 05:1-11.
- (191) Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:906-917.
- (192) Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:327-336.
- (193) Panda S, Prashantha DK, Shankar SR, Nagaraja D. Localized convexity subarachnoid haemorrhage - a sign of early cerebral venous sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2010;17:1249-1258.
- (194) Beitzke M, Gattringer T, Enzinger C, Wagner G, Niederkorn K, Fazekas F. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011;42:3055-3060.

- (195) Field DK, Kleinig TJ. Aura attacks from acute convexity subarachnoid haemorrhage not due to cerebral amyloid angiopathy. *Cephalalgia* 2011;31:368-371.
- (196) Mas J, Bouly S, Mourand I, Renard D, de Champfleury N, Labauge P. Focal convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns and etiologic findings in 23 patients (in French). *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:59-66.
- (197) Geraldés R, Sousa PR, Fonseca AC, Falcao F, Canhao P, Pinho e Melo T. Nontraumatic convexity subarachnoid hemorrhage: different etiologies and outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:e23-30.
- (198) Goos JD, van der Flier, W. M., Knol DL, Pouwels PJ, Scheltens P, Barkhof F, et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2011;42:1894-1900.
- (199) Shams S, Martola J, Cavallin L, Granberg T, Shams M, Aspelin P, et al. SWI or T2\*: Which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The karolinska imaging dementia study. *Am J Neuroradiol* 2015.
- (200) Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness and field strength. *Am J Neuroradiol* 2009;30:338-343.
- (201) Cheng AL, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2\*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke* 2013 Oct;44(10):2782-2786.
- (202) Haacke EM, Boikov AS, Barnes E, Neelavalli J, Khan MA. Susceptibility-weighted imaging. In: Werring D. J., editor. *Cerebral microbleeds: pathophysiology to clinical practice*. Cambridge University Press 2011:22-23.
- (203) Linn J, Michl S, Katja B, Pfefferkorn T, Wiesmann M, Hartz S, et al. Cortical vein thrombosis: the diagnostic value of different imaging modalities. *Neuroradiology* 2010;52:899-911.
- (204) Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR* 2009;30:232-252.
- (205) Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:177-182.
- (206) Cuvinciuc V, Viguier A, Calviere L, Raposo N, Larrue V, Cognard C, et al. Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 2010;31:1355-1362.
- (207) Mittl RL, Grossman RI, Hiehle JF, Hurst RW, Kauder DR, Gennarelli TA, et al. Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994 Sep;15(8):1583-1589.

- (208) Schrag M, McAuley G, Pomakian J, Jiffry A, Tung S, Mueller C, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol* 2010 Mar;119(3):291-302.
- (209) Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ, Szilagyi G, Nadkarni NK, St George-Hyslop P, et al. Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch Neurol* 2008 Jun;65(6):790-795.
- (210) Shams S, Martola J, Granberg T, Li X, Shams M, Fereshtehnejad SM, et al. Cerebral microbleeds: different prevalence, topography, and risk factors depending on dementia diagnosis-the Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 Apr;36(4):661-666.
- (211) Kantarci K, Gunter JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Senjem MS, Petersen RC, et al. Focal hemosiderin deposits and beta-amyloid load in the ADNI cohort. *Alzheimers Dement* 2013 Oct;9(5 Suppl):S116-23.
- (212) Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005 Sep;58(3):459-462.
- (213) Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010 Sep;120(3):287-296.
- (214) Iadecola C. Cerebrovascular effects of amyloid-beta peptides: mechanisms and implications for Alzheimer's dementia. *Cell Mol Neurobiol* 2003 Oct;23(4-5):681-689.
- (215) Whitwell JL, Kantarci K, Weigand SD, Lundt ES, Gunter JL, Duffy JR, et al. Microbleeds in atypical presentations of Alzheimer's disease: a comparison to dementia of the Alzheimer's type. *J Alzheimers Dis* 2015;45(4):1109-1117.
- (216) Olazaran J, Ramos A, Boyano I, Alfayate E, Valenti M, Rabano A, et al. Pattern of and risk factors for brain microbleeds in neurodegenerative dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014 May;29(3):263-269.
- (217) Henneman WJ, Sluimer JD, Cordonnier C, Baak MM, Scheltens P, Barkhof F, et al. MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population. *Stroke* 2009 Feb;40(2):492-498.
- (218) Heringa SM, Reijmer YD, Leemans A, Koek HL, Kappelle LJ, Biessels GJ, et al. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;38(1):211-221.
- (219) Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006 May 9;66(9):1356-1360.

- (220) Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, et al. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(1):8-14.
- (221) van der Vlies AE, Goos JD, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM. Microbleeds do not affect rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2012 Aug 21;79(8):763-769.
- (222) Goos JD, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 2009 Nov;40(11):3455-3460.
- (223) Hilal S, Saini M, Tan CS, Catindig JA, Koay WI, Niessen WJ, et al. Cerebral microbleeds and cognition: the epidemiology of dementia in Singapore study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014 Apr-Jun;28(2):106-112.
- (224) Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke* 2009 Apr;40(4):1269-1274.
- (225) Cazarim Mde S, Moriguti JC, Ogunjimi AT, Pereira LR. Perspectives for treating Alzheimer's disease: a review on promising pharmacological substances. *Sao Paulo Med J* 2016 Jul-Aug;134(4):342-354.
- (226) Stella F, Radanovic M, Canineu PR, de Paula VJ, Forlenza OV. Anti-dementia medications: current prescriptions in clinical practice and new agents in progress. *Ther Adv Drug Saf* 2015 Aug;6(4):151-165.
- (227) Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron* 2014 Nov 5;84(3):608-622.
- (228) Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 2014 Jun;117:20-40.
- (229) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1)(1):CD005593.
- (230) Amanatkar HR, Grossberg GT. Transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: current and future directions. *Expert Rev Neurother* 2014 Oct;14(10):1119-1125.
- (231) Winblad B, Gauthier S, Astrom D, Stender K. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2010 Nov;14(9):770-774.
- (232) Schneider LS, Sano M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement* 2009 Sep;5(5):388-397.

- (233) Roberts JS, Karlawish JH, Uhlmann WR, Petersen RC, Green RC. Mild cognitive impairment in clinical care: a survey of American Academy of Neurology members. *Neurology* 2010 Aug 3;75(5):425-431.
- (234) Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;35(2):349-361.
- (235) Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012 Mar 8;366(10):893-903.
- (236) Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet* 2013 Sep;52(9):727-749.
- (237) Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 2014 Nov 28;9:2065-2077.
- (238) Li FJ, Shen L, Ji HF. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and beta-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012;31(2):253-258.
- (239) Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 Jun 4;110(23):9523-9528.
- (240) Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005 May 10;64(9):1553-1562.
- (241) Winblad B, Graf A, Riviere ME, Andreasen N, Ryan JM. Active immunotherapy options for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2014 Jan 30;6(1):7.
- (242) Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013 Jul 25;369(4):341-350.
- (243) Coric V, van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW, et al. Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012 Nov;69(11):1430-1440.
- (244) Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014 Jan 23;370(4):322-333.
- (245) Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014 Jan 23;370(4):311-321.

- (246) Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Giannini M, Santamato A, Seripa D, et al. Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2014 Sep;14(9):973-986.
- (247) Mikulca JA, Nguyen V, Gajdosik DA, Teklu SG, Giunta EA, Lessa EA, et al. Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: II. Update on secretase inhibitors and related approaches. *J Clin Pharm Ther* 2014 Feb;39(1):25-37.
- (248) Landen JW, Zhao Q, Cohen S, Borrie M, Woodward M, Billing CB, Jr, et al. Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: a phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Clin Neuropharmacol* 2013 Jan-Feb;36(1):14-23.
- (249) Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995 Aug;26(8):1471-1477.
- (250) Akoudad S, Portegies ML, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2015 Aug 11;132(6):509-516.
- (251) Falardeau P, Martineau A, Gagnon D. Prostaglandins and thromboxanes. *Sem Hop* 1984 Apr 12;60(16):1117-1136.
- (252) Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996 Nov;27(11):2020-2025.
- (253) Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, Gonzalez-Perez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology* 2013 Aug 6;81(6):566-574.
- (254) He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998 Dec 9;280(22):1930-1935.
- (255) Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000 Mar;57(3):326-332.
- (256) Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009 Jul;40(7):2398-2401.
- (257) Thompson BB, Bejot Y, Caso V, Castillo J, Christensen H, Flaherty ML, et al. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 2010 Oct 12;75(15):1333-1342.
- (258) Liu S, Li C. Antiplatelet Drug Use and Cerebral Microbleeds: A Meta-analysis of Published Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015 Oct;24(10):2236-2244.

- (259) ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 May 14;360(20):2066-2078.
- (260) Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014 Mar;100(5):396-405.
- (261) Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007 May 29;115(21):2689-2696.
- (262) Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015 Feb 24;313(8):824-836.
- (263) Lemmer B, Fülgraff G. *Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie: mit 192 Tabellen*. [Das Lehrbuch zum Querschnittsfach]. 14th ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
- (264) Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(8):587-603.
- (265) van Etten ES, Auriel E, Haley KE, Ayres AM, Vashkevich A, Schwab KM, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. *Stroke* 2014 Aug;45(8):2280-2285.
- (266) Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007 Aug;120(8):700-705.
- (267) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014 Mar 15;383(9921):955-962.
- (268) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 8;365(10):883-891.
- (269) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 15;365(11):981-992.
- (270) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-1151.

- (271) Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 2014 Nov;45(11):3436-3439.
- (272) Horstmann S, Mohlenbruch M, Wegele C, Rizos T, Laible M, Rauch G, et al. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds. *Eur J Neurol* 2015 Oct;22(10):1355-1362.
- (273) Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL, Edinburgh Stroke Study Group, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010 Jun;41(6):1222-1228.
- (274) Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009 Jan 13;72(2):171-176.
- (275) Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Stricker BH, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009 Jun;66(6):714-720.
- (276) Saito T, Kawamura Y, Sato N, Kano K, Takahashi K, Asanome A, et al. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015 Jun;24(6):1373-1377.
- (277) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-1100.
- (278) Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011 Dec;106(6):997-1011.
- (279) Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Nov 19;312(19):1988-1998.
- (280) Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996 Feb;61(2):755-759.
- (281) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. 2012; Available at: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/ll\\_22\\_2012\\_akuttherapie\\_des\\_isc\\_hmischen\\_schlaganfalls\\_update.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_22_2012_akuttherapie_des_isc_hmischen_schlaganfalls_update.pdf).
- (282) National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 Dec 14;333(24):1581-1587.

- (283) Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Oct;79(10):1093-1099.
- (284) Charidimou A, Shoamanesh A, International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. *Neurology* 2016 Oct 11;87(15):1534-1541.
- (285) Zand R, Tsivgoulis G, Singh M, McCormack M, Goyal N, Ishfaq MF, et al. Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage Post Intravenous Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017 Mar;26(3):538-544.
- (286) Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, Gang Q, Fox Z, Jager HR, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk Updated meta-analysis. *Neurology* 2015 Sep 15;85(11):927-924.
- (287) Yan S, Jin X, Zhang X, Zhang S, Liebeskind DS, Lou M. Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Nov;86(11):1267-1272.
- (288) Turc G, Sallem A, Moulin S, Tisserand M, Machet A, Edjlali M, et al. Microbleed Status and 3-Month Outcome After Intravenous Thrombolysis in 717 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015 Sep;46(9):2458-2463.
- (289) Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(1):5-13.
- (290) Benedictus MR, Goos JD, Binnewijzend MA, Muller M, Barkhof F, Scheltens P, et al. Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013 Nov;34(11):2488-2494.
- (291) Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013 Feb;9(2):106-118.
- (292) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006 Jan;5(1):64-74.
- (293) Goos JD, Teunissen CE, Veerhuis R, Verwey NA, Barkhof F, Blankenstein MA, et al. Microbleeds relate to altered amyloid-beta metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012 May;33(5):1011.e1-1011.e9.
- (294) Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm (Vienna)* 2002 May;109(5-6):813-836.
- (295) Nagasawa J, Kiyozaka T, Ikeda K. Prevalence and clinicoradiological analyses of patients with Alzheimer disease coexisting multiple microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014 Oct;23(9):2444-2449.
- (296) Chi NF, Chien LN, Ku HL, Hu CJ, Chiou HY. Alzheimer disease and risk of stroke: a population-based cohort study. *Neurology* 2013 Feb 19;80(8):705-711.

- (297) Henry-Feugeas MC. Alzheimer's disease in late-life dementia: a minor toxic consequence of devastating cerebrovascular dysfunction. *Med Hypotheses* 2008;70(4):866-875.
- (298) Bottini G, Berlingeri M, Basilico S, Passoni S, Danelli L, Colombo N, et al. GOOD or BAD responder? Behavioural and neuroanatomical markers of clinical response to donepezil in dementia. *Behav Neurol* 2012;25(2):61-72.
- (299) Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J* 2012 Dec;15(4):120-126.
- (300) Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, Mecocci P, Padovani A, Pirfo E, et al. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. *Drugs Aging* 2005;22 Suppl 1:1-26.
- (301) Francis PT, Nordberg A, Arnold SE. A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection: do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2005 Feb;26(2):104-111.
- (302) Nordberg A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 Apr-Jun;20(2 Suppl 1):S12-8.
- (303) Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, Sohn H, Danyluk J, Hartman RD, et al. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 May;26(4):705-712.
- (304) Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003 Sep;18(Suppl 1):S23-32.
- (305) Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2012 Nov;25(6):542-550.
- (306) Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int* 2017;2017:9016924.
- (307) Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology* 2016 Oct 4;87(14):1501-1510.
- (308) Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006 Jan 24;66(2):206-209.
- (309) Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol* 2017 Feb;30(1):38-47.

- (310) Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007 Jan 9;68(2):116-121.
- (311) Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke* 2013 Apr;44(4):995-1001.
- (312) Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(1):5-13.
- (313) Busl KM, Nogueira RG, Yoo AJ, Hirsch JA, Schwamm LH, Rost NS. Prestroke dementia is associated with poor outcomes after reperfusion therapy among elderly stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013 Aug;22(6):718-724.
- (314) Gerischer LM, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. Magnetic resonance imaging-based versus computed tomography-based thrombolysis in acute ischemic stroke: comparison of safety and efficacy within a cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35(3):250-256.
- (315) Gorner A, Lemmens R, Schrooten M, Thijs V. Is leukoaraiosis on CT an accurate surrogate marker for the presence of microbleeds in acute stroke patients? *J Neurol* 2007 Mar;254(3):284-289.
- (316) Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2014 Oct;45(10):2900-2905.
- (317) Yan SQ, Wan JP, Guo Y, Lou M. Impact of cerebral microbleeds on outcomes of acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014 Jan;43(1):20-27.
- (318) Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016 Feb;47(2):581-641.
- (319) Kicinski M, Springate DA, Kontopantelis E. Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Stat Med* 2015 Sep 10;34(20):2781-2793.