

**Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Die Auswirkung zerebraler Mikroblutungen auf die kognitive
Leistungsfähigkeit nach ischämischem Schlaganfall**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Nicolas Christ

aus München

Würzburg, 22.03.2021

Referent/Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Felix Fluri

Koreferent/Koreferentin:

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 BEGRIFFSERKLÄRUNG	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE	1
1.2.1 <i>Allgemeine Prävalenz und Inzidenz</i>	1
1.2.2 <i>Prävalenz in Risikogruppen</i>	3
1.2.3 <i>Topographie der CMB</i>	4
1.3 ÄTIOLOGIE	5
1.3.1 <i>Primäre CMB</i>	5
1.3.2 <i>Sekundäre CMB</i>	6
1.4 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG VON CMB	7
1.5 DETEKTION	8
1.5.1 <i>Microbleed-Mimics</i>	9
1.6 KLINISCHE BEDEUTUNG	10
1.6.1 <i>CMB als Marker für ein zerebrovaskuläres Risikoprofil</i>	10
1.6.2 <i>Vorhofflimmern und Antikoagulation</i>	11
1.6.3 <i>Mortalität</i>	12
1.6.4 <i>CMB als Ursache intrazerebraler Makroblutungen</i>	12
1.6.5 <i>Die Bedeutung von CMB für kognitive Dysfunktion</i>	13
1.7 FRAGESTELLUNG	14
2. METHODEN	16
2.1 ETHIKVOTUM UND DATENSCHUTZ	16
2.2 PROBANDEN UND PROBANDINNEN	16
2.3 NEURORADIOLOGISCHE METHODIK	19
2.3.1 <i>MRT-Parameter</i>	19
2.3.2 <i>Identifikation und Klassifikation der CMB</i>	20
2.4 DIE CERAD-PLUS-TESTBATTERIE [20]	21
2.4.1 <i>Semantische Flüssigkeit, Kategorie 'Tiere' [75]</i>	22
2.4.2 <i>Boston Naming Test [78]</i>	23
2.4.3 <i>Mini Mental State Examination (MMST) [80]</i>	23
2.4.4 <i>Wortliste Lernen [81] [82]</i>	24
2.4.5 <i>Konstruktive Praxis [82]</i>	24
2.4.6 <i>Wortliste Abrufen [81]</i>	25
2.4.7 <i>Wortliste Wiedererkennen [83]</i>	25
2.4.8 <i>Konstruktive Praxis Abrufen</i>	26
2.4.9 <i>Trail Making Test (TMT) A/B [84]</i>	26
2.4.10 <i>Phonematische Flüssigkeit [87]</i>	27
2.4.11 <i>Zusätzliche Parameter</i>	27
2.5 STATISTIK	28
2.5.1 <i>z-Werte</i>	28
2.5.2 <i>Statistische Verfahren zum Vergleich der Testergebnisse beider Gruppen</i>	30
2.5.3 <i>Alpha-Adjustierung</i>	32
2.5.4 <i>Korrelation der Ergebniswerte mit der Anzahl an CMB</i>	34
3. RESULTATE	35
3.1 TOPOGRAPHIE DER CMB	35
3.2 ERGEBNISSE DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTUNG	37
3.3 BETRACHTUNG DER PROBANDINNEN MIT CMB IN VERSCHIEDENEN REGIONEN	41
3.4 KORRELATION DER ERGEBNISWERTE MIT DER ANZAHL VON CMB	43
3.5 BETRACHTUNG WEITERER PERSONENBEZOGENER DATEN	44

4. DISKUSSION	47
4.1 AUSWIRKUNG DER CMB AUF DIE GLOBALE KOGNITION	47
4.2 AUSWIRKUNG DER CMB AUF DAS EPISODISCHE GEDÄCHTNIS	48
4.2.1 <i>Allgemein</i>	48
4.2.2 <i>Diskussion der Testergebnisse</i>	48
4.2.3 <i>Versuch einer neuroanatomischen Erklärung</i>	49
4.3 AUSWIRKUNG DER CMB AUF DAS SEMANTISCHE GEDÄCHTNIS	50
4.3.1 <i>Allgemein</i>	50
4.3.2 <i>Diskussion der Testergebnisse</i>	50
4.3.3 <i>Versuch einer neuroanatomischen Erklärung</i>	52
4.4 AUSWIRKUNG DER CMB AUF DIE VISUELL-KONSTRUKTIVEN FÄHIGKEITEN	53
4.4.1 <i>Allgemein</i>	53
4.4.2 <i>Diskussion der Testergebnisse</i>	54
4.4.3 <i>Versuch einer neuroanatomischen Erklärung</i>	54
4.5 AUSWIRKUNGEN DER CMB AUF DIE EXEKUTIVFUNKTIONEN	55
4.5.1 <i>Allgemein</i>	55
4.5.2 <i>Diskussion der Testergebnisse</i>	56
4.5.3 <i>Neuroanatomische Betrachtung</i>	56
4.6 SCHWÄCHEN DER ARBEIT	57
5. ZUSAMMENFASSUNG	59
6. LITERATURVERZEICHNIS	60
APPENDIX	
I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	
III. TABELLENVERZEICHNIS	
IV. ERGÄNZENDE TABELLEN	
V. DANKSAGUNG	
VI. LEBENSLAUF	
VII. EIGENE VERÖFFENTLICHUNG UND KONGRESSTEILNAHME	

1. Einleitung

1.1 Begriffserklärung

Als Offenbacher et al. [1] 1996 erstmals kleine, fokale Signalauslöschungen in der eisensensitiven T2*-Sequenz der MRI-Bildgebung beschrieben, nannten sie diese in der korrekten Annahme, es würde sich um Blutungsresiduen handeln, „Cerebral Microbleeds“ (CMB). Eine darauffolgende histopathologische Studie [2] bestätigte, dass es sich bei den zuvor radiologisch beschriebenen Läsionen um perivaskuläre Hämosiderinablagerungen im Hirnparenchym handelte.

Heute werden CMB als chronische Hirnblutungen definiert, die radiologisch als Hypointensitäten von 2-10mm Größe [3, 4] in eisensensitiven MRI-Sequenzen sichtbar werden und sich histopathologisch überwiegend als clusterartige Anhäufung von mit Blutabbauprodukten beladenen Makrophagen im Hirnparenchym darstellen [5]. Aktuell sind CMB Gegenstand verschiedenster Forschung. Nachdem ihre Prävalenz anfänglich als sehr gering eingeschätzt wurde, ermöglichten Fortschritte in der Bildgebung eine sensitivere Detektion und offenbarten so eine weite Verbreitung in der Bevölkerung. Zudem gewannen die zunächst für klinisch harmlos gehaltenen CMB in den letzten Jahren zunehmend an Relevanz in unterschiedlichen Bereichen: Als radiologischer Biomarker sowohl ischämischer, hämorrhagischer als auch degenerativer zerebraler Prozesse werden CMB heute als potentielles Bindeglied zwischen ischämischem Schlaganfall, intrazerebraler Blutung und kognitivem Abbau gehandelt [6].

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Allgemeine Prävalenz und Inzidenz

Ursprünglich von der Framingham Study [21] mit einer Prävalenz von 4,7% beschrieben, schätzen neuere Studien wie die Rotterdam Scan Study [22] die Verbreitung von CMB auf 15.3% der Allgemeinbevölkerung im

Durchschnittsalter von 60.3 Jahren. Innerhalb dieser aktuelleren holländischen Studie zeigt sich zudem eine altersbedingte Häufung von CMB: Die Prävalenz steigt von 6.5% bei Personen im Alter zwischen 40 und 45 Jahren auf 35.7% bei über 80-jährigen Patienten. Die Diskrepanz zwischen den einzelnen Studien ist somit wahrscheinlich sowohl durch die Optimierung der Bildgebungsparameter als auch durch Altersdifferenzen der verschiedenen Studienpopulationen zu erklären. Auch nimmt die Anzahl detektierter CMB mit steigendem Alter der PatientInnen zu. Der Anstieg im Alter erfolgt bei Frauen und Männern in gleichem Maße [23].

Tabelle 1: Altersabhängige Prävalenz von CMB [22]

Altersgruppe	Risiko für CMB	Risiko für multiple CMB
45-50 Jahre	6,5%	0,7%
50-59 Jahre	11,5%	3,4%
60-69 Jahre	16,8%	4,9%
70-79 Jahre	28,9%	14,9%
>80 Jahre	35,7%	22,4%
Total	15,3%	5,4%

Zur Bestimmung der Inzidenz von CMB wurden 831 durchschnittlich 68.5-jährige ProbandInnen in einer prospektiven Studie über 3,4 Jahre beobachtet. In diesem Zeitraum wurden bei 10.2% der Teilnehmer eine oder mehrere neu entstandene CMB detektiert. Auch hier gibt es jedoch Unterschiede in den verschiedenen Altersklassen: So beträgt die Inzidenz der CMB innerhalb dieser Studie 7.6% bei ProbandInnen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren, während über 80-jährige Personen innerhalb der 3,4 Jahre zu 18.6% neue CMB aufweisen [24].

1.2.2 Prävalenz in Risikogruppen

Bestimmte Personengruppen weisen ein höheres Risiko auf, CMB zu entwickeln. So finden sich CMB beispielsweise gehäuft bei SchlaganfallpatientInnen, dementen PatientInnen oder solchen mit sonstigen Defiziten in der Gedächtnisleistung sowie bei gesunden Personen höheren Alters [25].

Bei PatientInnen mit Schlaganfall oder transitorisch-ischämischer Attacke (TIA) beträgt die Prävalenz 25-29% [26-28], sie variiert jedoch je nach Art des Schlaganfalls: Während Kohorten mit lakunären Infarkten zu 53,5% CMB aufweisen, beträgt die Prävalenz bei PatientInnen mit atherothrombotischen Infarkten 36% und bei PatientInnen mit kardioembolischen Infarkten nur noch 19,4% [29]. Weiterhin wird die Prävalenz von CMB bei erstmaligen Schlaganfällen mit 23% angegeben, die von erneuten Schlaganfällen mit 44% [29].

Tabelle 2: Prävalenz von CMB in SchlaganfallpatientInnen [29]

Gruppe	Schlaganfall				
	Kardio-embolisch	Athero-thrombotisch	lakunär	allgemein, erstmalig	allgemein, rekurrent
Risiko für CMB	19.4%	36%	53.5%	23%	44%

CMB kommen bei PatientInnen mit TIA im Vergleich zu SchlaganfallpatientInnen selten vor, hier wird die Prävalenz mit 14.8% angegeben [30, 31].

Personen mit Vorhofflimmern ohne Schlaganfall weisen in 10-20% CMB auf [22, 29], die Prävalenz von CMB bei PatientInnen mit intrakranieller Blutung variierte in unterschiedlichen Studien von 23-90% [1, 32-34], eine Meta-Analyse aus 15 Studien ergab eine gemittelte Prävalenz von 60.4% [29]. Die große

Spannweite zwischen den Ergebnissen dieser Studien ist möglicherweise durch deren Heterogenität bezüglich Studienpopulation, Blutungslokalisation oder Art der radiologischen Diagnostik zu erklären.

AlzheimerpatientInnen zeigen in 26-48% der Fälle CMB [13, 17, 35-37] und weisen oft multiple Mikroblutungen auf [37]. Auch in prädementiellen Stadien des kognitiven Abbaus ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von CMB erhöht: Das Risiko für Personen mit Mild Cognitive Impairment (MCI) wird mit 20-44% angegeben [38]. Die Prävalenz der CMB ist bei PatientInnen mit progressivem MCI höher als bei Personen, die kognitiv stabil bleiben [38]. Meist liegt bei diesen PatientInnen eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) und weniger eine durch Hypertonie bedingte Kleingefäßveränderung (hypertensive Vaskulopathie) als Ursache der CMB zugrunde (vgl. Kap. 1.4). [38]

Tabelle 3: Prävalenz von CMB in ausgewählten Risikogruppen

Gruppe	TIA	Intrakranielle Blutung	VHF (ohne Schlaganfall)	Mild Cognitive Impairment	Demenz vom Alzheimer-Typ
Risiko für CMB	14.8%	23-90%	10-20%	20-44%	26-48%

Schließlich zeigen auch PatientInnen mit CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukencephalopathy) eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von CMB. Nahezu die Hälfte aller PatientInnen mit diesem seltenen Krankheitsbild entwickeln im Laufe des Lebens CMB [39].

1.2.3 Topographie der CMB

Laut der Reykjavyk Studie [40] verteilen sich CMB folgendermaßen auf das Hirnparenchym: 70% der CMB werden lobär detektiert, 18,5% entstehen infratentoriell und die restlichen 11,5% werden subkortikal in der

Basalganglienregion gefunden. Infratentorielle und subkortikale CMB werden in Abgrenzung zu kortikalen, lobären CMB im Folgenden als „tiefe“ CMB bezeichnet. In der Rotterdam Scan Study zeigten 58,4% der PatientInnen mit CMB die Blutungen lediglich lobär, 30,1% davon wiesen multiple CMB auf. Nur 18,4% der insgesamt 250 ProbandInnen mit CMB entwickelten diese ausschließlich in tiefen oder infratentoriellen Strukturen, die restlichen 23,2% zeigten CMB in verschiedenen Regionen [23].

Das hier beschriebene Verteilungsmuster bezieht sich auf Untersuchungen von größtenteils kaukasischen ProbandInnen. In Studien über asiatische PatientInnen wird überwiegend von CMB in den tiefen Hirnregionen berichtet [41]. Dieser Unterschied ist auf die unterschiedlichen kardiovaskulären Risikoprofile (siehe Kapitel 1.3) zurückzuführen: Während CMB bei kaukasischen ProbandInnen häufiger im Rahmen einer CAA entstehen, ist in asiatischen Kohorten zumeist die arterielle Hypertonie die relevantere Ursache der CMB [26].

1.3 Ätiologie

Die genaue Pathologie der Entstehung von CMB wird durch aktuelle pathohistologische Forschungsarbeiten zunehmend besser verstanden. Im Folgenden wird ein Überblick über die verschiedenen zugrundeliegenden Mechanismen gegeben.

1.3.1 Primäre CMB

CMB entstehen größtenteils durch direkte Extravasation von Erythrozyten aus pathologisch undichten kleinen intrazerebralen Arteriolen oder Kapillaren mit einem Durchmesser von weniger als 200µm [42] und werden dann als „primäre CMB“ klassifiziert. Innerhalb von Stunden nach dem Austritt der roten Blutkörperchen in den perivaskulären Raum wird ihr Hämoglobin von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen zu Hämosiderin abgebaut und verbleibt im umliegenden Hirngewebe, nun im MRT mittels hämsensitiven

Sequenzen als CMB sichtbar [42]. Bei diesen handelt es sich um die sog. suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen und die Gradientenecho-Sequenzen (T2*) (s. a. Kap. 1.6.).

Analog zu den besser erforschten intrazerebralen (Makro-)Blutungen variiert die Ätiologie der zugrundeliegenden Gefäßschädigung in Abhängigkeit der Lokalisation der CMB. Finden sich die primären CMB im Bereich der tiefen Hirnstrukturen (der Basalganglien, des Thalamus, der Capsula interna, des Corpus Callosum) oder infratentoriell, so ist eine hypertensive Gefäßschädigung als Ursache anzunehmen. Bluthochdruck führt über diverse Mechanismen zu oxidativem Stress, welcher Matrix-Metalloproteinasen aktiviert. Diese schädigen die strukturelle Integrität der kleinen Gefäße durch den Abbau von Kollagen und Elastin der vaskulären Basallamina sowie der extrazellulären Matrix [43].

Primäre lobäre CMB hingegen werden vorrangig durch zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA), der progredienten Ablagerung von Beta-Amyloid-Proteinen (A β) in der Gefäßwand der kleinen kortikalen und leptomeningealen Arterien, bedingt [23]. Bei PatientInnen mit manifester CAA liegt ein Ungleichgewicht zwischen spezifischen A β -Proteinen vor, welche oligomerisieren und Plaques bilden, wodurch sie den perivaskulären Raum nicht mehr passieren können. Durch zusätzlich eingeschränkte Abbauprozesse kommt es schließlich zur Einlagerung in die Basalmembran der Arteriolen und Kapillaren mit konsekutiver Ablösung der äußeren Tunica media, zu fibrinoider Nekrose sowie zur Bildung von Mikroaneurysmen [44].

Sowohl die durch hypertensive Arteriopathie als auch die durch CAA begünstigte Schädigung der vaskulären Integrität mit konsekutivem Austritt von Blutzellen führt zur Entstehung von sogenannten „primären“ CMB [6].

1.3.2 Sekundäre CMB

Darüber hinaus wurden neben der direkten Extravasation der Erythrozyten weitere Mechanismen für die Entwicklung von „sekundären“ CMB beschrieben. Eine durch Ischämie ausgelöste Freisetzung von Eisen aus Oligodendrozyten kann beispielsweise die Entstehung von CMB in den Basalganglien bewirken.

Diese wären hier in Abgrenzung zu primären CMB folglich eher auf eine ischämische Genese anstatt auf eine Störung der Gefäßwandintegrität der kleinen Gefäße zurückzuführen [45].

Auch die Phagozytose von Erythrozyten aus Mikroemboli in den perivaskulären Raum kann für die Entstehung von CMB verantwortlich sein, ein Phänomen, das als „Angiophagie“ beschrieben wird [46].

Des Weiteren wurde in einer Analyse von PatientInnen ab 85 Jahren ein Zusammenhang zwischen CMB und Mikroinfarkten festgestellt. Hieraus wurde abgeleitet, dass manche CMB möglicherweise sekundär aus winzigen ischämischen Infarkten transformieren [47]. Die zuletzt genannten Mechanismen beschreiben die Entstehung von CMB ohne direkten Austritt von Erythrozyten aus Blutgefäßen, wodurch sich diese von primären CMB unterscheiden.

1.4 Risikofaktoren für die Entstehung von CMB

Es bestehen gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung von CMB. Das Alter ist der Bedeutendste unter ihnen und begünstigt CMB unabhängig von ihrer Lokalisation [43]. Zudem sind bereits vorhandene CMB und ein hoher CHADS₂- sowie ein hoher CHA₂DS₂-VASc-Score assoziiert mit dem Auftreten neuer CMB [25].

Auf Grund der in 1.3 beschriebenen ätiologischen Unterschiede müssen auch die folgenden Risikofaktoren nach der Lokalisation der CMB differenziert werden. Infratentoriell oder in tiefen Hirnstrukturen lokalisierte CMB häufen sich in Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertension, hoher Blutdruckamplitude und Nikotinabusus. Weiterhin gibt es eine Korrelation zwischen hier entstandenen CMB und mikroangiopathischen Manifestationen wie White Matter Lesions und lakunären Infarkten [23]. Auch Antikoagulation begünstigt vor allem CMB in tieferen Hirnregionen, für die Entstehung lobärer CMB scheint sie keine Rolle zu spielen [25].

Da der Entstehung lobärer CMB wie zuvor beschrieben ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegt, unterscheiden sich ihre Risikofaktoren von denen der tiefen Hirnregionen. Neben zerebralen Amyloidablagerungen erhöht auch das Vorhandensein des APOE ϵ 4- und des APOE ϵ 2-Allels das Risiko für lobäre CMB, analog zur Disposition dieser Allelträger für intrazerebrale Blutungen [25]. Zusätzlich werden lobäre CMB durch niedrige Cholesterinspiegel ($<4,4$ mmol/l) eher begünstigt, die Rolle des Cholesterins für die Gefäßwandintegrität wurde jedoch noch nicht abschließend diskutiert [48].

Auch inwiefern Diabetes mellitus die Entstehung von CMB beeinflusst ist nicht ausreichend geklärt, einige Studien vermuten jedoch einen Zusammenhang: So wurden bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 und proliferativer Retinopathie gehäuft CMB gefunden [49], was auf Gemeinsamkeiten der Pathomechanismen dieser Entitäten schließen lässt. Zudem wurde eine negative Korrelation zwischen der Einnahme blutzuckersenkender Medikation und dem Auftreten von CMB beschrieben [50].

Unabhängig von Blutdruck und -zucker begünstigt eine chronische Niereninsuffizienz die Entstehung neuer CMB. Hierfür wird in erster Linie eine Urämie-bedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke verantwortlich gemacht [51].

1.5 Detektion

1996 wurden die zuvor nur in Autopsien im Zusammenhang mit intrazerebralen Blutungen gefundenen CMB erstmals im MRT dargestellt [25]. In der hierfür verwendeten T2* gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz (T2*-GRE) lassen sich CMB, insbesondere das darin enthaltene paramagnetische Hämosiderin, gut vom restlichen Hirnparenchym abgrenzen. Da Hämosiderin langfristig in der unmittelbaren Umgebung der ursprünglichen Blutungsquelle im Parenchym verbleibt, wird in der Bildgebung die chronische, kumulative CMB-Last dargestellt [43].

CMB stellen sich in den eisensensitiven Sequenzen T2*-GRE und SWI (Susceptibility Weighted Imaging) der Kernspintomographie als klar begrenzte, kreisförmige oder ovale homogene Hypointensitäten von 2-10 mm dar. Die

Größe wird jedoch nicht als absolutes Kriterium gesehen, da die Größe der CMB von verschiedenen Bildgebungsparametern wie der Feldstärke und der Sequenz abhängt [116]. Zudem können CMB aufgrund des Blooming-Artefakts teilweise in der Bildgebung größer erscheinen als sie es in Wirklichkeit sind [4]. Die Sensitivität der Bildgebung für CMB ist insbesondere abhängig von der Einstellung der technischen Parameter. Die Anzahl der detektierten CMB bei Verwendung der SWI-Sequenz ist gegenüber der T2*-Sequenz signifikant höher, zudem erhöht eine geringe Schichtdicke die Sensitivität der Detektion [63]. Auch eine ausreichend hohe Feldstärke [64] und Echozeit [65] sind bei der Identifikation der CMB von Bedeutung. Trotz der zunehmenden Präzision der bildgebenden Verfahren wird radiologisch ein Großteil der CMB - insbesondere der Kleineren - übersehen [66]. Entsprechend der oben genannten Faktoren variiert die Rate an falsch-negativen, also in der MRT-Bildgebung nicht erfassten CMB von 18% bis 48% [67].

Mit modernen Deep-Learning-Verfahren werden Systeme entwickelt, welche die medizinische Bildanalyse mithilfe von künstlicher Intelligenz unterstützen sollen. Auch für die Detektion von CMB wurde zuletzt eine Software vorgestellt, welche den Radiologen bei der Auswertung zerebraler MRT-Aufnahmen hilfreich sein könnte [68].

1.5.1 Microbleed-Mimics

Im Folgenden werden Strukturen, welche potenziell mit CMB verwechselt werden könnten, aufgeführt und, falls möglich, Strategien zur Abgrenzung aufgezeigt [4, 69].

Mineralisationen im Bereich der Globi pallidi und der Nuclei dentati stellen sich in der SWI-Sequenz meist als symmetrische Hypointensitäten dar und können im Gegensatz zu CMB auch im CT zu sehen sein. Bei PatientInnen mit Schlaganfall sollte der Infarktbereich mithilfe der T2-, DWI- und FLAIR-Sequenzen identifiziert werden, um CMB von (peri)läsionell entstandenen Einblutungen abgrenzen zu können. Alte intrazerebrale Blutungen sind üblicherweise größer, unregelmäßig und sowohl in T1- als auch in FLAIR-Sequenzen sichtbar. Kleine, transversal angeschnittene oder aufgeweitete

Gefäße können gelegentlich auf T2* bzw. SWI-Sequenzen als CMB imponieren, lassen sich jedoch meist durch ihren weiteren Verlauf in den angrenzenden Schichten identifizieren. Hypointensitäten, deren Durchmesser weniger als 2 mm betragen, sind auf genannten hochsensitiven Sequenzen als fragliche CMB einzuordnen, da sie einen Signalverlust eines einzelnen Voxels darstellen könnten und somit als Artefakt zu sehen wären. Weitere Verwechslungen können bei Eisenablagerungen anderer Genese, hämorrhagisch transformierten Metastasen und diffusem axonalem Schaden, beispielsweise nach einem Hirntrauma, entstehen [69].

1.6 Klinische Bedeutung

Nachfolgende Erkenntnisse über ihre Relevanz in verschiedenen klinischen Gebieten rückten CMB in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend in den Klinikalltag.

1.6.1 CMB als Marker für ein zerebrovaskuläres Risikoprofil

CMB können als radiologischer Biomarker bei der Risikoabschätzung bezüglich rezidivierender Schlaganfälle nützlich sein. PatientInnen mit CMB, welche zuvor bereits einen ischämischen Schlaganfall oder eine transitorisch-ischämische Attacke erlitten haben, weisen im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne CMB ein etwa doppelt so hohes Risiko für rezidivierende ischämische Schlaganfälle und ein circa sechsfach erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen (ICB) auf [25]. Mit zunehmender Anzahl an CMB erhöht sich das Risiko für eine ICB ausgeprägter als das für einen ischämischen Schlaganfall [27].

Hieraus ergibt sich eine potentiell praktische Bedeutung der CMB: Die Assoziation einer Therapie mit Plättchenaggregationshemmern (PAH) mit dem vermehrten Auftreten von CMB [52] sollte bei der medikamentösen antithrombotischen Behandlung von SchlaganfallpatientInnen in die Risikoabwägung miteinbezogen werden. Da mit zunehmender Anzahl von CMB das Risiko für eine ICB stärker steigt als jenes für einen ischämischen

Schlaganfall, könnten CMB im Zweifel ein Argument gegen PAH zur sekundären Schlaganfallprävention sein. Für die klinische Anwendung wäre hier die wichtigste Frage, wie viele CMB ausschlaggebend für die Entscheidung über die Etablierung einer antithrombotischen Therapie sein könnten. In einer chinesischen Studie an PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall wurde das Risiko für eine ICB in Abhängigkeit von der Anzahl der CMB ermittelt: Es beträgt 0,6, 1,9, 4,6 und 7,6% für PatientInnen mit 0, 1, 2-4 und ≥ 5 CMB [28]. Hieraus wurde geschlossen, dass das Risiko für eine ICB bei PatientInnen mit mehr als fünf CMB relevanter ist als die absolute Risikoreduktion von 2,6-6% [28] durch den protektiven Effekt der antithrombotischen Medikation. Dieser Rückschluss ist jedoch nicht unkritisch auf andere Patientengruppen übertragbar, nicht zuletzt, da die CMB der Teilnehmer dieser Studie aus Hong Kong zu 82,5% in tiefen Hirnstrukturen lokalisiert waren. In westlichen Populationen ist aufgrund eines abweichenden kardiovaskulären Risikoprofils von einer anderen Verteilung auszugehen. So spricht sich eine aktuelle Metaanalyse des Microbleeds International Collaborative Network (MICON) gegen einen Verzicht auf gerinnungshemmende Behandlung nach ischämischem Schlaganfall aus, da das Risiko für einen erneuten Apoplex gegenüber dem Risiko einer intrazerebralen Blutung unabhängig von Anzahl oder Verteilung der CMB überwiege [53].

Um bei indizierter PAH-Medikation eine Progredienz der CMB-Last zu verhindern, könnte der Einsatz von Dipyridamol von Vorteil sein, da hierunter zumindest bei Mäusen keine Größen- oder Frequenzzunahme der CMB beobachtet wurde [54]. Allerdings ist dieses Medikament aktuell in Deutschland nicht mehr kassenzulässig.

1.6.2 Vorhofflimmern und Antikoagulation

Bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wird die Entscheidung über den Beginn einer Thromboembolieprophylaxe mithilfe des CHA₂DS₂-VASc- und des HAS-BLED-Scores sowie teilweise auch mit CHADS₂, ATRIA und HEMORR₂HAGES

getroffen. Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit eines durch losgelöste Vorhoffthromben bedingten kardioembolischen ischämischen Schlaganfalls mit dem Blutungsrisiko unter Antikoagulation abgewogen. Von diesen Scores besitzt nur der HAS-BLED-Score eine signifikante Vorhersagekraft für das Auftreten einer ICB [55]. Auch hier könnten CMB in der Entscheidung über die medikamentöse Einstellung als Indikator für ein erhöhtes Risiko zerebraler Blutungen von Nutzen sein. Eine koreanische Studie unterstützt diese Annahme: Sie rechnet einem neuroradiologischen Screening auf CMB einen höheren prädiktiven Wert für ICB zu als den bestehenden klinischen Scores [56].

Darüber hinaus empfiehlt eine Londoner Studie [25] bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und bereits aufgetretener tiefer ICB, CMB in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen: Eine Antikoagulation wird hier nur bei weniger als 3 CMB empfohlen, bei hohen CHADS(2)VASC-Scores wird alternativ der Verschluss des linken Herzohres vorgeschlagen. Für die endgültige Ausarbeitung von Modellen zur Vorhersage von Blutungen und ischämischen Ereignissen mittels Biomarkern wie CMB werden jedoch weitere Studien benötigt.

1.6.3 Mortalität

Laut der Rotterdam Scan Study [22] sind tiefe und infratentorielle CMB mit einer Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität, der schlaganfallbedingten Mortalität (HR 5.02), sowie der Gesamtmortalität (HR 1.90) assoziiert. Für lobäre CMB, welche eher im Zusammenhang mit CAA und weniger mit allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren stehen, wurde kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität gefunden [25].

1.6.4 CMB als Ursache intrazerebraler Makroblutungen

Einzelne Studien [57, 58] beschreiben das gehäufte Vorkommen spontaner intrazerebraler (Makro-)Blutungen in direkter räumlicher Beziehung zu zuvor

detektierten CMB. Auf diese Beobachtung aufbauend wurde die Möglichkeit der direkten Transformation einer Mikroblutung in eine symptomatische Makroblutung diskutiert. Im Zusammenhang mit antikoagulativer Medikation wird der Mechanismus folgendermaßen beschrieben: Die an der Entstehung der CMB beteiligten undichten Gefäße werden normalerweise durch hämostatische Regulationsmechanismen verschlossen. Die ausgetretenen Erythrozyten werden von Makrophagen abgebaut, welche, nun mit Hämosiderin beladen, im angrenzenden Gewebe verbleiben. Unter Antikoagulation werden diese Mechanismen gestört, sodass manche der Blutungsquellen nicht ausreichend gestoppt werden und somit zur Entstehung einer symptomatischen intrazerebralen Blutung führen können [41]. Dieser Mechanismus stellt jedoch nur eine hypothetische Erklärung für den Zusammenhang zwischen dem aufeinanderfolgenden Auftreten von CMB und ICB in der gleichen Lokalisation dar.

1.6.5 Die Bedeutung von CMB für kognitive Dysfunktion

Eine zunehmende Anzahl an Studien beschreibt ein Defizit der Kognition bei PatientInnen mit CMB. In einer aktuellen Metaanalyse aus 25 Studien erzielten CMB-positive ProbandInnen in den meistverbreiteten kognitiven Kurztests (Mini-Mental-Status (MMST) und Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) signifikant schlechtere Werte [18]. Dennoch gibt es viele Unklarheiten bezüglich der genauen Auswirkung der CMB auf spezifische kognitive Teilbereiche, auch im Hinblick auf die Lokalisation der CMB. In der Rotterdam Scan Study waren vor allem multiple (≥ 5) lobäre CMB mit einem schlechteren Outcome speziell in der Informationsverarbeitung und der Motorik assoziiert [15]. Auch Gregoire et al. berichten vom Einfluss der lobären CMB insbesondere auf exekutive Funktionen der ProbandInnen, während tiefe CMB keine Defizite in dieser Domäne zu verursachen scheinen [14]. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse asiatischer Studien, in denen ProbandInnen mit CMB in den tiefen Hirnregionen im MMST schlechter abschnitten als ProbandInnen mit keinen oder lediglich lobären CMB [59, 60]. Insgesamt scheinen nach einer aktuellen Meta-Analyse

PatientInnen mit CMB in den Bereichen Aufmerksamkeit und Kalkulation, verzögerter Informationsabruf, Orientierung, Gedächtnisleistung und Informationsverarbeitung im Vergleich zur Kontrollgruppe eingeschränkt, wobei das Ausmaß der Dysfunktion mit der Anzahl der CMB steigt [18].

Der Großteil dieser Studien verwendet für die kognitive Testung den MMST- und den MoCA-Test, welche eher cursorische Tests darstellen. Vom MMST ist bekannt, dass er gerade im Bereich der MCI (Mild Cognitive Impairment) unzureichend genau misst [61]. Zudem erlaubt keiner dieser Tests eine detaillierte Charakterisierung des kognitiven Profils, für die Analyse der Auswirkung von CMB auf die verschiedenen kognitiven Teilbereiche sind tiefergehende neuropsychologische Testungen nötig. Diese Arbeit soll dazu einen kleinen Teil beitragen.

Es ist größtenteils unklar, in welcher Weise CMB das Hirnparenchym schädigen und damit die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen: Möglicherweise stehen CMB als Zeichen eines generell pathologisch fragilen Zustands der kleinen zerebralen Gefäße nur indirekt in Zusammenhang mit dem kognitiven Rückgang. Hierbei wären sie als für die eigentliche Ursache, den mikroangiopathischen Hirnschaden, zu sehen [15].

CMB in strategisch wichtigen Positionen könnten durch Unterbrechung von Verbindungen zwischen strategisch bedeutsamen zerebralen Regionen auch direkten Schaden in spezifischen kognitiven Bereichen verursachen [12, 13, 62]. Ein Zusammenspiel aus beiden Mechanismen ist möglich.

CMB sind somit auch hier von praktischer Bedeutung: Als Hinweis auf einen drohenden kognitiven Rückgang können sie zur gezielten Prävention, beispielsweise durch Optimierung der vaskulären Risikofaktoren, beitragen.

1.7 Fragestellung

In zahlreichen Studien konnten zu Epidemiologie, Pathophysiologie, Risikoprofil, Klinik und Detektion umfassende Erkenntnisse gewonnen werden, welche zu Beginn dieser Arbeit erläutert werden. Zur eigentlichen Fragestellung nach dem Einfluss von CMB auf die Entwicklung kognitiver Defizite bei

SchlaganfallpatientInnen existiert aktuell nur begrenzte Evidenz [7]. Laut einer 2018 durchgeführten Metaanalyse entwickeln 53.4% aller SchlaganfallpatientInnen kognitive Defizite [8], wobei White Matter Lesions (WML) nachweislich eine wichtige Rolle spielen [9, 10]. Zuletzt durchgeführte Studien belegen, dass auch CMB – ebenso ein Marker für die zerebrale Mikroangiopathie (Small Vessel Disease, SVD) - mit kognitiven Einbußen assoziiert sind [11-16]. Über die Bedeutung der CMB für die Entwicklung von kognitiven Defiziten ist jedoch insbesondere im frühen Verlauf nach Schlaganfall wenig bekannt [17]. Darüber hinaus verwendeten die meisten Studien, welche die Auswirkungen von CMB auf kognitive Beeinträchtigungen untersuchten, nur bedingt geeignete neuropsychologische Testverfahren wie den Mini-Mental-Status-Test (MMST) und/oder den Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) [18]. Diese Tests erfassen die nach ischämischen Schlaganfall typischerweise beeinträchtigten kognitiven Domänen nur eingeschränkt [19]. In der vorliegenden Studie soll mithilfe der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) -Testbatterie [20] untersucht werden, ob SchlaganfallpatientInnen mit CMB bereits sechs Monate nach einem ischämischen Schlaganfall schwerere kognitive Beeinträchtigungen aufweisen als SchlaganfallpatientInnen ohne dieses Merkmal. Hierfür wurde folgende Hypothese auf ihre Gültigkeit geprüft:

- CMB beeinträchtigen die kognitive Leistungsfähigkeit bereits innerhalb von sechs Monaten nach einem ischämischen Schlaganfall bzw. einer TIA.

Darüber hinaus sollen die nachfolgenden Fragestellungen untersucht werden:

- Haben Anzahl und Lokalisation der CMB einen Einfluss auf die kognitiven Defizite der untersuchten ProbandInnen?
- Sind einzelne kognitive Domänen in besonderem Ausmaß betroffen?

2. Methoden

2.1 Ethikvotum und Datenschutz

Zu Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität geprüft und als unbedenklich befunden (Kennzeichen: AZ 223/16).

Alle teilnehmenden ProbandInnen wurden im Vorfeld über den Ablauf der neuropsychologischen Untersuchung aufgeklärt und erklärten sich schriftlich über die Auswertung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten einverstanden. Die Daten wurden an einem passwortgeschützten Rechner des Uniklinikums Würzburg gespeichert und ausgewertet.

2.2 Probanden und Probandinnen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, welche vom Oktober 2016 bis September 2017 auf der Stroke Unit und der neurologischen Intensivstation des Uniklinikums Würzburg konsekutiv an PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA durchgeführt wurde.

Einschlusskriterien waren (1) eine schriftliche Einwilligung der ProbandInnen, (2) ein kernspintomographisch nachgewiesener akuter ischämischer Schlaganfall in der DWI/ADC-Sequenz oder (3) eine Tia sowie (4) eine SWI- oder eine T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz. Ausschlusskriterien waren nebst fehlender Einwilligung (1) eine «inkomplette» Bildgebung (Fehlen der genannten Sequenzen), (2) Bildartefakte durch Kopfbewegungen, welche eine Bildauswertung unmöglich machen, (3) intrazerebrale Blutungen, welche nicht der Definition von CMB entsprachen.

Insgesamt erfüllten 361 ProbandInnen diese Einschlusskriterien, davon wiesen 91 ProbandInnen (25,2%) CMB auf. Dieses Verhältnis entspricht in etwa den großen Studien zur Prävalenz von CMB unter Schlaganfall/TIA-PatientInnen (siehe Kapitel 1.2).

Von den PatientInnen mit CMB und Schlaganfall bzw. TIA willigten 33 schriftlich in die Studienteilnahme ein. Aus diesen ProbandInnen wurde die Testgruppe gebildet, welche im Folgenden „CMB+“ genannt wird. Aus dem Pool der PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall/TIA ohne CMB wurde anschließend eine Kontrollgruppe der gleichen Größe zusammengestellt, welche bestmöglich in Alter, Geschlecht, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) und mRS (modified Ranking Scale) mit CMB+ übereinstimmen sollte.

Letztere Parameter sollten den Schweregrad des Schlaganfalls abschätzen, um zu verhindern, dass schlaganfallbedingte kognitive Einschränkungen das Testergebnis verfälschen.

In Tabelle 4 und 5 werden neben diesen Parametern zusätzlich andere für die kognitive Leistungsfähigkeit potentiell relevante Werte der beiden Testgruppen vergleichend dargestellt.

Tabelle 4: Gegenüberstellung potentiell relevanter metrischer Mittelwerte

mRS: modified Rankin Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; Tage: Tage zwischen Index-Ereignis und neuropsychologischer Untersuchung

	CMB+		CMB-		Gesamt	
	Mittelwert	Std.- Abweichung	Mittelwert	Std.- Abweichung	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter	76,64	8,56	76,42	10,07	76,53	9,27
Tage	195,73	26,03	194,55	27,19	195,14	26,22
NIHSS bei Aufnahme	3,94	4,34	3,19	4,62	3,57	4,46
mRS bei Aufnahme	2,70	1,61	2,38	1,47	2,54	1,55
Fazekas-Score	1,93	0,86	1,70	0,87	1,86	0,87
Barthel-Index bei Aufnahme	62,97	28,23	66,52	30,78	64,77	29,61
Barthel- Index bei Entlassung	68,75	28,21	70,74	28,79	69,73	28,52

Tabelle 5: Potentiell relevante numerische Parameter im Vergleich

Die Prozentwerte geben den Anteil der CMB-positiven/ -negativen Merkmalsträger an der Gesamtheit der Merkmalsträger an

Parameter			CMB		Gesamt
			Negativ	Positiv	
Gesamt		Anzahl	33	33	66
Geschlecht	männlich	Anzahl %	18 50%	18 50%	36 100%
	weiblich	Anzahl %	15 50%	15 50%	30 100%
Index-Event	TIA	Anzahl %	4 50%	4 50%	8 100%
	Schlaganfall	Anzahl %	29 50%	29 50%	58 100%
Hepatopathie	Ja	Anzahl %	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
	Nein	Anzahl %	33 52%	31 48%	64 100%
Nephropathie	Ja	Anzahl %	7 47%	8 53%	15 100%
	Nein	Anzahl %	26 51%	25 49%	51 100%

Wie aus den Tabellen 4 und 5 ersichtlich, gibt es hinsichtlich dieser Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen CMB+ und CMB-, womit beide Gruppen bezüglich dieser Faktoren ausgeglichen und somit vergleichbar sind. Auch im Verhältnis zwischen weiblichen (n = 15 pro Gruppe) und männlichen (n = 18 pro Gruppe) ProbandInnen sowie in der Verteilung der Aufnahmediagnose (Ischämischer Schlaganfall: n = 29 pro Gruppe; TIA: n = 4 pro Gruppe) stimmen beide Gruppen überein.

Alle 66 eingeschlossenen PatientInnen wurden etwa 6 Monate (vgl. Tabelle 4) nach ihrem stationären Aufenthalt neuropsychologisch untersucht.

2.3 Neuroradiologische Methodik

2.3.1 MRT-Parameter

Die MRTs wurden jeweils an einem 3.0 Tesla-Gerät (MAGNETOM Trio, Siemens) durchgeführt. Die MRT-Bildgebung erfolgte entsprechend der klinischen Routine bei Verdacht auf ein zerebrovaskuläres Ereignis. Die Hirninfarkte wurden mittels multiparametrischer MRT beurteilt, welche neben der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI/ADC) zum Nachweis einer ischämischen Hirnläsion weitere Sequenzen zur Charakterisierung des Gewebezustands (z. B. Vorliegen einer zerebralen Mikroangiopathie) und des Gefäßstatus beinhaltete (FLAIR; MRA; SE-T1/2; T2*; SWI).

Für die Detektion der CMB sind wie in Kap. 1.6. beschrieben insbesondere die eisensensitiven Sequenzen SWI und T2* erforderlich. Da diese in der vorliegenden Arbeit von großer Bedeutung sind, werden die Parameter der SWI- und T2*-Sequenz in Tabelle 6 detailliert aufgelistet:

Tabelle 6: Radiologische Parameter der eisensensitiven Sequenzen

Anzahl: Anzahl der ProbandInnen deren MRT diese eisensensitive Sequenz beinhaltet; FOV: Untersuchungsfeld; TE: Echozeit; TR: Repetitionszeit

Sequenz	Anzahl	TR [ms]	TE [ms]	Flip-Winkel [°]	FOV [mm*m m]	Schichtdicke [mm]	Matrix
SWI	37	27	20	15	180*240	2,00	192*256
T2*	29	740	30	40	201*230	6,00	448*512

2.3.2 Identifikation und Klassifikation der CMB

Im Vorfeld wurde der Dissertant durch den Betreuer der Arbeit in die Methodik der CMB-Detektion eingewiesen. Die Begutachtung der radiologischen Daten erfolgte anschließend durch den Dissertanten in enger Zusammenarbeit mit dem Betreuer.

In Anlehnung an die von der Microbleed Study Group definierte Richtlinie zur Detektion von CMB [116] wurden folgende Kriterien zur Identifikation von CMB berücksichtigt:

1. Anechogen oder sehr hypointens in SWI/ T2*-gewichteten Sequenzen
2. Runde oder ovoide Form (exklusive tubuläre/ lineare Strukturen)
3. Keine Hyperintensität in T1/T2-gewichteten Sequenzen
4. Mindestens zur Hälfte von Parenchym umgeben
5. Abgrenzbar von potenziellen „Microbleed-Mimics“ wie Eisen- / Kalziumablagerungen, Knochen- oder Gefäßflusshohlräumen (siehe 1.6.1)
6. Keine traumatische diffuse axonale Verletzung in der Anamnese

Microbleed-Mimics wurden wie in 1.6.1 beschrieben bestmöglich identifiziert. Die Größe der CMB stellte in der vorliegenden Studie kein absolutes Kriterium dar (vgl.1.6).

Nach der Identifikation erfolgte die topographische Einteilung der CMB entsprechend ihrer Lage in die Kategorien „lobär“, „subkortikal“ und „infratentorial“.

CMB in den Lappen der Großhirnhemisphären wurden der Kategorie „lobär“ zugeordnet. Zu den subkortikalen CMB wurden diejenigen gezählt, welche in tiefen Hirnstrukturen wie dem Thalamus, dem Nucleus caudatus, den Basalganglien, der Capsula interna/externa, dem periventrikulärem Marklager oder dem Corpus callosum detektiert wurden. CMB in Hirnstamm und Kleinhirn wurden als infratentoriell klassifiziert.

2.4 Die CERAD-Plus-Testbatterie [20]

1986 wurde das „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ (CERAD) gegründet, um eine standardisierte Alzheimerdiagnostik zu entwickeln. Hierfür erarbeitete das Konsortium sowohl klinische, neuropsychologische, neuropathologische als auch neuroradiologische Kriterien, um die bis dahin auf veralteten Richtlinien basierende, eher subjektive Diagnosestellung zu vereinheitlichen. Ihre vielleicht bedeutendste Errungenschaft bestand in der Ausarbeitung der in dieser Studie verwendeten neuropsychologischen CERAD-Testbatterie (CERAD-NP) [20] zur Einschätzung kognitiver Defizite, welche sich seitdem zu einem international anerkannten und häufig verwendeten diagnostischen Instrument entwickelt hat [70].

Die CERAD-NP wurde 1998 aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt und entsprechend neu normiert. Hierbei wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausbildung auf die Ergebnisse der CERAD-Batterie ermittelt, um anschließend von diesen Einflußfaktoren weitgehend unabhängige z-Werte zu generieren, welche die Auswertung erleichtern sollten (siehe Kapitel 3.1). Die Normierung der Testergebnisse erfolgte an einer Stichprobe von 1100 gesunden ProbandInnen (Alter: 49-92 Jahre; Ausbildung: 7-20 Jahre) beziehungsweise 604 ProbandInnen (Alter: 55-88 Jahre, Ausbildung: 7-20 Jahre) für die Plus-Tests [71]. In amerikanischen Studien wurden die gute Reliabilität, Validität und die Auswertungsobjektivität der Testbatterie bestätigt [20, 72].

Die Durchführung der gesamten Testung dauert u.a. abhängig von der kognitiven Leistungsfähigkeit des Probanden etwa 30-60 Minuten. Die CERAD-Testbatterie besteht insgesamt aus acht verschiedenen Untertests (Semantische Flüssigkeit, Boston Naming Test, Mini-Mental-Status (MMST), Wortliste lernen, konstruktive Praxis, Wortliste abrufen, Wortliste wiedererkennen sowie konstruktive Praxis abrufen). Die in dieser Arbeit verwendete CERAD-Plus-Version beinhaltet drei zusätzliche Tests (Phonematische Flüssigkeit sowie Trail Making Test A und B). Insgesamt können mit dieser Zusammenstellung an Testungen diejenigen kognitiven

Bereiche, welche typischerweise durch Demenzentwicklung beeinträchtigt werden, einzeln erfasst werden. Im folgenden Kapitel werden alle Tests mit einer kurzen Erläuterung der neuropsychologischen Aussagekraft aufgeführt.

Im Gegensatz zu vergleichbaren Studien, in welchen die neuropsychologische Untersuchung durchschnittlich ca. sechs Jahre [12, 73, 74] nach Detektion der CMB durchgeführt wurde, erfolgte die Testung in der vorliegenden Studie bereits etwa 6 Monate nach dem stationären Aufenthalt in der Stroke Unit resp. neurologischen Intensivstation. Neben der differenzierten Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung gibt diese Arbeit somit zusätzlich Aufschluss über gegebenenfalls auch schon früh nach Schlaganfall oder TIA auftretende, CMB-bedingte Defizite. Im Folgenden sollen nun die Untertests kurz erläutert werden.

2.4.1 Semantische Flüssigkeit, Kategorie 'Tiere' [75]

Das semantische (griech. *semantikos* = „bezeichnend“) Gedächtnis ist Teil des expliziten Gedächtnisses und speichert Wortbedeutungen und von der Person unabhängige, allgemeine Fakten. Der Proband /die Probandin wird in diesem Test gebeten, innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter einer bestimmten inhaltlichen Kategorie, in diesem Fall „Tiere“, aufzuzählen.

Anhand der Anzahl der genannten Tiere werden hier neben dem hauptsächlich getesteten semantischen Gedächtnis zusätzlich auch die verbale Produktionsgeschwindigkeit, die kognitive Flexibilität, die Anwendung von Suchstrategien sowie die Assoziationsgeschwindigkeit bewertet [20, 76]. PatientInnen mit dementiellem Syndrom generieren bereits im frühen Erkrankungsstadium signifikant weniger Wörter als gleichaltrige gesunde Kontrollpersonen [77]. Zudem sind die von diesen PatientInnen genannten Wörter kürzer, gebräuchlicher und werden zu einem früheren Zeitpunkt im Leben erlernt. Daher eignet sich dieser Test zur Erfassung bereits leichter kognitiver Einschränkungen [77].

2.4.2 Boston Naming Test [78]

In der verkürzten Form des Boston Naming Tests werden den ProbandInnen 15 (anstatt wie in der Originalversion 60) in Strichzeichnungen dargestellte Objekte gezeigt, welche benannt werden müssen. Hierbei werden auch passende regionale Varianten und Synonyme als richtig gewertet. Die Objekte werden nach der Häufigkeit ihrer Verwendung in die drei Gruppen „häufig“, „mittel“ und „selten“ eingeteilt, von denen den ProbandInnen jeweils fünf dargeboten werden.

Die richtig benannten Objekte werden gezählt und geben Aufschluss über die Funktionsfähigkeit des semantischen Gedächtnisses. Vorausgesetzt wird die korrekte visuelle Wahrnehmung der Zeichnungen. Schwierigkeiten beim Boston Naming Test treten meist erst in fortgeschrittenen Demenzstadien auf [79].

2.4.3 Mini Mental State Examination (MMST) [80]

Der MMST ist das wohl meistverwendete Screening-Instrument zur groben Feststellung kognitiver Defizite und auch in der CERAD-Testbatterie nimmt er eine zentrale Stellung ein. In neun Aufgabenkomplexen mit maximal 30 erreichbaren Punkten werden die zeitliche und räumliche Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprachfunktionen, Lesen, Schreiben und Merkfähigkeit des Probanden und somit dessen globale kognitive Performance geprüft. Der MMST allein erlaubt laut ICD-10-Kriterien der WHO schon eine grobe Beurteilung des Demenzgrades: So spricht eine Punktzahl von 24-30 für keine oder eine leichte kognitive Funktionseinschränkung, 17-23 Punkte weisen auf eine mittelgradige und 0-16 Punkte auf eine schwere Beeinträchtigung hin.

In der CERAD-Testbatterie wurde der MMST leicht modifiziert: Anstatt wie im Original von 100 wiederholt 7 zu subtrahieren werden die ProbandInnen gebeten, das Wort „Preis“ rückwärts zu buchstabieren.

2.4.4 Wortliste Lernen [81] [82]

Hier werden der Probandin/ dem Probanden zehn Wörter auf einzeln bedruckten Blättern gezeigt, die er zunächst vorlesen und danach sich merken soll. Nachdem unmittelbar im Anschluss an das Vorlesen alle resp. möglichst viele von diesen Wörtern erinnert werden sollten, wird die Aufgabe mit den gleichen Wörtern (allerdings in unterschiedlicher Reihenfolge) in einem zweiten und dritten Durchgang wiederholt. Für jedes richtig erinnerte Wort gibt es einen Punkt, insgesamt sind damit maximal 30 Punkte erreichbar.

Dieser Test erfasst die Fähigkeit, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen, über einen kurzen Zeitraum zu behalten und unmittelbar danach wieder abzurufen und testet somit das episodische Gedächtnis (Kap. 4.2) der ProbandInnen.

2.4.5 Konstruktive Praxis [82]

Die ProbandInnen werden gebeten, nacheinander vier Figuren abzuzeichnen, welche ihm auf separaten Blättern dargeboten werden. Die Figuren (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) nehmen an Komplexität zu und geben dementsprechend nach vorgeschriebenen Kriterien unterschiedlich viele Punkte, maximal sind in diesem Untertest 11 Punkte zu erreichen.

In diesem Teil wird die visuospatiale (räumlich-visuelle) Wahrnehmung des PatientInnen sowie seine konstruktive Praxis untersucht. Für die erfolgreiche Durchführung des Tests der visuokonstruktiven Praxis sind unter anderem auch ausreichende feinmotorische und planerische Fähigkeiten der ProbandInnen erforderlich. Im MMST, welcher vor diesem Untertest erfolgt und eine ähnliche Aufgabe beinhaltet, lässt sich bereits abschätzen, ob der Patient/ die Patientin die Voraussetzungen für diesen visuokonstruktiven Test erfüllt oder nicht. Im letzteren Fall sollte dieser Test übersprungen werden, was bei einem Patienten dieser Kohorte der Fall war. Bei dementiellen Erkrankungen können der Verlust der Perspektive, räumliche Wiederholungen und fehlerhafte Winkel (z. B. beim Würfel) festgestellt werden.

2.4.6 Wortliste Abrufen [81]

Dieser Teil schließt sich Aufgabe 4 (siehe 2.2.4) an und testet ebenfalls das verbale episodische Gedächtnis: die zuvor von den ProbandInnen gelernten zehn Wörter sollen nun nach Durchführung des Tests 2.2.5 nochmals abgerufen werden. Hier wird geprüft, inwieweit die ProbandInnen die zuvor gelernte verbale Information über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten haben.

2.4.7 Wortliste Wiedererkennen [83]

Die zehn Wörter aus Aufgabe 4 und 6 (siehe 2.2.4 bzw. 2.2.6) werden den PatientInnen erneut gezeigt, diesmal jedoch zusätzlich noch zehn neue Wörter. Die ProbandInnen sollen nun für jedes Wort angeben, ob es in den zuvor durchgeführten Aufgaben bereits vorkam. Hier wird nochmals der Abruf aus dem episodischen Gedächtnis geprüft, allerdings mit einer Hilfestellung: Der Teilnehmer muss die Wörter nicht frei abrufen, sondern nur wiedererkennen. Die resultierende Diskriminabilität errechnet sich aus folgender Formel mit einem maximalen Wert von 100%:

$$DISKRIMINABILITÄT = \left[1 - \frac{(10 - x) + (10 - y)}{20} \right] * 100\%$$

Die Variablen x und y stehen hierbei für die Anzahl der korrekt wiedererkannten sowie aussortierten Wörter. Bei Schwierigkeiten im Abruf der Information profitieren die ProbandInnen von den durch diese Aufgabenstellung erleichterten Abrufbedingungen und können ein deutlich besseres Ergebnis als in den Aufgaben 4 und 6 erzielen. Somit kann dieser Test die Abgrenzung eines Abrufdefizits von einem Speicherdefizit ermöglichen, bei dessen Vorliegen die ProbandInnen keinen Vorteil aus der Hilfestellung beziehen können.

2.4.8 Konstruktive Praxis Abrufen

Im Rahmen dieses Tests sollen die ProbandInnen die in Aufgabe 5 (siehe 2.2.5) gezeichneten Figuren sowie eine zuvor im MMST enthaltene Figur nochmals aus dem Gedächtnis abzeichnen. Durch die korrekte Wiedergabe aller 5 Figuren können 14 Punkte erreicht werden. Auch diese Aufgabe testet die visuokonstruktiven Fähigkeiten der ProbandInnen, zusätzlich wird analog zu Teil 2.2.6 das episodische Gedächtnis geprüft, diesmal jedoch mit nonverbaler Information.

2.4.9 Trail Making Test (TMT) A/B [84]

In diesem Test sollen 25 Zahlen in aufsteigender Reihenfolge (TMT-A), bzw. 25 Zahlen und Buchstaben in aufsteigender, alternierender Reihenfolge (TMT-B) schnellstmöglich mit einem Bleistift verbunden werden.

Der Trail Making Test erfasst Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen unter der Voraussetzung, dass die Testperson Bedeutung und Lage der Zahlen und Buchstaben ausreichend schnell erkennt. Die Testleistung wird über das Arbeitstempo operationalisiert, Fehler der ProbandInnen müssen korrigiert werden und wirken sich nur indirekt über die dadurch entstandene Latenz auf das Ergebnis aus.

Die Bearbeitungszeit des TMT-A gibt Rückschluss auf die kognitive Leistungsgeschwindigkeit, die Fähigkeit der visuellen Suche und die motorische Geschwindigkeit. Der TMT-B erfasst zusätzlich höhere kognitive Leistungen wie mentale Flexibilität und geteilte Aufmerksamkeit [84]. Zusätzlich wird der Quotient der Zeiten der beiden Untertests $TMT (B/A) = \frac{TMT\ B}{TMT\ A}$ bewertet. Er gilt als Maß für die exekutive Funktionsleistung [85] und soll weitgehend unabhängig von einer ggf. vorliegenden Verlangsamung sein [86].

2.4.10 Phonematische Flüssigkeit [87]

Hier sollen innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufgezählt werden. Dabei spielt die Wortart keine Rolle, ungültig sind jedoch Namen, Zahlen und Wörter, die Teile zuvor genannter Wörter enthalten. Wie in Aufgabe 1 (siehe 2.2.1) der Batterie wird der Abruf von Informationen aus dem semantischen Gedächtnis geprüft. Daneben werden zusätzlich die verbale Flüssigkeit, die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie die Fähigkeit, gezielt Wörter nach einem vorgegebenen Kriterium zu suchen, erfasst.

Die phonematische Flüssigkeit ist in größerem Maße von den exekutiven Funktionen der ProbandInnen abhängig als die Wortgenerierung nach einem semantischen Kriterium [88, 89].

2.4.11 Zusätzliche Parameter

Alle Ergebniswerte werden in das online-verfügbare Auswertprogramm CERAD plus Excel eingetragen [71]. Zusätzlich können folgende Parameter in die Auswertung einbezogen werden:

Intrusionen

In den CERAD-Bedienungsanweisungen werden Intrusionen als Wörter definiert, an die sich die Testperson fälschlicherweise „erinnert“, welche jedoch nicht in der Wortliste enthalten waren. Es werden die Intrusionen aus allen Durchgängen der Aufgaben 2.2.4 und 2.2.6 addiert.

Savings Wortliste (in %)

Der Parameter Savings Wortliste drückt aus, welchen Anteil der zu Beginn der Testung gelernten Wörter die Testperson nach einigen Minuten noch im Gedächtnis behalten hat und berechnet sich wie folgt:

$$\text{Savings Wortliste (in \%)} = \left[\frac{\text{Wortliste Abrufen}}{\text{Wortliste lernen 3. Durchgang}} \right] * 100$$

Konstruktive Praxis Savings (in %)

Analog zum Parameter Savings Wortliste wird hier der Wert für die nonverbale Engrammierungsleistung bestimmt:

$$\text{Savings Figuren (in \%)} = \left[\frac{\text{Figuren Abrufen}}{\text{Figuren Abzeichnen}} \right] * 100$$

2.5 Statistik

Die Statistische Auswertung der in dieser Studie erhobenen Daten erfolgte durch den Dissertanten mit Hilfe der Statistik-Software SPSS Statistics Version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago Il, USA).

2.5.1 z-Werte

Die von der Testperson erreichten Punkte, die für die Aufgaben benötigten Zeiten sowie die während der Tests gemachten Fehler stellen Rohwerte dar, welche sich aufgrund verschiedener Verteilungen, Mittelwerte und Standardabweichungen schlecht miteinander vergleichen lassen. Deshalb ist eine Transformation der Rohwerte in eine Standardskala sinnvoll. Durch die sog. z-Transformation können Rohwerte mithilfe nachfolgender Formel in die Standardnormalverteilung mit dem Mittelwert 0 und einer Standardabweichung von 1 umgewandelt werden:

$$z = \frac{x - M_x}{S_x}$$

Dabei steht x für den Rohwert, M_x für den Mittelwert der Normpopulation und S_x für ihre Standardabweichung. Daraus ergibt sich der z-Wert, welcher die Abweichung des Rohwertes vom Mittelwert der Normpopulation angibt: ein z-Wert von -1 gibt an, dass das Ergebnis der ProbandInnen eine Standardabweichung unter dem Durchschnitt liegt, 2 würde eine überdurchschnittliche,

die Normpopulation um zwei Standardabweichungen übertreffende Leistung anzeigen und bei einem z-Wert von 0 entspricht der transformierte Rohwert exakt dem Mittelwert der für die Normierung verwendeten Stichprobe.

Welsh et al. fanden in ihrer Studie einen signifikanten Einfluss von Geschlecht, Alter und Ausbildungsjahren auf die Ergebnisse der CERAD-Testbatterie [90]. Für den Vergleich waren daher früher Tabellen nötig, welche die Normwerte für spezifische Alters-, Geschlechts- und Ausbildungspopulationen enthielten. Bei der Einführung der CERAD-Testbatterie in den deutschsprachigen Raum und der damit verbundenen Neunormierung und Übersetzung der Tests wurde der Einfluss dieser Parameter unter Verwendung der PRESS (Predicted Residual Sum of Squares)-Statistik genauer analysiert. Anschließend wurden die z-Werte mit Hilfe untenstehender Formel hinsichtlich der demographischen Variablen korrigiert, sodass diese nun die Abweichung von der zur Testperson in Alter, Geschlecht und Ausbildung passenden Normpopulation darstellen.

$$z = \frac{\text{transformierter Rohwert} - \text{Vorhersage}}{S_n}$$

Hierbei wurden die Einflüsse von Alter, Geschlecht und Ausbildung durch den Wert „Vorhersage“ korrigiert und schließlich ins Verhältnis zur Standardabweichung der angepassten Normpopulation (S_n) gesetzt.

Weiterhin wurden sie unter Berücksichtigung des teilweise aufgetretenen Ceiling-Effektes so transformiert, dass sie annähernd eine Normalverteilung aufweisen [91].

Der endgültige z-Wert stellt sich nun als brauchbarer Parameter zur Beurteilung der kognitiven Fitness dar und trennt anschaulich die den demographischen Variablen entsprechende Leistungen von pathologischen Defiziten. Zur Interpretation der z-Werte gibt es diverse Vorschläge von unterschiedlichen Autoren: Die Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRD) beispielsweise stuft z-Werte unter -1,65, welche eine Leistung unter dem 10%-Perzentil anzeigen, als unterdurchschnittlich ein [92]. La Rue [93] differenziert weiter und bewertet die z-Werte nach folgendem Schema:

- $z < -2,0$: stark beeinträchtigt
- $-2,0 < z < -1,3$: mittelschwer beeinträchtigt
- $-1,3 < z < -0,6$: unterdurchschnittlich
- $-0,6 < z < 0,6$: durchschnittlich
- $0,6 < z < 1,3$: überdurchschnittlich
- $1,3 < z < 2,0$: weit überdurchschnittlich
- $z > 2,0$: hervorragend

Es existieren jedoch bislang keine allgemeingültigen Kriterien zur Festlegung pathologischer kognitiver Defizite.

2.5.2 Statistische Verfahren zum Vergleich der Testergebnisse beider Gruppen

Zum Vergleich von CMB+ und CMB- wurde für jeden empirischen Test ein parametrisches oder nichtparametrisches Verfahren berechnet. Im Folgenden wird vorerst trotz multipler Testung ein unadjustiertes α von ,05 verwendet. Im Nachgang wurde eine Bonferroni-Adjustierung durchgeführt (siehe auch Punkt 2.3.3).

Die Ergebniswerte jeder Testaufgabe der CERAD-Batterie wurden zunächst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, welche eine zentrale Voraussetzung zur Anwendung eines parametrischen Tests darstellt (siehe Tabelle 20 im Appendix). Hierbei ergab sich eine signifikante Abweichung von der Normalverteilungseigenschaft für die Ergebnisse der folgenden Untertests:

- Konstruktive Praxis ($p < 0,05$), Konstruktive Praxis Savings ($p < 0,05$)
- Wortliste Wiedererkennen ($p < 0,01$), Wortliste Intrusionen ($p < 0,01$)
- Trail-Making-Test B ($p < 0,01$), Trail-Making-Test B/A ($p < 0,05$).

Für die Auswertung dieser Testungen wurde der Mann-Whitney-U-Test (siehe Tab. 11 in 3.1, ausführlicher in Tab. 21 und 22 im Appendix) durchgeführt,

welcher als nichtparametrisches Testverfahren unabhängiger von der Normalverteilung der untersuchten Werte ist.

Normalverteilte Testergebnisse wurden unter Verwendung von T-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet (siehe Tabelle 11 und 12 in Kap. 3.1, vollständige Auflistung siehe Tabelle 23 im Appendix). Zur Optimierung der statistischen Aussagekraft wurden die normalverteilten Daten mithilfe des Levene-Tests weiter differenziert in varianzhomogene und varianzinhomogene Werte. Der Levene-Test zeigte für die Ergebniswerte der Tests

- Mini-Mental-Status ($p < 0,05$),
- Wortliste-Abrufen ($p < 0,05$)
- semantische Flüssigkeit ($p < 0,05$)

einen signifikanten Unterschied der Varianzen zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 19 im Appendix). Mangelnde Varianzgleichheit kann bei Anwendung des Zweistichproben-T-Tests zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art führen. Deshalb wurde für die Auswertung dieser Daten der gegenüber Varianzinhomogenität robustere Welch-Test angewandt, welcher eine Unterform des T-Tests darstellt (siehe Tabelle 12 in Kap. 3.2).

Die restlichen normalverteilten Werte mit Varianzgleichheit wurden unter Verwendung des Zweistichproben-T-Tests ausgewertet (siehe Tabelle 13 in Kap. 3.2). Darunter fielen die Ergebnisse aus den folgenden Testungen:

- Boston-Naming-Test
- Wortliste Lernen, Wortliste Savings
- Phonematische Flüssigkeit
- Konstruktive Praxis Abrufen
- TMT-A.

2.5.3 Alpha-Adjustierung

Für die vorliegende Studie existierte bereits zu Beginn folgende Hypothese: „PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall und CMB weisen vermehrt kognitive Defizite gegenüber Kontrollpersonen mit Schlaganfall aber ohne CMB auf.“ Bei Vorliegen einer Hypothese über die Richtung des erwarteten Effekts kann somit ein einseitiger statt eines zweiseitigen Tests gerechnet werden, als Signifikanz-niveau wird zunächst $\alpha = ,05$ angenommen.

Bei gleichzeitiger Durchführung mehrerer Testungen an einem Probanden/ einer Probandin muss das Signifikanzniveau jedoch nachträglich angeglichen werden, da mit der Anzahl der Untersuchungen auch das Risiko für das Auftreten fälschlicherweise signifikanter Ergebnisse steigt. Mit Hilfe der Bonferroni-Adjustierung wird die dadurch erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art wieder reduziert. Dabei wird das Signifikanzniveau wie folgt durch die Anzahl der durchgeführten Testungen geteilt:

$$\alpha_{adj.} = \frac{\alpha_u}{\text{Anzahl der durchgeführten Testungen}}$$

$\alpha_{adj.}$ steht hierbei für den adjustierten Alpha-Level und α_u für den ursprünglichen Alpha-Level.

In einer italienischen Studie [94], bei der ebenfalls eine neuropsychologische Testbatterie durchgeführt wurde, wurden die Testungen nach den kognitiven Domänen, welche die Autoren untersuchten, in verschiedene Gruppen unterteilt. Anschließend wurde die Bonferroni-Adjustierung für jede Gruppe gesondert angewandt.

Angelehnt an diese Vorgehensweise wurden auch die in der vorliegenden Studie verwendeten Tests auf die entsprechenden Domänen aufgeteilt. Die Zuteilung erfolgte wie in Tabelle 7 auf der folgenden Seite dargestellt.

Tabelle 7: Zuordnung der Testungen zu den erfassten kognitiven Domänen

Kognitive Domäne	Test	Alpha-Adjustierung nach Bonferroni
Global	Mini-Mental-Status	0,050
Episodisches Gedächtnis	Wortliste Lernen Wortliste Abrufen Wortliste Savings Wortliste Wiedererkennen	0,012
Semantisches Gedächtnis	Semantische Flüssigkeit Phonematische Flüssigkeit Boston-Naming-Test	0,017
Visuokonstruktive Fähigkeiten	Konstruktive Praxis Abzeichnen Konstruktive Praxis Abrufen Konstruktive Praxis Savings	0,017
Exekutive Funktionen	Trail-Making-Test A Trail-Making-Test B Trail-Making-Test B/A	0,017

2.5.4 Korrelation der Ergebniswerte mit der Anzahl an CMB

Die Testergebnisse jedes für diese Studie durchgeführten Tests wurden zudem innerhalb der CMB-positiven Gruppe auf ihre Korrelation mit der Anzahl an CMB überprüft. Auch hier wurde zunächst die Normalverteilung der Daten mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft und danach das geeignete Verfahren zur Bestimmung der Korrelation ausgewählt. Für die normalverteilten Daten wurde die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson bestimmt und in einer Tabelle zusammengefasst, in nicht normalverteilten Daten wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet (siehe Tabelle 12, Kap. 3.3).

3. Resultate

3.1 Topographie der CMB

Die bei den ProbandInnen dieser Studie gefundenen CMB wurden nach ihrer Lokalisation wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben in drei Gruppen eingeteilt: infratentoriell, subkortikal und lobär (Tabelle 8).

Tabelle 8: Topographie der CMB

Lokalisation der CMB	Anzahl der CMB
Infratentorielle CMB	17
Subkortikale CMB	23
Lobäre CMB	59
CMB gesamt	99

In Übereinstimmung mit anderen Studien [11, 22] wurden die in dieser Arbeit detektierten CMB am häufigsten im lobären Hirnparenchym gefunden. Von den infratentoriellen CMB wurden 14 im Kleinhirn und drei im Hirnstamm gefunden.

Im Hinblick auf die unterschiedlichen ätiologischen Mechanismen der CMB in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation (siehe Kapitel 1.4) lassen sich die ProbandInnen jeweils in drei Gruppen einteilen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Topographische Verteilung der CMB in den PatientInnen

Lokalisation der CMB	Anzahl der PatientInnen
Lobär	16
Subkortikal / infratentoriell	4
Lobär + Subkortikal / infratentoriell	13

Hier wird deutlich, dass beinahe die Hälfte der ProbandInnen allein lobäre CMB aufweisen. Nur in vier ProbandInnen wurden ausschließlich subkortikale oder infrantentorielle CMB gefunden.

Unter der Hypothese, CMB würden bestimmte Symptome aufgrund ihrer Lokalisation verursachen, wurden in einigen Studien [15, 60, 95] teilweise nur ProbandInnen mit CMB aus einer Hirnregion untersucht. Auch in dieser Studie wurde in der statistischen Auswertung der Testergebnisse versucht, die Auswirkung der CMB auf neurokognitive Defizite hinsichtlich Anzahl und Lokalisation zu spezifizieren (vgl. Tabelle 9 und 10, Kapitel 3.3 sowie 3.4).

Tabelle 10: numerische Verteilung der CMB in den PatientInnen

CMB pro ProbandIn	Anzahl der ProbandInnen
solitär	12
2 bis 4	15
5 und mehr	6

Bei einem durchschnittlichen Alter von 76,5 Jahren ist der Prozentsatz der ProbandInnen mit multiplen CMB mit 63,6% aller CMB-positiven PatientInnen verglichen mit der in Kapitel 1.2 beschriebenen Verteilung verhältnismäßig hoch.

Mit steigender Anzahl der CMB wurden in früheren Studien schwerere kognitive Defizite der PatientInnen beobachtet [11, 18]. Die hier ermittelte Korrelation zwischen der Anzahl der CMB und dem Ausmaß der kognitiven Einschränkung wird in Kapitel 3.4 beschrieben.

3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

Die Betrachtung der nicht normalverteilten Werte mittels Mann-Whitney-U Test zeigt vor Alpha-Adjustierung eine signifikante Abweichung der Ergebnisse von CMB+ gegenüber CMB- in den Untertests Konstruktive Praxis Savings, Wortliste Wiedererkennen und TMT B (siehe Tabelle 11).

*Tabelle 11: Auswertung der nicht normalverteilten Ergebnisse mittels Mann-Whitney-U- Test
signifikante Werte sind grün hinterlegt*

*Ein Proband konnte den Test auf Grund postapoplektischer Paresen nicht durchführen (siehe 2.2.5)

Test	Gruppe	N	Mann-Whitney-U	Ø z-Wert	p-Wert
Konstruktive Praxis	CMB-	32*	468,0	-0,57	0,22
	CMB+	33		-0,81	
Konstruktive Praxis Savings	CMB-	32	317,0	0,29	<0,01
	CMB+	33		-0,54	
Wortliste Intrusionen	CMB-	33	471,0	0,09	0,17
	CMB+	33		-0,11	
Wortliste Wiedererkennen	CMB-	33	350,5	0,01	<0,01
	CMB+	33		-0,87	
TMT B	CMB-	33	413,5	-0,07	<0,05
	CMB+	33		-0,72	
TMT B/A	CMB-	33	471,0	0,32	0,17
	CMB+	33		-0,08	

Der Welch-Test zur Auswertung normalverteilter, varianzinhomogener Werte (siehe Tabelle 12) ergab ein signifikant schlechteres Abschneiden von CMB+ beim MMST sowie beim Abruf der Wortliste.

Tabelle 12: Auswertung der normalverteilten, varianzinhomogenen Werte mittels Welch-Test
signifikante Werte sind grün hinterlegt

Test	Ø z-Wert	Welch-Test für die Mittelwertgleichheit			
		df	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	p-Wert
Semantische Flüssigkeit	CMB+:-0,89	57,63	,13	,24	0,30
	CMB-:-0,76				
Mini-Mental- Status	CMB+:-1,73	53,15	,87	,43	<0,05
	CMB-:-0,87				
Wortliste Abruf	CMB+:-0,73	49,49	,54	,28	<0,05
	CMB-: -0,19				

Bei der Auswertung der normalverteilten, varianzhomogenen Werte mit Hilfe des Zweistichproben-T-Tests (siehe Tabelle 13) zeigten sich bei ursprünglichem $\alpha = ,05$ signifikant schlechtere Ergebnisse von CMB+ im Boston-Naming-Test, beim Lernen der Wortliste, beim Abrufen der konstruktiven Praxis sowie bei der phonematischen Flüssigkeit.

Tabelle 13: Auswertung der normalverteilten, varianzhomogenen Werte mittels Zweistichproben-T-Test, signifikante Werte sind grün hinterlegt

Test	Ø z-Wert	T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	df	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	p-Wert
Boston-Naming-Test	CMB+ -0,10	1,79	64	,49	,28	<0,05
	CMB- +0,40					
Wortliste Lernen	CMB+ -1,12	2,44	64	,94	,38	<0,01
	CMB- -0,18					
Wortliste Savings	CMB+ -0,42	,87	63	,25	,28	0,19
	CMB- -0,17					
Konstr. Praxis Abrufen	CMB+ -0,77	2,75	63	,79	,29	<0,01
	CMB- -0,02					
Phon. Flüssigkeit	CMB+ -0,61	2,54	64	,73	,29	<0,01
	CMB- -0,11					
TMT A	CMB+ -0,85	,54	64	,18	,34	0,30
	CMB- -0,82					

Nach der Bonferroni-Adjustierung war die Anzahl signifikanter Testergebnisse geringer, es zeigte sich jedoch weiterhin ein signifikant schlechteres Abschneiden von CMB+ gegenüber CMB- in folgenden Teilaufgaben (vgl. grün hinterlegte Werte in Tabelle 14):

- MMST ($p < 0,05$) und Phonematische Flüssigkeit ($p < 0,01$)
- Wortliste Lernen ($p < 0,01$); Wortliste Wiedererkennen ($p < 0,01$)
- Konstruktive Praxis Abrufen ($p < 0,01$); und -Savings ($p < 0,01$).

Tabelle 14: Zuordnung der Testungen zu den entsprechenden kognitiven Domänen und Übersicht über die Signifikanzprüfungen mit adjustierten Alpha-Niveaus

Kognitive Domäne	Test	Alpha-Niveau nach Adjustierung	1-seitige Signifikanz CMB+ ⇔ CMB-
Global	Mini-Mental-Status	0,050	<0,05
Episodisches Gedächtnis	Wortliste Lernen	0,012	<0,01
	Wortliste Abrufen	0,012	0,03
	Wortliste Savings	0,012	0,19
	Wortliste Wiedererkennen	0,012	<0,01
Semantisches Gedächtnis	Semantische Flüssigkeit	0,017	0,30
	Phonematische Flüssigkeit	0,017	<0,01
	Boston-Naming-Test	0,017	0,04
Visuokonstruktive Fähigkeiten	Konstruktive Praxis Abzeichnen	0,017	0,22
	Konstruktive Praxis Abrufen	0,017	<0,01
	Konstruktive Praxis Savings	0,017	<0,01
Exekutive Funktionen	Trail-Making-Test A	0,017	0,30
	Trail-Making-Test B	0,017	0,05
	Trail-Making-Test B/A	0,017	0,17

3.3 Betrachtung der ProbandInnen mit CMB in verschiedenen Regionen

Einige Studien beschreiben Unterschiede in der Auswirkung zwischen tiefen und lobären CMB (siehe 1.2.3) auf die Kognition [60]. Aufgrund der geringen Anzahl der ProbandInnen mit ausschließlich subkortikalen oder infratentoriellen CMB (n = 4) ließ sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen feststellen. Jedoch wurde eine Unterteilung der CMB-positiven PatientInnen in solche mit ausschließlich lobären oder subkortikalen/ infratentoriellen CMB (n = 20) und solche mit CMB in beiden Regionen (n = 13) durchgeführt. Hier zeigte sich, dass ProbandInnen, deren CMB auf eine der Regionen beschränkt waren, mildere kognitive Einschränkungen aufwiesen als ProbandInnen mit CMB gemischter Lokalisation. In Tabelle 11 werden die z-Werte derjenigen ProbandInnen, welche sowohl lobäre als auch tiefe CMB aufwiesen (im folgenden „CMB++“ genannt) mit CMB- verglichen. Zum Abgleich sind zusätzlich die p-Werte aus der ersten Gegenüberstellung zwischen CMB+ und CMB- beigefügt.

Hierbei ist zu sehen, dass der Vergleich der ProbandInnengruppe mit CMB in verschiedenen Regionen (n = 20) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 33) für die Testungen der Parameter semantische Flüssigkeit, Wortliste Abrufen, Wortliste Intrusionen, Wortliste Savings, Wortliste Wiedererkennen, Phonematische Flüssigkeit sowie für Trail-Making-Test-A und B trotz geringerer Gruppengröße deutlichere Unterschiede ergab als bei Einschluss der gesamten CMB-positiven ProbandInnengruppe. Anders als bei der Betrachtung von CMB+ schneidet CMB++ signifikant schlechter ab im Subtest „Wortliste abrufen“, der p-Wert für „Wortliste lernen“ unterscheidet das Signifikanzniveau jedoch nicht mehr.

Zudem ist hinzuzufügen, dass die Gruppe der ProbandInnen, welche CMB in verschiedenen Hirnregionen zeigten, mit durchschnittlich 4,7 CMB pro Person mehr CMB aufwiesen als der Durchschnitt (3 CMB pro Person) der gesamten Testgruppe.

Tabelle 15: Vergleich der Gruppen „CMB++“ und „CMB+“ mit „CMB-“, nach Alpha-Adjustierung signifikante Werte sind grün hinterlegt

Test	Adjustierter Alpha-Wert	p-Wert CMB+ ⇔ CMB-	p-Wert CMB++ ⇔ CMB-
Semantische Flüssigkeit	0,017	0,30	0,13
Boston-Naming-Test	0,017	0,04	0,07
Mini-Mental Status	0,05	<0,05	<0,05
Wortliste Lernen	0,012	<0,01	0,02
Wortliste Abrufen	0,012	0,03	<0,01
Wortliste Savings	0,012	0,19	0,10
Wortliste Wiedererkennen	0,012	<0,01	<0,01
Konstruktive Praxis Abzeichnen	0,017	0,22	0,25
Konstruktive Praxis Abrufen	0,017	<0,01	<0,01
Konstruktive Praxis Savings	0,017	<0,01	0,01
Phonemat. Flüssigkeit	0,017	<0,01	<0,01
TMT A	0,017	0,30	0,06
TMT B	0,017	0,05	0,03
TMT B/A	0,017	0,17	0,26

3.4 Korrelation der Ergebniswerte mit der Anzahl von CMB

Die in dieser Studie erhobenen Daten unterstützen die Annahme, dass eine höhere Anzahl an CMB mit einem schlechteren Outcome in neuropsychologischen Testungen korreliert [18]. Bis auf die Ergebnisse des Parameters Trail-Making-Test B/A ist in jedem Test eine negative Korrelation zu erkennen (siehe Tab. 12). Für die Ergebnisse der Subtests MMST, Semantische Flüssigkeit, Wortliste Savings sowie Trail-Making-Test A und B zeigten sich signifikante Korrelationen (grüne Markierung) bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = ,05$. Zwar nimmt die kognitive Performance im Allgemeinen mit dem Alter der ProbandInnen ab, während die durchschnittliche Anzahl der CMB steigt. Aufgrund der Verwendung von altersadjustierten z-Werten stellt das Alter jedoch keine Störgröße für die Berechnung der hier ermittelten Korrelationen dar.

*Tabelle 16: Korrelation der Testergebnisse mit der Anzahl der CMB
Nach Alpha-Adjustierung signifikante Werte sind grün hinterlegt*

Test	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (1-seitig)
Semantische Flüssigkeit	-0,366	<0,05
Boston-Naming-Test	-0,134	0,23
Mini-Mental-Status	-0,345	<0,05
Wortliste Lernen	-0,096	0,30
Wortliste Abrufen	-0,239	0,09
Wortliste Savings	-0,366	<0,05
Konstr. Praxis Abrufen	-0,240	0,09
Trail-Making-Test A	-0,354	<0,05
Phonemat. Flüssigkeit	-0,156	0,19

Test	Korrelation Spearman's Rho	Signifikanz (1-seitig)
Wortliste Wiedererk.	-0,251	0,08
Wortliste Intrusionen	-0,198	0,13
Konstr. Praxis Savings	-0,231	0,10
Trail-Making-Test B	-0,378	<0,05
Trail-Making-Test B/A	0,205	0,12

3.5 Betrachtung weiterer personenbezogener Daten

Bei der Betrachtung des kardiovaskulären Risikoprofils (siehe Tabelle 12) fällt eine bereits oft beschriebene Assoziation von CMB zur arteriellen Hypertonie auf. Die Korrelation ist allerdings sehr schwach (Korrelationskoeffizient Pearson's $r = 0,23$) und der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,06$). Weiter ist zu beobachten, dass CMB+ PatientInnen häufiger eine Hypercholesterinämie aufweisen als CMB- PatientInnen. ($p = 0,05$).

*Tabelle 17: Gegenüberstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren
Die Prozentwerte stellen den Anteil der Merkmalsträger an der gesamten Gruppe dar.*

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	CMB		Gesamt
	CMB-	CMB+	
Gesamt	33	33	66
Arterieller Hypertonus	24	30	54
	73%	91%	82%
Vorhofflimmern	14	9	23
	42%	27%	35%
Diabetes Mellitus Typ II	7	10	17
	21%	30%	26%
Hypercholesterinämie	5	12	17
	15%	36%	26%
Nikotinabusus	4	4	8
	12%	12%	12%
Z. n. nach Stroke / TIA	11	14	25
	33%	42%	38%
Positive Familien-Anamnese für Stroke/TIA	8	11	19
	24%	33%	29%
Koronare Herzkrankheit	4	8	12
	12%	24%	18%
Z. n. Myokardinfarkt	1	3	4
	3%	9%	6%

In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CMB und der Einnahme von Statinen beschrieben [96]. Auch in dieser Studie ist die Statinmedikation in der CMB-positiven ProbandInnengruppe häufiger (Pearson's $r = 0,18$), dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,14$). Unter Antikoagulation [41], Thrombozytenfunktionshemmern [52] sowie möglicherweise auch unter Medikation mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern [97-99] steigt die Prävalenz von CMB. Das PatientInnenkollektiv dieser Studie zeigt jedoch diesbezüglich keine Auffälligkeiten.

Tabelle 18: Medikation der ProbandInnen aus Test- und Kontrollgruppe

(ACEi: ACE-Inhibitoren; AT2i: Angiotensin-2-Inhibitoren; DOAK: Direkte orale Antikoagulanzen; SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; VKA: Vitamin-K-Antagonisten)

Medikation	CMB		Gesamt
	Negativ	Positiv	
Gesamt	33	33	66
ASS/Plavix	10 30%	15 45%	25 38%
DOAK	5 15%	4 12%	9 14%
VKA	4 12%	6 18%	10 15%
Statine	14 42%	20 61%	34 51%
AT2i	8 24%	11 33%	19 29%
ACEi	12 36%	14 42%	26 39%
SSRI	1 3%	0 0%	1 2%
SSNRI	0 0%	1 3%	1 2%

Erfreulicherweise verstarb keiner der getesteten ProbandInnen bis zur letzten Kontaktaufnahme am 11.12.2017. Trotz des erhöhten Risikos für einen Rezidivschlaganfall bei PatientInnen mit CMB [27] erlitten aus der Gruppe der CMB-positiven ProbandInnen nur zwei Teilnehmer einen erneuten Schlaganfall, während in der CMB- Gruppe zwei rekurrente Schlaganfälle sowie eine erneute TIA berichtet auftraten.

4. Diskussion

Neben der Interpretation der Ergebnisse aus den einzelnen Testungen wird in den Abschnitten 4.2-4.5 zusätzlich versucht, einen Zusammenhang zwischen der genauen Lokalisation der CMB und spezifischen kognitiven Einschränkungen zu finden. Zu diesem Zweck werden zerebrale Strukturen, welche für die einzelnen kognitiven Teilleistungen als besonders bedeutend gelten, aufgeführt. Es folgt eine gesonderte Betrachtung derjenigen ProbandInnen, welche CMB in diesen zerebralen Regionen aufweisen. Eine stärkere Beeinträchtigung in den entsprechenden kognitiven Domänen würde für eine direkte Schädigung des umliegenden Hirnparenchyms durch CMB gesehen sprechen (vgl. Kap.1.5.5).

4.1 Auswirkung der CMB auf die globale Kognition

Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass PatientInnen mit CMB ein globales kognitives Defizit im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne CMB aufweisen. In einer aktuellen Metaanalyse [18] wurden 21 Fall-Kontroll-Studien ausgewertet, welche ebenfalls den Mini-Mental-Status-Test (MMST) zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei CMB-positiven PatientInnen verwendeten. Die Analyse ergab eine signifikant niedrigere Punktzahl der CMB-positiven im Vergleich zu den CMB-negativen ProbandInnen ($p < 0,05$). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit CMB bereits sechs Monate nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA im MMST signifikant schlechter abschneiden als solche ohne CMB ($p = 0,02$).

Asiatische Studien [60, 95] beschrieben einen größeren Effekt der infratentoriellen und in tiefen Hirnstrukturen gelegenen CMB auf die globale Kognition verglichen mit lobären CMB. Aufgrund der geringen Anzahl der ProbandInnen mit ausschließlich tiefen/infratentoriellen CMB ($n = 4$) lässt sich dieser Sachverhalt in der vorliegenden Studie nicht näher untersuchen.

4.2 Auswirkung der CMB auf das episodische Gedächtnis

4.2.1 Allgemein

Das episodische Gedächtnis ist als Teil des deklarativen Langzeitgedächtnisses für die bewusste Speicherung von Erinnerungen im räumlichen und zeitlichen Kontext zuständig. In der vorliegenden Arbeit konnte anhand der Tests Wortliste Lernen ($p < 0,01$) und Wortliste Wiedererkennen ($p < 0,01$) gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede bezüglich der Funktionsfähigkeit des episodischen Gedächtnisses zwischen CMB+ und CMB- bestehen.

Eine eingeschränkte Gedächtnisleistung bei PatientInnen mit CMB wurde bereits zuvor beschrieben [18], speziell war dort jedoch der verzögerte Abruf von Information beeinträchtigt. Dies entspräche dem Wortliste-Abrufen-Test aus der CERAD-Batterie, der jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in dieser Arbeit ergab.

4.2.2 Diskussion der Testergebnisse

Der deutlichste Unterschied stellte sich im Wiedererkennen der Wortliste dar. Wie bereits in 2.2.4 beschrieben, ist eine verminderte Wiedererkennungslleistung eher ein Indikator für eine beeinträchtigte Speicherfunktion als für einen eingeschränkten Abruf der Information. Dies könnte für ein durch CMB beeinträchtigt Speicherdefizit von neuen Informationen sprechen. Eine Beeinträchtigung der episodischen Gedächtnisleistung gehört zu den häufigsten altersbedingten Veränderungen der Kognition und wird von PatientInnen typischerweise als erstes Symptom des kognitiven Abbaus wahrgenommen [100]. Die Wiedererkennungslleistung ist jedoch gegenüber dem Alter recht robust. Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses sind überwiegend auf ein bei älteren Personen regelhaft auftretendes Abrufdefizit neu erlernter Informationen zurückzuführen [101]. Das Unvermögen der CMB-positiven PatientInnen, die zuvor erlernte Information trotz erleichterter Abrufbedingungen (siehe Kapitel 2.2.7) wiederzugeben, könnte hier auf eine pathologisch verminderte Encodierungsfähigkeit hinweisen, welche abzugrenzen ist vom altersbedingt verschlechterten Abruf der Information. Auf molekularer Ebene

erfolgt die Encodierung neuer Information über die Bildung von (Makro)proteinen. Möglich wäre beispielsweise eine durch Eisen oder andere Blutabbauprodukte bedingte Toxizität als Ursache für fehlerhafte encodierende Prozesse denkbar. Für diese Theorie spräche auch das signifikant schlechtere Abschneiden der CMB-positiven ProbandInnen beim Wortliste Lernen-Test, welcher im Gegensatz zu den nicht signifikanten Tests Wortliste Abrufen und Wortliste Savings ebenfalls eher den Lernprozess als den Abruf der Information erfasst [91].

4.2.3 Versuch einer neuroanatomischen Erklärung

Höhere kognitive Leistungen wie die Funktionsfähigkeit des episodischen Gedächtnisses basieren nicht nur auf einzelnen Hirnregionen, sondern vielmehr auf dem Zusammenspiel eines Netzwerkes verschiedener Strukturen.

Trotzdem gibt es Schlüsselregionen, welche jeweils mit einer kognitiven Domäne in Zusammenhang gebracht werden: Für die Enkodierung und Konsolidierung der Information im episodischen Gedächtnis wird die sensorisch aufgenommene Information beispielsweise über vorwiegend laterale parietale Assoziationsareale an das limbische System geleitet, welches zusammen mit dem präfrontalen Kortex den Hauptteil des Speicherprozesses ermöglicht. Von dort aus führt der Informationsfluss über verschiedene neuronale Verbindungen zu den endgültigen neokortikalen Speicherorten. Am Abruf der Information sind größtenteils der rechte frontotemporale Kortex und das limbische System beteiligt [102].

Bei den ProbandInnen dieser Studie waren die für das episodische Gedächtnis relevantesten Strukturen nur selten betroffen: Soweit bei dem vorliegenden Bildmaterial beurteilbar, fanden sich bei drei ProbandInnen CMB im präfrontalen Kortex; von allen 99 detektierten CMB in dieser Studie befand sich nur eine im limbischen System. Der durchschnittliche bereinigte z-Wert dieser Teilnehmer war jedoch verglichen mit der gesamten CMB-positiven ProbandInnengruppe nur marginal schlechter und lässt – insbesondere auch wegen der kleinen Gruppengröße ($n = 33$) – keine Rückschlüsse auf eine

eventuelle direkte Schädigung der entsprechenden zerebralen Strukturen durch CMB zu.

Neben der Integrität der oben beschriebenen Strukturen sind andererseits die Faserverbindungen zwischen den einzelnen zerebralen Strukturen des Konsolidierungsprozesses entscheidend, welche durch CMB unterbrochen werden könnten. Diese Hypothese kann in der vorliegenden Arbeit aufgrund der anatomischen Komplexität dieser neurologischen Verbindungen nicht genauer untersucht werden, es gibt jedoch Studien, die die Ursache für CMB-bedingten kognitiven Abbau in der Unterbrechung wichtiger Leitungsbahnen sehen [17].

4.3 Auswirkung der CMB auf das semantische Gedächtnis

4.3.1 Allgemein

Das semantische Gedächtnis stellt den zweiten Teil des deklarativen Gedächtnisses dar und beinhaltet ein über die Lebensspanne aufgebautes Netz an Fakten und Wortbedeutungen, nicht jedoch autobiographische (und damit zum episodischen Gedächtnis gehörende) Ereignisse. Die Früherkennung dementieller Prozesse und ihre Abgrenzung vom physiologischen altersbedingten kognitiven Abbau stellt ein oft ohne zufriedenstellende Ergebnisse untersuchtes Problem dar. Eine italienische Studie bezeichnet die Wortflüssigkeit als einzige kognitive Domäne, bei welcher bereits in frühen Stadien einer Demenzerkrankung messbare Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen deutlich werden [103]; dabei ist die phonematische Flüssigkeit früher beeinträchtigt als die Wortsuche nach semantischem Kriterium [104].

4.3.2 Diskussion der Testergebnisse

Das semantische Gedächtnis der Teilnehmer dieser Studie wurde mit den CERAD-Untertests Boston Naming Test, semantische Flüssigkeit und phonematische Flüssigkeit beurteilt.

Diese Aufgaben erfordern ein ungestörtes semantisches Netzwerk, in dem darin gespeicherte Wortbedeutungen nach verschiedenen Kriterien gesucht,

gefiltert und abgerufen werden müssen. Bei der Prüfung der phonematischen Flüssigkeit geschieht dies durch die Vorgabe des Anfangsbuchstabens „S“ und beim Boston Naming Test durch das Zeigen von Bildern mit den zu benennenden Begriffen; bei der Testung der semantischen Flüssigkeit wird speziell nach Wörtern, die zur Kategorie „Tiere“ gehören, gesucht.

Die Performance der ProbandInnen besonders im phonematischen Wortgenerierungstest hängt neben der semantischen Ansammlung von assoziierten, vernetzten, abrufbaren Begriffen zusätzlich von der Abrufgeschwindigkeit und der kognitiven Flexibilität ab, welche als Wortflüssigkeit zusammengefasst werden [104]. Flexibilität wird in diesem Kontext als Fähigkeit beschrieben, das semantische Netzwerk nach verschiedenen logischen Kategorien zu durchsuchen (siehe Figur 1) [104]. Dies ist beim Test der phonematischen Flüssigkeit direkt zu beobachten: Die ProbandInnen wechseln hier auf der Suche nach S-Wörtern durch verschiedene Bereiche wie Einrichtung, Orte und Tiere oder auch Wortarten. Dagegen spielt dieser Parameter beim Aufzählen der Tiere aufgrund der einzelnen, bereits vorgegebenen Kategorien eine untergeordnete Rolle.

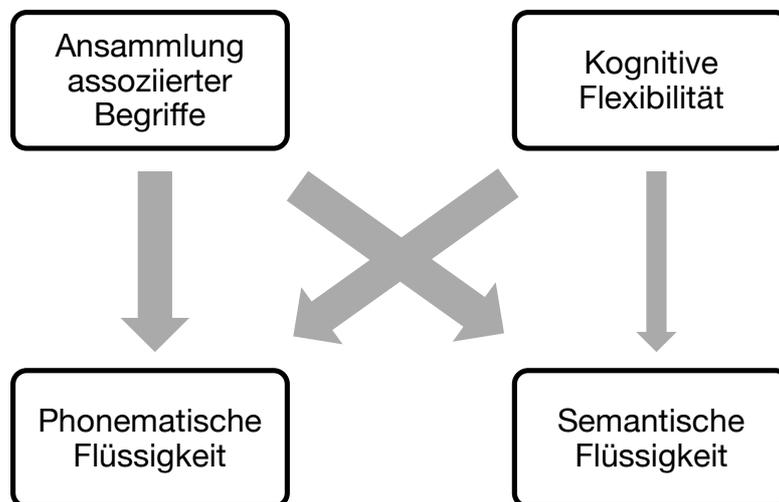


Abbildung 1: Einfluss kognitiver Teilbereiche auf die Wortflüssigkeitstests

Während die Geschwindigkeit im Alterungsprozess recht konstant erscheint [105] wird eine altersbedingte Beeinträchtigung der Flexibilität beschrieben, erkennbar an der stärker abnehmenden Performance in der phonematischen Flüssigkeit [106]. Diese ist auch bei CMB-positiven ProbandInnen dieser Studie signifikant beeinträchtigt ($p < 0,01$), während der Boston-Naming-Test und der Test bzgl. semantischer Flüssigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zeigen konnten. Dieser Umstand könnte auf eine Einschränkung der kognitiven Flexibilität als Ursache für die hier beschriebenen Testergebnisse hinweisen.

4.3.3 Versuch einer neuroanatomischen Erklärung

Neuroanatomische Studien zeigen, dass die semantische Wortproduktion und die phonematische Flüssigkeit in unterschiedlichen Hirnarealen generiert wird [107]. Erstere findet demnach vorrangig in temporalen Strukturen statt, während frontale Regionen vorwiegend zur Lautproduktion (Phonetik) beitragen. Diese Aspekte wurden in einer Studie beschrieben, welche Unterschiede in der Abrufstrategie zwischen den beiden kognitiven Leistungen evaluierte [108]. Die Teilnehmer mit frontalen und parietalen CMB wurden hinsichtlich ihrer Performance in der semantischen und der phonematischen Wortflüssigkeit untersucht. Tatsächlich zeigte sich hier der durchschnittliche z-Wert für die semantische Wortflüssigkeit bei ProbandInnen mit temporalen CMB ($n = 7$) mit $z = -1,41$ deutlich erniedrigt im Vergleich zur gesamten Testgruppe ($\emptyset z = -0,89$) und zu den ProbandInnen mit frontalen CMB ($n = 7$; $\emptyset z = -0,03$). Allerdings schnitt die Gruppe der ProbandInnen mit temporalen Mikroblutungen auch in den anderen Wortflüssigkeitstests schlechter ab, sodass diese Spezifikation relativiert werden muss.

Die Störung der phonematischen Wortproduktion ist - wie oben beschrieben - auch CMB-unabhängig im Alter zu beobachten. Die beiden Gruppen wurden allerdings in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des Alters adjustiert. CMB könnten also zu einem verfrühten Auftreten von kognitiven Einschränkungen beitragen, die ansonsten erst im späteren Leben, d. h. im Rahmen normaler zerebraler Alterungsprozesse auftreten.

4.4 Auswirkung der CMB auf die visuell-konstruktiven Fähigkeiten

4.4.1 Allgemein

Die visuell-konstruktiven Fähigkeiten beinhalten neben der visuellen Wahrnehmung auch die Verarbeitung visueller Informationen i. S. von Formerkennung und Tiefenwahrnehmung in angrenzenden okzipitalen Arealen.

Im primären visuellen Kortex werden die visuellen Informationen zunächst nur abgebildet. Die Assoziation der visuellen Information mit bekannten Engrammen geschieht in höheren visuellen Kortexarealen wie beispielsweise dem Bereich V2 [109-111]. Mit zunehmender Komplexität der dargebotenen visuellen Inhalte wird jedoch mehr Information zum lateralen okzipitalen Komplex weitergeleitet, welcher mit höherer visueller Formwahrnehmungsleistung in Verbindung gebracht wird. Die Wahrnehmung räumlicher Tiefe wird größtenteils durch den Bereich V3a generiert [109].

Zur Testung der visuellen Wahrnehmung werden den ProbandInnen in Test 5 (konstruktive Praxis, siehe 2.2.5) sowohl einfache, zweidimensionale als auch komplexere Figuren mit dreidimensionaler Struktur dargeboten. Die Zuordnung der erkannten Strukturen zu semantischem Wissen erfolgt u.a. im Gyrus fusiformis, welcher als Schnittstelle in der Verarbeitung perzeptueller und semantischer Information gilt [109].

Der Boston-Naming-Test (BNT) könnte auch als Untersuchung des Erkennens und der Benennung für die Funktionsfähigkeit dieses Bereiches aussagekräftig sein. In der vorliegenden Studie wird der BNT jedoch als Prüfung des semantischen Gedächtnisses herangezogen; es kann davon ausgegangen werden, dass Fehler im BNT eher auf der Unfähigkeit basieren, sich an das passende Wort zu erinnern als auf Defizite in der visuellen Erkennung der Objekte.

4.4.2 Diskussion der Testergebnisse

Bei der Testung der rein konstruktiven Fähigkeiten durch das alleinige Abzeichnen der Figuren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen CMB-positiven und CMB-negativen ProbandInnen ($p = 0,22$). Im schlechteren Abschneiden der CMB-positiven ProbandInnen in den Aufgaben „Konstruktive Praxis Abrufen“ ($p < 0,01$) und „Konstruktive Praxis Savings“ ($p < 0,01$) zeigt sich daher möglicherweise eher eine Beeinträchtigung der Engrammierungsleistung von visueller Information, in der sich der Bereich der visuokonstruktiven Fähigkeiten mit dem episodischen Gedächtnis überschneidet. Die deutlichen Defizite der CMB-positiven PatientInnen in diesem Bereich könnten somit auch durch die zuvor beschriebene Abnahme der Gedächtnisleistung zu erklären sein.

4.4.3 Versuch einer neuroanatomischen Erklärung

Es wurden bei 11 Teilnehmern okzipitale CMB in der Sehrinde gefunden. Diese schnitten bei der Testung der visuokonstruktiven Fähigkeiten „Konstruktive Praxis Abrufen“ und „Konstruktive Praxis Savings“ gegenüber der gesamten CMB-positiven ProbandInnengruppe tendenziell, jedoch nicht signifikant schlechter ab (vgl. Tabelle 20). Da sich die CMB-assoziierten Beeinträchtigungen vor allem in der Engrammierungsleistung von visuellen Informationen finden, scheint die Relevanz der CMB im hauptsächlich perzeptuellen visuellen Kortex zunächst unwesentlich. Andererseits beginnt die Konsolidierung visueller Information bereits in V2 [110] über ventrale okzipital-hippocampale Verbindungen [111]. Somit könnten okzipitale CMB doch die Ursache für die genannten Einschränkungen darstellen.

Tabelle 19: Darstellung der visuell-konstruktiven Fähigkeiten von ProbandInnen mit okzipitalen CMB

Test Konstruktive Praxis	Ø z-Wert in Kontrollpersonen	Ø z-Wert bei ProbandInnen mit CMB	Ø z-Wert bei ProbandInnen mit okzipitalen CMB
Abzeichnen	-0,57	-0,81	-0,75
Abrufen	0,02	-0,77	-1,04
Savings	0,29	-0,54	-0,81

4.5 Auswirkungen der CMB auf die Exekutivfunktionen

4.5.1 Allgemein

Die exekutiven Funktionen stellen wohl den weitesten und komplexesten Bereich der hier untersuchten kognitiven Domänen dar: Sie sind in erster Linie Prozesse, welche das Zusammenwirken mehrerer Subprozesse koordinieren und kontrollieren, um so das Erreichen eines übergeordneten Ziels zu ermöglichen. Exekutivfunktionen integrieren also verschiedene kognitive Teilleistungen, und ermöglichen dadurch die Bewältigung komplexer, auch neuartiger Aufgabenstellungen. Oft wird diese kognitive Domäne weiter unterteilt in exekutive Subfunktionen wie kognitive Flexibilität, Entscheidungsfindung oder kognitive Kontrolle. Die Vielschichtigkeit der exekutiven Funktionen erschwert ihre isolierte Erfassung, da neben der Fähigkeit zur Koordination der Subprozesse auch diese selbst erfasst werden [112].

In dieser Studie wird die Exekutivleistung der ProbandInnen anhand des Trail-Making-Tests untersucht (siehe Kapitel 2.3.9). Während Teil A eher visuelle und motorische Fertigkeiten überprüft, müssen die ProbandInnen für die Bewältigung des B-Teils gleichzeitig zählen und das Alphabet buchstabieren. Dabei muss der Impuls - wie im Teil A erlernt - nach einer Zahl die nächste folgen zu lassen, unterdrückt und stattdessen nach dem passenden Buchstaben gesucht werden. Es ist hier also eine Inhibition etablierter Muster und eine Aufteilung der Aufmerksamkeit auf Zählen, Buchstabieren und zusätzlich auch das Suchen und Verbinden der richtigen Zahlen und

Buchstaben gefordert. Somit gibt der B-Teil des TMT innerhalb der Domäne der Exekutivfunktionen Aufschluss über die kognitive Flexibilität und Kontrolle [84].

4.5.2 Diskussion der Testergebnisse

Obwohl in anderen Studien eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen bei CMB-positiven PatientInnen beschrieben wird [94], ist bei der Auswertung der vorliegenden Daten kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Weder die Testergebnisse von Teil A ($p = 0,30$) noch von Teil B ($p = 0,05$) sind nach der Bonferroni-Adjustierung signifikant unterschiedlich zwischen den getesteten Gruppen; auch der Quotient zwischen den beiden Ergebniswerten $TMT \frac{B}{A}$ unterscheidet sich kaum zwischen den beiden getesteten Gruppen ($p = 0,17$). Es ist jedoch eine Tendenz bei CMB-positiven ProbandInnen zu erkennen, in Teil B größere Defizite gegenüber den Kontrollpersonen aufzuweisen als in Teil A. Dies könnte - zu den Beobachtungen der Wortflüssigkeitstests (siehe 4.3.2) passend - möglicherweise auf einen spezifischen Einfluss von CMB auf die kognitive Flexibilität und die Kontrolle hinweisen.

4.5.3 Neuroanatomische Betrachtung

Studien mit ProbandInnen, bei welchen der Trail-Making-Test während einer funktionellen MR-Bildgebung zur Anwendung kam, konnten im B-Teil des Tests neben einer Aktivierung der für die motorische Komponente zuständigen Areale eine im Teil A nicht zu sehende zusätzliche Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, der supplementär-motorischen Regionen und des Gyrus cingulus beobachten [113, 114]. Diese Bereiche werden mit Aktivitäten, welche kognitive Flexibilität erfordern, assoziiert [84]. Andere Testungen der kognitiven Flexibilität (z.B. mittels Wisconsin Card Sorting Test) schrieben zusätzlich dem inferioren Parietalkortex eine Bedeutung zu [115].

Anders als beispielsweise die visuospatialen Fertigkeiten, welche zum großen Teil vom visuellen Kortex abhängen, lässt sich ein solch abstrakter kognitiver Bereich wie die Exekutivfunktion nur schwer auf spezifische Hirnregionen beschränken. Eine gesonderte Untersuchung von ProbandInnen, deren CMB in

den für diese kognitive Domäne zuständigen zerebralen Strukturen liegen wird deshalb unterlassen.

4.6 Schwächen der Arbeit

Die Aussagekraft dieser Studie wird in erster Linie durch die verhältnismäßig niedrige ProbandInnenzahl ($n = 66$) eingeschränkt. Zudem ist die Aufteilung der Tests auf einzelne kognitive Teilbereiche bis zu einem gewissen Grade ungenau. In jedem Untertest tragen unterschiedliche kognitive Fähigkeiten zum Erzielen eines Testergebnisses bei. So baut das Aufzählen von Tieren bei der Testung der semantischen Flüssigkeit zwar beispielsweise vorrangig auf funktionierenden semantischen Strukturen auf, ist jedoch unter anderem auch abhängig von einer ungestörten Sprachproduktion. Die Aufgabe „Konstruktive Praxis Abrufen“ testet in erster Linie die visuell-räumliche Denkfähigkeit des Probanden, erfordert aber zudem eine ausreichende Gedächtnisleistung zum Abruf der Figuren. Im vorangehenden Diskussionsteil (4.1-4.5) wurde versucht, solche Überschneidungen in die Betrachtung des gesamten kognitiven Profils miteinzubeziehen.

Zur Interpretation der Testergebnisse ist hinzuzufügen, dass das Ergebnis einer neuropsychologischen Testung potenziell von zahlreichen Störfaktoren beeinflusst werden kann. Die kognitive Leistung während der Testung kann beispielsweise abhängig von Tagesform, Raumtemperatur, Stimmung oder der Motivation der ProbandInnen maßgeblich variieren. Viele dieser Störfaktoren sind schwer zu begrenzen, während der Testungen für diese Arbeit wurde jedoch zur Minimierung der Ergebnisverzerrung darauf geachtet, gute Rahmenbedingungen ohne ablenkende Reize und eine entspannte Stimmung zu schaffen. Außerdem wurden die gut gemeinten Hilfestellungen der Angehörigen soweit wie möglich unterbunden.

Zudem ist zu erwähnen, dass rund die Hälfte aller SchlaganfallpatientInnen kognitive Einschränkungen entwickeln [8]. Selbst wenn solche Defizite auch bei PatientInnen ohne Schlaganfall nachgewiesen wurden [12, 59, 60], ist eine Potenzierung schlaganfallbedingter kognitiver Minderperformance durch CMB

in dieser Arbeit nicht auszuschließen. Außerdem war es nicht möglich, prospektiv, d. h. vor dem Schlaganfall ein neurokognitives Profil zu erstellen; auch bleibt unklar, ob die CMB schon vor dem Schlaganfall vorhanden waren. Darüber hinaus wurde nicht mittels weiterer MRT-Untersuchung überprüft, ob in der Zeit zwischen dem Auftreten des Schlaganfalls und der Testung ggf. noch weitere CMB aufgetreten sind.

5. Zusammenfassung

In der Auswertung der neuropsychologischen Testungen wird deutlich, dass CMB bereits sechs Monate nach ischämischem Schlaganfall/TIA mit einem kognitiven Abbau assoziiert sind. Die Hypothese der Arbeit kann somit angenommen werden. Multilokuläre CMB zeigen eine stärkere Auswirkung auf die Kognition als solche CMB, die in einer einzigen Hirnregion gefunden wurden. Zudem wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der kognitiven Einschränkung und der Anzahl der CMB errechnet.

Die separate Betrachtung derjenigen Testungen, welche das episodische Gedächtnis erfassen, zeigte eine Beeinträchtigung der Testpersonen beim Wiedererkennen von zuvor gelernten Wörtern. Im Gegensatz zum regelhaft altersbedingt auftretenden Abrufdefizit könnte dies durch eine CMB-bedingte reduzierte Speicherfähigkeit der ProbandInnen zu erklären sein. Bei der Untersuchung des semantischen Gedächtnisses der ProbandInnen fiel eine signifikant eingeschränkte phonematische Wortflüssigkeit auf, die semantische Flüssigkeit und das Benennen jedoch waren weniger betroffen. Da für ersteres Testverfahren zusätzlich die kognitive Flexibilität der ProbandInnen entscheidend ist, wurde diese und weniger das semantische Gedächtnis als Ursache für die Defizite in der Testung diskutiert. Die Domäne „Visuokonstruktive Fähigkeiten“ wurde ebenfalls in drei Untertests beurteilt. Hierbei zeigten sich keine Defizite der Testgruppe beim Abzeichnen der dargebotenen Figuren, die Reproduktion hingegen war signifikant gestört. Dies könnte einerseits auf die zuvor ermittelte Einschränkung des episodischen Gedächtnisses, andererseits jedoch auch auf eine Beeinträchtigung der Konsolidierung visueller Information durch CMB in den okzipitalen Kortexarealen zurückzuführen sein. Letzteres könnte ein Hinweis auf die direkte Schädigung des visuellen Kortex bzw. der Faserverbindungen visueller Zentren durch darin gelegene CMB sein. Andererseits können CMB auch als eine Manifestation der sog. SVD gesehen werden und somit nur Marker für den SVD-bedingten kognitiven Abbau darstellen. Weitere neuroradiologische Studien werden zur Klärung dieses Sachverhaltes notwendig sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Offenbacher, H., et al., *MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas*. AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(3): p. 573-8.
2. Fazekas, F., et al., *Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(4): p. 637-42.
3. Kim, B.J. and S.H. Lee, *Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications*. J Stroke, 2013. **15**(3): p. 153-63.
4. Wardlaw, J.M., et al., *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration*. Lancet Neurol, 2013. **12**(8): p. 822-38.
5. Martinez-Ramirez, S., S.M. Greenberg, and A. Viswanathan, *Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment*. Alzheimers Res Ther, 2014. **6**(3): p. 33.
6. Fisher, M., *Cerebral microbleeds: where are we now?* Neurology, 2014. **83**(15): p. 1304-5.
7. Moulin, S. and C. Cordonnier, *Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019. **19**(8): p. 51.
8. Barbay, M., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2018. **46**(5-6): p. 322-334.
9. de Groot, J.C., et al., *Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study*. Ann Neurol, 2000. **47**(2): p. 145-51.
10. Leys, D., et al., *Poststroke dementia*. Lancet Neurol, 2005. **4**(11): p. 752-9.
11. Ding, J., et al., *Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community*. Neurology, 2017. **88**(22): p. 2089-2097.
12. Akoudad, S., et al., *Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia*. JAMA Neurol, 2016. **73**(8): p. 934-43.
13. Werring, D.J., et al., *Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI*. Brain, 2004. **127**(Pt 10): p. 2265-75.
14. Gregoire, S.M., et al., *Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack*. Stroke, 2013. **44**(5): p. 1267-72.
15. Poels, M.M., et al., *Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study*. Neurology, 2012. **78**(5): p. 326-33.
16. van Es, A.C., et al., *Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study*. Neurology, 2011. **77**(15): p. 1446-52.
17. Werring, D.J., S.M. Gregoire, and L. Cipolotti, *Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment*. J Neurol Sci, 2010. **299**(1-2): p. 131-5.
18. Li, X., et al., *The significant effects of cerebral microbleeds on cognitive dysfunction: An updated meta-analysis*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0185145.
19. Caroline M Van Heugten¹, L Walton¹ and U Hentschel¹, *Can we forget the Mini-Mental State Examination? A systematic review of the validity of cognitive screening instruments within one month after stroke*. CLINICAL REHABILITATION, 2014.

20. Morris, J.C., et al., *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease.* Neurology, 1989. **39**(9): p. 1159-65.
21. Jeerakathil, T., et al., *Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study.* Stroke, 2004. **35**(8): p. 1831-5.
22. Poels, M.M., et al., *Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study.* Stroke, 2010. **41**(10 Suppl): p. S103-6.
23. Vernooij, M., et al., *Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds The Rotterdam Scan Study.* Neurology, 2008. **70**(14): p. 1208-1214.
24. Poels, M.M., et al., *Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study.* Stroke, 2011. **42**(3): p. 656-61.
25. Wilson, D., H.R. Jager, and D.J. Werring, *Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Microbleeds.* Curr Atheroscler Rep, 2015. **17**(8): p. 47.
26. Charidimou, A., et al., *Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts.* Stroke, 2013. **44**(4): p. 995-1001.
27. Wilson, D., et al., *Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis.* Neurology, 2016. **87**(14): p. 1501-1510.
28. Soo, Y.O., et al., *Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds.* J Neurol, 2008. **255**(11): p. 1679-86.
29. Cordonnier, C., R. Al-Shahi Salman, and J. Wardlaw, *Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting.* Brain, 2007. **130**(Pt 8): p. 1988-2003.
30. Werring, D.J., et al., *Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA.* Neurology, 2005. **65**(12): p. 1914-8.
31. Fluri, F., et al., *Significance of microbleeds in patients with transient ischaemic attack.* Eur J Neurol, 2012. **19**(3): p. 522-4.
32. Lee, S.H., et al., *Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage.* Neurology, 2004. **62**(1): p. 72-6.
33. Naka, H., et al., *Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis.* AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(5): p. 714-9.
34. Wong, K.S., et al., *Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages.* Neurology, 2003. **60**(3): p. 511-3.
35. Sepehry, A.A., et al., *Prevalence of Brain Microbleeds in Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Influence of Neuroimaging Techniques.* AJNR Am J Neuroradiol, 2016. **37**(2): p. 215-22.
36. Benedictus, M.R., et al., *Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease.* Neurobiol Aging, 2013. **34**(11): p. 2488-94.
37. Pettersen, J.A., et al., *Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study.* Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 790-5.
38. Yates, P.A., et al., *Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations.* Front Neurol, 2014. **4**: p. 205.
39. van den Boom, R., et al., *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages--3rd-6th decades.* Radiology, 2003. **229**(3): p. 683-90.

40. Sveinbjornsdottir, S., et al., *Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(9): p. 1002-6.
41. Charidimou, A., C. Shakeshaft, and D.J. Werring, *Cerebral microbleeds on magnetic resonance imaging and anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage risk*. Front Neurol, 2012. **3**: p. 133.
42. Fisher, M., et al., *Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis*. Stroke, 2010. **41**(12): p. 2782-5.
43. Ungvari, Z., et al., *Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017. **312**(6): p. H1128-H1143.
44. Charidimou, A., Q. Gang, and D.J. Werring, *Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(2): p. 124-37.
45. Janaway, B.M., et al., *Brain haemosiderin in older people: pathological evidence for an ischaemic origin of magnetic resonance imaging (MRI) microbleeds*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2014. **40**(3): p. 258-69.
46. Grutzendler, J., et al., *Angiophagy prevents early embolus washout but recanalizes microvessels through embolus extravasation*. Sci Transl Med, 2014. **6**(226): p. 226ra31.
47. Tanskanen, M., et al., *Intracerebral hemorrhage in the oldest old: a population-based study (vantaa 85+)*. Front Neurol, 2012. **3**: p. 103.
48. Lee, S.H., et al., *Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2845-9.
49. Woerdeman, J., et al., *Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy*. Diabetes Care, 2014. **37**(4): p. 1165-8.
50. Caunca, M.R., et al., *Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(9).
51. Lau, W.L., et al., *Chronic Kidney Disease Increases Cerebral Microbleeds in Mouse and Man*. Transl Stroke Res, 2020. **11**(1): p. 122-134.
52. Vernooij, M.W., et al., *Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study*. Arch Neurol, 2009. **66**(6): p. 714-20.
53. Wilson, D., et al., *Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies*. Lancet Neurol, 2019. **18**(7): p. 653-665.
54. Fisher, M., et al., *Therapeutic modulation of cerebral microhemorrhage in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy*. Stroke, 2011. **42**(11): p. 3300-3.
55. Apostolakis, S., et al., *Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(9): p. 861-7.
56. Song, T.J., et al., *The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS(2) scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation*. Eur J Neurol, 2013. **20**(3): p. 502-8.

57. Huang, Y., et al., *Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(6): p. 494-9.
58. Fan, Y.H., et al., *Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke*. *Stroke*, 2003. **34**(10): p. 2459-62.
59. Yakushiji, Y., et al., *Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder*. *Stroke*, 2008. **39**(12): p. 3323-8.
60. Yakushiji, Y., et al., *Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder*. *Stroke*, 2012. **43**(7): p. 1800-5.
61. Arevalo-Rodriguez, I., et al., *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)*. *BJPsych Advances*, 2015. **21**(6): p. 362-362.
62. Heringa, S.M., et al., *Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis*, 2014. **38**(1): p. 211-21.
63. Shams, S., et al., *SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. **36**(6): p. 1089-95.
64. Stehling, C., et al., *Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T*. *Acad Radiol*, 2008. **15**(7): p. 895-900.
65. Gregoire, S.M., et al., *Choice of echo time on GRE T2*-weighted MRI influences the classification of brain microbleeds*. *Clin Radiol*, 2010. **65**(5): p. 391-4.
66. Haller, S., et al., *MRI detection of cerebral microbleeds: size matters*. *Neuroradiology*, 2019. **61**(10): p. 1209-1213.
67. Haller, S., et al., *Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance*. *Radiology*, 2018. **287**(1): p. 11-28.
68. Qi, D., et al., *Automatic Detection of Cerebral Microbleeds From MR Images via 3D Convolutional Neural Networks*. *IEEE Trans Med Imaging*, 2016. **35**(5): p. 1182-1195.
69. Gregoire, S.M., et al., *The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds*. *Neurology*, 2009. **73**(21): p. 1759-66.
70. Fillenbaum, G.G., et al., *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years*. *Alzheimers Dement*, 2008. **4**(2): p. 96-109.
71. Aebi, C. <https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/auswertungprogramme/cerad-plus-online/>.
72. Welsh, K.A., et al., *Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*. *Arch Neurol*, 1992. **49**(5): p. 448-52.
73. Malkki, H., *Cerebrovascular disorders: Cerebral microbleeds linked to increased risk of cognitive decline*. *Nat Rev Neurol*, 2016. **12**(8): p. 432-3.
74. Gregoire, S.M., et al., *Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients*. *Cerebrovasc Dis*, 2012. **33**(5): p. 430-5.

75. Isaacs, B. and A.T. Kennie, *The Set test as an aid to the detection of dementia in old people*. Br J Psychiatry, 1973. **123**(575): p. 467-70.
76. Lezak, H., Loring, *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press. 2004.
77. Forbes-McKay, K.E., et al., *The age of acquisition of words produced in a semantic fluency task can reliably differentiate normal from pathological age related cognitive decline*. Neuropsychologia, 2005. **43**(11): p. 1625-32.
78. Kaplan, G.W., *The Boston Naming Test*. 1978.
79. LaBarge, E., D. Edwards, and J.W. Knesevich, *Performance of normal elderly on the Boston Naming Test*. Brain Lang, 1986. **27**(2): p. 380-4.
80. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
81. Atkinson, R.C. and R.M. Shiffrin, *The control of short-term memory*. Sci Am, 1971. **225**(2): p. 82-90.
82. Rosen, W.G., R.C. Mohs, and K.L. Davis, *A new rating scale for Alzheimer's disease*. Am J Psychiatry, 1984. **141**(11): p. 1356-64.
83. Mohs, R., et al., *Assessing change in Alzheimer's disease: memory and language tests*. Handbook for clinical memory assessment of older adults, 1986: p. 149-155.
84. Bowie, C.R. and P.D. Harvey, *Administration and interpretation of the Trail Making Test*. Nat Protoc, 2006. **1**(5): p. 2277-81.
85. Dieter Schelling, R.D., Dörthe Heinemann, *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. 2009.
86. Zürich, M.C.-N.U., *Manual zum Auswertungsprogramm*. 2005.
87. Benton, O.S.a.A.L., *Neurosensory center comprehensive examination for aphasia*. 1989.
88. Baddeley, A., et al., *Random generation and the executive control of working memory*. Q J Exp Psychol A, 1998. **51**(4): p. 819-52.
89. Stuss, D.T. and M.P. Alexander, *Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view*. Psychol Res, 2000. **63**(3-4): p. 289-98.
90. Welsh, K.A., et al., *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery*. Neurology, 1994. **44**(4): p. 609-14.
91. Aebi, C.O., Klaus; Monsch, Andreas, *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie*. 2009.
92. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology, 1984. **34**(7): p. 939-44.
93. LaRue, A., *Aging and neuropsychological assessment*. 1992: Springer Science & Business Media.
94. Valenti, R., et al., *Cerebral microbleeds in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease: The Vascular Mild Cognitive Impairment (VMCI)-Tuscany study*. J Neurol Sci, 2016. **368**: p. 195-202.
95. Yakushiji, Y., et al., *Basal ganglia cerebral microbleeds and global cognitive function: the Kashima Scan Study*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015. **24**(2): p. 431-9.
96. Haussen, D.C., et al., *Statin use and microbleeds in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2012. **43**(10): p. 2677-2681.

97. Akoudad, S., et al., *Antidepressant use is associated with an increased risk of developing microbleeds*. *Stroke*, 2016. **47**(1): p. 251-254.
98. Aarts, N., et al., *Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and cerebral microbleeds in the general population*. *Stroke*, 2014. **45**(7): p. 1951-1957.
99. Hankey, G.J., *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of cerebral bleeding*. 2014, Am Heart Assoc.
100. Korten, A.E., et al., *A prospective study of cognitive function in the elderly*. *Psychol Med*, 1997. **27**(4): p. 919-30.
101. Craik, F.I. and J.M. McDowd, *Age differences in recall and recognition*. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 1987. **13**(3): p. 474.
102. Schnider, A., *Verhaltensneurologie - Die neurologische Seite der Neuropsychologie*. 2004. **2. Auflage**.
103. Capitani, E., S. Della Sala, and H. Spinnler, *Comparison of age- and dementia-dependent cognitive modifications: a cross sectional study with Alzheimer patients and normal 20-year-old controls*. *Funct Neurol*, 1986. **1**(3): p. 235-43.
104. Rosen, W.G., *Verbal fluency in aging and dementia*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1980. **2**(2): p. 135-146.
105. Drachman, D.A. and J. Leavitt, *Memory impairment in the aged: Storage versus retrieval deficit*. *Journal of Experimental Psychology*, 1972. **93**(2): p. 302.
106. Furry, C.A. and P.B. Baltes, *The effect of age differences in ability-extraneous performance variables on the assessment of intelligence in children, adults, and the elderly*. *Journal of Gerontology*, 1973.
107. Pihlajamaki, M., et al., *Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study*. *Neurobiology of Aging*, 2000. **21**: p. 106.
108. Henry, J.D. and J.R. Crawford, *A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions*. *Neuropsychology*, 2004. **18**(2): p. 284-95.
109. Fink, F.S.G., *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2013: p. 321.
110. Lopez-Aranda, M.F., et al., *Role of layer 6 of V2 visual cortex in object-recognition memory*. *Science*, 2009. **325**(5936): p. 87-9.
111. Bussey, T.J. and L.M. Saksida, *Memory, perception, and the ventral visual-perirhinal-hippocampal stream: thinking outside of the boxes*. *Hippocampus*, 2007. **17**(9): p. 898-908.
112. Fink, F.S.G., *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2013: p. 360.
113. Zakzanis, K.K., R. Mraz, and S.J. Graham, *An fMRI study of the Trail Making Test*. *Neuropsychologia*, 2005. **43**(13): p. 1878-86.
114. Moll, J., et al., *The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002. **60**(4): p. 900-5.
115. Buchsbaum, B.R., et al., *Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes*. *Hum Brain Mapp*, 2005. **25**(1): p. 35-45.
116. Greenberg, S. M., et al. (2009). "Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation." *Lancet Neurol* **8**(2): 165-174.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

ACEi	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AT2i	Angiotensin-2-Inhibitor
BNT	Boston-Naming-Test
CAA	Cerebral Amyloid Angiopathy
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CMB	Cerebral Microbleeds
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
Flair	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICD	International Classification of Diseases
MCI	Mild Cognitive Impairment
MICON	Microbleeds International Collaborative Network
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MocA	Montreal Cognitive Assessment
MRA	Magnetic Resonance Angiography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRS	Modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PAH	Plättchenaggregationshemmer
PRESS	Predicted Residual Error Sum of Squares
SE	Spin Echo
SSNRI	Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SVD	Small Vessel Disease
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
T2*-GRE	T2-weighted Gradient Recalled Echo Imaging
TIA	Transitorisch-Ischämische Attacke
TMT A/B	Trail Making Test A/B
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WHO	World-Health-Organisation
WML	White-Matter-Lesions

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss kognitiver Teilbereiche auf die Wortflüssigkeitstests	51
---	----

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersabhängige Prävalenz von CMB [22]	2
Tabelle 2: Prävalenz von CMB in SchlaganfallpatientInnen [29].....	3
Tabelle 3: Prävalenz von CMB in ausgewählten Risikogruppen.....	4
Tabelle 4: Gegenüberstellung potentiell relevanter metrischer Mittelwerte	17
Tabelle 5: Potentiell relevante numerische Parameter im Vergleich.....	18
Tabelle 6: Radiologische Parameter der eisensensitiven Sequenzen.....	19
Tabelle 7: Zuordnung der Testungen zu den erfassten kognitiven Domänen.....	33
Tabelle 8: Topographie der CMB	35
Tabelle 9: Topographische Verteilung der CMB in den PatientInnen.....	35
Tabelle 10: numerische Verteilung der CMB in den PatientInnen	36
Tabelle 11: Auswertung der nicht normalverteilten Ergebnisse mittels Mann-Whitney-U- Test signifikante Werte sind grün hinterlegt.....	37
Tabelle 12: Auswertung der normalverteilten, varianzinhomogenen Werte mittels Welch- Test signifikante Werte sind grün hinterlegt.....	38
Tabelle 13: Auswertung der normalverteilten, varianzhomogenen Werte mittels Zweistichproben-T-Test, signifikante Werte sind grün hinterlegt.....	39
Tabelle 14: Zuordnung der Testungen zu den entsprechenden kognitiven Domänen und Übersicht über die Signifikanzprüfungen mit adjustierten Alpha-Niveaus.....	40
Tabelle 15: Vergleich der Gruppen „CMB++“ und „CMB+“ mit „CMB-“, nach Alpha- Adjustierung signifikante Werte sind grün hinterlegt	42
Tabelle 16: Korrelation der Testergebnisse mit der Anzahl der CMB Nach Alpha- Adjustierung signifikante Werte sind grün hinterlegt	43
Tabelle 17: Gegenüberstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren Die Prozentwerte stellen den Anteil der Merkmalsträger an der gesamten Gruppe dar.	44
Tabelle 18: Medikation der ProbandInnen aus Test- und Kontrollgruppe.....	45
Tabelle 19: Darstellung der visuell-konstruktiven Fähigkeiten von ProbandInnen mit okzipitalen CMB	55
Tabelle 20: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung	Appendix
Tabelle 21: Rangwerte des Mann-Whitney-U-Tests	Appendix
Tabelle 22: Ergebnisse der zweiseitigen Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test	Appendix
Tabelle 23: T-Tests für normalverteilte Daten.	Appendix

IV. Ergänzende Tabellen

Tabelle 20: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

Test	Statistik für Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	df	Signifikanz
Semantische Flüssigkeit	,98	64	,31
Boston Naming Test	,97	64	,06
MMST	,98	64	,48
Wortliste Lernen	,98	64	,27
Wortliste Abrufen	,97	64	,13
Wortliste Intrusionen	,82	64	,00
Wortliste Savings	,99	64	,70
Wortliste Wiedererkennen	,91	64	,00
Konstruktive Praxis	,96	64	,03
Konstruktive Praxis Abrufen	,97	64	,07
Konstruktive Praxis Savings	,96	64	,05
Phonematische Flüssigkeit	,99	64	,78
TMT A	,97	64	,11
TMT B	,91	64	,00
TMT B/A	,96	64	,05

Tabelle 21: Rangwerte des Mann-Whitney-U-Tests

Ränge des Mann-Whitney-U-Test				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
TMT-B	Kontrolle	33	37,47	1236,50
	CMB	33	29,53	974,50
	Gesamt	66		
TMT B/A	Kontrolle	33	35,73	1179,00
	CMB	33	31,27	1032,00
	Gesamt	66		
Konstruktive Praxis Savings	Kontrolle	32	39,59	1267,00
	CMB	33	26,61	878,00
	Gesamt	65		
Konstr. Praxis	Kontrolle	32	34,88	1116,00
	CMB	33	31,18	1029,00
	Gesamt	65		
Wortliste Intrusionen	Kontrolle	33	35,73	1179,00
	CMB	33	31,27	1032,00
	Gesamt	66		
Wortliste Wiedererkennen	Kontrolle	33	39,38	1299,50
	CMB	33	27,62	911,50
	Gesamt	66		

Tabelle 22: Ergebnisse der zweiseitigen Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test

Statistik für Mann-Whitney-U-Test						
Test	TMT-B	TMT B/A	Konstruktive Praxis	Konstruktive Praxis Savings	Wortliste Intrusionen	Wortliste Wiedererkennen
Mann-Whitney-U	413,50	471,00	468,00	317,00	471,00	350,50
Wilcoxon-W	974,50	1032,00	1029,00	878,00	1032,00	911,50
Z	-1,68	-,94	-,79	-2,77	-,94	-2,49
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,09	,35	,43	,01	,35	,01

Tabelle 23: T-Tests für normalverteilte Daten.

Bei Varianzhomogenität wurde der Welch-Test angewandt (blaue Schattierung, siehe 2.3.2)

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									Konfidenzintervall der Differenz (95%)	
Test	Varianz	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
Semant. Flüssigkeit	gleich	6,67	,01	,54	64	,591	,13	,243	-,35	,62
	nicht gleich			,54	57,63	,59	,13	,243	-,35	,62
Boston-Naming-Test	gleich	,65	,42	1,79	64	,078	,49	,28	-,06	1,05
	nicht gleich			1,79	60,36	,078	,49	,28	-,06	1,05
MMST	gleich	6,59	,01	2,03	64	,047	,87	,43	,01	1,72
	nicht gleich			2,03	53,15	,048	,87	,43	,01	1,73
Wortliste lernen	gleich	1,91	,17	2,44	64	,017	,94	,38	,17	1,71
	nicht gleich			2,44	57,60	,02	,94	,38	,17	1,71
Wortliste Abrufen	gleich	6,77	,01	1,95	64	,06	,54	,28	-,01	1,10
	nicht gleich			1,95	49,49	,06	,54	,28	-,02	1,11
Wortliste Savings	gleich	3,13	,08	,87	63	,39	,25	,28	-,32	,81
	nicht gleich			,87	56,41	,39	,25	,28	-,32	,82
Konstr. Praxis abrufen	gleich	,00	,99	2,75	63	,01	,79	,29	,22	1,37
	nicht gleich			2,75	62,92	,01	,79	,29	,22	1,37
Phonem. Flüssigkeit	gleich	,52	,47	2,54	64	,01	,73	,29	,15	1,30
	nicht gleich			2,54	62,18	,01	,73	,29	,15	1,30
TMT A	gleich	,04	,85	,54	64	,59	,18	,34	-,49	,85
	nicht gleich			,54	63,95	,59	,18	,34	-,49	,85

V. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Felix Fluri. Vielen Dank für Ihre hervorragende Betreuung, Ihre Unterstützung bei der Veröffentlichung und vor allem für die Zeit, die Sie sich für meine Anliegen genommen haben.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Mirko Pham für die kritische Durchsicht der vorliegenden Arbeit und die konstruktiven Kommentare.

Außerdem danke ich allen Probanden und Probandinnen und ihren Angehörigen für ihre Zeit und ihre Geduld während der neuropsychologischen Untersuchung.

VI. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum / -ort 25.02.1993 in Berlin-Neukölln
Staatsangehörigkeit Deutsch



Studium

04/2013 – 12/2019 Studium der Humanmedizin
an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

1. Staatsexamen 03/2015, Note 1,5
2. Staatsexamen 10/2018, Note 2,0
3. Staatsexamen 12/2019, Note 2,0

Promotion und Forschung

04/2017 - heute Forschung an zerebralen Mikroblutungen und deren
Auswirkungen auf die Kognition in der neurologischen Klinik und
Poliklinik der Universität Würzburg unter PD. Dr. med. Felix Fluri

Veröffentlichung der Ergebnisse im Journal of Neurology unter
dem Titel:

„Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline
early after ischemic stroke“

Klinische Erfahrung

05/2020 – heute Assistenzarzt in der Klinik Mengerschwaige, Fachklinik für
stationäre Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik

11/2018 – 10/2019 Praktisches Jahr:

Wahltertial Psychiatrie auf der beschützten Station der Klinik und
Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts
der Isar in München

Chirurgisches Tertial auf der viszeralchirurgischen Station des Hôpital de la Timone, Lehrkrankenhaus der Universität Aix-Marseille in Marseille, Frankreich

Internistisches Tertial auf der kardiologischen/ interdisziplinären Station des Rotkreuzklinikums in München

- 08/2017 Famulatur auf der psychiatrischen Station des AKH in Wien
- 03/2017 Famulatur auf der chirurgischen Station des Korle Bu Hospitals in Accra, Ghana
- 08/2016 Famulatur auf der neurologischen Station des Isar-Amper-Klinikums München Ost (IAK)
- 02/2016 Famulatur in der Hausarztpraxis Dr. Brückner in Waldtrudering
- 12/2012 – 04/2013 Arbeit als Pflegehelfer auf der Suchtstation des IAK

Schulbildung

- 2003-2011 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Ernst-Mach-Gymnasium in Haar, Abiturnote 1,3
- 1999-2003 Besuch der Regenbogengrundschule in Berlin-Neukölln

Weitere Fähigkeiten und Interessen

- Sprachkenntnisse Deutsch, Muttersprache
Englisch und Französisch, fließend in Wort und Schrift
- Musik Jazzpiano mit regelmäßigen Auftritten, zu Studienzeiten Leitung eines Chors

München, den 23.05.2021

VII. Eigene Veröffentlichung und Kongressteilnahme

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurde am 05.02.2019 unter dem Titel:

„Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline early after ischemic stroke“
im Journal of Neurology veröffentlicht. (DOI: 10.1007/s00415-019-09236-w)

Zudem wurden die Resultate der Dissertation am 17.05.2018 auf dem Kongress der European Stroke Organisation (ESO) in Göteborg in Form einer Poster-Präsentation vorgestellt.