

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

“Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral
Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis”

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Steffen Dannenberg

aus Darmstadt

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract	5
Anteilerklärung/eidesstattliche Versicherung	7
Auszug Journal Summary List	9
Druckexemplar der Publikation	10
Lebenslauf	16
Publikationsliste	17
Danksagung	18

Zusammenfassung

Einleitung: Unter cerebralen Mikroblutungen (CMBs) versteht man radiologisch diagnostizierbare kleine, chronische Blutablagerungen im Gehirnparenchym. Sie können ein Hinweis auf eine mikroangiopathische Schädigung der cerebralen Blutgefäße sein. Bei einem relevanten Anteil der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, bei denen eine intravenöse Thrombolysetherapie (IVT) indiziert ist, sind in der Magnetresonanztomografie (MRT) CMBs nachweisbar. In Studien wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen CMBs und dem Risiko einer symptomatischen intracerebralen Blutung (sICB) nach IVT postuliert. Bislang gibt es nur eine begrenzte Datenlage zu der Frage, ob das Blutungsrisiko nach IVT mit der Anzahl der CMBs korreliert.

Methodik: Zwischen 2008 und 2013 wurden alle Patienten mit ischämischem Schlaganfall und MRT-basierter IVT in unserem prospektiven Thrombolyseregister identifiziert. Klinische Daten wurden den Patientenakten entnommen. Die Anzahl der CMBs wurde anhand der initialen T2*-Sequenzen des MRT von einem Untersucher ausgewertet, der für klinische Daten und weitere Bildgebung geblindet war. Endpunkte der Studie waren das Auftreten von sICB und parenchymatöser Hämorrhagisierung (PH).

Ergebnisse: Von 326 Patienten (medianes Alter 76, 49% männlich, medianer NIHSS 8) hatten 24,8% (n=81) CMBs im initialen MRT. Patienten mit CMBs waren signifikant älter (medianes Alter, 80 vs 74 Jahre; $P < 0,01$) und hatten einen höheren Grad an Leukoaraiose (medianer Age-related White Matter Changes score, 7 vs 5; $P < 0,01$).

Insgesamt hatten 52 Patienten eine einzige CMB (16,0%), 19 hatten 2 bis 4 CMBs (5,8%) und 10 hatten ≥ 5 CMBs (3,1%). Das Auftreten von sICBs erhöhte sich

signifikant bei Patienten mit CMBs gegenüber Patienten ohne CMBs (8,6% vs 1,2%; $P < 0,01$), wohingegen die PH-Rate nicht signifikant höher war bei Patienten mit CMBs (11,1% vs 5,7%; $P = 0,13$). Das unadjustierte Odds Ratio pro zusätzlicher CMB war 1,19 (95% Konfidenzintervall, 1,07–1,33; $P < 0,01$) für sICB und 1,13 (95% Konfidenzintervall, 1,03–1,24; $P = 0,01$) für PH.

Verglichen mit Patienten ohne CMBs hatten sowohl Patienten mit 2 bis 4 CMBs ($P = 0,02/P = 0,02$) als auch Patienten mit ≥ 5 CMBs ($P < 0,01/P < 0,01$) signifikant erhöhte Odds Ratios für sICB und PH, wohingegen Patienten mit einer einzigen CMB kein erhöhtes Odds Ratio aufwiesen ($P = 0,21/P = 0,59$). In multivariaten Analysen blieb nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren die Assoziation der CMB Anzahl mit sICB/PH signifikant.

Diskussion: Die Ergebnisse unserer Studie lassen auf ein erhöhtes Blutungsrisiko nach IVT bei Patienten mit multiplen CMBs schließen. Die für die multiplen CMBs vermutlich ursächliche mikroangiopathische Schädigung der cerebralen Blutgefäße könnte für ein höheres Blutungsrisiko nach IVT verantwortlich sein. Ob der klinische Nutzen der Thrombolyse bei Patienten mit multiplen CMBs dadurch eingeschränkt ist, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Abstract

Introduction: Cerebral Microbleeds (CMBs) are small chronic blood deposits in brain parenchyma and can be considered as a marker of cerebral small vessel disease. In a relevant proportion of patients with acute ischemic stroke eligible for intravenous thrombolysis (IVT), CMBs can be detected on magnetic resonance imaging (MRI). Studies suggest a possible association between CMBs and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH). As yet, there is limited data on the influence of CMB burden on occurrence of sICH after IVT.

Methods: Between 2008 and 2013, all consecutive ischemic stroke patients undergoing MRI-based thrombolytic treatment were identified within our prospective thrombolysis register. Clinical data was retrieved from medical records. Number of CMBs was rated on initial T2*-weighted MRI by a rater blinded to clinical data and follow-up imaging. Outcomes of interest were occurrence of sICH and parenchymal hemorrhage (PH).

Results: Among 326 included patients (median age 76, 49% male, median NIHSS 8), 24.8% (n=81) had CMBs on initial MRI. Patients with CMBs were significantly older (median age, 80 vs 74 years; $P<0.01$) and had a higher degree of leukoaraiosis (median Age-related White Matter Changes score, 7 vs 5; $P<0.01$).

Overall, 52 patients had a single CMB (16.0%), 19 had 2 to 4 CMBs (5.8%), and 10 had ≥ 5 CMBs (3.1%). Patients with CMBs were more likely to develop sICH (8.6% vs 1.2%; $P<0.01$) than patients without CMBs, whereas the rate of PH was not significantly increased in patients with CMBs (11.1% vs 5.7%; $P=0.13$). The unadjusted odds ratio per additional CMB for sICH was 1.19 (95% confidence interval, 1.07–1.33; $P<0.01$) and for PH was 1.13 (95% confidence interval, 1.03–1.24; $P=0.01$).

Compared to patients without CMBs, both patients with 2 to 4 CMBs ($P=0.02/P=0.02$) and patients with ≥ 5 CMBs ($P<0.01/P<0.01$) had significantly increased odds ratios for sICH and PH, whereas in patients with a single CMB, odds ratios were not significantly increased ($P=0.21/P=0.59$). In multivariate analyses, the association of CMB burden with sICH/PH remained significant after adjustment for possible confounders.

Conclusions: Our findings suggest an increased risk of sICH and PH after IVT in patients with multiple CMBs on the initial MRI. An underlying bleeding-prone vasculopathy associated with multiple CMBs might be held responsible for a higher risk of hemorrhage in these patients. Whether the overall clinical benefit of thrombolysis is attenuated in patients with multiple CMBs needs to be further evaluated.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Steffen Dannenberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Steffen Dannenberg, JF Scheitz, M Rozanski, H Erdur, P Brunecker, DJ Werring, JB Fiebach and CH Nolte: „Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis“, *Stroke*, 2014.

Beitrag im Einzelnen (bitte **ausführlich** ausführen):

An der Entwicklung der Projektidee hatte Herr Dannenberg Anteil. Die Konzeption des Projektes wurde von ihm mitgetragen und weiterentwickelt sowie in Details ausgebaut. Insgesamt wertete Herr Dannenberg MRT-Bilder von 326 Patienten aus. Er beurteilte nach Anleitung die T2*-gewichteten Sequenzen (25 Bilder pro Patient; 5mm Schichtdicke) und die Diffusions-gewichteten Sequenzen (50 Bilder pro Patient; 2,5mm Schichtdicke). Dies erfolgte jeweils für Bilder vor und nach der Thrombolyse. Bei einigen Patienten wurde das Computertomogramm (cCT) nach Thrombolyse ausgewertet. Die Auswertung des Bildmaterials erfolgte somit nach der Lernphase

ganz überwiegend selbstständig und mit großer Akribie durch ihn. Das Konzept der Auswertung wurde durch ihn um wichtige Aspekte erweitert (Zuordnung der Lokalisation, Kategorisierung der Anzahl).

Die statistische Auswertung wurde nachvollzogen, kritisch hinterfragt und selbstständig reproduziert. Die Diskussion und Interpretation der Ergebnisse wurde mit und durch Herrn Dannenberg wesentlich vorangetrieben.

An der Manuskripterstellung hatte Herr Dannenberg wesentlichen Anteil, so dass die Erstautorenschaft im Journal „Stroke“ voll und ganz gerechtfertigt ist.

Die Erstellung der Abbildungen für das Manuskript erfolgte durch ihn.

Unterschrift des Doktoranden

_____ (Steffen Dannenberg)

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)Journals from: subject categories **CLINICAL NEUROLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 194)

[|<<](#)
[|<](#)
[| 1](#)
[| 2](#)
[| 3](#)
[| 4](#)
[| 5](#)
[| 6](#)
[| 7](#)
[| 8](#)
[| 9](#)
[| 10](#)
[|>](#)
[|>>](#)

Page 1 of 10

[MARK ALL](#)
[UPDATE MARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	LANCET NEUROL	1474-4422	17534	21.823	24.075	5.817	93	4.7	0.06726	8.855
<input type="checkbox"/>	2	ALZHEIMERS DEMENT	1552-5260	3821	17.472	10.035	2.373	83	2.7	0.01606	3.078
<input type="checkbox"/>	3	NAT REV NEUROL	1759-4758	3257	14.103	14.785	2.719	57	3.0	0.01898	5.429
<input type="checkbox"/>	4	ANN NEUROL	0364-5134	33670	11.910	11.353	1.893	178	9.5	0.06321	4.180
<input type="checkbox"/>	5	BRAIN	0006-8950	44457	10.226	10.846	2.125	272	8.2	0.09020	3.870
<input type="checkbox"/>	6	ACTA NEUROPATHOL	0001-6322	12284	9.777	8.854	2.717	120	6.5	0.03093	3.076
<input type="checkbox"/>	7	SLEEP MED REV	1087-0792	3512	9.141	9.320	2.186	43	6.2	0.00922	3.203
<input type="checkbox"/>	8	NEUROLOGY	0028-3878	76845	8.303	8.375	2.149	530	9.5	0.11936	2.794
<input type="checkbox"/>	9	NEUROSCIENTIST	1073-8584	3594	7.618	6.491	1.702	47	6.6	0.00918	2.364
<input type="checkbox"/>	10	ARCH NEUROL-CHICAGO	0003-9942	22121	7.008	7.481		0	9.7	0.04173	2.657
<input type="checkbox"/>	11	STROKE	0039-2499	56480	6.018	6.757	1.170	653	8.5	0.10380	2.166
<input type="checkbox"/>	12	PAIN	0304-3959	30877	5.836	6.341	1.084	323	9.2	0.04920	1.937
<input type="checkbox"/>	13	CURR OPIN NEUROL	1350-7540	5005	5.729	5.365	0.957	92	5.8	0.01481	1.899
<input type="checkbox"/>	14	MOVEMENT DISORD	0885-3185	18905	5.634	5.251	1.509	265	6.0	0.04536	1.563
<input type="checkbox"/>	15	J NEUROL NEUROSUR PS	0022-3050	25643	5.580	5.345	1.936	202	>10.0	0.03445	1.760
<input type="checkbox"/>	16	BRAIN STIMUL	1935-861X	1502	5.432	6.950	0.822	129	3.0	0.00636	1.910
<input type="checkbox"/>	17	EUR NEUROPSYCHOPHARM	0924-977X	4652	5.395	4.736	0.773	185	5.5	0.01107	1.313
<input type="checkbox"/>	18	NEURO-ONCOLOGY	1522-8517	4478	5.286	5.735	1.036	165	3.6	0.01732	1.832
<input type="checkbox"/>	19	INT J NEUROPSYCHOPH	1461-1457	4557	5.264	5.061	0.909	197	4.4	0.01320	1.377
<input type="checkbox"/>	20	SLEEP	0161-8105	15667	5.062	6.229	1.205	200	8.1	0.02796	1.990

[MARK ALL](#)
[UPDATE MARKED LIST](#)

Journals 1 - 20 (of 194)

[|<<](#)
[|<](#)
[| 1](#)
[| 2](#)
[| 3](#)
[| 4](#)
[| 5](#)
[| 6](#)
[| 7](#)
[| 8](#)
[| 9](#)
[| 10](#)
[|>](#)
[|>>](#)

Page 1 of 10

[Acceptable Use Policy](#)
Copyright © 2014 Thomson Reuters.

Publikation

Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2014; 45:2900–2905.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>

Publikation

Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2014; 45:2900–2905.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>

Publikation

Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2014; 45:2900–2905.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>

Publikation

Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2014; 45:2900–2905.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>

Publikation

Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2014; 45:2900–2905.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>

Publikation

Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2014; 45:2900–2905.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen:

1. **Dannenberg S**, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. *Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis. Stroke 2014; 45:2900–2905.*

Stroke Impact Factor: **6.018** (Stand: 2013)

Kongressbeiträge:

1. Posterpräsentation ANIM 2014 Hannover (22.–24. Januar 2014):
S. Dannenberg, J. F. Scheitz, M. Rozanski, H. Erdur, P. Brunecker (Berlin), D. J. Werring (London/GB), J. B. Fiebach, C. H. Nolte (Berlin). *Number of cerebral microbleeds affects risk of intracerebral hemorrhage in patients with acute ischemic stroke.*

Danksagung

Meinem Doktorvater PD Dr. Christian Nolte möchte ich ganz herzlich für die hervorragende Zusammenarbeit danken. Ich fühlte mich in jeder Phase meiner Arbeit in besonderem Maße unterstützt und gefördert. Eine bessere Betreuung, sowohl menschlich als auch fachlich, hätte ich mir nicht wünschen können.

Auch bei den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich mich für die angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken. Besonders die tolle Zusammenarbeit mit Dr. Jan Scheitz und Hebung Erdur hat mich in vielen Aspekten weitergebracht.

Besonderer Dank gebührt meiner Familie, ohne deren Rückhalt und bedingungslose Unterstützung mein gesamtes Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären. Ich danke ihnen für die Freiheiten, die sie mir stets gelassen haben.