

**Intrazerebrale Mikroblutungen
unter Langzeittherapie mit
oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Michaela Höck
aus Bad Homburg v. d. Höhe

Gießen 2006

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik IV
Abteilung Hämatologie / Onkologie
Leiter: Prof. F. Grimminger
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachterin: Frau Prof. Dr. B. Kemkes-Matthes

Gutachter: Herr Prof. Dr. H. Traupe

Tag der Disputation: 06.11.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hämostase	2
1.1.1	Historischer Überblick	2
1.1.2	Plasmatische Hämostase	3
1.1.3	Hämostasesstörungen	4
1.2	Orale Antikoagulanzen vom Kumarintyp	5
1.2.1	Historischer Überblick und Wirkmechanismus	6
1.2.2	Nebenwirkungen und Komplikationen	8
1.2.3	Intrazerebrale (Mikro-) Blutungen	9
1.3	Magnetresonanztomographie	11
1.3.1	Historische Entwicklung der MRT	12
1.3.2	MRT-Diagnostik bei intrazerebralen Blutungen	13
1.3.3	Intrazerebrale Mikroblutungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen	14
1.4	Zielsetzung	17
2	Patienten	19
2.1	Patienten unter Therapie mit OAK	19
2.1.1	Gruppeneinteilung nach Dauer der Therapie mit OAK	19
2.1.2	Geschlechtsverteilung	20
2.1.3	Altersverteilung	20
2.1.4	Indikationen für die Therapie mit OAK	21
2.2	Kontrollgruppe (ohne Therapie mit OAK)	22
2.2.1	Geschlechtsverteilung	22
2.2.2	Altersverteilung	22
3	Methoden	23
3.1	MRT-Untersuchung	23
3.2	Gerinnungsuntersuchungen	24
3.2.1	Koagulometrische Methoden	24
3.2.2	ELISA-Verfahren	26
3.2.3	Blutbild	27

3.3	Fragebogen	27
3.4	Statistische Auswertung	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	MRT-Untersuchung	30
4.1.1	MR-tomographische Signalverluste bei Patienten unter OAT	32
4.1.2	MR-tomographische Signalverluste bei der Kontrollgruppe.....	33
4.1.3	Korrelation MR-tomographischer Signalverluste und weiteren Parametern	34
4.1.4	MR-tomographische Signalverluste und Therapiedauer mit OAK	34
4.1.5	MR-tomographische Signalverluste und Geschlecht	35
4.1.6	MR-tomographische Signalverluste und (höheres) Lebensalter	36
4.1.7	MR-tomographische Signalverluste und arterielle Hypertonie	37
4.1.8	MR-tomographische Signalverluste und Indikationen zur OAT	37
4.2	Gerinnungsuntersuchungen	38
4.2.1	Koagulometrisch bestimmte Parameter	38
4.2.2	ELISA-Verfahren.....	39
4.2.3	Blutbild	40
4.3	Fragebogen	40
5	Diskussion.....	42
5.1	Intrazerebrale Mikroblutungen unter Therapie mit OAK.....	42
5.1.1	Mikroblutungen bei Schlaganfallpatienten	42
5.1.2	Mikroblutungen bei der gesunden Bevölkerung und Kontrollgruppe	44
5.1.3	Mikroblutungen unter Therapie mit Aspirin®	45
5.1.4	Differenzialdiagnose MR-tomographischer Signalauslöschungen.....	46
5.1.5	Fazit	48
5.2	Intrazerebrale Mikroblutungen in Korrelation mit diversen Parametern .	49
5.2.1	Mikroblutungen und Dauer der Therapie mit OAK.....	49
5.2.2	Mikroblutungen und zusätzliche (potenzielle) Blutungsrisiken.....	50
5.2.3	Mikroblutungen und (höheres) Lebensalter	51
5.2.4	Mikroblutungen und arterielle Hypertonie	51
5.2.5	Mikroblutungen und Geschlechtsverteilung	52
5.2.6	Mikroblutungen und Indikationen zur Therapie mit OAK	53
5.2.7	Fazit	54

6	Zusammenfassung	55
7	Ausblick	57
8	Abkürzungsverzeichnis.....	58
9	Literaturverzeichnis	60
10	Anhang.....	72
10.1	Information und Einverständniserklärung	72
10.2	Fragenbogen	73

1 Einleitung

„Lungenembolie, Schlaganfall und Herzinfarkt sowie schwere Blutungen - wenn die Blutgerinnung nicht mehr funktioniert, kann dies lebensbedrohlich für den Betroffenen sein“⁽⁹⁶⁾ heißt es in einer Pressemeldung anlässlich der 49. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und spiegelt die Bedeutung einer intakten Blutgerinnung als lebenswichtigen (komplexen) Mechanismus wieder.

Symptome einer Störung des natürlichen hämostatischen Gleichgewichts, d.h. der exakt regulierten Interaktionen verschiedener Komponenten (Gefäßwand, Thrombozyten und Plasmaproteinen)⁽²⁶⁾, sind intravaskuläre Thrombosen, Embolien und / oder abnorme Blutungen. Diese können als eigenständige Erkrankung oder als Folge unterschiedlicher Grunderkrankungen auftreten. Thromboembolische Erkrankungen, wie z.B. die tiefe Beinvenenthrombose, die mit einer Inzidenz von etwa 1 % der Gesamtbevölkerung zu den häufigsten Gefäßerkrankungen gehört, oder die Lungenembolie, die in Deutschland jährlich über 30.000 Todesfälle verursacht⁽⁸⁴⁾, werden mit blutgerinnungshemmenden Medikamenten wie oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp behandelt. Hauptnebenwirkung der antithrombotischen Behandlung sind Blutungen, besonders gefürchtet Gehirnblutungen. Für ca. 8 % aller intrazerebraler Blutungen werden medikamentös bedingte Koagulopathien verantwortlich gemacht⁽⁸⁾. Als ‚Vorläufer‘ akuter intrazerebraler Blutungen werden kleinste, asymptomatisch verlaufende Gehirnblutungen - sogenannte Mikroblutungen - vermutet. Solche zerebralen Mikroblutungen können mit Hilfe spezieller Sequenzen (T2*-gewichteter Gradienten-Echo-Sequenzen) der Magnetresonanztomographie dargestellt werden.

Ziel unserer Studie ist es, mit Hilfe von T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Aufnahmen das Auftreten intrazerebraler Mikroblutungen bei Patienten unter (Langzeit-) Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp zu untersuchen. Dazu sollen im Folgenden die jeweiligen geschichtlichen Hintergründe, Wirkmechanismen und wesentlichen Grundlagen für das Verständnis der Hämostase, der Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp sowie der Magnetresonanztomographie zur Darstellung intrazerebraler Mikroblutungen näher erläutert werden.

1.1 Hämostase

1.1.1 Historischer Überblick

Die Beschreibung von (Patho-) Physiologie der Hämostase folgt seit der Antike dem jeweils vorherrschenden Konzept der Medizin, wobei im historischen Verlauf mehrere Theorien in Konkurrenz zueinander treten. Schon die Hippokratischen Ärzte im 5. und 4. Jahrhundert v. Chr. sehen ‚Fasern‘ im zirkulierenden Blut, die nach dem Gerinnungsvorgang im Blutkuchen wieder zu finden sind. Dieser ersten Beobachtung der Blutgerinnung wird zunächst keine physiologische oder pathologische Bedeutung beigemessen und es vergehen mehrere Jahrhunderte, ohne dass neue Erkenntnisse gewonnen werden. Erste experimentelle Versuche unternehmen um 1730 unabhängig voneinander die Chirurgen JEAN-LOUIS PETIT und SAUVEUR-FRANÇOIS MORAND. PETIT vertritt eine Blutstillungstheorie mit Gerinnselpfropf und Gerinnseldeckel und erkennt, dass Blutgerinnung bei Amputationen wichtig ist. Dagegen ist MORAND ein Vertreter der Kontraktionstheorie, nach der durch den Verletzungsreiz eine Gefäßkontraktion die Blutstillung bewirkt. Zu einer Verknüpfung beider Theorien kommt es 1805 durch FREDERICK D. JONES, der für die definitive Blutstillung Gerinnung *und* Gefäßkontraktion (sowie die entzündungsbedingte Gewebereaktion) fordert. Mit der Entdeckung von Thrombin durch BUCHANAN und SCHMIDT beginnt 1836 die schrittweise Aufdeckung der Blutgerinnungsmechanismen und Identifizierung einzelner Gerinnungskomponenten. In der Folge werden zahlreiche weitere Gerinnungsfaktoren entdeckt, welche gemäß der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit römischen Ziffern benannt werden. ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁸⁾

1904 legt der Physiologe PAUL OSKAR MORAWITZ, Begründer der klassischen Gerinnungslehre, die Relevanz der beschriebenen unterschiedlichen Mechanismen dar und fasst so die bisherigen Forschungsergebnisse zur Blutgerinnung zusammen ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁸⁾. MORAWITZ unterscheidet zwei Phasen der Gerinnung: Danach wird Prothrombin - unter dem Einfluss von Thrombokinase und Calcium - zu Thrombin, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt, das seinerseits Blutkörperchen zu einem Gerinnsel vernetzt ⁽³¹⁾. Mit diesem Gerinnungsschema von MORAWITZ ist der Grundstein zur plasmatischen Gerinnungstheorie gelegt. Im weiteren Verlauf des 20. Jahrhunderts folgt die Entdeckung von Aktivatoren und Inhibitoren der Blutgerinnung sowie der Fibrinolyse ⁽⁴⁾.

1.1.2 Plasmatische Hämostase

Traditionell wird der Prozess der Blutstillung in drei Phasen aufgeteilt: Die Bildung des primären Plättchenpropfs durch Wechselwirkungen zwischen Thrombozyten und Kollagen (primäre Hämostase), dessen Stabilisation durch Fibrin, das unter dem Einfluss von Thrombin entstanden ist (sekundäre Hämostase) und die Bindung von Plasminogen an Fibrin zur späteren Auflösung der Fibrinstränge (Fibrinolyse)⁽³⁾. Viele Autoren halten an dem Konzept fest, dass die drei Mechanismen des Blutstillungsprozesses getrennt voneinander ablaufen. Es ist jedoch erwiesen, dass diese parallel ineinander greifen und Thrombin als *das* zentrale Gerinnungsenzym sowohl in der primären als auch in der sekundären Hämostase eine wichtige Rolle spielt⁽³⁾. Der Ablauf der Gerinnung entspricht einem komplexen Netzwerk aus den Komponenten Gefäßsystem, Thrombozyten und Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems. Letzteres soll im Folgenden näher erklärt werden.

Die (plasmatische) Blutgerinnung basiert auf einem System von als Gerinnungsfaktoren bezeichneten Enzymvorstufen bzw. -kofaktoren, welche fast ausschließlich in der Leber gebildet werden. Die Aktivierung der Gerinnungskaskade und letztlich die Bildung von Thrombin kann über zwei Reaktionswege erfolgen: Das intrinsische (endogene) und extrinsische (exogene) System. Das extrinsische System ist physiologisch der wichtigste ‚Trigger‘ der plasmatischen Gerinnungskaskade. Eine Aktivierung erfolgt, wenn das bei einer Gewebeläsion, Zellschädigung oder nach Expression durch Zytokine frei werdende Gewebethromboplastin (‚Tissue factor‘) mit dem Faktor VII in Kontakt kommt und einen Komplex bildet, wobei Faktor VII zu Faktor VIIa aktiviert wird. Der so gebildete ‚Tissue factor - Faktor VIIa - Komplex‘ aktiviert (über die sogenannte ‚Jossa-Schleife‘) Faktor IX sowie Faktor X und löst die weitere Aktivierungskaskade aus, die durch proteolytische Spaltung von Faktor II (Prothrombin) zur Bildung von Thrombin (und letztlich von Fibrin) führt (vgl. Abb. 1.1.2). Alle vier genannten Gerinnungsfaktoren sind (wie auch die Gerinnungsinhibitoren Protein C und S sowie Protein Z) Vitamin K-abhängig und damit durch Kumarinderivate (Vitamin K-Antagonisten) beeinflussbar.^{(3) (75) (77)}

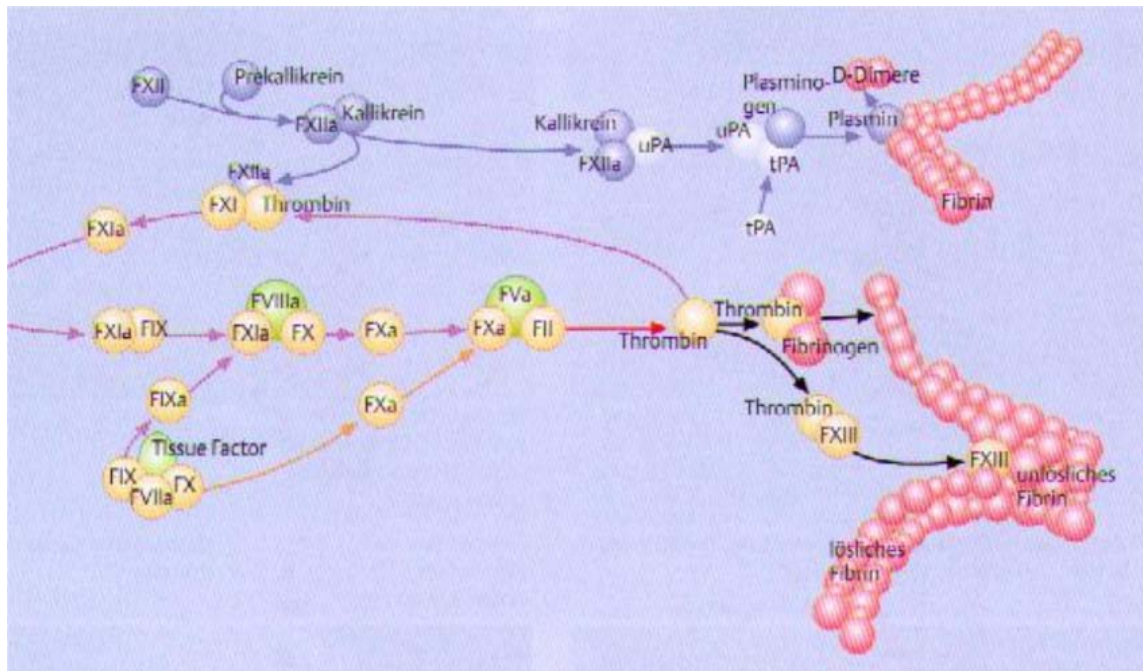


Abbildung 1.1.2: Die Blutgerinnungskaskade ⁽⁷⁷⁾

FVIIa bindet an von Gewebe freigesetzten ‚Tissue factor‘ und aktiviert FX zu FXa, welcher (mit Hilfe von FVa) FII zu FIIa (Thrombin) aktiviert (*orange Pfeile*). Gebildetes Thrombin ist nicht ausreichend, um Fibrinogen zu Fibrin zu aktivieren. Thrombin aktiviert daher durch positiven Feedback-Mechanismus weitere Faktoren (*violette Pfeile*). Thrombin aktiviert nun Fibrinogen, welches zu Einzelstrangkettchen (lösliches Fibrin) polymerisiert und durch Aktivierung von FXIII zu einem stabilen Netz verbunden wird (unlösliches Fibrin) (*blaue Pfeile*). ⁽⁷⁷⁾

1.1.3 Hämostasestörungen

„Das Gerinnungssystem gehört zu den ältesten Abwehr- und Reparatursystemen der Wirbeltiere“ ⁽⁶³⁾, das unter normalen Bedingungen eine optimale Blutstillung sicherstellt. Alle an einer physiologischen Blutstillung beteiligten Komponenten (Gefäßendothel, Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren) können einzeln oder kombiniert Ursache von Störungen des Gerinnungssystems sein, die grundsätzlich zu zwei entgegengesetzten Problemen führen können: Thrombosen oder Hämorrhagien. Die Ursachen, die einer Hämostasestörung zugrunde liegen können, sind vielfältig und reichen von nutritiven über toxische bis zu genetischen Störungen. Die wichtigsten hereditären Krankheiten, die durch einen Mangel an einzelnen Gerinnungsfaktoren zustande kommen, sind die Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel), die Hämophilie B (Faktor IX-Mangel) und das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom ⁽²⁷⁾. Zu den wichtigsten erworbenen Ursachen einer Störung der Hämostase gehört der medikamentös induzierte Vitamin K-Mangel durch Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp ⁽²⁷⁾, d.h. die gleichzeitige Verminderung sämtlicher Prothrombinkomplexproteine (FII, FVII, FIX, FX, Protein C, Protein S) durch das Ausbleiben der Vitamin K-Wirkung im Rahmen einer Therapie mit OAK ist eine der häufigsten Gerinnungsstörungen ⁽³⁾.

1.2 Orale Antikoagulanzen vom Kumarintyp

Mehr als 500.000 Patienten jährlich werden in Deutschland aufgrund verschiedener Erkrankungen - zum Teil lebenslang - auf Kumarinderivate zur primären und sekundären Thromboembolieprophylaxe neu eingestellt⁽²¹⁾. Herzrhythmusstörungen wie Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder Herzklappenersatzoperationen stellen häufige Gründe zur primären Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse dar. Die sekundäre Thromboembolieprophylaxe ist indiziert bei kardiovaskulären Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt, zu den wichtigsten Indikationen für eine langfristige antithrombotische Therapie gehören venöse Thrombosen und Lungenembolien.⁽²¹⁾⁽⁷⁵⁾

Die Behandlung mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp (OAK) geht bezüglich Indikation, Intensität und Dauer weitgehend auf Erkenntnisse in den letzten Jahren publizierter Therapiestudien zurück. Die Einführung der INR (Internationale Normalisierte Ratio) zur Kontrolle der Therapie mit OAK - an Stelle des um 1935 von dem Arzt und Biochemiker ARMAND J. QUICK eingeführten ‚Quick-Wertes‘ - ist dabei für die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen untereinander von entscheidender Bedeutung⁽⁵⁷⁾. So sind z.B. Studienergebnisse zu Blutungskomplikationen, dem Hauptrisiko der Therapie, vergleichbar geworden. Die SPIRIT-Studie⁽⁸¹⁾ untersuchte eine *hochdosierte* Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 3,0 bis 4,5 (im Vergleich zur Therapie mit Aspirin®) bei Patienten ohne kardioembolische Schlaganfallursache: Die Studie wurde wegen eines deutlich erhöhten intrazerebralen Blutungsrisikos der Patienten unter Therapie mit OAK vorzeitig beendet. Eine andere Untersuchung bei Schlaganfallpatienten, die WARS-Studie⁽⁵⁰⁾, mit einer *niedrigeren* therapeutischen INR zwischen 1,4 und 2,8 konnte dieses erhöhte Blutungsrisiko nicht bestätigen. Eine adäquate Therapieüberwachung, durch die eine deutliche Reduktion schwerer Blutungskomplikationen bei gleichzeitig ausreichendem Schutz vor thromboembolischen Komplikationen erreicht werden kann, ist und bleibt somit essentiell.

1.2.1 Historischer Überblick und Wirkmechanismus

1922 wird von Tiermedizinern erstmals über ein Viehsterben in den USA und Kanada berichtet, das durch Blutungskomplikationen verursacht wird: Nach Fressen von faulem Klee erkrankten Rinder an schweren, oft tödlichen Blutungen. Farmer beobachteten, dass dieses zunächst unerklärliche Phänomen durch Verfütterung von vergorenem Süßklee ausgelöst wird und geben ihm den Namen ‚Süßklee-Krankheit‘ (sweet-clover-disease). 1931 gelingt der Nachweis, dass es sich hierbei um einen Prothrombinmangel handelt. Erst 1941 erfolgt die Identifizierung von Dicumarol, einem Abbauprodukt von Kumin, das als Auslöser dieser Erkrankung aus dem vergorenen Süßklee isoliert werden kann. Noch im gleichen Jahr wird Dicumarol zur (Kurzzeit-) Prophylaxe von Thromboembolien erstmals klinisch am Menschen angewendet. ⁽³¹⁾⁽³⁷⁾

Die Entdeckung von Dicumarol ist eng mit der des Vitamin K verbunden, denn 1942 - ein Jahr nach der Entdeckung von Dicumarol - wird der Wirkmechanismus der Kumin-derivate aufgedeckt: Ihr Antagonismus zu Vitamin K ⁽¹⁾. Schon Ende 1929 beobachtet der dänische Pathologe HENRIK DAM, dass Küken unter spezieller Diät eine Mangelkrankheit entwickeln, die mit spontanen Hämorrhagien einhergeht. Diese Blutungszustände lassen sich verhindern, wenn Substanzen zugefüttert werden, welche später als Vitamin K (K von ‚Koagulation‘) bezeichnet werden. DAM und EDWARD A. DOISY, der die biochemische Struktur dieses Koagulationsvitamins aufdeckt, erhalten für ihre Untersuchungen des Vitamin K 1943 den Nobelpreis. ⁽³¹⁾

Die Kumin-derivate entfalten ihre Wirkung durch kompetitive Hemmung von zwei Enzymen des Vitamin K-Stoffwechsels (Vit. K-2,3-Epoxid-Reduktase und Vit. K-Reduktase). Durch deren Hemmung wird zum einen die normale Regeneration von Vitamin K und zum anderen die Bildung seiner aktiven reduzierten Form (Hydrochinon) verhindert, d.h. Kumin-derivate greifen als indirekt wirkende Antikoagulantien nicht unmittelbar in den Ablauf der Gerinnung ein ⁽¹⁾ (vgl. Abb. 1.2.1). Durch die Verminderung des Vitamin K-Hydrochinons als essentiellen Cofaktor für die γ -Carboxylierung von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren können keine gerinnungswirksamen Faktoren bzw. Inhibitoren mehr in der Leber (nach)gebildet werden ⁽³⁷⁾.

1.2.2 Nebenwirkungen und Komplikationen

Bei oraler Antikoagulation mit Kumarinderivaten unterscheidet man zwischen blutungsbedingten und nicht-blutungsbedingten Nebenwirkungen. Nicht-blutungsbedingte Nebenwirkungen wie gastrointestinale Unverträglichkeiten (z.B. Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen), leichte Transaminasenerhöhungen, Hautreaktionen oder Haarausfall gehören zu den außerordentlich seltenen Erscheinungen unter Therapie mit Kumarinderivaten⁽⁵⁶⁾. Eine nicht-blutungsbedingte Nebenwirkung von klinischer Bedeutung ist die sogenannte ‚Kumarin-Nekrose‘, eine zwar sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikation, die typischerweise innerhalb der ersten Behandlungstage auftritt⁽³⁷⁾. Besonders gefährdet sind Patienten mit Protein C-Mangel, da bei Beginn einer oralen Antikoagulation mit Kumarinderivaten Protein C als Vitamin K-abhängiger Inhibitor der Blutgerinnung rascher absinkt als die prokoagulatorischen Faktoren und es zu Thrombosierung kleiner Gefäße kommt. Dies führt zu Nekrosen von Haut- und Unterhautfettgewebe⁽³⁷⁾⁽⁵⁵⁾. Weiterhin gilt es zu beachten, dass OAK die Plazentaschranke passieren und schwere Missbildungen beim Foeten hervorrufen können. Störungen des Knochenaufbaus und Einfluss auf die Entwicklung einer Osteoporose sind ebenfalls als Nebenwirkung beschrieben. Zudem können nahezu alle Medikamente (z.B. Barbiturate, Antibiotika) Interaktionen mit OAK eingehen und so einerseits deren Wirkung abschwächen und zu thromboembolischen Komplikationen führen. Andererseits können durch eine Verstärkung der Wirkung der OAK Blutungskomplikationen entstehen.⁽¹⁷⁾

Blutungskomplikationen - erstmals mit der Süßklee-Erkrankung beschrieben - sind die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung der Therapie mit OAK und betreffen etwa 3 % bis 5 % aller Patienten⁽¹⁾⁽⁵⁶⁾. Am häufigsten sind - neben Hämatomen oder verlängerten Blutungen nach Bagatellverletzungen - klinisch relativ blande und weniger schwer verlaufende Blutungen, wie z.B. Nasenbluten oder Blutungen in die ableitenden Harnwege mit Hämaturie (vgl. Abb. 1.2.2). Die Häufigkeit eher ‚harmloser‘ Blutungskomplikationen kommt dadurch zustande, dass durch Behandlung mit OAK die plasmatische Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt wird; da aber andere Blutstillungsmechanismen wie Gefäßkonstriktion und Thrombozytenaggregation nicht beeinflusst werden, sind schwere Blutungen selten⁽³⁷⁾⁽⁵⁶⁾.

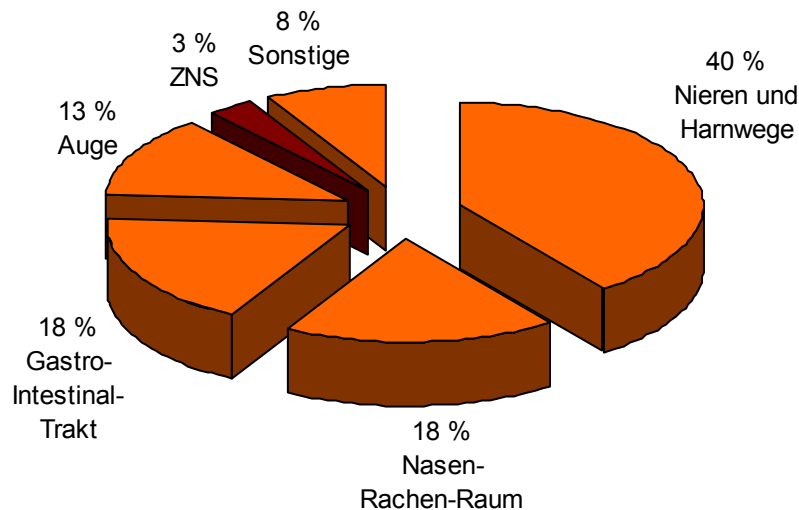


Abbildung 1.2.2: Lokale Verteilung von Blutungskomplikationen bei Therapie mit OAK (Untersuchung an 220 Blutungskomplikationen).^{(56) (75)}

Obwohl mehr als ein Drittel aller Blutungen (vgl. Abb. 1.2.2) Makro-Hämaturien sind, gefolgt von Blutungen aus Schleimhautbereichen im Nasenrachenraum und Gastrointestinaltrakt, sind Blutungen in das Zentrale Nervensystem (ZNS) - auch bei der relativ geringen Blutungshäufigkeit im Vergleich zu anderen Organsystemen - besonders gefürchtet⁽⁷⁵⁾. Intrazerebrale Blutungen sind zwar selten, aber häufig fatal, weil im Gehirn bereits kleinere Blutungen lebensbedrohlich sein und schwere neurologische Defizite verursachen können. Pro 400 Patienten-Behandlungsjahre muss, auch bei adäquater Therapiekontrolle, mit einer (letalen) intrazerebralen Blutung gerechnet werden^{(37) (56)}.

1.2.3 Intrazerebrale (Mikro-) Blutungen

Blutungen in das Gehirn unter Therapie mit OAK sind besonders gefürchtete Komplikationen, da bereits kleinere Blutungen zu zerebralen Schädigungen mit neurologischen Defiziten oder einer kritischen Steigerung des intrakraniellen Drucks führen können^{(21) (55)}. (Spontane) intrazerebrale Blutungen sind Ursache für ca. 8 % bis 15 % aller Schlaganfälle in den westlichen Industrieländern^{(28) (73)}; bei oral antikoagulierten Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, sind in etwa 40 % der Fälle intrazerebrale Blutungen ursächlich⁽²⁴⁾. Die Behandlung mit OAK erhöht das Risiko einer zerebralen Blutung um das 7 bis 10-fache im Vergleich zu Patienten ohne Therapie mit OAK^{(24) (78)}. Die Mortalität von OAK-assoziierten Hirnblutungen in den ersten Monaten ist mit über 60 %^{(18) (24)} erhöht, berücksichtigt man eine Mortalität von 25 % bis 55 %^{(18) (69)} bei Patienten ohne Behandlung mit OAK.

Die Pathogenese antikoagulations-assoziiertes intrazerebraler Blutungen ist noch unklar. Es scheint jedoch eher unwahrscheinlich, dass orale Antikoagulanzen vom Kumarintyp (direkt oder indirekt) Gefäßverletzungen induzieren oder Reparaturprozesse an Gefäßen verhindern. Wahrscheinlicher ist dagegen, dass subklinische zerebrale Mikroblutungen, die durch Blutaustritte aus kleinsten Gefäßen entstehen und häufig selbstlimitierend sind, sich unter Therapie mit Kumarinderivaten zu größeren, symptomatischen intrazerebralen Blutungen ausweiten und so klinisch relevant werden können. ⁽²⁴⁾

Ursachen für Blutaustritte aus kleinen Gefäßen und konsekutiv entstehende Hämosiderindepots sind, wie histopathologische Studien beweisen ⁽¹²⁾, Vaskulopathien. Der hypertensiven Lipofibrohyalinose kleiner Gefäße dürfte dabei die führende Rolle zukommen. Aber auch andere Gefäßerkrankungen, wie die zerebrale Amyloidangiopathie oder Entzündungen können Gefäßrupturen und damit intrazerebrale Blutungen begünstigen ⁽⁶⁵⁾. Auch ROSAND et al. ⁽⁷⁰⁾ gehen davon aus, dass die meisten antikoagulations-assoziierten Blutungen im Gehirn auf eine Prädisposition von Seiten der Gefäße zurückzuführen sind und die Intensität der Therapie mit OAK dabei eine untergeordnete Rolle spielt. Allerdings scheinen Gefäßerkrankungen (wie z.B. die zerebrale Amyloidangiopathie, die in über 15 % als (Mit-) Ursache von Mikroblutungen bei älteren Patienten beobachtet werden kann ⁽⁸⁸⁾), nicht der einzige Mechanismus zu sein, der an der Entstehung intrazerebraler Blutungen unter Therapie mit OAK beteiligt ist, so dass die genaue Pathogenese weiterhin unklar bleibt. Es ist aber zu vermuten, dass Patienten, die wegen Vaskulopathien zu zerebralen Mikroblutungen neigen, eine deutlich verstärkte Blutungsneigung haben, wenn sie zusätzlich zu ihrer Gefäßerkrankung Gerinnungshemmer einnehmen. Es lässt sich festhalten, dass antikoagulations-assoziierte intrazerebrale Blutungen als ‚Demaskierung‘ subklinischer kleinerer Blutungen zu verstehen sind, denen mehrere verschiedene zerebralen Mikroangiopathien zugrunde liegen ⁽²⁴⁾. Vermutet man wie HART et al. ⁽²⁴⁾, dass eine Behandlung mit Kumarinderivaten eine ICB demaskiert, die sonst asymptomatisch geblieben wäre, und geht man zudem davon aus, dass die zugrunde liegenden Ursachen für spontane und OAK-assoziierte ICB gleich sind, ist eine Therapie mit OAK nach STEINER et al. ⁽⁸⁰⁾ als ‚Exazerbations-Faktor‘ zu werten.

Die Detektion zerebraler Mikroblutungen ist durch die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns mit T2*-gewichteten Aufnahmen möglich. Daher lassen sich kleinste Signalauslöschungen darstellen, die auf fokale Hämosiderindepots vorausgegangener Blutaustritte aus Arteriolen hinweisen, und so Reste von (alten) asymptomatischen Mikroblutungen mit hoher Sensitivität nachweisen⁽⁶⁵⁾. Mit der hämosiderinsensiblen T2*-gewichteten MRT ist es möglich, Patienten unter Therapie mit OAK mit klinisch ‚stummen‘ Mikroblutungen in der Vergangenheit zu identifizieren. Wir vermuten, dass diese klinisch ‚harmlosen‘ Mikroblutungen durch eine (weitergeführte bzw. intensivierete) Gerinnungshemmung dramatisch verstärkt werden und zu einer möglicherweise lebensbedrohlichen Gehirnblutung führen könnten. Ob Patienten unter OAK durch den Nachweis solcher Hämosiderindepote als ‚Risikopatienten‘ für symptomatische und schwerwiegende intrazerebrale Blutungen in der Zukunft einzustufen sind, bleibt offen.

1.3 Magnetresonanztomographie

Seit Entdeckung der Röntgenstrahlen durch WILHELM CONRAD RÖNTGEN 1895 gibt es rasante Entwicklungen in der radiologischen Bildgebung. Ein Meilenstein ist die Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT; ‚Tomografie‘ (altgriechisch): ‚tomo‘: Schnitt, abgeschnittenes Stück; ‚-graphie‘: ritzen, malen, schreiben)⁽⁵⁹⁾. Die MRT als diagnostisches, nicht-invasives Schnittbildverfahren steht seit etwa 20 Jahren für die klinische Bildgebung zur Verfügung und kaum ein anderes diagnostisches Verfahren hat in so kurzer Zeit eine so weite Verbreitung gefunden. Zunächst ist die MRT speziellen klinischen Fragestellungen im Bereich des Zentralen Nervensystems vorbehalten gewesen, in der Zwischenzeit hat sich das Indikationsspektrum deutlich erweitert und die MRT ist heute bei verschiedenen Erkrankungen die Methode der Wahl⁽⁶²⁾. So hat die MRT in den letzten Jahren durch Einführung neuer MR-Techniken zum Nachweis intrazerebraler (Mikro-) Blutungen einen neuen Stellenwert auf einem Gebiet erreicht, das bisher anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie vorbehalten blieb.

1.3.1 Historische Entwicklung der MRT

„Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie ist eine Erfolgsgeschichte der Grundlagenforschung“⁽⁵⁾, die im Folgenden kurz skizziert werden soll. Die mathematischen Grundlagen der MRT werden vor etwa 200 Jahren von JEAN-BAPTISTE FOURIER beschrieben. Ohne die nach ihm benannte ‚Fourier-Transformation‘ wäre die Errechnung von MRT-Bildern nicht möglich⁽⁹⁵⁾. Um das Jahr 1900 beschreibt NIKOLA TESLA die Entstehung und Wirkung von Magnetfeldern⁽⁹⁵⁾. LINUS PAULING und CHARLES D. CORYELL entdecken 1936, dass sich das magnetische Verhalten von Hämoglobin mit seinem Oxygenierungsstatus ändert⁽⁹³⁾, und liefern so die Grundlage zu späteren Untersuchungen von SEIJI OGAWA auf diesem Gebiet⁽⁵⁾. Mitte des 20. Jahrhunderts folgt die physikalische Entdeckung des ‚Kern-Spins‘ durch die späteren Nobelpreisträger FELIX BLOCH und EDWARD M. PURCELL, die unabhängig voneinander erkennen, dass bestimmte Atomkerne in einem externen Magnetfeld in der Lage sind, hochfrequente Radiowellen zu absorbieren⁽³⁶⁾⁽⁹³⁾⁽⁹⁵⁾. Dieses Phänomen der ‚Kernspin-Resonanz‘ bildet die physikalische Grundlage der MRT.

PAUL LAUTERBUR erkennt 1973, dass sich chemische und räumliche Informationen verknüpfen und so Stoffwechselfvorgänge im Körper verfolgen lassen. Er entdeckt die Möglichkeit, durch Einführung bzw. Überlagerung von Gradienten die Magnetfeldstärke zu verändern und durch Analyse zurückgesendeter Radiowellen ihren Ursprung genau zu lokalisieren und eine Ortskodierung vorzunehmen. So gelingt es ihm, zweidimensionale Bilder von Strukturen aufzubauen, die mit anderen Techniken nicht zu unterscheiden sind⁽⁹³⁾⁽⁹⁵⁾. LAUTERBUR liefert so die Grundbedingungen zur Erzeugung von Bildern mittels der MRT⁽⁵⁾.

Der Beweis, dass die MR-Technik auch am Menschen anwendbar ist, erfolgt Mitte der 70er Jahre mit den ersten brauchbaren Bildern des menschlichen Organismus. PETER MANSFIELD veröffentlicht 1976 das MRT-Bild eines Fingers⁽⁵⁾⁽⁹³⁾, ein Jahr später zeigt RAYMOND DAMADIAN einen Thoraxquerschnitt⁽⁹⁵⁾. Allerdings reicht die Auflösung (noch) nicht für eine diagnostische Verwendung, zudem betragen die Aufnahmezeiten mehrere Stunden und sind damit für eine praktische klinische Anwendung ungeeignet⁽⁹⁵⁾. 1978 beschleunigt PETER MANSFIELD die Bildakquisition deutlich, indem er zeigt, wie gemessene Signale mathematisch und mittels Computeranalyse ausgewertet und zu einer praktikablen und vor allem schnellen Abbildung verarbeitet werden können⁽⁹³⁾.

Seit Anfang der 1980er Jahre wird die MRT als bildgebende Methode in der medizinischen Diagnostik verwendet, findet im Laufe der Zeit klinisch zunehmend Akzeptanz und wird insbesondere für die Diagnostik des Zentralen Nervensystems zur Methode der Wahl. 1990 zeigt OGAWA, dass desoxygeniertes Hämoglobin - im Gegensatz zu oxygeniertem Hämoglobin - die Stärke des magnetischen Feldes, dem es ausgesetzt wird, in seiner unmittelbaren Umgebung erhöht und sich so im MR-Bild widerspiegelt⁽⁵⁾⁽⁹³⁾. Dieses Prinzip macht man sich heute mit Hilfe neuer MR-Techniken unter anderem zur Abbildung intrazerebraler (Mikro-) Blutungen zunutze.

1.3.2 MRT-Diagnostik bei intrazerebralen Blutungen

Im klinischen Alltag gilt die Computertomographie (CT) als Methode der Wahl für den Nachweis akuter intrazerebraler Blutungen. Allerdings gewinnt die MRT auf diesem Gebiet an Bedeutung: KIDWELL et al.⁽³⁸⁾ haben zum Nachweis akuter Gehirnblutungen eine Vergleichsstudie von MRT und CT durchgeführt und kommen zu dem Schluss, dass beide bildgebenden Methoden zum Nachweis akuter intrazerebraler Blutungen als gleichwertig anzusehen sind. Auch die Arbeitsgruppe um SCHELLINGER⁽⁷³⁾ identifiziert bei allen untersuchten Patienten die ICB sowohl mit der CT als auch mit der MRT.

Ob die MRT zukünftig die CT als Goldstandard zum Nachweis akuter Blutungen im Gehirn ablösen wird - wie von KUMMER⁽⁴¹⁾ diskutiert - oder die MRT zur Methode der Wahl in der Schlaganfalldiagnostik zur Differentialdiagnose von akuter Blutung und Ischämie wird - wie durch FIEBACH et al.⁽¹³⁾ gefordert - ist offen. Zunutze macht man sich die MRT bereits bei der Darstellung älterer (Mikro-) Blutungen, wobei die MRT eindeutig sensitiver und spezifischer ist als die CT. Die Arbeitsgruppe um KIDWELL et al.⁽³⁸⁾ beobachten, dass ältere zerebrale (Mikro-) Blutungen nur mit Hilfe der MRT nachgewiesen werden können, während sie mittels der CT nicht zu erkennen sind. Das Erscheinungsbild intrazerebraler Blutungen in der MRT hängt dabei in erster Linie vom Alter der Blutung und der verwendeten MRT-Signaltechnik bzw. deren Kontrastdarstellung ab⁽⁶⁾: „In den konventionellen MR-Sequenzen zeigen sich in Abhängigkeit von den unterschiedlichen, in bestimmten zeitlichen Stadien verlaufenden Oxygenierungsstufen des Hämoglobinabbaus typische Signalcharakteristika einer Blutung“⁽⁸²⁾ (vgl. Abb. 1.3.2). Das Endstadium des Hämatoms, d.h. der Zerfall in die Blutbauprodukte Ferritin und Hämosiderin, definiert nach BRADLEY⁽⁶⁾ die chronische Blutung und kann anhand von T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen durch Hervorhebung der magnetischen Suszeptibilität des Hämosiderins dargestellt werden.

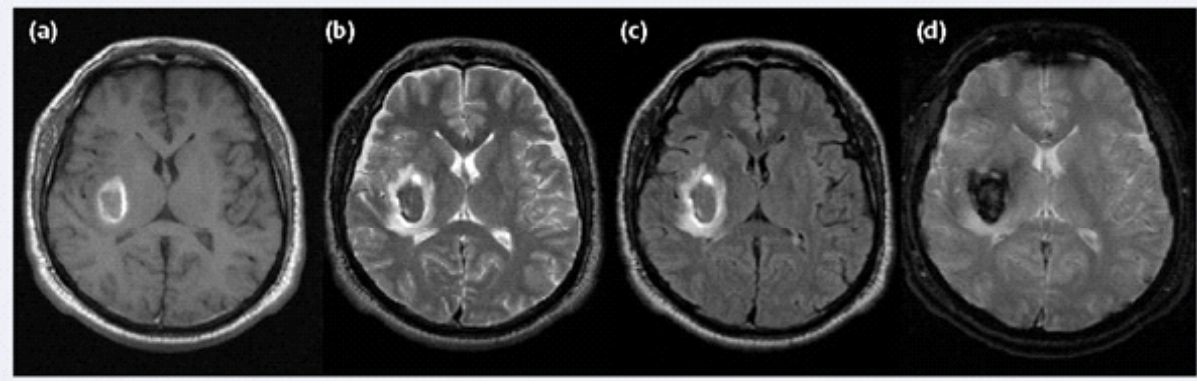


Abbildung 1.3.2: Signalcharakteristika einer ICB in unterschiedlichen MR-Sequenzen ⁽⁵⁾

Sieben Tage alte hypertensive Stammganglienblutung rechts. Die Blutung bildet sich in der T1-gewichteten Aufnahme (a) im Randbereich hyperintens ab, in T2-gewichteten (b) und FLAIR-Aufnahmen (c) ist sie zentral iso- bis leicht hypointens mit hyperintensem Randsaum. Die T2*-gewichtete Aufnahme (d) zeigt die Blutung vollständig hypointens. ⁽⁵⁾

1.3.3 Intrazerebrale Mikroblutungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen

Da die Kernspintomographie auf elektromagnetischen Mechanismen in einem statischen Magnetfeld beruht, kommt der (para) magnetischen Wirkung des Blutabbauprodukts Hämosiderin eine besondere Bedeutung zu. Hämosiderin verursacht magnetische Feldinhomogenitäten, sogenannte ‚Suszeptibilitätseffekte‘, die als umschriebene Signalauslöschungen in suszeptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen abgebildet werden.

Alle Substanzen, die einem starken Magnetfeld ausgesetzt sind, werden - zu einem unterschiedlichen Grad - magnetisiert. Die Suszeptibilität ist das Maß der Magnetisierbarkeit einer Substanz, d.h. verschiedene Substanzen besitzen eine unterschiedliche magnetische Suszeptibilität. Treffen Areale unterschiedlicher Magnetisierbarkeit aufeinander, wie das in einem realen Feld wie dem menschlichen Körper der Fall ist, kommt es zu Störungen des lokalen Magnetfeldes in Form von Inhomogenitäten (Feldabweichungen) und zu Suszeptibilitätseffekten bzw. - artefakten. Paramagnetische Substanzen wie Hämosiderin haben eine hohe magnetische Suszeptibilität und werden in einem externen magnetischen Feld stärker magnetisiert als diamagnetische Substanzen wie das Hirngewebe. Das führt zu fokalen ‚hot spots‘ (vgl. Abb. 1.3.3), d.h. durch Hämosiderinablagerungen kommt es innerhalb des magnetischen Feldes zu lokalen Inhomogenitäten, die in einem Signalverlust in T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen resultieren. ^{(6) (65)}

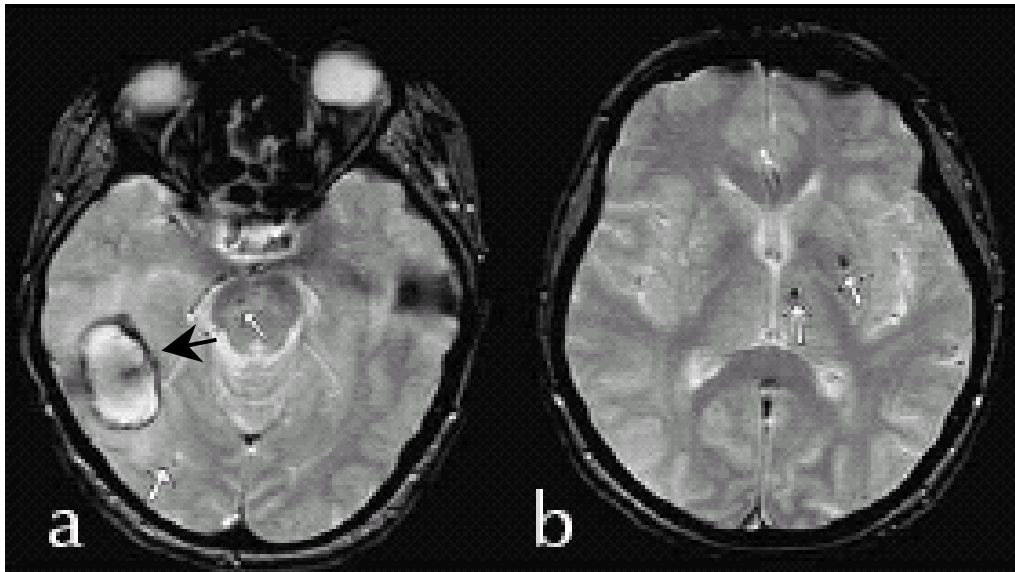


Abbildung 1.3.3: T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Aufnahmen ⁽⁶⁵⁾

MR-Aufnahme eines Patienten mit ICB, deren randständige Signalauslöschung infolge Hämosiderinablagerung zu erkennen ist (schwarzer Pfeil). Es zeigen sich zudem mehrfache fokale Signalauslöschungen als Hinweis auf Mikroblutungen (weiße Pfeile). ⁽⁶⁵⁾

Nicht alle MR-Sequenzen sind gleichermaßen anfällig für solche Artefakte durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Der Suszeptibilitätsartefakt ist bei Gradienten-Echo-(GE)-Sequenzen ausgeprägter als bei anderen MR-Sequenzen ⁽³⁶⁾. Grund: Bei GE-Sequenzen wird ein (Im-) Puls (genauer: der 180°-Puls), der bei anderen Sequenzen zur Neutralisation von Inhomogenitäten dient, durch ein Gradienten-Magnetfeld ersetzt. Ohne den 180°-Puls sind Unterschiede in der Magnetfeldstärke daher ausgeprägter und lassen sich durch MR-Sequenzen messen, die besonders sensitiv für fokale Änderungen der magnetischen Suszeptibilität sind: GE-Sequenzen messen das durch den T2*-Abfall bestimmte Signal und können so Suszeptibilitätseffekte zur Darstellung bringen. ⁽⁷⁴⁾

Zum Verständnis der T2*-Zeit erfolgt an dieser Stelle eine stark vereinfachte Darstellung der dazu wesentlichen MR-Grundprinzipien: Das ‚Kernspin-System‘ wird in ein externes Magnetfeld gebracht, dadurch die Rotationsachse aller Atomkerne in die gleiche Richtung gezwungen und im Folgenden repetitiv durch Pulssequenzen gestört. Die nach Absorption der Störpulse wieder abgestrahlte Energie durch Zurückfallen der Atomkerne in ihre Ausgangsposition wird von einem Meßsystem aufgenommen. Die vom menschlichen Körper abgestrahlten Signale enthalten Informationen über die T1- und T2-Relaxationszeiten von Geweben und sind wesentliche Kontrastparameter im MR-Verfahren, da sie über Dynamik bzw. Intensität des MR-Signals entscheiden ⁽¹⁹⁾. Die T2-Zeit, die in einem realen Feld mit Inhomogenitäten (Feldabweichungen)

bestimmt wird, heißt T2*-Zeit und dient zur Kontrastdarstellung von Artefakten. Der ‚*‘ zeigt an, dass es sich um eine Zeit handelt, die nicht den reinen Gewebeparameter T2 darstellt, sondern dass ein Dephasierungsvorgang (d.h. ein ‚Auffächern‘ der Protonen - die magnetischen Momente addieren sich nicht mehr), abhängig von der Qualität des Feldes, überlagert ist und zu einer Minderung des Signals führt⁽¹⁰⁾. Diese Signalminderung bzw. Signalauslöschung wird - wie beschrieben - mit GE-Sequenzen aufgefangen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter Verwendung der T2*-gewichteten Gradienten-Echo-MRT kleinste, in der Vergangenheit abgelaufene und klinisch ‚stumme‘ zerebrale Blutungen mit hoher Sensitivität bildgebend nachgewiesen werden können, indem die durch Blutabbauprodukte wie Hämosiderin hervorgerufene magnetische Suszeptibilität durch T2*-gewichtete GE-Sequenzen verstärkt wird und so ältere Blutungen als umschriebene Signalauslöschungen (‚signal loss‘) zur Darstellung kommen⁽⁷⁶⁾. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass fokale Hypointensitäten in T2*-gewichteten GE-Aufnahmen auch durch diverse andere Substanzen als das Blutabbauprodukt Hämosiderin verursacht werden können, sofern diese - wie dargestellt - zu einer Änderung der magnetischen Suszeptibilität führen. Allerdings scheinen Hämosiderinablagerungen im Gehirn die häufigste Ursache zu sein⁽⁶⁵⁾.

Die Entwicklung von MR-Sequenzen mit hoher Sensitivität für die Entdeckung von Blutabbauprodukten hat zu einer steigenden Anzahl von Studien geführt, die das Vorkommen zerebraler Mikroblutungen in verschiedenen Populationen charakterisieren. Bisherige Untersuchungen haben in erster Linie die Co-Existenz bzw. Assoziation und Häufigkeit von asymptomatischen intrazerebralen Mikroblutungen bei Patienten mit zerebralen Infarkten oder symptomatischen intrazerebralen Blutungen untersucht^{(23) (42) (53) (54) (67) (72) (83)}. ROOB et al.⁽⁶⁸⁾ haben das Auftreten von Mikroblutungen bei einer gesunden älteren Population beobachtet, WONG et al.⁽⁹⁰⁾ zeigen bei Patienten mit aspirin-assoziiertem ICB in den meisten Fällen zusätzliche stumme Mikroblutungen. Ob auch bei Patienten unter Therapie mit OAK (vermehrt) Mikroblutungen in entsprechenden MR-Sequenzen festzustellen sind, ist Ziel unserer Studie.

1.4 Zielsetzung

Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp haben ein hohes Risiko Blutungskomplikationen zu erleiden. Besonders gefürchtet, weil häufig tödlich, sind akute intrazerebrale Blutungen. Bereits vor über 20 Jahren wurde für Deutschland die Inzidenz für eine akute ICB unter OAK auf 1 : 140.000 geschätzt⁽⁵¹⁾. Heute werden für Deutschland jährlich mindestens 650 intrazerebrale Blutungen unter OAK angenommen⁽⁷¹⁾. Im Vergleich zu anderen Blutungskomplikationen sind Hirnblutungen unter oraler Antikoagulation mit Kumarinderivaten zwar selten, haben jedoch eine sehr ungünstige Prognose mit hoher Letalitätsrate. Das (kumulative) Risiko, unter OAK an einer ICB zu versterben, liegt bei 1 % jährlich bzw. bei 2 % innerhalb drei Jahren⁽¹⁴⁾. Zum schnellen und sicheren Nachweis akuter symptomatischer Gehirnblutungen ist die CCT die Methode der Wahl. Durch Weiterentwicklung der MRT haben sich neue Untersuchungsmöglichkeiten ergeben, um bereits Mikroblutungen im Gehirn, die vom Patienten unbemerkt ablaufen, nachzuweisen.

Ziel unserer Studie ist es daher, herauszufinden, ob bei Patienten unter Therapie mit OAK gehäuft asymptomatische Mikroblutungen im Gehirn nachgewiesen werden können um darüber eventuell ein Risikokollektiv für ICB definieren zu können. Dazu werden Patienten unter LANGZEIT- (nach unserer Definition mindestens acht Jahre) und KURZZEIT- (nach unserer Definition höchstens sechs Jahre) Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp mittels MRT untersucht. Zum bildgebenden Nachweis von zerebralen Mikroblutungen wird die hämosiderinsensible T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz angewendet, die selbst kleinste, in der Vergangenheit abgelaufene Blutungen mit hoher Sensitivität darstellen kann.

Des Weiteren wird versucht, Patienten mit zusätzlichen Blutungsrisiken unter OAK zu erfassen. Zum einen wird bei allen Patienten unter OAK versucht, mit Hilfe eines Fragebogens zusätzliche Blutungsrisiken (z.B. höheres Lebensalter, art. Hypertonie, Alkohol- und Lebererkrankungen) zu erfassen. Zum anderen werden dazu bei Patienten mit kleinen Arealen von Signalverlusten in T2*-gewichteten GE-Sequenzen (d.h. bei Patienten mit Verdacht auf Mikroeinblutungen in das Gehirn) laborchemische ‚Screening‘-Untersuchungen hinsichtlich hämorrhagischer Diathese durchgeführt. Zusammenfassend lassen sich zwei zentrale Fragestellungen dieser Arbeit formulieren:

- 1) Lassen sich durch Anwendung T2*-gewichteter MR-Aufnahmen bei Patienten unter Therapie mit OAK (vermehrt) Signalauslöschungen feststellen, die auf fokale Hämosiderinablagerungen älterer asymptomatischer intrazerebraler Mikroblutungen hinweisen?

Welche Differenzialdiagnosen kommen für in der MRT nachgewiesene Signalauslöschungen - neben zerebralen Mikroblutungen - noch in Betracht und müssen berücksichtigt werden?

- 2) Gibt es bei MR-tomographisch festgestellten Signalauslöschungen als Hinweise auf stattgehabte Mikroblutungen einen Zusammenhang mit der Dauer der Therapie mit OAK, d.h. ist eine der beiden Gruppen (LANGZEIT- versus KURZZEIT-Patienten) besonders betroffen?

Und lassen sich darüber hinaus durch die durchgeführte Gerinnungsdiagnostik oder die Beantwortung des Fragebogens zusätzliche Blutungsrisiken ermitteln bzw. durch weitere Patientendaten andere Zusammenhänge zu pathologischen MRT-Befunden herstellen?

2 Patienten

Das Patientenkollektiv setzt sich zusammen aus Patienten der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Zwischen Mai 2002 und Juli 2003 wurden 26 Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp bezüglich klinisch ‚stummer‘ Mikroblutungen im Gehirn mittels MRT untersucht. Die Kontrollgruppe besteht aus 26 Patienten, die eine MRT-Untersuchung aufgrund unterschiedlicher Indikationen durchführen ließen, aber keine gerinnungshemmende Medikation einnahmen.

2.1 Patienten unter Therapie mit OAK

Voraussetzung für die Teilnahme an vorliegender Studie ist eine (ausreichend lange) Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp. Aufgenommen werden alle Patienten, die sich im Rahmen ihrer regelmäßigen Therapiekontrolle in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorstellen und sich nach Aufklärung und Darstellung der Studienziele zur Durchführung einer MRT-Untersuchung entschließen. Von der Teilnahme ausgeschlossen werden Patienten, bei denen Kontraindikationen wie potenziell bewegliche, magnetisierbare Metallteile im Körper (z.B. metallische Haut- oder Gefäßclips nach Operationen, Metallsplitter), elektrische Implantate (z.B. Herzschrittmacher) oder andere Einschränkungen (z.B. Klaustrophobie, ausgeprägte Adipositas) für eine Untersuchung mit der Magnetresonanztomographie vorliegen. Bei Zusammenstellung und Einteilung des Kollektivs in zwei Gruppen wird nach Dauer der Therapie mit OAK unterschieden. Bei keinem der an dieser Studie teilnehmenden Patienten unter Behandlung mit OAK ist bislang eine akute symptomatische Gehirnblutung diagnostiziert worden.

2.1.1 Gruppeneinteilung nach Dauer der Therapie mit OAK

Die Aufnahme in die Gruppe der LANGZEIT-Patienten (n = 15) setzt eine Einnahme oraler Antikoagulanzen vom Kumarintyp von mindestens acht Jahren voraus, die KURZZEIT-Patienten (n = 11) nehmen OAK seit höchstens sechs Jahren ein. Im Folgenden wird die Verteilung des Gesamtkollektivs der Patienten unter Therapie mit OAK (n = 26) und die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen dargestellt.

2.1.2 Geschlechtsverteilung

Das Gesamtkollektiv der Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp setzt sich zusammen aus 10 / 26 (38,5 %) weiblichen und 16 / 26 (61,5 %) männlichen Patienten (vgl. Tab. 2.1.2 a).

Bei Patienten der LANGZEIT-Gruppe (n = 15) findet sich mit 7 (46,7 %) weiblichen und 8 (53,3 %) männlichen Patienten ein ausgeglichenes Verhältnis. Die KURZZEIT-Gruppe (n = 11) besteht aus 3 (27,3 %) weiblichen und 8 (72,7 %) männlichen Patienten (vgl. Tab. 2.1.2 b).

Gruppe	Geschlecht	Häufigkeit	%
Gesamtkollektiv (n = 26)	männlich	16	61,5
	weiblich	10	38,5

Tabelle 2.1.2 a: Geschlechtsverteilung Gesamtkollektiv

Gruppe	Geschlecht	Häufigkeit	%
LANGZEIT (n = 15)	männlich	8	53,3
	weiblich	7	46,7
KURZZEIT (n = 11)	männlich	8	72,7
	weiblich	3	27,3

Tabelle 2.1.2 b: Geschlechtsverteilung LANGZEIT- und KURZZEIT-Gruppe

2.1.3 Altersverteilung

Die Altersverteilung der Patienten reicht von 27 bis 77 Jahren mit einem Mittel von 55,5 Jahren, wobei der Mittelwert in der LANGZEIT-Gruppe bei 52 Jahren, in der KURZZEIT-Gruppe bei 60 Jahren liegt (vgl. Tab. 2.1.3 a und b).

Gruppe	Mittelwert (Jahre)	Standard- abweichung	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
Gesamtkollektiv (n = 26)	55,50	15,11	27	77

Tabelle 2.1.3 a: Altersverteilung Gesamtkollektiv

Gruppe	Mittelwert (Jahre)	Standard- abweichung	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
LANGZEIT (n = 15)	52	12,51	27	69
KURZZEIT (n = 11)	60	17,56	32	77

Tabelle 2.1.3 b: Altersverteilung LANGZEIT- und KURZZEIT-Patienten

2.1.4 Indikationen für die Therapie mit OAK

Für die Therapie mit OAK beider Gruppen werden fünf verschiedene Indikationen angegeben. 5 Patienten (19 %) haben eine Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, 14 Patienten (54 %) rezidivierende thromboembolische Ereignisse, 3 Patienten (11,5 %) einen Herzklappenersatz und weitere 3 Patienten (11,5 %) einen Myokardinfarkt bzw. Bypass-Operationen. Ein Patient (4 %) wird wegen eines ischämischen Infarkts bei kombinierten thrombophilen Risikofaktoren (Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-Mutation) mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp behandelt (vgl. Abb. 2.1.4).

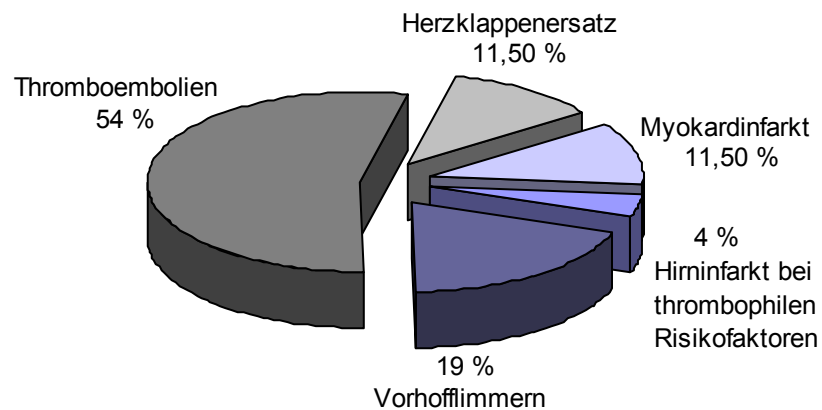


Abbildung 2.1.4: Indikationen für die Therapie mit OAK

2.2 Kontrollgruppe (ohne Therapie mit OAK)

Die Kontrollgruppe setzt sich aus 26 Patienten zusammen, bei denen eine MRT-Untersuchung aufgrund verschiedener Indikationen durchgeführt wird. Voraussetzung für die Aufnahme in das Kontrollkollektiv ist, dass die Patienten keine gerinnungshemmende Medikation einnehmen.

2.2.1 Geschlechtsverteilung

In der Kontrollgruppe (n = 26) liegt mit 13 (50 %) weiblichen und 13 (50 %) männlichen Patienten eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung vor (vgl. Tab. 2.2.1).

Gruppe	Geschlecht	Häufigkeit	%
Kontrollgruppe (n = 26)	männlich	13	50
	weiblich	13	50

Tabelle 2.2.1: Geschlechtsverteilung Kontrollgruppe

2.2.2 Altersverteilung

Das Alter der Kontrollpatienten liegt zwischen 24 und 82 Jahren, der Mittelwert bei 51 Jahren (vgl. Tab. 2.2.2).

Gruppe	Mittelwert (Jahre)	Standard- abweichung	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
Kontrollgruppe (n = 26)	51	14,57	24	82

Tabelle 2.2.2: Altersverteilung Kontrollgruppe

3 Methoden

Nach Aufklärung von Patienten und Kontrollpersonen über Ziel und praktische Durchführung der Untersuchung sowie nach Unterschreiben von Information und Einverständniserklärung (siehe Anhang) erfolgt als zentrale Untersuchungsmethode eine MRT-Untersuchung unter Anwendung der T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz mit dem Ziel, zerebrale Mikroblutungen aufzuspüren. Um zusätzliche Blutungsrisiken (neben der Therapie mit OAK) zu erfassen, wird bei Patienten, bei denen sich durch nachgewiesene Signalverluste in der MRT der Verdacht auf zerebrale Mikroblutungen ergibt, eine Gerinnungsdiagnostik hinsichtlich hämorrhagischer Diathesen durchgeführt. Außerdem wird bei allen Patienten unter Therapie mit OAK versucht, durch Beantwortung eines Fragebogens anamnestisch zusätzliche Blutungsrisiken zu ermitteln.

3.1 MRT-Untersuchung

Die MRT-Untersuchung des Kopfes erfolgt standardisiert ohne Kontrastmittel mit T1- und T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen in axialer und koronarer Richtung sowie einer hämosiderinsensiblen T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz. Die Untersuchung wird mit dem MR-Tomograph Signa 1,5 T (der Firma General Electric) durchgeführt und dauert etwa 15 bis 20 Minuten.

Angewendet werden T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen (Repetitionszeit 440 ms, Echo-Zeit 10 ms, Bildmatrix 512 x 256, 3 NEX, Schichtdicke 6 mm, Schichtabstand 1,0 mm) und T2-gewichtete Fast-Spin-Echo-Sequenzen (Repetitionszeit 5000 ms, Echo-Zeit 87 ms, Bildmatrix 320 x 256, 2 NEX, Schichtdicke 6 mm, Schichtabstand 0,5 mm).

Zur Suche nach Signalauslöschungen als Hinweis für in der Vergangenheit stattgehabte asymptotische intrazerebrale Mikroblutungen wird eine T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz mit folgenden Parametern verwendet (Repetitionszeit 500 ms, Echo-Zeit 15 ms, Bildmatrix 256 x 256, 1 NEX). Die Schichtdicke beträgt 5 mm bei einem jeweiligen Schichtabstand von 1 mm.

Die Beurteilung der MR-Aufnahmen erfolgt durch voneinander unabhängige Assistenz- und Oberärzte der Abteilung für Neuroradiologie des Zentrums für Radiologie des Universitätsklinikums Gießen. Alle Befunde der MRT-Untersuchung werden von einer Oberärztin der Neuroradiologie supervisiert.

3.2 Gerinnungsuntersuchungen

Bei Patienten, bei denen sich durch die MR-Aufnahme der Hinweis auf Mikroblutungen ergibt, wird eine Blutentnahme zur Bestimmung von Gerinnungsparametern hinsichtlich hämorrhagischer Diathesen durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgt nach kurzer venöser Stauung mit 21-Gauge Butterfly-Venenpunktionsbesteck durch schnelle und schonende Venenpunktion im Bereich der Ellenbeuge bzw. des Handrückens. Pro Patient werden drei Citrat-Gerinnungsröhrchen à 5 ml (je neun Teile entnommenes Blut werden mit je einem Teil Natriumcitratlösung gemischt) und zwei EDTA-Röhrchen à 5 ml Blut abgenommen. Folgende Laboruntersuchungen werden durchgeführt: Mit Hilfe von koagulometrischen Verfahren werden die Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick / INR, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen sowie Einzelfaktoren (Faktor VIII:c, von-Willebrand-Faktor, Faktor XIII) bestimmt. Protein Z wird mit Hilfe eines ELISA-Verfahrens gemessen und das Blutbild zur Bestimmung der Thrombozyten im hämatologischen Labor weiterverarbeitet. Die verwendeten Messverfahren und Tests werden im Folgenden näher erläutert.

3.2.1 Koagulometrische Methoden

Bei koagulometrischen Verfahren wird die Aktivität mehrerer Gerinnungsfaktoren (Gruppentest) oder eines einzelnen Gerinnungsfaktors (Einzelfaktorentest) durch die Bestimmung der Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels nach Zugabe entsprechender Aktivatoren erfasst. Die Durchführung erfolgt am ‚BCS‘-Gerät (‚Behring-Coagulation-Systems‘ der Firma Dade Behring Marburg GmbH / Deutschland).

Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick / INR

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick gilt als schnelle, empfindliche Screeningmethode für Störungen im Bereich des exogenen Systems (Faktoren II, V, VII, X) und des Fibrinogens. Nach Zugabe von Thromboplastin und Calcium zum Citratplasma wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst, aus Prothrombin entsteht Thrombin, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird in Sekunden gemessen und in Prozent Gerinnungsaktivität (Quick-Wert) bzw. als Internationale Normalisierte Ratio (INR) angegeben.

verwendeter Test: Thromborel® S Test der Firma Dade Behring
Marburg GmbH / Deutschland,
Bestellnummer: OUHP
Normbereich: 70 bis 130 Quick % bzw. INR 0,8 bis 1,2

Aktiviert partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Diese Methode ist ein Suchtest für Gerinnungsstörungen des Intrinsic-Systems und umfasst die Faktoren V, VIII, IX sowie Fibrinogen und die Kontaktfaktoren. Die Aktivierung der Enzymkaskade des endogenen Gerinnungssystems erfolgt durch Zugabe von partiellen Thromboplastinen, oberflächenaktiver Substanzen und Calcium zum Citratplasma. Die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels wird in Sekunden gemessen.

verwendeter Test: Pathromtin® SL Test der Firma Dade Behring
Marburg GmbH / Deutschland,
Bestellnummer: OQGS,
Normbereich: 26 bis 36 Sekunden

Fibrinogen

Prinzip dieser Methode ist, Citratplasma mit einem großen Überschuss an Thrombin als ‚Fibrinogen-Reagenz‘ zu versetzen und so die Gerinnung auszulösen. Die Gerinnungszeit hängt dabei weitgehend von dem Fibrinogengehalt der Probe ab und wird nicht von Thrombin-hemmenden Substanzen (z.B. Heparin in therapeutischen Dosen) beeinflusst. Die gemessene Gerinnungszeit in Sekunden kann entweder durch Korrelation mit Fibrinogenwerten (g/l) einer Wertetabelle oder durch eine erstellte Bezugskurve ausgewertet werden.

verwendeter Test: Multifibren® U Test der Firma Dade Behring
Marburg GmbH / Deutschland,
Bestellnummer: OWZG,
Normbereich: 1,8 bis 3,5 g/l

Einzelfaktoren (Faktor VIII:c, vWF und Faktor XIII)

Zur Bestimmung von Einzelfaktoren wird das zu untersuchende Patientenplasma soweit verdünnt, dass der Einfluss anderer gerinnungsaktiver Komponenten möglichst ausgeschaltet wird. Daher wird der Probe ein Mangelplasma zugegeben, welches alle Gerinnungskomponenten außer der zu Untersuchenden im Überschuss enthält und sich damit nur Veränderungen des interessierenden Faktors auf das Testergebnis auswirken. Diese Methoden sind im Allgemeinen Variationen des Quick-Tests oder der PTT. Nach diesem Prinzip wird beispielsweise zur Bestimmung des Faktors VIII:c das zu untersuchende Patientenplasma mit Faktor VIII-Mangelplasma vermischt und

anschließend die PTT bestimmt. Die Bestimmung anderer Einzelfaktoren erfolgt analog des dargestellten Testprinzips.

verwendete Tests: Faktor VIII-Mangelplasma der Firma Dade Behring Marburg GmbH / Deutschland,
Bestellnummer: OTXW,
Normbereich: 70 bis 130 %

BC von Willebrand Reagent der Firma Dade Behring Marburg GmbH / Deutschland,
Bestellnummer: OUBD,
Normbereich: 58 bis 172 %

Berichrom[®] Faktor XIII der Firma Dade Behring Marburg GmbH / Deutschland,
Bestellnummer: OWSU,
Normbereich: 70 bis 130 %

3.2.2 ELISA-Verfahren

Als ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) bezeichnet man ein immunologisches Verfahren auf dem Grundprinzip eines Sandwich-Assays, bei dem mit Hilfe einer enzymvermittelten Reaktion die Wechselwirkung von Antigen und Antikörper nachgewiesen werden kann. Die Bestimmung von Protein Z erfolgt mittels eines solchen ELISA-Verfahrens.

Protein Z

Die Proben werden auf Mikrotiterplatten, die mit Protein Z-Antikörper beschichtet sind, inkubiert. Nach einer ersten Immunreaktion, in der vorhandenes Protein Z der Plasmaprobe an Protein Z-Antikörper bindet, werden ungebundene Substanzen durch Waschen entfernt. Nun werden in einer zweiten Immunreaktion an ein Enzym (z.B. Peroxidase) gekoppelte Antikörper zugegeben, die sich an das zuvor gebundene Protein Z anlagern. Die gebundene Enzymaktivität wird photometrisch bei 492 nm gemessen werden. Die Intensität der entstehenden Farbe ist dem Gehalt an Protein Z in der Probe direkt proportional.

verwendeter Test: Asserachrom® Protein Z der Firma Diagnostica STAGO
Asnieres-Sur-Seine / France,
Bestellnummer: 00180,
Normbereich: > 1300 µg/l

3.2.3 Blutbild

Die Erstellung des Blutbildes bzw. die Ermittlung der Thrombozytenzahl erfolgt im hämatologischen Labor mit dem Gerät ‚Coulter MaxM‘ (der Firma Beckman Coulter GmbH, Krefeld / Deutschland), einem elektronischen Zählgerät, das die Zellzahlen nach dem Prinzip der Impedanzmessung ermittelt, d.h. es werden die Änderungen des elektrischen Widerstandes beim Durchgang der Thrombozyten erfasst und gezählt. Der Normbereich der Thrombozyten liegt zwischen 140 bis 400 giga/l.

3.3 Fragebogen

Alle Patienten unter Therapie mit OAK beantworten einen Fragebogen (siehe Anhang) zu Blutungsereignissen und zusätzlichen (potenziellen) Blutungsrisiken. Während ein Teil der Fragen offen gestellt ist, kann der Patient bei anderen Fragen zwischen bereits vorgegebenen Antwortmöglichkeiten auswählen.

Patienten unter Therapie mit OAK bluten häufiger als Patienten ohne Therapie mit OAK. Dies manifestiert sich z.B. in Blutungsereignissen wie (spontanen) Hämatomen oder häufigem bzw. verstärktem Zahnfleisch- oder Nasenbluten. Diese Blutungsereignisse (*vor* und *während* der Therapie mit OAK) werden anamnestisch mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt (vgl. Tab. 3.3 a).

<p>? Haben Sie schon Zeichen einer Blutungsneigung bemerken können:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Verlängerte Blutung bei Verletzungen, z.B. schwer stillbare Schnittwunden<input type="checkbox"/> Häufiges oder lange anhaltendes Nasenbluten<input type="checkbox"/> Zahnfleischbluten<input type="checkbox"/> Kleinste Haut- bzw. Schleimhautblutungen (Petechien)<input type="checkbox"/> Blutergüsse (Hämatome) ohne entsprechenden Anlass<input type="checkbox"/> (Spontane) Einblutungen in Gelenke und Weichteile<input type="checkbox"/> Verstärkte Blutung bei Operationen oder Zahnextraktionen<input type="checkbox"/> Blut im Stuhl oder Urin (selbst oder durch ärztliche Untersuchung festgestellt)<input type="checkbox"/> Verstärkte Menstruationsblutungen

Tabelle 3.3 a: Blutungsereignisse unter Therapie mit OAK (vgl. Fragebogen im Anhang)

Neben Erfragung unterschiedlicher Blutungsereignisse unter oraler Antikoagulation haben wir durch Erhebung der Anamnese versucht, zusätzliche Blutungsrisiken (vgl. Tab. 3.3 b) zur Therapie mit OAK zu erfassen.

<p>? Zusätzliche Blutungsrisiken unter Therapie mit OAK:</p> <p><input type="checkbox"/> Alter \geq 75 Jahre</p> <p><input type="checkbox"/> arterielle Hypertonie</p> <p><input type="checkbox"/> Alkoholkrankheit (akut oder chronisch)</p> <p><input type="checkbox"/> Lebererkrankung</p> <p><input type="checkbox"/> Blutungsläsionen (z.B. Schleimhautulcerationen, zerebrale Blutungen / Durchblutungsstörungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Zusätzliche Medikamenteneinnahme</p> <p><input type="checkbox"/> bekannte Gerinnungsdefekte</p> <p><input type="checkbox"/> positive Familienanamnese hinsichtlich familiärer Häufung von Blutungsereignissen</p>

Tabelle 3.3 b: Zusätzliche Blutungsrisiken unter Therapie mit OAK
(vgl. ⁽¹⁵⁾ und Fragebogen im Anhang)

Um aus Blutungsereignissen bzw. zusätzlichen Blutungsrisiken ein ‚Gesamt‘-Risikoprofil für den einzelnen Patienten zu ermitteln, werden die einzelnen Auswertungskategorien (vgl. Tab. 3.3 a und b) in einem ersten Schritt standardisiert (1 = ‚liegt vor‘, 0 = ‚keine Antwort‘, -1 = ‚liegt nicht vor‘) und die so standardisierten Werte in einem zweiten Schritt für jeden Patient aggregiert (vgl. Tab. 3.3 c) um schließlich einen Durchschnittswert herauszubilden. Anhand dieser Vorgehensweise soll durch Kombination von Blutungsereignissen (z.B. Hämatome; vgl. Tab. 3.3 a) und zusätzlichen Blutungsrisiken (z.B. Lebererkrankungen; vgl. Tab. 3.3 b) ein individuelles (Gesamt-) Blutungsrisikoprofil ermittelt werden (vgl. Tab. 3.3 c).

Patient (n = 26)	A	B	C	D	E	F	G	Summe	Summe (stand.)
1	1	-1	-1	-1	-1	1	-1	-3	-0,43
2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-7	-1,00
3	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-0,14
...

Tabelle 3.3 c: ‚Gesamt-Blutungsrisikoprofil‘ von Patienten unter Therapie mit OAK

A = Blutungsereignisse unter Therapie mit OAK

B = Blutungsereignisse vor Therapie mit OAK

C = Alter \geq 75 Jahre

D = arterielle Hypertonie

E = Alkohol-/Lebererkrankung

F = Blutungsläsionen

G = Medikamenteneinnahme (z.B. NSAR), Gerinnungsdefekt oder positive Familienanamnese

1 = ja (bzw. trifft zu), 0 = keine Angabe, -1 = nein (bzw. trifft nicht zu)

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten werden am Institut für Medizinische Informatik (Direktor: Prof. Dr. Weil) in Zusammenarbeit mit Herrn Papst durchgeführt.

Die Datenerfassung erfolgt mit dem Programm EXCEL 2000™ für Windows™ der Firma Microsoft auf einem Personal Computer. Für die Bearbeitung der Daten wird das Programm SPSS für Windows™ (Version 6.1.3.) angewendet. Die Daten werden deskriptiv mit Hilfe von Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert dargestellt. Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern, z.B. der Einnahmedauer von oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp und Hinweisen auf zerebrale Mikroblutungen in den T2*-gewichteten GE-Sequenzen, werden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson beurteilt.

4 Ergebnisse

4.1 MRT-Untersuchung

Intrazerebrale Mikroblutungen, die sich als Signalauslöschungen („signal loss“) in T2*-gewichteten MRT-Aufnahmen darstellen (vgl. Abb. 4.1. a), sind bei 10 / 26 (39 %) der Patienten unter Therapie mit OAK nachweisbar.



Abbildung 4.1 a: T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz mit Signalauslöschungen
Abgebildet ist die MR-Aufnahme eines Patienten unter Therapie mit OAK, in der sich Signalauslöschungen im Sinne von Hämosiderinablagerungen nach abgelaufener intrazerebraler Mikroblutung darstellen (schwarzer Pfeil).

16 / 26 (61 %) der Patienten unter Therapie mit OAK sind hinsichtlich MR-tomographischer Areale mit Signalverlusten unauffällig (genaue radiologische Befunddifferenzierung vgl. Abb. 4.1. b). In der Kontrollgruppe sind bei 8 / 26 (31 %) der Patienten hypointense Areale zu finden, während 18 / 26 (69 %) der Patienten keine Signalveränderungen zeigen (genaue radiologische Befunddifferenzierung vgl. Abb. 4.1. c).

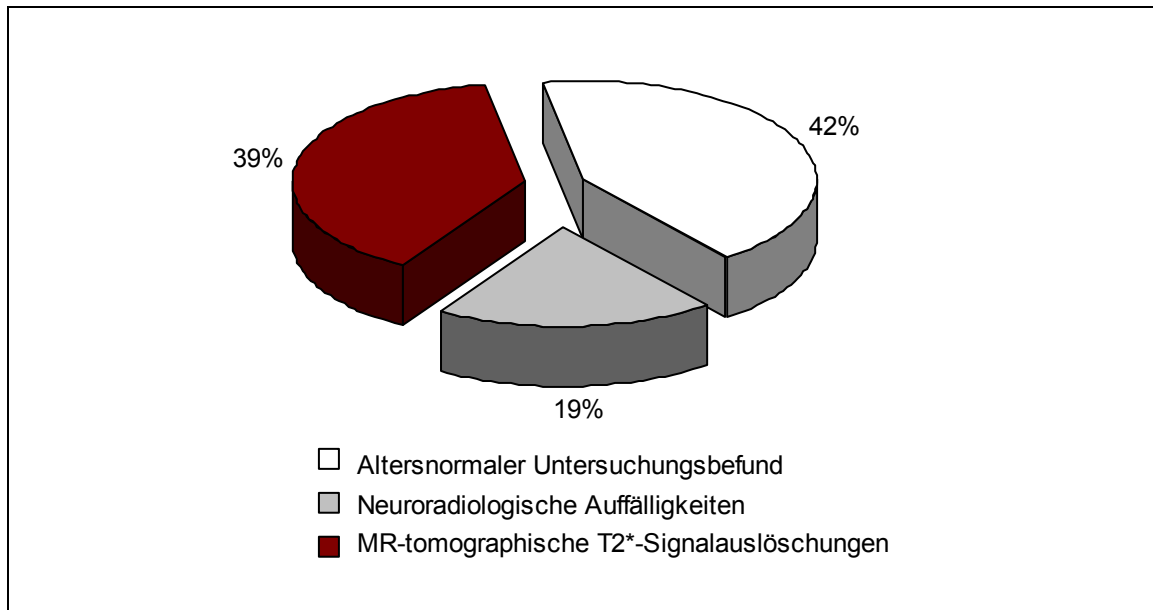


Abb. 4.1 b: MRT-Befunddifferenzierung bei Patienten unter Therapie mit OAK (n = 26)

MRT-Untersuchungsbefund mit T2*-Signalauslösungen bei 10 / 26 (39 %) der Patienten. Bei 11 / 26 (42 %) der Pat. altersnormaler Untersuchungsbefund ohne T2*-Signalverluste. Neuroradiologische Auffälligkeiten ohne T2*-Signalverluste bei 5 / 26 (19 %) der Pat. (Z. n. Hirninfarkt mit residualem Parenchymdefekt; Anlagestörung Septum pellucidum; erweiterte Perivaskularräume (DD Glianarben); V. a. blutig imbibierten Infarkt Stromgebiet A. cerebri post.; V. a. Mediaaneurysma li.).

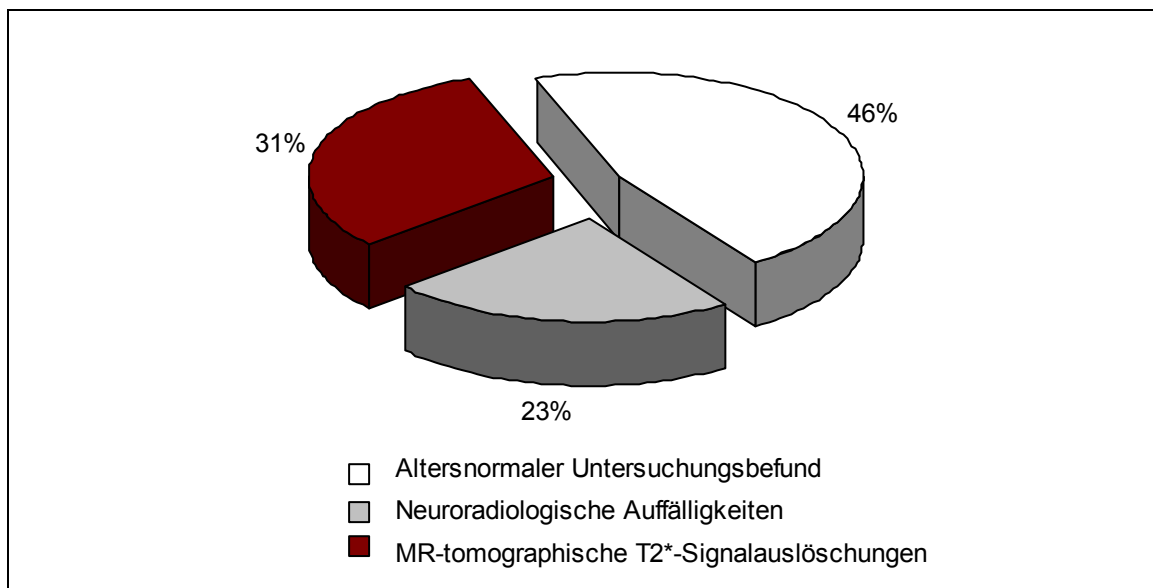


Abb. 4.1 c: MRT-Befunddifferenzierung bei der Kontrollgruppe (n = 26)

MRT-Untersuchungsbefund mit T2*-Signalauslösungen bei 8 / 26 (31 %) der Patienten. Bei 12 / 26 (46 %) der Pat. altersnormaler Untersuchungsbefund ohne T2*-Signalverluste. Neuroradiologische Auffälligkeiten ohne T2*-Signalverluste bei 6 / 26 (23 %) der Pat. (2 Pat. mit Entmarkungsherden bei Multipler Sklerose; V. a. Infarkt A. cerebri post.; Z.n. Hirnstamminfarkt; Raumforderung Hypophysenstiel; Gefäßformation Parietallappen re.).

4.1.1 MR-tomographische Signalverluste bei Patienten unter OAT

Bei 39 % (10 / 26) der Patienten unter Therapie mit OAK sind in T2*-gewichteten GE-Sequenzen Signalveränderungen festzustellen (vgl. Abb. 4.1.1 a). Anhand des neuroradiologischen Befundes können die nachgewiesenen Signalabnormalitäten weiter differenziert werden (vgl. Abb. 4.1.1 b). In 20 % (2 / 10) entsprechen die hypointensen Areale ‚Hämosiderinablagerungen‘. In jeweils 40 % (4 / 10) werden die Signalveränderungen anhand ihrer Lokalisation zum einen als ‚bilateral, symmetrisch in den Basalganglien‘, zum anderen als ‚asymmetrische bzw. seitenbetonte, unilaterale Defekte‘ beschrieben.

Abbildung 4.1.1 a: MR-tomographische Signalverluste bei Pat. unter Therapie mit OAK

Es lassen sich durch T2*-gewichtete GE-Sequenzen bei 39 % (10 / 26) der Patienten unter Therapie mit OAK Signalauslöschungen feststellen.

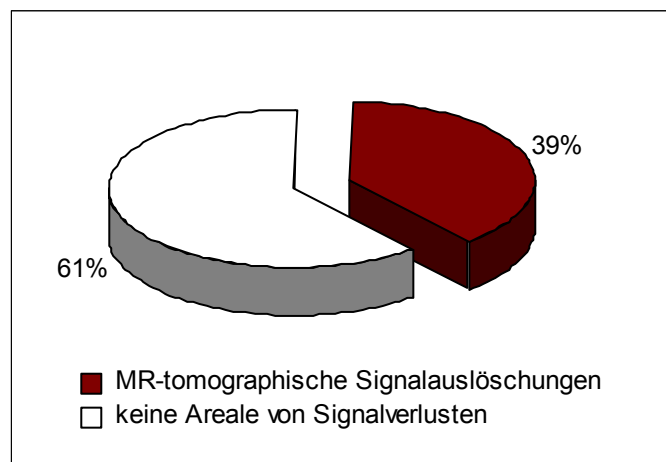
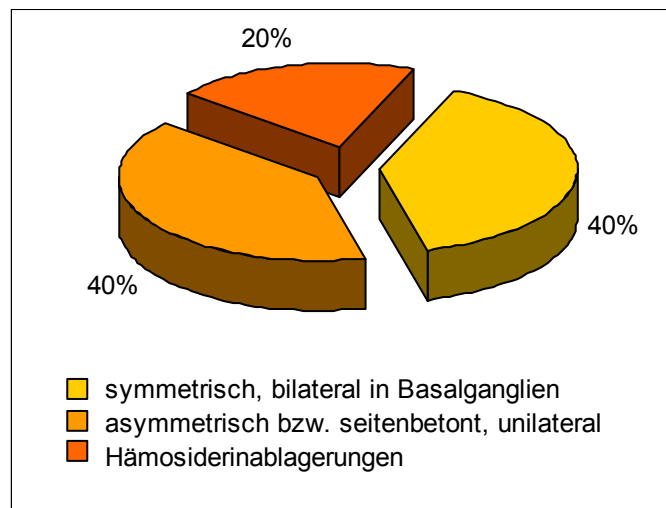


Abbildung 4.1.1 b: Differenzierung der MR-tomographischen Signalverluste bei Pat. unter Therapie mit OAK

Die 10 / 26 Befunde der MRT-Untersuchung mit nachgewiesenen Arealen von Signalverlusten - basierend auf T2*-gewichteten GE-Sequenzen - können anhand von Darstellung und Lokalisation der Signalverluste weiter differenziert werden.



4.1.2 MR-tomographische Signalverluste bei der Kontrollgruppe

31 % (8 / 26) der Kontrollpatienten ohne OAK zeigen Signalveränderungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen (vgl. Abb. 4.1.2 c). Anhand des neuroradiologischen Befundes können die nachgewiesenen Signalabnormalitäten weiter differenziert werden (vgl. Abb. 4.1.2 d). In 75 % (6 / 8) sind die hypointensen Areale ‚bilateral, symmetrisch in den Basalganglien‘ zu finden. In 12,5 % (1 / 8) ist zusätzlich zu ‚bilateral, symmetrisch in den Basalganglien‘ auftretenden Signalauslösungen auch ein ‚asymmetrischer bzw. seitenbetonter, unilateraler Defekt‘ nachweisbar. ‚Hämosiderinablagerungen‘ finden sich ebenfalls in 12,5 % (1 / 8).

Abbildung 4.1.2 c: MR-tomographische Signalverluste der Kontrollgruppe

Es sind durch Anwendung von T2*-gewichteten GE-Sequenzen bei 31 % (8 / 26) der Kontrollpatienten Signalauslösungen festzustellen.

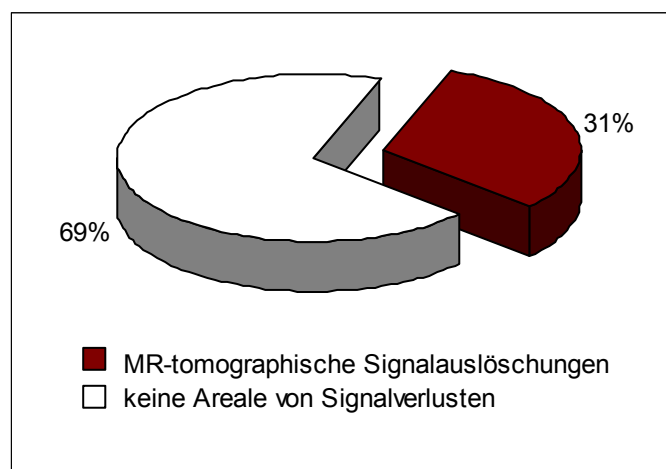
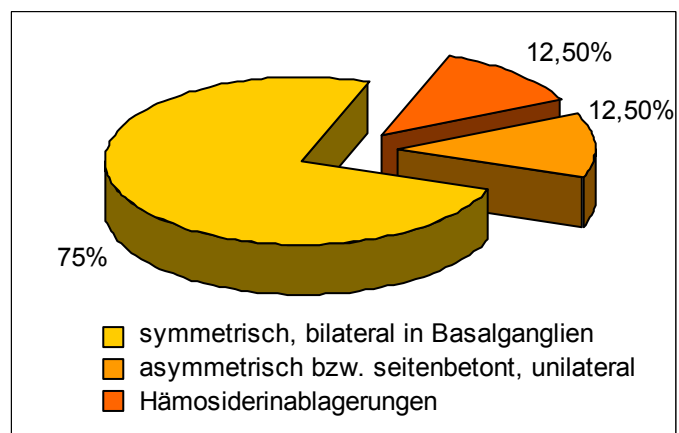


Abbildung 4.1.2 d: Differenzierung der MR- tomographischen Signalverluste der Kontrollgruppe

Die 8 / 26 Befunde der MRT-Untersuchung mit nachgewiesenen Arealen von Signalverlusten - basierend auf T2*-gewichteten GE-Sequenzen - können anhand von Darstellung und Lokalisation der Signalverluste weiter differenziert werden.



4.1.3 Korrelation MR-tomographischer Signalverluste und weiteren Parametern

Im Folgenden werden Zusammenhänge zwischen MR-tomographischen Signalverlusten und anderen Einflussfaktoren berücksichtigt. Zunächst wird der Bezug zur Therapiedauer mit OAK dargestellt, d.h. die Verteilung der MRT-Befunde mit ‚signal loss‘ (vgl. Abb. 4.1.1 a) innerhalb der LANGZEIT- und KURZZEIT-Gruppe. Des Weiteren werden Korrelationen von ‚pathologischen‘ MR-Aufnahmen mit Geschlecht, Alter, arterieller Hypertonie sowie unterschiedlichen Indikationen für eine Behandlung mit OAK betrachtet. Bei der Kontrollgruppe werden Geschlecht und Alter mit festgestellten Signalverlusten (vgl. Abb. 4.1.2 c) korreliert.

4.1.4 MR-tomographische Signalverluste und Therapiedauer mit OAK

Die nachgewiesenen Signalauslösungen als Marker für abgelaufene Mikroblutungen verteilen sich zu gleichen Anteilen auf beide Therapiegruppen, bei allerdings unterschiedlicher Gesamtzahl von untersuchten Patienten der jeweiligen Gruppe (vgl. Abb. 4.1.4 a und b): 5 / 15 LANGZEIT-Patienten und 5 / 11 KURZZEIT-Patienten zeigen MR-tomographische Signalauslösungen.

Abbildung 4.1.4 a:

MR-tomographische Signalverluste bei der LANGZEIT-Gruppe

Es lassen sich bei der LANGZEIT-Gruppe (Therapie mit OAK \geq 8 Jahre) bei 33 % (5 / 15) der Patienten Signalauslösungen durch T2*-gewichtete GE-Sequenzen feststellen. Bei 67 % (10 / 15) der Patienten sind Signalabnormalitäten nicht nachweisbar.

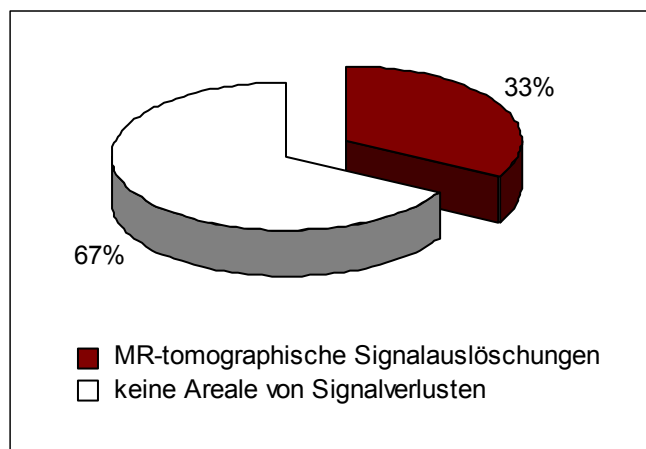
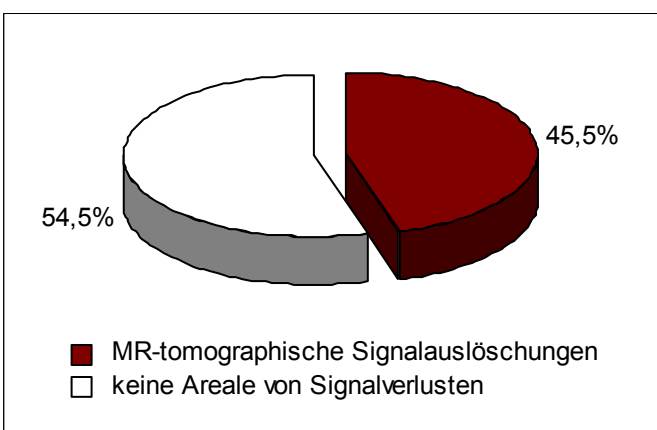


Abbildung 4.1.4 b:

MR-tomographische Signalverluste bei der KURZZEIT-Gruppe

Es lassen sich bei der KURZZEIT-Gruppe (Therapie mit OAK \leq 6 Jahre) bei 45,5 % (5 / 11) der Patienten Signalauslösungen durch T2*-gewichtete GE-Sequenzen feststellen. Bei 54,5 % (6 / 11) der Patienten sind Signalabnormalitäten nicht nachweisbar.



4.1.5 MR-tomographische Signalverluste und Geschlecht

Signifikant mehr weibliche als männliche Patienten weisen MR-tomographische Signalverluste auf. Hypointense Areale sind bei 7 / 10 (70 %) der weiblichen Patienten unter der Therapie mit OAK nachweisbar. Dagegen weisen nur 3 / 16 (19 %) der männlichen Patienten Signalabnormalitäten auf. Bezogen auf die Gesamtzahl ‚pathologischer‘ MR-Aufnahmen entfallen 7 / 10 (70 %) der Befunde auf weibliche Patienten (vgl. Abb. 4.1.5 a). In der Kontrollgruppe zeigt sich ein vergleichbares Ergebnis: Hypointense Areale sind bei 6 / 13 (46 %) der Frauen und nur bei 2 / 13 (15 %) der Männer festzustellen. Berücksichtigt man die Gesamtzahl ‚pathologischer‘ MR-Befunde zeigt sich, dass 6 / 8 (75 %) der MR-Aufnahmen auf weibliche Patienten entfallen (vgl. Abb. 4.1.5 b).

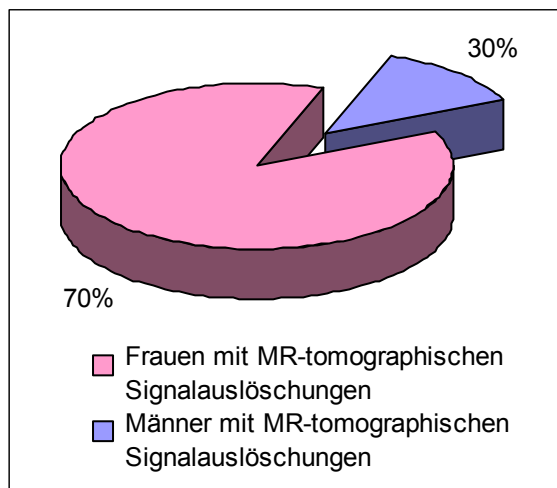


Abbildung 4.1.5 a:
Geschlechtsverteilung der Pat. unter OAT im Hinblick auf MRT-Befunde mit ‚signal loss‘

Von insgesamt 10 MR-Aufnahmen mit ‚signal loss‘ waren zu 70 % (7 / 10) Frauen und zu 30 % (3 / 10) Männer betroffen.

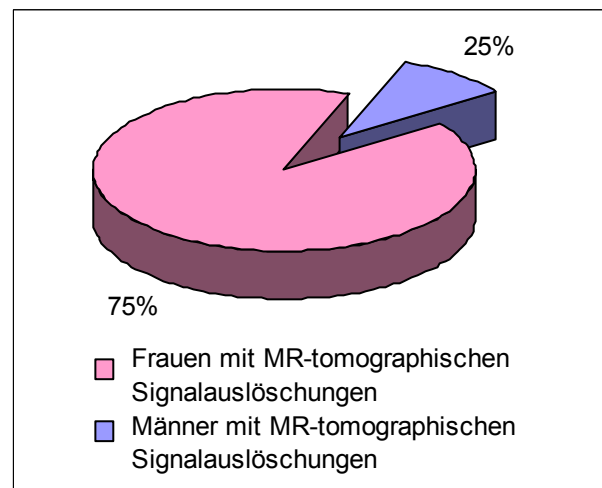


Abbildung 4.1.5 b:
Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe im Hinblick auf MRT-Befunde mit ‚signal loss‘

Von insgesamt 8 MR-Aufnahmen mit ‚signal loss‘ waren zu 75 % (6 / 8) Frauen und zu 25 % (2 / 8) Männer betroffen.

4.1.6 MR-tomographische Signalverluste und (höheres) Lebensalter

Bezieht man die MR-tomographischen Signalveränderungen auf das Alter der Patienten, so lässt sich bei Patienten unter Therapie mit OAK ein häufigeres Auftreten von Signalabnormalitäten mit zunehmendem Alter beobachten (vgl. Abb. 4.1.6 a). Im Alter von ≥ 60 Jahren können bei 54 % (7 / 13) der Patienten Signalveränderungen festgestellt werden. Ein ähnliches Ergebnis liegt bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren vor, die in 50 % (5 / 10) Signalverluste zeigten. Bei einer Altersgrenze von ≥ 70 Jahren sind bei 60 % (3 / 5) der Patienten hypointense Areale nachweisbar, bei ≥ 75 -jährigen Patienten zu 100 % (2 / 2).

Diese Tendenz von vermehrtem Auftreten MR-tomographischer Signalverluste mit höherem Lebensalter kann durch die Daten der Kontrollgruppe bestätigt werden (vgl. Abb. 4.1.6 b). Patienten, die ≥ 60 Jahre alt sind, zeigen in 57 % (4 / 7) Signalveränderungen. Im Alter von 65 Jahren und älter sind bei 80 % (4 / 5) der Patienten Signalabnormalitäten vorhanden. Ab einer Altersgrenze von ≥ 70 Jahren lassen sich bei 75 % (3 / 4) der Patienten hypointense Areale nachweisen.

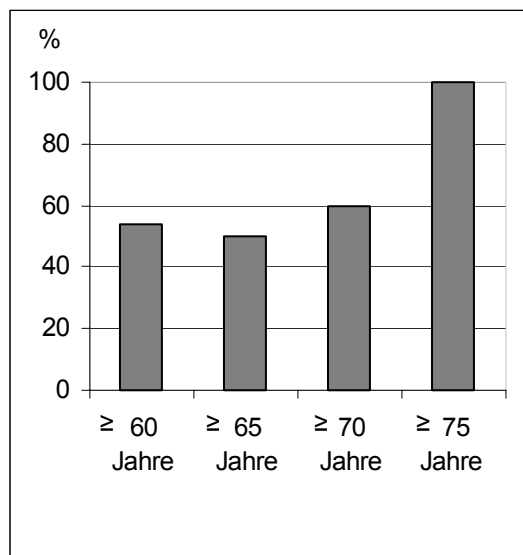


Abbildung 4.1.6 a:
(Höheres) Lebensalter und MR-tomographische Signalverluste bei Patienten unter Therapie mit OAK
Dargestellt ist die Verteilung der nachgewiesenen Signalverluste anhand vier verschiedener Altersgrenzen.

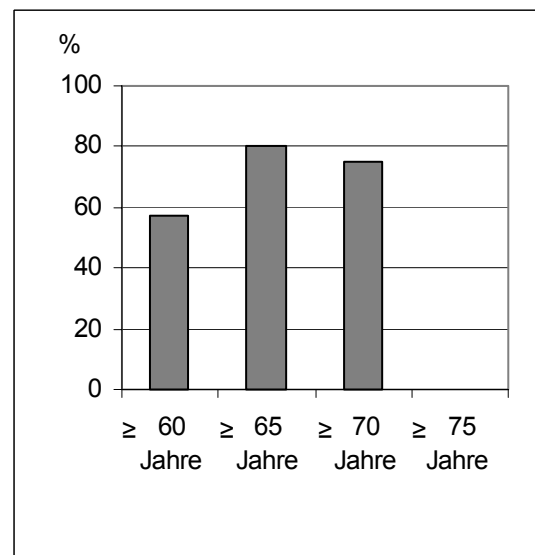


Abbildung 4.1.6 b:
(Höheres) Lebensalter und MR-tomographische Signalverluste der Kontrollgruppe
Dargestellt ist die Verteilung der nachgewiesenen Signalverluste anhand vier verschiedener Altersgrenzen.

4.1.7 MR-tomographische Signalverluste und arterielle Hypertonie

Ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Auftreten MR-tomographischer Signalauslöschungen ist nicht zu beobachten. 8 / 26 (31 %) der Patienten unter Therapie mit OAK geben als Begleiterkrankung eine art. Hypertonie an, bei 3 / 8 (37,5 %) der hypertensiven Patienten lassen sich darüber hinaus auch hypointense Areale nachweisen. Im Hinblick auf die insgesamt 10 MRT-Befunde mit T2*-basierenden Signalverlusten bedeutet dies, dass 3 / 10 (30 %) der Patienten eine hypertensive Erkrankung und gleichzeitig Areale von Signalverlusten in der MRT aufweisen. 7 / 10 (70 %) der Patienten mit Signalauslöschungen hatten anamnestisch keine art. Hypertonie.

4.1.8 MR-tomographische Signalverluste und Indikationen zur OAT

Bei Patienten, die OAK wegen Herzrhythmusstörungen oder thromboembolischen Ereignissen wie venösen Thrombosen und Lungenembolien einnehmen, ist eine Häufung von ‚pathologischen‘ MR-Aufnahmen zu beobachten. Die MRT-Befunde mit ‚signal loss‘ verteilen sich innerhalb der verschiedenen Indikationsgebiete wie folgt: Von 5 Patienten mit Absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern haben 3 Patienten (60 %) und von 14 Patienten mit rezidivierenden Thromboembolien zeigen 7 Patienten (50 %) Signalauslöschungen in der T2*-gewichteten GE-Sequenz. In anderen Indikationsgebieten für eine Behandlung mit OAK - Herzklappenersatzoperationen (3 / 26), Myokardinfarkt bzw. Bypassanlagen (3 / 26) und ischämischem Schlaganfall bei kombinierten thrombophilen Risikofaktoren (1 / 26) - finden sich bei keinem Patienten Signalauslöschungen in der MRT.

4.2 Gerinnungsuntersuchungen

Um auszuschließen, dass bei Patienten mit MR-tomographischem Verdacht auf intrazerebrale Mikroblutungen zusätzlich ein hereditärer Gerinnungsdefekt besteht, der ein zusätzliches Blutungsrisiko bedeutet, werden bei Patienten mit Signalauslöschungen in der MRT (n = 10) weitere Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt, die im folgenden dargestellt sind.

4.2.1 Koagulometrisch bestimmte Parameter

Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick / INR

Die TPZ nach Quick war bei Patienten mit Verdacht auf zerebrale Mikroblutungen (n = 10), bezogen auf den Referenzbereich von 70 bis 130 % der Norm, deutlich erniedrigt (Quick_{Min} 14 % - Quick_{Max} 24 %) und die entsprechende INR, bei einem Normbereich von 0,8 bis 1,2, erhöht (INR_{Min} 2,0 - INR_{Max} 3,4) (vgl. Tab. 4.2.1 a).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Quick (%)	18	14	20	21	21	15	19	30	24	26
INR	3	3,4	2,8	2,7	2,4	2,9	2,7	2,0	2,3	2,0

Tabelle 4.2.1 a: Quick-Werte und INR

Aktiviert partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT (Normbereich 26 bis 36 Sekunden) wird durch orale Antikoagulanzen vom Kumarintyp mit beeinflusst und ist im Mittel 48 Sekunden verlängert (vgl. Tab. 4.2.1 b).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
aPTT (sec)	42	57	56	43	46	42	61	38	51	49

Tabelle 4.2.1 b: Aktiviert partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Fibrinogen

Bei 4 / 10 Patienten liegen (diskret) erhöhte Fibrinogenspiegel vor, die anderen Proben befinden sich im Normbereich von 1,8 bis 3,55 g/l (vgl. Tab. 4.2.1 c).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fibrinogen (g/l)	3,34	4,27	4,03	3,18	3,3	4,2	3,42	5,4	3,09	2,5

Tabelle 4.1.2 c: Fibrinogen

Einzelfaktoren (Faktor VIII:c, vWF und Faktor XIII)

Die Werte für Faktor VIII:c liegen bei 3 / 10 Patienten im Referenzbereich von 70 bis 130 % der Norm. 7 / 10 Patienten weisen einen erhöhten Faktor VIII:c auf (vgl. Tab. 4.2.1 d).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Faktor VIII:c (%)	179	153	150	139	125	122	144	> 200	153	92

Tabelle 4.2.1 d: Faktor VIII:c

Die Werte für den von-Willebrand-Faktor liegen bei 6 / 10 Patienten im Referenzbereich von 58 bis 172 % der Norm. Bei 4 / 10 Patienten findet sich eine Erhöhung der Werte (vgl. Tab. 4.2.1 e).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
vWF (%)	189	184	197	151	109	129	166	156	161	188

Tabelle 4.2.1 e: Von-Willebrand-Faktor (vWF)

Die Werte für Faktor XIII befinden sich bei 5 / 10 Patienten im Referenzbereich von 70 bis 130 % der Norm. Erhöhte Werte für Faktor XIII sind bei 5 Proben festzustellen (vgl. Tab. 4.2.1 f).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Faktor XIII (%)	123	> 150	> 150	> 150	> 150	137	> 150	135	106	116

Tabelle 4.2.1 f: Faktor XIII**4.2.2 ELISA-Verfahren**

Protein Z als Vitamin K-abhängiger Gerinnungsparameter mit einem Normbereich von > 1300 µg/l ist bei allen Patienten mit im Mittel 210 µg/l deutlich erniedrigt (vgl. Tab. 4.2.2).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Protein Z (µg/l)	180	180	140	120	260	220	160	430	126	300

Tabelle 4.2.2: Protein Z

4.2.3 Blutbild

Die Thrombozytenzahl liegt bei 9 / 10 Patienten im Normbereich (140 bis 400 giga/l). Ein Patient weist mit 137 giga/l einen (grenzwertig) erniedrigten Wert auf (vgl. Tab. 4.2.3).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Thrombozyten (G/l)	137	157	292	210	250	220	363	383	238	229

Tabelle 4.2.3: Thrombozyten

4.3 Fragebogen

Alle Patienten unter Therapie mit OAK haben häufiger Blutungen als Patienten ohne Behandlung mit OAK. Dies zeigt sich anamnestisch durch die Frage nach klinischen Blutungsereignissen (z.B. verstärkte Blutungen nach Bagatellverletzungen, Hämatome ohne adäquates Trauma, häufiges Nasen- und Zahnfleischbluten oder Hämaturie): Etwa zwei Drittel der Patienten unter Therapie mit OAK (17 / 26 (66 %)) haben Zeichen einer Blutungsneigung bemerkt, seitdem sie orale Antikoagulanzen vom Kumarintyp einnehmen (vgl. Abb. 4.3.1 a). Zeichen einer Blutungsneigung bestanden *vor* Therapie mit OAK nicht (vgl. Abb. 4.3.1 b): 20 / 26 (77 %) der Patienten haben vor Beginn ihrer Therapie mit OAK keine Blutungsneigung in Form von Blutungsereignissen beobachtet. Nur eine Patientin hat aufgrund einer Begleiterkrankung (Morbus Osler) auch zuvor vermehrte Blutungen bemerkt (vgl. Abb. 4.3.1 b).

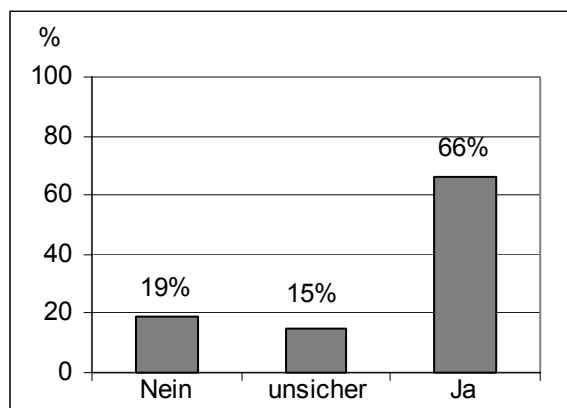


Abbildung 4.3.1 a:

Blutungsereignisse bei Therapie mit OAK

17 / 26 (66 %) der Pat. haben eine erhöhte Blutungsneigung festgestellt, 5 / 26 (19 %) der Pat. haben dies nicht bemerkt. 4 / 26 (15 %) der Pat. sind in dieser Frage unentschieden.

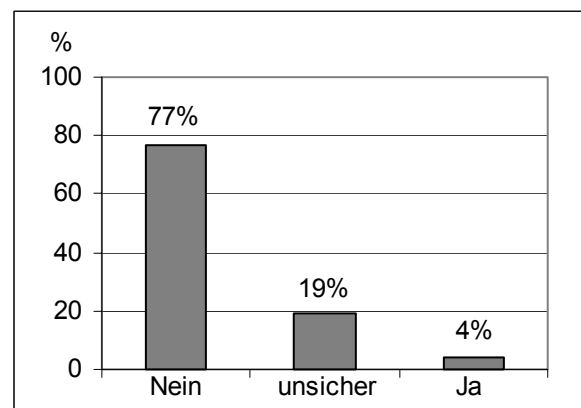


Abbildung 4.3.1 b:

Blutungsereignisse vor Therapie mit OAK

20 / 26 (77 %) der Pat. haben keine erhöhte Blutungsneigung bemerkt, nur eine Pat. (4 %) hat dies aufgrund einer Begleiterkrankung zuvor festgestellt. 5 / 26 (19 %) der Pat. sind unentschieden.

Als Hauptziel der Anamneseerhebung haben wir versucht, *zusätzliche* Blutungsrisiken (Alter \geq 75 Jahre, art. Hypertonie, Alkohol- und Lebererkrankungen etc.; vgl. Tab. 3.3 b) zu erfassen, die für das Auftreten zerebraler Mikroblutungen (mit-) verantwortlich sein könnten. Durch Zusammenfassung von (klinischen) Blutungsereignissen und zusätzlichen (potenziellen) Blutungsrisiken kann gezeigt werden, dass keiner der Patienten ein (Gesamt-) Blutungsrisikoprofil aufweist (vgl. Abb. 4.3.2).

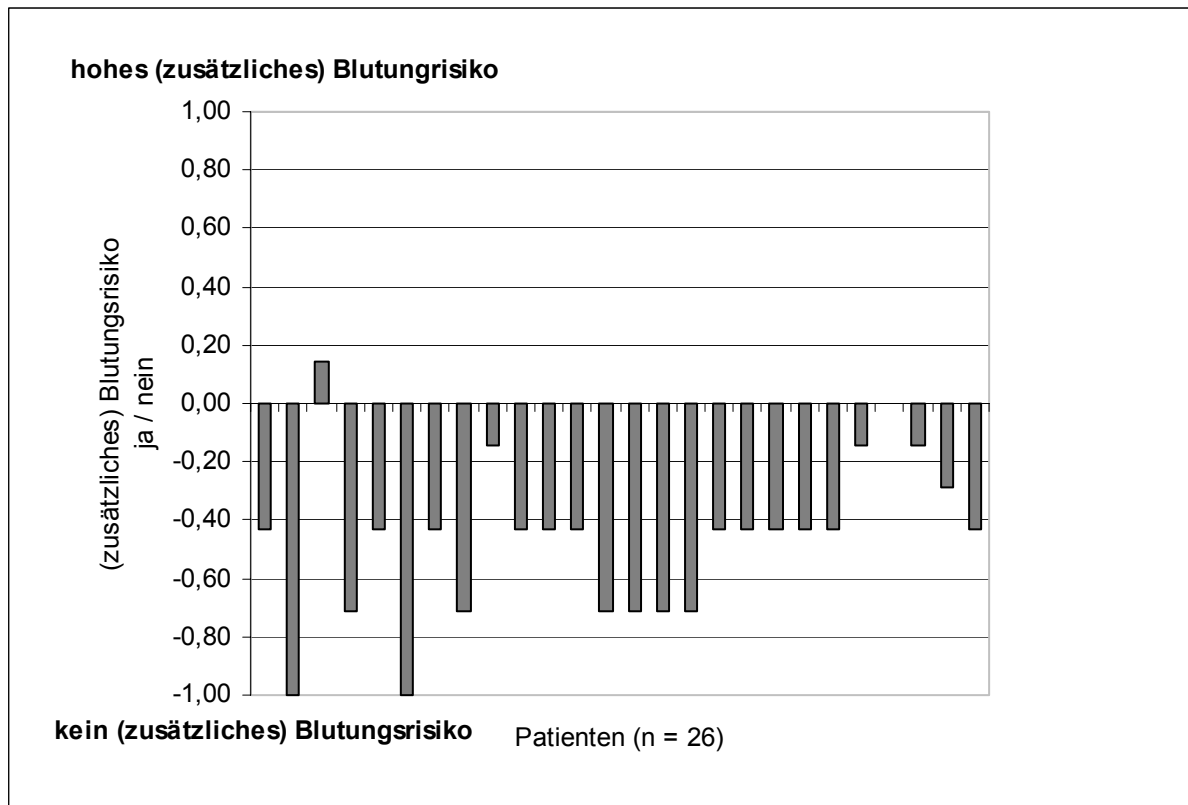


Abbildung 4.3.2: Zusätzliches (Gesamt-) Blutungsrisiko unter Therapie mit OAK

Die einzelnen anamnestisch angegebenen Blutungsereignisse bzw. Blutungsrisiken (vgl. Tab. 3.3 a und b) wurden in einem ersten Schritt standardisiert (1 = ‚liegt vor‘, 0 = ‚keine Antwort‘, -1 = ‚liegt nicht vor‘) und die so standardisierten Werte in einem zweiten Schritt für jeden Patient aggregiert (vgl. Tab. 3.3 c) um schließlich einen Durchschnittswert zu erhalten. Bei keinem der Patienten unter Therapie mit OAK (n = 26) kann durch diese Risikostratifizierung ein zusätzliches (Gesamt-) Blutungsrisiko ermittelt werden.

5 Diskussion

5.1 Intrazerebrale Mikroblutungen unter Therapie mit OAK

Seit Beginn der Entwicklung von MR-Sequenzen mit hoher Sensitivität für Blutabbauprodukte als Marker für frühere Mikroblutungen im Gehirn wurden diverse Studien durchgeführt, die das Vorkommen intrazerebraler Mikroblutungen in verschiedenen Populationen charakterisieren. Im Folgenden werden Untersuchungen von Mikroblutungen bei Schlaganfallpatienten (akute intrazerebrale Blutung bzw. Hirninfarkt) sowie bei (neurologisch) gesunden Probanden dargestellt, um die Ergebnisse unserer Studie einzuordnen. Ausgangspunkt unserer Studie ist es, bei Patienten unter Therapie mit OAK das Auftreten subklinischer Mikroblutungen im Gehirn mit Hilfe der MRT zu untersuchen (vgl. 1.4: ‚Frage 1 der Zielsetzung‘). Zum einen ist von Interesse, ob sich durch Anwendung T2*-gewichteter GE-Sequenzen bei Patienten unter Therapie mit OAK (vermehrt) Signalauslöschungen feststellen lassen, die auf fokale Hämosiderinablagerungen bzw. asymptotische intrazerebrale Mikroblutungen hinweisen. Zum anderen soll in diesem Zusammenhang auf mögliche Differenzialdiagnosen für die im MRT-Befund nachgewiesenen Signalverluste eingegangen werden.

5.1.1 Mikroblutungen bei Schlaganfallpatienten

Bei 39 % (10 / 26) unserer Patienten unter Therapie mit OAK können Signalauslöschungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen festgestellt werden. Um dieses Ergebnis einordnen zu können, soll im Folgenden die von uns beobachtete Häufigkeit von Mikroblutungen bei Patienten unter Therapie mit OAK mit dem Vorkommen zerebraler Mikroblutungen in verschiedenen Patientenkollektiven anderer Studien verglichen werden.

Erste MRT-Untersuchungen zu (asymptomatischen) zerebralen Mikroblutungen wurden bei Patienten durchgeführt, die wegen (symptomatischer) intrazerebraler Blutungen (ICB) oder Hämatomen mit der MRT untersucht wurden. SCHARF et al. ⁽⁷²⁾ waren die ersten, die MR-tomographische Hinweise auf frühere, klinisch ‚stumme‘ intrazerebrale Mikroblutungen als ‚hämorrhagische Lakunen‘ beschrieben und bei etwa 20 % der Patienten mit intrazerebralen Hämatomen nachweisen konnten. OFFENBACHER et al. ⁽⁵⁴⁾ fanden bei 33 %, GREENBERG et al. ⁽²³⁾ bei 80 % der Patienten mit intrazerebraler Blutung Hinweise auf vorangegangene Mikroblutungen.

Da diese Untersuchungen zum Teil unter Anwendung verschiedener (konventioneller) MR-Sequenzen ohne T2*-Effekt durchgeführt wurden, variieren die beobachteten Häufigkeiten von Mikroblutungen deutlich. Unter Verwendung hämosiderinsensibler T2*-gewichteter MR-Sequenzen liegt die beobachtete Häufigkeit von Mikroblutungen bei Patienten mit intrazerebraler Blutung bei weit über 50 % ^{(67) (83)}: ROOB et al. (67) zeigen bei 109 Patienten mit ICB in 54 % auch Mikroblutungen, JEONG et al. (33) weisen bei 107 Patienten mit ICB in 70 % Mikroblutungen nach. NAKA et al. (52) beobachten sogar in 92 % Mikroblutungen bei Patienten mit ICB. Bei Patienten mit Hirninfarkt und in Folge erlittener Hirnblutung weisen NAKA et al. (52) in 76 % Mikroblutungen nach, bei Patienten mit Hirninfarkt (ohne konsekutive Blutung) in etwa 50 %. Die Häufigkeit von Mikroblutungen bei Patienten mit Hirninfarkt variiert mit Ätiologie der Ischämie und wird in einigen Studien zwischen 25 % und 35 % angegeben ^{(11) (42)}, es werden mit über 60 % aber auch deutlich höhere Frequenzen beobachtet ^{(35) (39)}.

In unserer Studie können bei 39 % (10 / 26) der Patienten unter Therapie mit OAK Signalauslöschungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen festgestellt werden. Dieses Ergebnis liegt damit unter der beschriebenen Häufigkeit von Mikroblutungen bei Patienten mit akuter ICB. Eine Erklärung dafür ergibt sich aus der Diskussion um den Zusammenhang, ob (subklinische) Mikroblutungen ‚Vorläufer‘ akuter intrazerebraler Blutungen sind und somit nur die „Spitze des Eisberges“ ⁽⁷⁶⁾. Diese Verknüpfung ist noch nicht abschließend bewiesen. LEE et al. ⁽⁴⁵⁾ haben untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen beiden Blutungskomplikationen besteht und zeigen, dass die Topographie zerebraler Mikroblutungen auffallend ähnlich der Topographie akuter ICB ist. Eine Assoziation zwischen beiden ist somit sehr wahrscheinlich. Auch Untersuchungen von NIGHOGHOSSIAN et al. (53) untermauern den Verdacht, dass Mikroblutungen die Vorstufen zu akuten ICB sind. NIGHOGHOSSIAN et al. (53) beobachten, dass Patienten (nach Hirninfarkt) mit zerebralen Mikroblutungen in der Folge siebenmal häufiger Hirnblutungen erleiden als Patienten (mit Hirninfarkt) ohne Mikroblutungen. Ob sich dieser vermutete Zusammenhang zwischen Mikroblutungen und akuter ICB durch zukünftige Untersuchungen bestätigen wird, bleibt zunächst offen, bietet aber eine mögliche Erklärung für die hohe Frequenz von Mikroblutungen bei Patienten mit ICB bzw. für die dazu im Vergleich niedrige Frequenz von Mikroblutungen bei Patienten unter OAK-Therapie. Da die Angaben zu Mikroblutungen bei Hirninfarktpatienten deutlich variieren, lässt sich keine eindeutige Einordnung unserer Ergebnisse treffen.

5.1.2 Mikroblutungen bei der gesunden Bevölkerung und Kontrollgruppe

Bei Patienten unter Therapie mit OAK sind im Vergleich zu Untersuchungen in der ‚gesunden‘ Bevölkerung mehr MR-tomographische Signalauslösungen zu beobachten. Mehrere Studien haben Auftreten und Häufigkeit von Mikroblutungen bei (neurologisch) gesunden Patienten untersucht, d.h. z.B. bei Patienten, die MR-tomographische Untersuchungen zur Abklärung unklarer Kopfschmerzen oder beim jährlichen ‚Gesundheitscheck‘ durchführen ließen. Bei diesen Patienten ohne neurologische Defizite können in 3 % bis 7 % Mikroblutungen nachgewiesen werden: TSUSHIMA et al. ⁽⁸⁷⁾ beobachten bei 3,1 % (14 / 450), JEERAKATHIL et al. ⁽³²⁾ bei 4,7 % (22 / 472) und KINOSHITA et al. ⁽³⁹⁾ bei 5 % (3 / 66) der Probanden Mikroblutungen. Im Rahmen der österreichischen Schlaganfallvorsorgestudie (ÖSVS) an einem Kollektiv Freiwilliger ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankungen finden ROOB et al. ⁽⁶⁸⁾ bei 6,4 % (18 / 280) Mikroblutungen. Die Arbeitsgruppe um KATO et al. ⁽³⁵⁾ stellt bei 7,7 % (5 / 65) der untersuchten Probanden Mikroblutungen fest. Insgesamt zeigen diese Untersuchungen eine (deutlich) geringere Frequenz von zerebralen Mikroblutungen in der ‚gesunden‘ Bevölkerung im Vergleich zu Patienten mit ICB oder Hirninfarkt bzw. zu unseren Patienten unter Therapie mit OAK.

Da im Vergleich zur ‚gesunden‘ Bevölkerung eine erhöhte Inzidenz von Mikroblutungen bei Patienten unter Therapie mit OAK zu bestehen scheint, wurde im Rahmen unserer Studie eine Kontrollgruppe von Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation mittels der T2*-gewichteten MRT untersucht. In dieser Kontrollgruppe können bei 31 % (8 / 26) der Patienten Signalverluste beobachtet werden. Eine Erklärung dieser hohen Frequenz von Signalverlusten im Vergleich zu beschriebenen Kontrollkollektiven (ohne neurologische Defizite) anderer Studien bzw. Untersuchungen gesunder älterer Patienten besteht vor allem darin, dass sich unsere Kontrollgruppe aus Patienten zusammensetzt, bei denen MR-tomographische Untersuchungen zum Teil auch zur Abklärung neurologischer Fragestellungen durchgeführt wurde, d.h. man nicht von ‚neurologisch gesunden‘ Patienten ausgehen kann wie das in anderen Studien der Fall ist. Das Kontrollkollektiv unterscheidet sich von Patienten unter Therapie mit OAK nachweislich somit (nur) durch das Fehlen einer gerinnungshemmenden Medikation.

Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Frequenz von Mikroblutungen bei der Normalbevölkerung, verdeutlichen diese Daten, dass OAK Einfluss auf das Vorkommen von Mikroblutungen zu haben scheinen: Die von uns beobachtete Häufigkeit MR-tomographischer Signalauslösungen im Sinne von Mikroblutungen

liegt deutlich höher als Angaben zur Häufigkeit von Mikroblutungen bei der ‚gesunden‘ Bevölkerung. Somit scheinen OAK einen Einfluss auf zerebrale Mikroangiopathien bzw. Vaskulopathien zu haben, die hämorrhagische Schädigungen des Hirngewebes begünstigen. Dieser (vermutete) Einfluss scheint jedoch im Vergleich zu ‚hospitalisierten‘ Patientenkollektiven - insbesondere Patienten mit ICB und Hirninfarkt - sowie unserer Kontrollgruppe ohne Therapie mit OAK, keine signifikante Rolle zu spielen.

5.1.3 Mikroblutungen unter Therapie mit Aspirin®

Bei gerinnungshemmender bzw. antithrombotischer Therapie kann u.a. zwischen Therapie mit OAK und Behandlung mit Aspirin® unterschieden werden. Daher soll das Auftreten von Mikroblutungen unter beiden Therapieformen an dieser Stelle diskutiert werden.

Bei der SPIRIT-Studie⁽⁸¹⁾, einer Untersuchung zum intrazerebralen Blutungsrisiko von Patienten unter Therapie mit OAK bzw. Aspirin®, führt eine deutlich erhöhte intrazerebrale Blutungsfrequenz bei dem Patientenkollektiv unter Therapie mit OAK zum Studienabbruch. Es ist daher zu vermuten, dass Patienten unter Behandlung mit OAK eine erhöhte Inzidenz von zerebralen Mikroblutungen im Vergleich zu aspirintherapierten Patienten aufweisen.

Diese Vermutung kann durch unsere Studie im Vergleich zu Untersuchungen von WONG et al.⁽⁹⁰⁾ nicht bestätigt werden. Die Arbeitsgruppe um WONG et al.⁽⁹⁰⁾ hat Patienten unter antithrombotischer Therapie mit Aspirin® im Zusammenhang mit dem Auftreten von Mikroblutungen bzw. akuten ICB untersucht. Bei Patienten *mit* aspirinassoziierter ICB waren in 90 % auch Mikroblutungen nachzuweisen. Bei Patienten *ohne* ICB unter Aspirin®-Therapie waren (nur) in 33 % Mikroblutungen zu beobachten. Unsere Studie zeigt bei 39 % (10 / 26) der Patienten unter Therapie mit OAK (ohne ICB) MR-tomographische Signalverluste. Ein signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen von WONG et al.⁽⁹⁰⁾ mit 33 % (7 / 21) Mikroblutungen (bei Patienten unter Therapie mit Aspirin® ohne ICB) kann somit nicht festgestellt werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass das Blutungsrisiko jeder antithrombotischen Therapie auch von Dosierung und Intensität der Behandlung abhängt. So bleiben Fragen im Hinblick auf unterschiedliche Frequenzen von Mikroblutungen im Zusammenhang mit der therapeutischen INR (unterschiedlicher Indikationsgebiete) zunächst offen, sollten aber Gegenstand weiterer Untersuchungen auf diesem Gebiet sein.

5.1.4 Differenzialdiagnose MR-tomographischer Signalauslöschungen

Durch T2*-gewichtete GE-Sequenzen wird die magnetische Suszeptibilität von Hämosiderin als paramagnetischer Substanz verstärkt und resultiert in einem MR-tomographisch nachweisbaren Signalverlust (vgl. Abb. 5.1.2 a). Auch andere Substanzen als das Blutabbauprodukt Hämosiderin können diese fokalen Hypointensitäten hervorrufen, sofern sie zu einer Änderung der magnetischen Suszeptibilität führen⁽⁶⁵⁾. Da mögliche Ursachen dieser hypointensen Areale wie Kavernome oder Blutungsresiduen nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma kaum anzunehmen sind, bleiben Kalifizierungen des Hirngewebes als (wahrscheinlichste) Differenzialdiagnose innerhalb unseres Kollektivs (vgl. Abb. 5.1.2 b). Aufgrund dieser Annahme sind MRT-Befunde mit festgestellten Signalauslöschungen (10 / 26 Patienten unter Therapie mit OAK bzw. 8 / 26 Kontrollpatienten mit MR-tomographischem ‚signal loss‘) anhand deren Darstellung und Lokalisation als diagnostische Hinweise weiter unterteilt worden. Es muss jedoch betont werden, dass es sich um ‚Verdachtsdiagnosen‘ handelt, basierend auf dem Verteilungsmuster der Signalauslöschungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen (vgl. Abb. 4.1.1 b und d). Im Folgenden soll durch Diskussion von Differenzialdiagnosen der Signalauslöschungen verdeutlicht werden, warum die Begriffe ‚signal loss‘ und ‚Mikroblutungen‘ nicht (automatisch) gleichzusetzen sind.

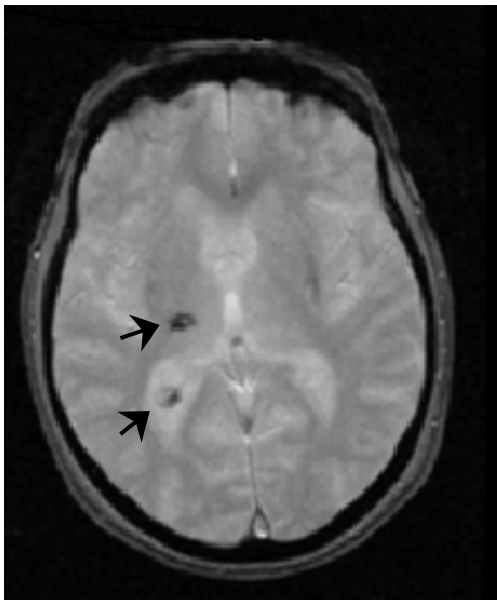


Abbildung 5.1.2 a: T2*-gewichtete GE-Sequenz mit Hämosiderinablagerungen

Die MR-Aufnahme zeigt Signalauslöschungen (Pfeile), die aufgrund ihrer Darstellung bzw. Lokalisation (am ehesten) fokale Hämosiderinablagerungen darstellen.

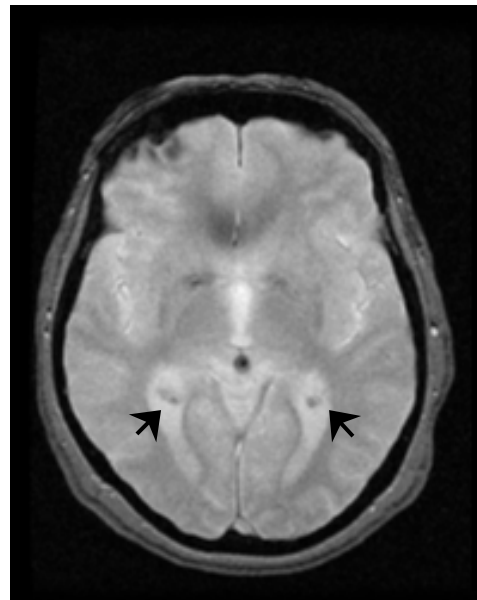


Abbildung 5.1.2 b: T2*-gewichtete GE-Sequenz mit Verkalkungen

Die MR-Aufnahme zeigt Signalauslöschungen (Pfeile), die aufgrund ihrer Darstellung bzw. Lokalisation (am ehesten) symmetrischen Stammganglienverkalkungen entsprechen.

Bei 20 % (2 / 10) der Patienten unter Therapie mit OAK bzw. 12,5 % (1 / 8) der Kontrollpatienten stellt der MRT-Befund ‚Hämosiderin‘ als Ursache der Hypointensitäten eindeutig fest. Bei 40 % (4 / 10) bzw. 12,5 % (1 / 8) der MR-Aufnahmen stellen sich die Signalauslöschungen als ‚asymmetrische, seitenbetonte und unilaterale‘ Defekte dar und entsprechen somit (am ehesten) Hämosiderinablagerungen (vgl. Abb. 5.1.2 a). Bei 40 % (4 / 10) bzw. 75 % (6 / 8) zeigen sich Signalverluste als ‚symmetrische, bilaterale Areale in den Basalganglien‘ und können (am wahrscheinlichsten) als Stammganglienverkalkungen gewertet werden (vgl. Abb. 5.1.2 b), da diese Signalauslöschungen sich an für Verkalkungen ‚typischen‘ Stellen befinden: Kalzifikationen sind meist bilateral und symmetrisch, wobei am häufigsten der Globus pallidum betroffen ist⁽⁴⁰⁾. Hypointense Areale in Basalganglien bzw. im Globus pallidum infolge von Verkalkungen sind aufgrund ihrer typischen Lokalisation und weitgehenden Symmetrie somit zwar abzugrenzen⁽⁶⁶⁾, letzte diagnostische Sicherheit kann aber - abgesehen von (histo-) pathologischen Untersuchungen - nur der Vergleich von MR-tomographischen Signalverlusten mit einem CT-Befund geben. Denn wie die Arbeitsgruppe um YAMADA et al.⁽⁹¹⁾ beschreibt, zeigen sämtliche Hämorrhagien und beinahe alle Kalzifikationen eine Phasenverschiebung in der MRT, die paramagnetische Suszeptibilität darstellt. Auch GOMORI et al.⁽²²⁾ legen dar, dass Areale geringer Intensität sowohl mit verschiedenen Entwicklungsstadien von Blutungen, also mit Hämosiderin, als auch mit fibrösen Regionen, die Kalzium enthalten, korrespondieren. So werden in einigen anderen Studien MR-tomographische Signalauslöschungen mit korrespondierenden Hypointensitäten in der CT verglichen, aufgrund von Übereinstimmungen und der beschriebenen ‚typischen‘ Lokalisationen als Kalzifikationen interpretiert und von der Aufnahme in weitere Untersuchungen ausgeschlossen⁽³⁰⁾⁽⁴⁸⁾. Da im Rahmen unserer Studie ein Vergleich von Signalauslöschungen in MRT und CT nicht möglich war, kann ‚Kalk‘ als Ursache der ‚signal losses‘ weder ausgeschlossen noch bestätigt werden; denn einerseits finden sich Hämosiderinablagerungen bevorzugt auch im Bereich der Basalganglien⁽¹¹⁾⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁶⁶⁾, andererseits muss auch die Möglichkeit sekundär verkalkter Blutungen als Ursache der Signalverluste in Betracht gezogen werden.

Histopathologische Studien bestätigen allerdings, dass es sich bei MR-tomographischen Hypointensitäten (zumeist) um Hämosiderin - nicht um Verkalkungen - handelt. Post-mortem-Untersuchungen, die Signalauslöschungen in der T2*-gewichteten MRT mit histopathologischen Befunden vergleichen, zeigen, dass diese Signalabnormalitäten Hämosiderindepots nach früheren Mikroblutungen darstellen⁽⁹⁾⁽¹²⁾⁽⁸³⁾. Bei 7 Patienten, die an einer ICB verstarben, kann die

Arbeitsgruppe um FAZEKAS et al. ⁽¹²⁾ von 34 Arealen mit Signalverlust in der MRT in 21 Arealen (62 %) fokale Akkumulationen von hämosiderinhaltigen Makrophagen nachweisen, während in den übrigen Arealen keine spezifischen Substrate, insbesondere keine Hinweise für Kalzifikationen, zu beobachten sind. So erfolgt die histopathologische Bestätigung, dass die in der T2*-gewichteten MRT entdeckten Signalauslöschungen, die als Reste früherer Mikroblutungen vermutet wurden, tatsächlich Hämosiderindepots darstellen bzw. Hämosiderin als Ursache dieser Signalauslöschungen eindeutig am häufigsten ist.

5.1.5 Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei 39 % (10 / 26) der Patienten unter Therapie mit OAK Signalauslöschungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen nachweisbar sind. Es lässt sich im Vergleich zu anderen Studien, die unterschiedliche (hospitalisierte) Patientenkollektive untersucht haben, sowie zu vorliegender Kontrollgruppe ohne OAK keine signifikant erhöhte Inzidenz von Signalverlusten im Sinne von Mikroblutungen bei Patienten unter Behandlung mit OAK feststellen. Dagegen findet sich im Vergleich zu Untersuchungen an (neurologisch) ‚gesunden‘ Populationen eine erhöhte Frequenz von Mikroblutungen bei OAK-Patienten. Ein Einfluss der OAK auf zerebrale Mikroangiopathien bzw. Vaskulopathien, die hämorrhagische Schädigungen und damit Mikroblutungen des Hirngewebes begünstigen, darf somit nicht ausgeschlossen werden - vor allem in Bezug auf die Annahme der meisten Studien, dass Mikroblutungen als Vorläufer für intrazerebrale Blutungen zu werten sind ^{(35) (45) (53) (68)}. Aufgrund der ähnlichen Topographie bzw. der Assoziation von Mikroblutungen und akuten intrazerebralen Blutungen muss bei Patienten mit MR-tomographischen Signalverlusten (d.h. mit Verdacht auf Mikroblutungen) vermutet werden, dass das Risiko für symptomatische Gehirnblutungen erhöht ist. Dieser (vermutete) Zusammenhang sollte Gegenstand prospektiver Studien bei Patienten unter Therapie mit OAK und nachgewiesenen Signalauslöschungen in der MRT sein.

5.2 Intrazerebrale Mikroblutungen in Korrelation mit diversen Parametern

Basierend auf den aufgezeigten Ergebnissen lässt sich die zweite zentrale Fragestellung nach Korrelationen zwischen Mikroblutungen mit verschiedenen (Einfluss-) Faktoren wie folgt diskutieren (vgl. 1.4: ‚Frage 2 der Zielsetzung‘). Von besonderem Interesse ist, ob bei MR-tomographisch festgestellten Signalauslöschungen als Hinweis auf frühere Mikroblutungen ein Zusammenhang mit der Dauer der Therapie mit OAK zu erkennen ist, d.h. ob eine der beiden Gruppen (LANGZEIT- und KURZZEIT-Patienten) von ‚pathologischen‘ MRT-Befunden bezüglich Signalverlusten besonders betroffen ist. Darüber hinaus sollen weitere Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Mikroblutungen und anderen Parametern (Höheres Lebensalter, arterielle Hypertonie etc.) dargestellt werden.

5.2.1 Mikroblutungen und Dauer der Therapie mit OAK

Zwischen beiden Therapiegruppen der LANGZEIT- und KURZZEIT-Patienten lässt sich keine Signifikanz zwischen dem Auftreten von Signalauslöschungen und der Dauer der Behandlung mit OAK feststellen. Es ist jedoch eine Tendenz zu dem Auftreten von Mikroblutungen bei KURZZEIT-Patienten zu erkennen: Bei 5 / 11 (45 %) der Patienten dieser Gruppe sind MR-tomographische Signalverluste zu finden. Im Vergleich dazu haben 5 / 15 (33 %) der Patienten der LANGZEIT-Gruppe solche Auffälligkeiten in der MRT. Für diesen Unterschied kann das höhere Durchschnittsalter der KURZZEIT-Patienten von 60 Jahren im Gegensatz zu 52 Jahren der LANGZEIT-Patienten (vgl. Tab. 2.1.2 b) verantwortlich sein, da in anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass Mikroblutungen mit zunehmendem Alter häufiger auftreten⁽³²⁾. Des Weiteren von Bedeutung ist, dass Blutungskomplikationen - und so (vermutlich) auch Mikroblutungen - unter Therapie mit OAK im Behandlungsverlauf abnehmen und zudem die Möglichkeit besteht, dass zerebrale Mikroblutungen nach mehreren Jahren (vollständig) absorbiert werden und so dem Nachweis durch die T2*-gewichtete MRT entgehen. Diese Zusammenhänge sollen im Folgenden diskutiert werden.

Das Risiko einer antikoagulanzen-assoziierten Blutung ist zu Beginn der Therapie am höchsten und nimmt im Verlauf ab: Innerhalb des ersten Monats ist das Blutungsrisiko ungefähr 10-mal so hoch wie nach dem ersten Jahr der Behandlung mit OAK⁽⁴³⁾. Mehrere Studien zeigen, dass zwischen 40 % und 70 % intrazerebraler Blutungen innerhalb des ersten Jahres unter Therapie mit OAK stattfinden^{(16) (34) (60)}. Dies lässt

den Schluss zu, dass auch Mikroblutungen als intrazerebrale Blutungskomplikation vor allem zu Beginn der Therapie auftreten. Geht man davon aus und berücksichtigt, dass Mikroblutungen im Verlauf möglicherweise (vollständig) vom Körper absorbiert werden, ist dies eine Erklärung für die Tendenz zu (etwas) häufigerem Auftreten von ‚signal losses‘ bei Patienten der KURZZEIT-Gruppe. Allerdings gehen die meisten Studien davon aus, dass die MRT das abgelagerte Hämosiderin zeitlebens nachweisen kann⁽⁶⁵⁾. Ein Fallbericht von IMAIZUMI et al.⁽²⁹⁾ zeigt jedoch, dass Mikroblutungen im Laufe der Zeit ‚verblasen‘, d.h. (vermutlich) absorbiert werden: In einer Verlaufsbeobachtung über fünf Jahre bei einem Patienten mit intrazerebraler Blutung und festgestellten Mikroblutungen zeigt die T2*-gewichtete MRT, dass einige ‚dotlike hemosiderin spots‘ verblasen sind, andere nur minimal blasser erscheinen und manche ihr Erscheinungsbild gar nicht verändern. IMAIZUMI et al.⁽²⁹⁾ vermuten deshalb, dass Mikroblutungen mehrere Jahre brauchen, um vollständig absorbiert zu werden und ihre Darstellung in der T2*-gewichteten MRT dazu tendiert, zu ‚verblasen‘.

Geht man anhand beschriebener Daten davon aus, dass Mikroblutungen - wie andere Blutungskomplikationen oraler Antikoagulation - vor allem zu Beginn der Therapie auftreten und die Blutabbauprodukte im Laufe der Zeit absorbiert werden - sich demnach der Darstellung in der T2*-gewichteten MRT entziehen - stellt dies eine Erklärung für das (etwas) häufigere Vorkommen von Signalauslöschungen bei KURZZEIT-Patienten dar. Die Dynamik der zerebralen Mikroblutungen ist allerdings bisher kaum untersucht und so handelt es sich um Daten und Erkenntnisse, die durch zukünftige Studien zum ‚Verhalten‘ von Mikroblutungen über mehrere Jahre hinterfragt werden müssen.

5.2.2 Mikroblutungen und zusätzliche (potenzielle) Blutungsrisiken

Bei Untersuchung MR-tomographischer Signalauslöschungen als Korrelat für subklinische Mikroblutungen unter Therapie mit OAK ist von Interesse, ob Patienten, die diese hypointensen Areale aufweisen (n = 10), weitere Gerinnungsdefekte - abgesehen von Ihrer gerinnungshemmenden Behandlung mit OAK - besitzen, die eine hämorrhagische Diathese begünstigen. Die dazu durchgeführte Labordiagnostik erbrachte bei keinem dieser Patienten Hinweise auf das Vorliegen eines (zusätzlichen) Gerinnungsdefektes. Mit Hilfe eines Fragebogens sollen - neben der Labordiagnostik - zusätzliche Blutungsrisiken erfasst werden. Es können bei keinem der Patienten (n = 26) zusätzliche Blutungsrisiken (bzw. ein Risikoprofil) unter Therapie mit OAK und

damit eine besondere Gefährdung für das Auftreten zerebraler Mikroblutungen festgestellt werden.

5.2.3 Mikroblutungen und (höheres) Lebensalter

Die meisten Studien zu zerebralen Mikroblutungen zeigen, dass das Auftreten von kleinen zerebralen Hämosiderindepots als Indikator für asymptomatische Mikroblutungen mit einem höheren Lebensalter assoziiert ist ⁽⁶⁴⁾. JEERAKATHIL et al. ⁽³²⁾ weisen in ihren Untersuchungen bei 13 % der über 75-jährigen Patienten, dagegen nur bei 2 % der Patienten, die jünger sind als 75 Jahre, Mikroblutungen nach. Diese Daten unterstützen die Ergebnisse unserer Studie, die ebenfalls ein höhere Tendenz von Signalverlusten mit zunehmendem Alter zeigt. Im Alter von mindestens 60 Jahren zeigen 54 % (7 / 13) der Patienten, im Alter von mindestens 65 Jahren 50 % (5 / 10) der Patienten Signalveränderungen. Bei einer Altersgrenze von mindestens 70 Jahren lassen sich bei 60 % (3 / 5) der Patienten und bei über 75-jährigen Patienten zu 100 % (2 / 2) Signalauslösungen darstellen. Ursächlich dafür ist, dass Patienten höheren Alters (grundsätzlich) stärker gefährdet sind, intrazerebrale Mikroblutungen zu erleiden, z.B. aufgrund der oft zahlreichen Medikamenteneinnahmen und damit auch möglicher Interaktionen mit OAK. Auch die häufig bestehende Co-Morbidität durch verschiedene Begleiterkrankungen sowie die im Alter zunehmende ‚Gefäßbrüchigkeit‘ bzw. das Auftreten zerebraler (Mikro-)Angiopathien müssen berücksichtigt werden.

5.2.4 Mikroblutungen und arterielle Hypertonie

Nahezu alle bisherigen Studien kommen zu dem Schluss, dass Bluthochdruck der wesentlichste klinisch feststellbare Risikofaktor für zerebrale Mikroblutungen ist - wie das auch für akute, symptomatische intrazerebrale Blutungen gilt ⁽⁶⁴⁾⁽⁸³⁾. Entsprechend den Beobachtungen von CHAN et al. ⁽⁷⁾ sind multifokale Läsionen mit Signalverlusten in der T2*-gewichteten MRT bei Patienten mit art. Hypertonie, im Vergleich zu normotensiven Personen, nicht ungewöhnlich. Hämosiderindepots sind demnach, wie histopathologisch erwiesen, in der Regel „stumme Zeugen verschiedenster Vaskulopathien, wobei der hypertensiven Lipofibrohyalinose kleiner Gefäße die führende Rolle zukommen dürfte“ ⁽⁶⁵⁾. Diese Annahme unterstützt die Arbeitsgruppe um TSUSHIMA et al. ⁽⁸⁵⁾: Knapp 80 % der untersuchten Patienten mit Signalauslösungen weisen einen Bluthochdruck auf.

Die Assoziation von zerebralen Mikroblutungen mit arterieller Hypertonie kann in unserer Studie nicht bestätigt werden: Von 26 Patienten unter Therapie mit OAK haben 8 / 26 (31 %) der Patienten eine begleitende arterielle Hypertonie. Bezogen auf die festgestellten Signalauslösungen bedeutet dies, dass ‚nur‘ 3 / 10 (30 %) der Patienten eine arterielle Hypertonie *und* MR-tomographische ‚signal losses‘ zeigen. Die Mehrzahl der Patienten mit ‚Signal loss‘ weisen demnach keine art. Hypertonie auf (7 / 10 bzw. 70 %). Dass Mikroblutungen häufig auch in Abwesenheit eines Bluthochdrucks beobachtet werden, bemerken auch ROOB et al. ⁽⁶⁴⁾, die dies darauf zurückführen, dass es sich um klinische Informationen handelt, die mittels der MRT nicht festzustellen sind. Die fehlende Korrelation kann demnach zum Teil darauf zurück geführt werden, dass man sich einerseits auf anamnestische Angaben der Patienten hinsichtlich einer bestehenden arteriellen Hypertonie beschränken muss und andererseits Patienten mit intermittierender Hypertension oder akuten hypertensiven Entgleisungen im Rahmen unserer Studie nicht miterfasst werden konnten.

5.2.5 Mikroblutungen und Geschlechtsverteilung

Ein Zusammenhang zwischen Signalauslösungen und Geschlecht der Patienten wird in bisherigen Studien zu zerebralen Mikroblutungen kaum festgestellt. Nach unserem Kenntnisstand hat bisher nur eine Studie eine Häufung von Mikroblutungen abhängig von Geschlecht festgestellt. Die Arbeitsgruppe um JEERKATHIL et al. ⁽³²⁾, die das Auftreten von asymptomatischen Mikroblutungen in der (gesunden) Bevölkerung im Rahmen der Framingham Studie untersucht, beobachtet einen starken Zusammenhang einerseits mit zunehmenden Alter und andererseits mit dem männlichen Geschlecht, d.h. sie kommen zu dem Schluss, dass Männer ein deutlich höheres Risiko für zerebrale Mikroblutungen haben als Frauen: JEERKATHIL et al. ⁽³²⁾ beobachten bei 7 % (15 / 213) der Männer und nur bei knapp 3 % (7 / 259) der Frauen Mikroblutungen. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit früheren Studien zu akuten symptomatischen intrazerebralen Blutungen. So haben ARIESEN et al. ⁽²⁾ Einflussfaktoren für intrazerebrale Blutungen in der Bevölkerung untersucht und dabei vier wesentliche Risikofaktoren herausgearbeitet: Alter, arterielle Hypertonie, Alkoholabusus und das männliche Geschlecht.

Das Ergebnis ‚*männliches* Geschlecht als Risikofaktor‘ für intrazerebrale (Mikro-) Blutungen kann in unserer Studie nicht bestätigt werden. Es zeigt sich vielmehr eine ausgeprägte Häufung von Signalauslösungen beim *weiblichen* Geschlecht. Insgesamt lassen sich bei 39 % (10 / 26) der Patienten unter Behandlung mit OAK hypointense

Areale in der MRT feststellen, in der Kontrollgruppe bei 31 % (8 / 26) der Patienten. In beiden Kollektiven kann eine deutliche Häufung der Signalauslöschungen bei weiblichen Patienten beobachtet werden: Bei 10 / 26 Befunden mit MR-tomographischen Signalauslöschungen der Patienten unter Therapie mit OAK sind Frauen zu 70 % (7 / 10) betroffen, bei 8 / 26 Befunden mit ‚signal loss‘ der Kontrollgruppe sind weibliche Patienten zu 75 % (6 / 8) betroffen (vgl. Abb. 4.1.2 c und d). Diese ‚starke Frauengewichtung‘ hinsichtlich MR-tomographisch nachgewiesener Signalverluste soll im Folgenden diskutiert werden.

VAN DER MEER et al.⁽⁴⁹⁾, die Blutungskomplikationen unter Therapie mit OAK untersucht haben, beobachten, dass ‚geringfügigere‘, harmlosere Blutungen, (sogenannte ‚minor bleeding complications‘) - zu denen auch intrazerebrale Mikroblutungen zählen - häufiger bei Frauen zu finden sind. Dieses Ergebnis wird durch die Daten unserer Studie unterstützt. Des Weiteren können auch ätiologische Hintergründe intrazerebraler Mikroblutungen zur Erklärung der Frauenbetroffenheit in Betracht gezogen werden: Es ist erwiesen, dass sowohl ICB als auch intrazerebralen Mikroblutungen Gefäßerkrankungen zugrunde liegen^{(12) (70) (92)}, wie z.B. auch die cerebrale Amyloidangiopathie (CAA). Diese ist häufiger bei Frauen zu finden: In Autopsiestudien von Patienten mit CAA^{(20) (46)} kann eine deutliche Häufung dieser Gefäßerkrankung, die mit einem höheren intrazerebralen Blutungsrisiko assoziiert ist, bei Frauen gefunden werden. So waren in einer Autopsiestudie von 500 Patienten mit intrazerebraler Blutung 19 % der Blutungen durch eine CAA bedingt⁽⁹⁴⁾ (die neben der hypertensiven zerebralen Mikroangiopathie die häufigste Blutungsursache für spontane ICB im höheren Lebensalter darstellt⁽⁷⁶⁾). Es konnte gezeigt werden, dass von Blutungen, die durch eine CAA verursacht sind, zu 75 % Frauen betroffen sind. Geht man davon aus, dass die CAA als (Mit-) Ursache bzw. als wichtiger beitragender Faktor für die Entwicklung von Mikroblutungen unter Therapie mit OAK in Frage kommt⁽⁸⁰⁾, könnte dies die starke Betroffenheit der Frauen erklären.

5.2.6 Mikroblutungen und Indikationen zur Therapie mit OAK

Bei Patienten unserer Studie, die OAK wegen Absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder thromboembolischen Ereignissen wie venösen Thrombosen und Lungenembolien einnehmen, findet sich eine Häufung von ‚pathologischen‘ MRT-Aufnahmen: Patienten mit Vorhofflimmern haben zu 60 % (3 / 5), Patienten mit rezidivierenden Thromboembolien zu 50 % (7 / 14) Signalauslöschungen in T2*gewichteten GE-Sequenzen. Patienten anderer Indikationsgebiete (Herzklappenersatz, Myokardinfarkt,

Hirnfarkt aufgrund thrombophiler Risikofaktoren) zeigen keine Signalverluste in T2*-gewichteter MRT. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Untersuchungen zu Blutungskomplikationen unter OAK, die zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern⁽⁴⁴⁾ oder thromboembolischen Ereignissen⁽⁴⁷⁾ als Indikationen zur Einnahme von OAK ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. In diesen Studien wird diese Beobachtung dadurch erklärt, dass Patienten solcher Indikationsgebiete nur über einige Monate (relativ) hochdosiert antikoaguliert werden. Diese Überlegung trifft bei unserem Patientenkollektiv unter *Langzeit*-Therapie mit OAK nicht zu und kann aufgrund fehlender Vergleichsdaten zu anderen Studien, die Mikroblutungen unter OAK untersuchen, nicht abschließend begründet werden. Allerdings sollte in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein deutlich erhöhtes Risiko für ischämische Schädigungen des Hirngewebes besitzen. Das ischämische Schlaganfallrisiko ist bei diesen Patienten signifikant erhöht: 17-fach bei Patienten mit rheumatischem Vorhofflimmern und 5-fach bei Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern gegenüber Kontrollkollektiven⁽⁸⁹⁾. Bei einem ischämischen Hirnfarkt besteht das Risiko konsekutiver Blutungen in infarzierte Areale, bedingt durch Gefäßwandnekrosen und / oder (unkontrollierte) Revaskularisationsvorgänge des ischämischen Gewebes⁽⁹²⁾. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und primär ischämischen zerebralen Schädigungen (z.B. kleinste lakunäre Läsionen) können demnach durch sekundäre Einblutungen in infarziertes Gewebe ebenfalls Mikroblutungen entstehen und damit das häufigere Vorkommen innerhalb dieser Indikationsgruppe erklären.

5.2.7 Fazit

Es kann in unserer Studie gezeigt werden, dass die Dauer der Therapie mit OAK keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten MR-tomographischer Signalauslöschungen hat. Hingegen spielen vor allem das Geschlecht, d.h. die deutliche Häufung von Mikroblutungen bei Frauen, sowie bestimmte Indikationen für eine Behandlung mit OAK (Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, thromboembolische Ereignisse) aber auch höheres Lebensalter der Patienten eine wichtige Rolle hinsichtlich der Häufigkeit von Signalverlusten in der T2*-gewichteten MRT. Daten anderer Untersuchungen, die in der Regel eine deutliche Assoziation von intrazerebralen Mikroblutungen mit arterieller Hypertonie beobachteten, können durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden.

6 Zusammenfassung

Bei gerinnungshemmender Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp spielen Blutungskomplikationen als Hauptnebenwirkung der Behandlung eine entscheidende Rolle. Besonders gefürchtet, wenn auch selten, sind akute intrazerebrale Blutungen. Als ‚Vorläufer‘ symptomatischer Gehirnblutungen werden kleinste, subklinisch verlaufende Einblutungen, sogenannte Mikroblutungen, verantwortlich gemacht. Solche zerebralen Mikroblutungen können unter Anwendung hämosiderinsensibler T2*-gewichteter Gradienten-Echo-Sequenzen der MRT als kleine ‚Signalauslöschungen‘ sichtbar gemacht werden. Es wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die das Vorkommen intrazerebraler Mikroblutungen in verschiedenen Patientenkollektiven und Populationen charakterisieren. Die Frequenz intrazerebraler Mikroblutungen variiert mit dem untersuchten Kollektiv: Die Prävalenz ist am niedrigsten bei gesunden Personen, bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall in der Mitte liegend und am höchsten bei Patienten mit hämorrhagischen Komplikationen.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass hypointense Areale als Hinweis für in der Vergangenheit abgelaufene Mikroblutungen in T2*-gewichteten GE-Sequenzen bei 39 % (10 / 26) der Patienten unter Therapie mit OAK nachzuweisen sind. Im Vergleich zu 3 % bis 7 % bei der ‚gesunden‘ Bevölkerung ^{(32) (35) (39) (68) (87)}, konnten MR-tomographische Signalverluste bei OAK-Patienten somit häufiger festgestellt werden. Andere Untersuchungen konnten bei mehr als der Hälfte der Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung oder ischämischen Insult frühere Mikroblutungen nachweisen ^{(35) (39) (52) (65)}. Eine Therapie mit OAK scheint demnach, berücksichtigt man die Frequenz von zerebralen Mikroblutungen an ‚gesunden‘ Kollektiven, einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Entwicklung von Mikroblutungen zu haben.

Die Dauer der Therapie mit OAK (LANGZEIT- vs. KURZZEIT-Patienten) scheint im Hinblick auf das Auftreten von intrazerebralen Mikroblutungen keine signifikante Rolle zu spielen. Dagegen konnten als potenzielle Einflussfaktoren für das Auftreten zerebraler Mikroblutungen (höheres) Lebensalter, die beiden Therapieindikationen ‚Vorhofflimmern und thromboembolische Erkrankungen‘ sowie das weibliche Geschlecht beobachtet werden. Hinweise auf andere Ursachen für Mikroblutungen wie Gerinnungsdefekte, die eine erhöhte Blutungsneigung verursachen, oder zusätzliche (anamnestische) Blutungsrisiken konnten weder durch die durchgeführte Gerinnungsdiagnostik noch durch Datenerhebung mittels Fragebogen festgestellt werden.

Summary

Bleeding complications are major side-effects of anticoagulant therapy. Most serious, but quite rarely, are intracerebral hemorrhages. Asymptomatically smallest intracerebral bleeding, so-called microbleeds, are considered as messenger of symptomatic intracerebral hemorrhages. Such intracerebral microbleeds are detected as small signal losses on T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging (mri). There are numerous studies published characterizing the frequency of intracerebral microbleeds within various collectives of patients and populations. The frequency of microbleeds varies with the examined collective: prevalence is lowest within healthy people, medium within patients with ischemic apoplexy and highest within patients with haemorrhagic complications.

Our study has shown, that hypointense areas on T2*-weighted gradient-echo-sequences, which can be taken as hint of past microbleeds can be detected in 39 % (10 / 26) of patients under anticoagulant therapy. Therefore, signal losses were determined more often within the patient group of anticoagulant therapy than within healthy population (3 % through 7 %). Other studies could prove early microbleeds by more than half of patients with acute symptomatic intracerebral haemorrhages. Therefore, anticoagulant therapy seems to have remarkable influence on the development of microbleeds.

Duration of oral anticoagulant therapy (long-term vs. short-term patients) seems to have only inferior influence on the frequency of intracerebral microbleeds. However, age, some indications for therapy - atrial fibrillation as well as thromboembolism - and female gender could indeed be seen as potential risk factors for intracerebral microbleeds.

7 Ausblick

Im Hinblick auf das von uns beobachtete häufigere Vorkommen von Mikroblutungen bei Patienten unter Therapie mit OAK im Vergleich zu („gesunden“) Kollektiven anderer Studien soll abschließend die klinische Bedeutung der Untersuchung von intrazerebralen Mikroblutungen bei Patienten unter Therapie mit OAK mit Hilfe der T2*-gewichteten MRT betont werden.

Man vermutet, dass Patienten mit nachgewiesenen MR-tomographischen Signalverlusten, die intrazerebrale Mikroblutungen repräsentieren, ein erhöhtes Risiko für (schwerwiegende) ICB besitzen. Patienten mit intrazerebralen Mikroblutungen (die sich (noch) nicht zu symptomatischen Gehirnblutungen ausgeweitet haben) und gleichzeitiger Behandlung mit OAK sind besonders gefährdet, betrachtet man die Behandlung mit OAK als möglichen „Exazerbationsfaktor“ klinisch stummer Mikroblutungen.

Durch Anwendung T2*-gewichteter MR-Sequenzen mit dem Nachweis fokaler Hypointensitäten ist man zudem in der Lage, Patienten zu identifizieren, die an Blutungskomplikationen unter Therapie mit OAK leiden. Besondere Gefahr intrazerebraler Mikroblutungen gegenüber anderen Blutungskomplikationen ist deren asymptomatischer Verlauf. Durch das unbemerkte Auftreten besteht keine Möglichkeit einer frühzeitigen Intervention (z.B. temporäre Unterbrechung der Therapie, Antagonisierung mit Vitamin K) um möglicherweise aus intrazerebralen Mikroblutungen entstehende, schwerwiegende Hirnblutungen mit neurologischen Defiziten zu vermeiden.

Auf diesem Gebiet bleiben noch Fragen insbesondere im Hinblick auf die Häufigkeit von (schwerwiegenden) akuten Hirnblutungen bei bekannten Mikroblutungen und gleichzeitiger Therapie mit OAK offen, die Anlass für weitere (prospektive) Studien in diesem Bereich geben sollten.

8 Abkürzungsverzeichnis

a	aktivierter Faktor
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
altgr.	altgriechisch
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
art.	arterielle
BCS	Behring-Coagulation-Systems
bzw.	beziehungsweise
c	coagulant activity
ca.	circa
CAA	Cerebrale Amyloidangiopathie
(C)CT	(Craniale) Computertomographie
d.h.	das heißt
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
et al.	et alii / und andere
F	Faktor
g	Gramm
GE	Gradienten-Echo
Hb	Hämoglobin
ICB	Intracerebrale Blutung(en)
INR	Internationale Normalisierte Ratio
l	Liter
Max	Maximum
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NEX	Number of Excitations
OAK	orale Antikoagulanzen vom Kumarintyp
OAT	Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp
Pat.	Patient (en) / Patientin
PIVKA	Proteins induced by vitamin k absence

sec	Sekunden
SPIRIT	Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TPZ	Thromboplastinzeit
v. Chr.	vor Christus
vgl.	vergleiche
Vit.	Vitamin
vs.	versus
vWF	von-Willebrand-Faktor
WARS(S)	Warfarin - Aspirin [®] Recurrent Stroke (Study)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 Literaturverzeichnis

(1) ALBERIO, L.:

Die orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten
Therapeutische Umschau. 60: 5-9 (2003)

(2) ARIESEN, M.J., CLAUS, S.P., RINKEL, G.J.E., ALGRA, A.:

Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population
Stroke. 34: 2060-2066 (2003)

(3) BARTHEL, M., POLIWODA, H.:

Gerinnungsanalysen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1998⁶

(4) BAUER, A.W., MALL, K.:

Hämostase, Thrombose und Embolie
Hämostaseologie. 15: 92-99 (1995)

(5) BECK, C.:

In die Röhre geguckt
Max Planck Forschung. 4: 56-61 (2001)

(6) BRADLEY, W.G.:

MR appearance of hemorrhage in the brain
Radiology. 189: 15-26 (1993)

(7) CHAN, S., KARTHA, K., YOON, S.S., DESMOND, D.W., HILAL, S.K.:

Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension
American Journal of Neuroradiology. 17: 1821-1827 (1996)

(8) DEL ZOPPO, G.J., MORI, E.:

Hematologic causes of intracerebral hemorrhage and their treatment
Neurosurgery Clinics of North America. 3: 637-658 (1992)

- (9) DICHGANS, M., HOLTMANNSPÖTTER, M., HERZOG, J., PETERS, N. et al.:
Cerebral Microbleeds in CADASIL
Stroke. 33: 67-71 (2002)
- (10) EWEN, K.:
Moderne Bildgebung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1998
- (11) FAN, Y.H., ZHANG, L., LAM, W.W.M., MOK, V.C.T., WONG, K.S.:
Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke
Stroke. 34: 2459-2462 (2003)
- (12) FAZEKAS, F., KLEINERT, R., ROOB, G., KLEINERT, G., KAPPELLER, P. et al.:
Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage
American Journal of Neuroradiology. 20: 637-642 (1999)
- (13) FIEBACH, J.B., SCHELLINGER, P.D., GASS, A., KUCINSKI, T., SIEBLER, M. et al.:
Stroke mri is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage
Stroke. 35: 502-507 (2004)
- (14) Fihn, S.D., McDONELL, M., MARTIN, D.:
Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a mulitcenter study
Annals of Internal Medicine. 118: 511-520 (1993)
- (15) FITZMAURICE, D.A., BLANN, A.D., LIP, G.Y.H.:
Bleeding risks of antithrombotic therapy
British Medical Journal. 325: 828-831 (2002)
- (16) FOGELHOLM, R., ESKOLA, K., KIMINKINEN, T., KUNNAMO, I.:
Anticoagulant treatment as a risk factor for primary intracerebral haemorrhage
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 55: 1121-1124 (1992)
- (17) FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Urban & Fischer Verlag, München – Jena 2001⁸

- (18) FRANKE, C.L., DE JONGE, J., VAN SWIETEN, J.C., OP DE COUL, A.A., VAN GIJN, J.:
Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment
Stroke. 21: 726-730 (1990)
- (19) FUCHS, W.A.:
Radiologie: Diagnostik durch bildgebende Verfahren
Verlag Hans Huber, Bern - Göttingen - Toronto - Seattle 1996
- (20) GILBERT, J.J., VINTERS, H.V.:
Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain.
I. Cerebral hemorrhage
Stroke. 14: 915-923 (1983)
- (21) GOLDINGER, A.:
Therapie mit Cumarinderivaten
Krankenhauspharmazie. 17: 189-209 (1996)
- (22) GOMORI, J.M., GROSSMAN, R.I., GOLDBERG, H.I., HACKNEY, D.B. ET AL.:
Occult cerebral vascular malformations: high-field MR imaging
Radiology. 158: 707-713 (1986)
- (23) GREENBERG, S.M., FINKELSTEIN, S.P., SCHAEFER, P.W.:
Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by
gradient-echo MRI
Neurology. 46:1751-1754 (1996)
- (24) HART, R.G., BOOP, B.S., ANDERSON, D.C.:
Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses
Stroke. 26: 1471-1477 (1995)
- (25) HART, R.G., TONARELLI, S.B., PEARCE, L.A.:
Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy
Stroke. 36: 1588-1593 (2005)
- (26) HANDIN, R.I. in HARRISONS INNERE MEDIZIN:
Blutungen und Thrombosen / Gerinnungsstörungen
ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin - Leiben 2005¹⁶

- (27) HILLER, E., RIESS, H.:
Hämorrhagische Diathese und Thrombose
*Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2002*³
- (28) HUG, A., ASCHOFF, A., SCHWAB, S.:
Spontane intrazerebrale Blutungen
Der Nervenarzt. 75: 953-961 (2004)
- (29) IMAIZUMI, T., CHIBA, M., HONMA, T., YOSHIKAWA, J., NIWA, J.:
Dynamics of dotlike hemosiderin spots associated with intracerebral hemorrhage
Journal of Neuroimaging. 13: 155-157 (2003)
- (30) IMAIZUMI, T., HORITA, Y., CHIBA, M., HASHIMOTO, Y., HONMA, T., NIWA, J.:
Dot-like hemosiderin spots on gradient-echo T2*-weighted magnetic resonance imaging are associated with past history of small vessel disease in patients with intracerebral hemorrhage
Journal of Neuroimaging. 14: 251-257 (2004)
- (31) JAENECKE, J.:
Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie
*Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1991*⁴
- (32) JEERAKATHIL, T., WOLF, P.A., BEISER, A., HALD, J.K., AU, R., KASE, C.S: et al.:
Cerebral microbleeds - prevalence and association with cardiovascular risk factors in the Framingham study
Stroke. 35: 1831-1835 (2004)
- (33) JEONG, S.W., JUNG, K.H., CHU, K., BAE, H.J., LEE, S.H., ROH, J.K.:
Clinical and radiological differences between primary intracerebral hemorrhage with and without microbleeds on gradient-echo mri
Archives of Neurology. 61: 905-909 (2004)
- (34) KASE, C.S., ROBINSON, R.K., STEIN, R.W., DEWITT, L.D., HIER, D.B. et al.:
Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage
Neurology. 35: 943-948 (1985)

- (35) KATO, H., IZUMIYAMA, M., IZUMIYAMA, K., TAKAHASHI, A., ITOYAMA, Y.:
Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI
Stroke. 33: 1536-1540 (2002)
- (36) KAUFFMANN, G.W., MOSER, E., SAUER, R.:
Radiologie
Urban & Fischer Verlag, München - Jena 2001²
- (37) KEMKES-MATTHES, B., BARTHEL, M.:
Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp
Haemostaseologie. 24: 279-285 (2004)
- (38) KIDWELL, C.S., CHALELA, J.A., SAVER, J.L., STARKMAN, S., HILL, M.D. et al.:
Comparison of MRI and CT for detection of acute hemorrhage
Journal of the American Medical Association. 292: 1823-1830 (2004)
- (39) KINOSHITA, T., OKUDERA, T., TAMURA, H., OGAWA, T., HATAZAWA, J.:
Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by
echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI
Stroke. 31: 1646-1650 (2000)
- (40) KOLLER, W.C., COCHRAN, J.W., KLAWANS, H.L.:
Calcification of the basal ganglia: computerized tomography and clinical
correlation
Neurology. 29: 328-333 (1979)
- (41) KUMMER VON, R.:
MRI: The new gold standard for detecting brain hemorrhage?
Stroke. 33: 1748-1749 (2002)
- (42) KWA, V.I., FRANKE, C.L., VERBEETEN, B., STAM, J.:
Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke
Ann Neurol. 44: 372-377 (1998)
- (43) LANDEFELD, C.S., BEYTH, R.J.:
Anticoagulant-related bleeding:
clinical epidemiology, prediction and prevention
American Journal of Medicine. 95: 315-328 (1993)

- (44) LANDEFELD, C.S., GOLDMAN, L.:
Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy
American Journal of Medicine. 87: 144-152 (1989)
- (45) LEE, S.-H., KWON, S.-J., KIM, K.S., YOON, B.-W., ROH, J.-K.:
Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke
Journal of neurology. 251: 1183-1189 (2004)
- (46) LEE, S.S., STEMMERMANN, G.N.:
Congophilic angiopathy and cerebral hemorrhage
Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 102: 317-321 (1978)
- (47) LEVINE, M.N., RASKOB, G., LANDEFELD, S., KEARON, C.:
Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment
Chest. 119: 108-121 (2001)
- (48) LIANG, L., KOROGI, Y., SUGAHARA, T., SHIGEMATSU, Y., OKUDA, T. et al.:
Detection of intracranial hemorrhage with susceptibility-weighted MR sequences
American Journal of Neuroradiology. 20: 1527-1534 (1999)
- (49) MEER VAN DER, F.J., ROSENDAAL, F.R., VANDENBROUCKE, J.P., BRIET, E.:
Bleeding complications in oral anticoagulant therapy
Archives of Internal Medicine. 153: 1557-1562 (1993)
- (50) MOHR, J.P. et al. for the WARFARIN-ASPIRIN RECURRENT STROKE STUDY (WARSS) GROUP:
A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke
New England Journal of Medicine. 345: 1444-1451 (2001)
- (51) MOSKOPP, D., BRASSEL, F., RIES, F.:
Intracranial and intraspinal hemorrhages in treatment with coumarin derivatives.
Klinische Wochenschrift. 65: 781-790 (1987)

- (52) NAKA, H., NOMURA, E., WAKABAYASHI, S., KAJIKAWA, H., KOHRIYAMA, T et al.:
Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis
American Journal of Neuroradiology. 25: 714-719 (2004)
- (53) NIGHOGHOSSIAN, N., HERMIER, M., ADELEINE, P., BLANC-LASSERE, K. et al.:
Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke
Stroke. 33: 735-742 (2002)
- (54) OFFENBACHER, H., FAZEKAS, F., SCHMIDT, R., KOCH, M., FAZEKAS, G. et al.:
MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas
American Journal of Neuroradiology. 17: 573-578 (1996)
- (55) OEHLER, G., KEMKES-MATTHES, B.:
Blutgerinnung und Thrombose
Sandoz AG Nürnberg, Thrombose-Schriftenreihe 1991
- (56) OEHLER, G., LASCH, H.G.:
Orale Antikoagulantien
Die Medizinische Welt. 41: 380-384 (1990)
- (57) OSTERMANN, H.:
Indikationen und Probleme langfristiger medikamentöser Gerinnungshemmung
Der Internist. 38: 672-679 (1997)
- (58) OWEN, C.A. JR.:
Historical account of tests of hemostasis
American Journal of Clinical Pathology. 93: 3-8 (1990)
- (59) PSYCHREMBEL:
Klinisches Wörterbuch
Walter de Gruyter Verlag, Berlin - New York 1998²⁵⁸

- (60) RADBERG, J.A., OLSSON J.E., RADBERG C.T.:
Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment
Stroke. 22: 571-576 (1991)
- (61) RAUSCHER, A., SEDLACIK, J., BARTH, M., MENTZEL, H.-J., REICHENBACH, J.R.:
Magnetic susceptibility-weighted MR phase imaging of the human brain
American Journal of Neuroradiology. 26: 736-742 (2005)
- (62) REITH, W.:
Die Entwicklung der Neuroradiologie
Der Radiologe. 45: 327-339 (2005)
- (63) RENZ, H.:
Integrative klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Walter de Gruyter Verlag, Berlin - New York 2003
- (64) ROOB, G., FAZEKAS F.:
Magnetic resonance imaging of cerebral microbleeds
Current Opinion in Neurology. 13: 69-73 (2000)
- (65) ROOB, G., FAZEKAS F., LECHNER A., SCHMIDT, R.:
Was sind alte "Mikroblutungen" und was können sie uns sagen?
Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. 3: 7-11 (2002)
- (66) ROOB, G., KLEINERT, R., SEIFERT, T., LECHNER, A., KAPPELLER, P. et al.:
Hinweise auf zerebrale Mikroblutungen in der MRT
Der Nervenarzt. 12: 1082-1087 (1999).
- (67) ROOB, G., LECHNER, A., SCHMIDT, R., FLOOH, E., HARTUNG, H.-P., FAZEKAS, F.:
Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage
Stroke. 31: 2665-2669 (2000)
- (68) ROOB, G., SCHMIDT, R., KAPPELLER, P., LECHNER, A., HARTUNG, H.-P., FAZEKAS, F.:
MRI evidence of past cerebral microbleeds in healthy elderly population
Neurology. 52: 991-994 (1999)

- (69) ROSAND, J., ECKMAN, M.H., KNUDSEN, K.A., SINGER, D.E., GREENBERG, S.M.:
The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage
Archives of Internal Medicine. 164: 880-884 (2004)
- (70) ROSAND, J., HYLEK, E.M., O'DONNELL, H.C., GREENBERG, S.M.:
Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy
Neurology. 55: 947-951(2000)
- (71) SANDVOSS, G., ERDLENBRUCH, W., KRISCHEK, B.:
Phenprocoumon from a neurosurgical perspective
Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 25: 73-77 (1999)
- (72) SCHARF, J., BRÄUHERR, E., FORSTING, M., SARTOR, K.:
Significance of haemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral haemorrhage
Neuroradiology. 36: 504-508 (1994)
- (73) SCHELLINGER, P.D., FIEBACH, J., MOHR, A., KOLLMAR, R., SCHWARZ, S. et al.:
Stellenwert des Schlaganfall-MRT bei intrazerebralen und subarachnoidalen Blutungen
Der Nervenarzt. 72: 907-917 (2001)
- (74) SCHILD, H.:
MRI made easy
Schering AG, Berlin 1997
- (75) SCHMUTZLER, R.:
Spektrum Antithrombotika und Antikoagulantien
Aesopus Verlag, Basel 1991
- (76) SIEBNER, H.R., EINSIEDEL VON, H., WILHELM, T., AUER, C., CONRAD, B.:
Die „Häm“-Sequenz
(T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Magnetresonanztomographie)
Der Nervenarzt. 8: 714-722 (1999)

- (77) SIEGENTHALER, W.:
Siegenthalers Differenzialdiagnose
*Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York 2005*¹⁹
- (78) SJÄLANDER, A., ENGSTRÖM, G., BERNTORP, E., SVENSSON, P:
Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population
Journal of Internal Medicine. 254: 434-438 (2003)
- (79) SJÖBLOM, L., HÅRDEMARK, H.-G., LINDGREN, A., NORRVING, B., FAHLÉN, M. et al.:
Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy
Stroke. 32: 2567-2574 (2001)
- (80) STEINER, T., ROSAND, J., DIRINGER, M.:
Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions
Stroke. 37: 256-262 (2006)
- (81) STROKE PREVENTION IN REVERSIBLE ISCHEMIA TRIAL (SPIRIT) STUDY GROUP:
A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin
Annals of Neurology. 42: 857-865 (1997)
- (82) SZABO, K., GRIPS, E., GASS, A.:
Aktuelle Aspekte der hypertonieassoziierten zerebralen Mikroangiopathie und intrazerebralen Blutung
Klinikerzt. 33: 289-293 (2004)
- (83) TANAKA, A., UENO, Y., NAKAYAMA, Y., TAKANO, K., TAKEBAYASHI, S.:
Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas
Stroke. 30: 1637-1642 (1999)
- (84) TATÒ, F.:
Diagnostische Strategien für die venöse Thromboembolie
Phlebologie. 31:150-155 (2002)

- (85) TSUSHIMA, Y., TAMURA, T., UNNO, Y., KUSANO, S., ENDO, K.:
Multifocal low-signal brain lesions on T2*-weighted gradient-echo imaging
Neuroradiology. 42: 499-504 (2000)
- (86) TSUSHIMA, Y., AOKI, J., ENDO, K.:
Brain microhemorrhages detected on T2*-weighted gradient-echo MR images
American Journal of Neuroradiology. 24: 88-96 (2003)
- (87) TSHUSIMA, Y., TANIZAKI, Y., AOKI, J., ENDO, K.:
MR detection of microhemorrhages in neurologically healthy adults
Neuroradiology. 44: 31-36 (2002)
- (88) WALKER, D.A., BRODERICK, D.F., KOTSENAS, A.L., RUBINO, F.A.:
Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients
American Journal of Roentgenology. 182: 1547-1550 (2004)
- (89) WOLF, P.A., DAWBER, T.R., THOMAS, H.E., KANNEL, W.B.:
Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study
Neurology. 28: 973-977 (1978)
- (90) WONG, K.S., CHAN, Y.L., LIU, J.Y., GAO, S., LAM, W.W.M.:
Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin associated intracerebral hemorrhages
Stroke. 60: 511-513 (2003)
- (91) YAMADA, N., IMIKATA, S., SAKUMA, T., TAKAMIYA, M.:
Intracranial calcification on gradient-echo phase imaging: depiction of diamagnetic susceptibility
Radiology. 198 (1): 171-178 (1996)
- (92) ZEREBROVASKULÄRE ARBEITSGRUPPE DER SCHWEIZ (ZAS) UND SCHWEIZERISCHE HERZSTIFTUNG (SHS):
Nicht traumatische intrazerebrale Blutungen
Schweizerische Ärztezeitung. 27: 1521-1525 (2000)

(93) OHNE VERFASSER:

Der sanfte Blick in den Körper

Livingbridges Spezial. Schering AG Berlin, 1: 21-35 (2004)

(94) OHNE VERFASSER:

Hirnblutungen bei zerebraler Amyloidangiopathie, unter

<http://www.ludwigboltzmann.at/institute/geschaeftsberichte.php?year=1998&a>

[_id=57&content=inhalt1](http://www.ludwigboltzmann.at/institute/geschaeftsberichte.php?year=1998&a). Ludwig Boltzmann Institut für klinische Neurobiologie,

Wien / Österreich (1998)

(95) OHNE VERFASSER:

Radiologie - Die Geschichte der Radiologie, unter

<http://www.radiologie.de/article/archive/83>. Curagita AG Heidelberg (2002)

(96) OHNE VERFASSER:

Wenn das Blut stockt, unter

<http://www.uni-heidelberg.de/presse/news05/2502wenn.html>. Pressestelle der

Universität Heidelberg (2005)

10 Anhang

10.1 Information und Einverständniserklärung

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie werden zur Hemmung der Blutgerinnung mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp (Marcumar[®], Coumadin[®], Sintrom[®]) behandelt. Hauptnebenwirkungen dieser Behandlung sind Blutungen. Gefürchtet, wenn auch sehr selten, sind Blutungen in das Gehirn. Wir nehmen an, dass sehr kleine Hirnblutungen, die der Patient gar nicht bemerkt, häufiger sind als bisher angenommen. Eine neue Methode, um diese Hirnblutungen festzustellen, ist die MRT-Untersuchung. Wir bieten Ihnen an, an dieser Untersuchung teilzunehmen und würden uns über Ihr Interesse sehr freuen.

Ihre Teilnahme beinhaltet:

1. Anamneseerhebungen

Um bei Ihnen auf eine erhöhte Blutungsgefährdung schließen zu können, sind einige Angaben, wie über bekannte Grunderkrankungen oder die zusätzliche Einnahme von Medikamenten, nötig.

2. Blutentnahme

Eine Blutentnahme ist zur Bestimmung zusätzlicher Gerinnungsparameter notwendig.

3. MRT-Untersuchung

Die Magnetresonanztomographie des Kopfes soll eventuell abgelaufene "Mini-Blutungen" für den Arzt sichtbar machen. Es werden dabei keine Röntgenstrahlen oder radioaktive Substanzen verwendet, sondern Radiowellen in einem Magnetfeld. Dadurch können detailgetreue Aufnahmen und Informationen erhalten werden, die mit anderen Methoden nicht zu gewinnen sind. Die Magnetresonanztomographie ist nicht invasiv, nicht mit Schmerzen verbunden und Sie unterliegen dabei keiner Strahlenbelastung.

Wir bitten um Ihre Unterschrift, wenn Sie einverstanden sind, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Gießen, den

Unterschrift der/des Patientin/en

10.2 Fragenbogen

Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp

? Seit wann nehmen Sie orale Antikoagulanzen vom Kumarintyp (Marcumar®, Coumadin®, Sintrom®) ein und aus welchem Grund (z.B. Herzrhythmusstörungen, Thrombose, Lungenembolie etc.)?

? Haben Sie schon Zeichen einer Blutungsneigung bemerken können:

- Verlängerte Blutung bei Verletzungen, z.B. schwer stillbare Schnittwunden
- Häufiges oder lange anhaltendes Nasenbluten
- Zahnfleischbluten
- Kleinste Haut- bzw. Schleimhautblutungen (Petechien)
- Blutergüsse (Hämatome) ohne entsprechenden Anlass
- (Spontane) Einblutungen in Gelenke und Weichteile
- Verstärkte Blutung bei Operationen oder Zahnextraktionen
- Blut im Urin (selbst oder durch ärztliche Untersuchung festgestellt)
- Blut im Stuhl (selbst oder durch ärztliche Untersuchung festgestellt)
- Verstärkte Menstruationsblutungen

? Bestanden bei Ihnen manche Zeichen einer gesteigerten Blutungsneigung (siehe vorherige Frage) auch schon vor der Therapie mit oralen Antikoagulanzen?

? Welche Medikamente nehmen Sie zusätzlich zur Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Kumarintyp noch ein?

? Nehmen Sie Schmerzmittel ein - ASS (Aspirin®) u. a. - und wenn ja, welche?

? Ist bei Ihnen bereits eine der folgenden Erkrankungen festgestellt worden:

- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Lebererkrankungen
- Darmerkrankungen
- Ulzera (Magengeschwür oder ähnliches)
- Karzinome (Tumorerkrankungen)
- Weitere diagnostizierte Erkrankungen:

? Hatten sie schon einmal einen Schlaganfall oder eine Hirnblutung und wenn ja, wann war das?

? Sind in ihrer Familie schon einmal Erkrankungen mit Blutungsneigung aufgetreten [z.B. 'Bluterkrankheit' (Hämophilie)]?

? Halten Sie eine spezielle Diät ein?

? Trinken Sie gelegentlich oder regelmäßig Alkohol?

? Sind Sie Raucher oder haben Sie früher einmal geraucht? Wenn ja, wie lange ungefähr?

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig- Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und damit zum Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes für die Überlassung des Arbeitsthemas, ihre hervorragende und zuverlässige Betreuung sowie ihre jederzeit unverzichtbare Beratung bei Planung und Durchführung dieser Arbeit.

Weiterhin danken möchte ich Frau Dr. med. M. Hügens-Penzel für ihre wertvollen Anregungen sowie für die engagierte und freundliche Unterstützung bei allen Fragen die Neuroradiologie betreffend.

Ebenso möchte ich Frau M. Nees herzlich danken, die mir in organisatorischen Dingen und bei der praktischen Durchführung dieser Dissertation hilfreich zur Seite stand.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Pabst vom Zentrum für medizinische Informatik für seine Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Bei allen Patienten, ohne die diese Arbeit nicht denkbar gewesen wäre, möchte ich mich für ihre Mitarbeit und ihr Verständnis bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, die durch ihre großzügige Unterstützung während meiner Ausbildung großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Höck, Michaela
Geboren	am 29. Oktober 1978 in Bad Homburg v. d. Höhe
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	römisch-katholisch

Schulbildung

1985 – 1989	Grundschule in Weißkirchen
1989 – 1998	Spessart-Gymnasium in Alzenau
07 / 1998	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulstudium

04 / 1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
04 / 2001	Ärztliche Vorprüfung
04 / 2002	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02 / 2004	Präsentation der Promotionsergebnisse auf der 48. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) in Hamburg
04 / 2004	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04 / 2004 – 04 / 2005	Praktisches Jahr an der Justus-Liebig-Universität Gießen und dem Klinikum Wetzlar
05 / 2005	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 10 / 2005	Assistenzärztin für Innere Medizin am Krankenhaus Hofheim / Kliniken des Main-Taunus-Kreises