

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

DISSERTATION

Die Bedeutung der Thrombozytenaggregationshemmung auf das
Volumen und die Volumenzunahme einer intrazerebralen Blutung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Patricia Engel
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Abstract.....	6
1. Einleitung	7
1.1 Schlaganfall allgemein	7
1.2 Intrazerebrale Blutungen.....	9
1.2.1 Epidemiologie.....	9
1.2.2 Risikofaktoren und Pathogenese	9
1.2.3 Symptome, Diagnostik und Therapie.....	14
1.2.4 Prognose	17
1.3 Thrombozytenaggregationshemmer	19
1.4 Herleitung der Fragestellung	20
1.5 Fragestellung	21
2. Patienten und Methoden	22
2.1 Studienpopulation	22
2.2 Methoden	23
2.3 Statistische Analyse.....	24
3. Ergebnisse	26
3.1 Beschreibung der Studienpopulation.....	26
3.1.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs.....	26
3.1.2 Eigenschaften der ICBS.....	28
3.2 Patienten unter TAH-Therapie	29
3.3 Unterschiede im Versterben.....	33
3.5 Gruppenunterschiede hinsichtlich Volumenzunahme	41
4. Diskussion.....	45
4.1 Patienten unter TAH-Therapie	45
4.2 Konsequenzen einer TAH-Therapie auf die Mortalität	47
4.3 Blutungsvolumen bei TAH-Therapie.....	49
4.4 Einflussfaktoren auf eine Volumenexpansion	50
4.5 Klinische Konsequenzen.....	53
4.6 Limitationen der Studie.....	55

5. Literatur	57
6. Anhang.....	69
7. Abkürzungsverzeichnis	73
8. Abbildungsverzeichnis	75
9. Tabellenverzeichnis	75
10. Eidesstattliche Versicherung	76
11. Lebenslauf	77
12. Danksagung.....	78

Zusammenfassung

Einleitung: Primäre intrazerebrale Blutungen (ICBs) verursachen 10-17% aller Schlaganfälle insgesamt und stellen eine Erkrankung mit einer sehr schlechten Prognose dar. Sowohl das Volumen der Blutung als auch das Ausmaß einer Hämatomexpansion sind Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität und stehen im direkten Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung des Patienten. Während die Bedeutung einer Therapie mit oralen Antikoagulantien gut untersucht ist, wird noch sehr kontrovers diskutiert, welchen Einfluss eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAHs) auf das Volumen einer ICB hat.

Methodik: Die Fragestellung wurde anhand einer retrospektiven Analyse untersucht. Diese umfasst alle Patienten, die zwischen 2005-2014 mit der Diagnose „ICB“ in der Klinik für Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer ICB sekundärer Ursache (Tumor, Trauma, antikoagulative Medikamente) oder einer fehlenden Bildgebung. Die Studienpopulation wurde anhand demografischer und klinischer Parameter, den Risikofaktoren und TAH-Einnahme untersucht. Des Weiteren erfolgte eine Volumenmessung mithilfe des initialen CT-Bildes und einer Verlaufsbildgebung (<72 Stunden) durch die ABC/2-Methode.

Ergebnisse: Es wurden 343 Patienten mit ICB untersucht. Zum Zeitpunkt der Diagnose nahmen 29% TAHs ein. Das mediane Initialvolumen betrug 16 ml, 11% verstarben bereits während des Krankenhausaufenthaltes. 160 Patienten verfügten über eine Initial- und Verlaufsbildgebung. In 64% der Fälle kam es im Verlauf zu einer Hämatomexpansion. Patienten unter TAH-Therapie waren älter ($p < 0,001$), verfügten seltener über einen prämorbid modifizierte Rankin- Skala (pre-mRS) ≤ 2 ($p < 0,001$), einen mRS ≤ 2 nach Entlassung ($p = 0,017$) und hatten ein häufigeres Auftreten zahlreicher Risikofaktoren. Eine Assoziation zwischen TAH-Einnahme und Blutungsvolumen fand sich nicht. Allerdings konnte festgestellt werden, dass Patienten mit TAH-Einnahme häufiger verstorben sind ($p = 0,001$). Die TAH-Therapie stellt allerdings nach multivariater Analyse keinen Prädiktor für das Versterben dar. Das Alter und der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) sind hingegen Faktoren, die auf das Versterben Einfluss haben. Ein weiterer Prädiktor ist das Initialvolumen. Patienten mit einer Hämatomexpansion unterschieden sich durch ein größeres initiales Volumen ($p = 0,005$). Auch hier konnte kein Einfluss einer TAH-Therapie identifiziert werden.

Schlussfolgerung: In der Gegenüberstellung der Patientengruppen mit und ohne TAH-Therapie, stellen sich die Patienten unter Therapie als älter und präorbider heraus. Unter Beachtung dieser Faktoren hat die TAH-Einnahme keinen Einfluss mehr auf die Mortalität. Auch in Bezug auf das

initiale Blutungsvolumen sowie die Hämatomexpansion konnte kein Einfluss einer TAH-Therapie nachgewiesen werden.

Abstract

Background: Primary intracerebral hemorrhages (ICHs) cause 10-17% of all strokes and represent a disease with very bad prognoses. Hematoma volume as well as dimension of hematoma expansion are predictors for a higher mortality and are directly associated with clinical deterioration. While the influence of therapy with oral anticoagulation on ICH volume is well established, the effect of antiplatelet therapy (APT) is discussed controversial.

Methods: We examined this problem with help of a retrospective analysis. This study contains all patients with acute ICH diagnosed between 2005 and 2014 at our department. We excluded patients with secondary cause of ICH (tumor, trauma, anticoagulation) or missing imaging. The study population was analyzed by demographic and clinical parameters, risk factors and APT use. Furthermore hemorrhage volume was calculated by ABC/2 method with help of the initial cerebral CT and a follow-up (<72 hours).

Results: We examined data of 343 patients with primary ICH. At the point of diagnosis 29% used APT. Baseline median hemorrhage volume was 16 ml, in-hospital mortality was 11%. 160 patients had a follow-up CT within 72 hours. Hematoma expansion occurred in 64%. Prior APT was associated with older age ($p < 0,001$), less frequent pre-morbid modified Rankin Scale (pre-mRS) ≤ 2 ($p < 0,001$), mRS ≤ 2 after discharge ($p = 0,017$) and presence of cardiovascular comorbidities. An association between APT use and larger baseline ICH volume was not found. However, we could detect that patients treated with APT died more frequently ($p = 0,001$). But APT use does not represent a predictor of in-hospital mortality after multivariate analysis. On the other hand age and NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) are factors that influence mortality. Another predictor is the initial volume. Patients with hematoma expansion differed by a larger initial hematoma volume ($p = 0,005$). Again, no influence of APT use could be identified.

Conclusion: In comparison patients with APT use were older and more pre-morbid. Taking these factors into consideration, APT intake has no effect on mortality. Also, no influence of APT could be demonstrated with regard to the initial bleeding volume as well as the hematoma expansion.

1. Einleitung

Intrazerebrale Blutungen sind als zweithäufigste Form eines Schlaganfalls seit Jahren mit einer hohen Mortalität assoziiert [1]. Trotz zahlreich vorhandener Forschung zu pathophysiologischen Ursachen und prognostischen Faktoren beträgt die Letalität der Erkrankung noch immer 40% [2]. Aufgrund der gegebenen Notwendigkeit weitere Erkenntnisse über eine mögliche Verbesserung der Therapie und somit auch der Prognose zu erlangen und zu etablieren, beschäftigt sich diese Arbeit mit den spezifischen Auswirkungen einer vorbestehenden thrombozytenaggregationshemmenden Therapie auf das Volumen einer intrazerebralen Blutung. Der Analyse vorangestellt ist ein Überblick zu epidemiologischen und pathophysiologischen Kenntnissen, die den aktuellen Stand der Forschung widerspiegeln. Ferner findet eine Einbettung des Krankheitsbildes in den übergeordneten Zusammenhang der Nosologie des Schlaganfalls statt, um das Ausmaß und die Bedeutung der Erkrankung besser objektivieren zu können. Des Weiteren werden aktuelle diagnostische und therapeutische Möglichkeiten erläutert, sowie Angaben zur Prognose diskutiert. Nach einer Einführung in die Wirkungsweise und Indikation von Thrombozytenaggregationshemmern, wird die konkret zu behandelnde Problemstellung der Arbeit formuliert, welche im Verlauf untersucht wird.

1.1 Schlaganfall allgemein

Schlaganfälle gelangen als zweithäufigste Todesursache weltweit [3] immer mehr in das öffentliche Bewusstsein. Gezielt wird durch zahlreiche Kampagnen und Öffentlichkeitsarbeit über die Risikofaktoren informiert und eine individuelle Früherkennung der Symptome sowie eine schnellstmögliche Therapie angestrebt. Die Notwendigkeit einer guten, öffentlich wirksamen Aufklärung über Risikofaktoren und Symptome konnte in unterschiedlichen Studien gezeigt werden [4, 5].

Die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr wird in Deutschland auf etwa 270.000 geschätzt [6]. Die Mortalität ist zwar weltweit in den letzten zwei Jahrzehnten gesunken, die absolute Zahl der Erkrankungen pro Jahr ist jedoch vermutlich auch aufgrund des demografischen Wandels steigend [7], da mit höherem Alter auch das Risiko für einen Schlaganfall erheblich steigt. Umso mehr sollte der Fokus zur Reduktion von Schlaganfällen auf Prävention und Weiterentwicklung der therapeutischen Optionen gelegt werden.

Insgesamt stellt der Schlaganfall in seiner Behandlung eines der teuersten Krankheitsbilder dar. In einer Studie von Rossnagel et al. beliefen sich die entstandenen Kosten für einen Patienten^a nach einem Schlaganfall im ersten Jahr auf durchschnittlich 11466 Euro. 18% machen indirekte Kosten durch den Verlust der Produktivität aus, was besonders in einer alternden Bevölkerung von großer gesellschaftlicher Bedeutung ist. [8]

Die entstandenen direkten Kosten von rund 64 Milliarden Euro im Jahr 2010 in Europa [9] verdeutlichen die immense medizinökonomische Relevanz. Dagegen messbar ist jedoch nicht das individuelle Schicksal, welches ein Schlaganfall für einen Menschen darstellt. Meist ist das Ereignis eines Schlaganfalls mit einem hohen Grad an Beeinträchtigung verbunden, sodass die Patienten zum Teil auf lebenslange Hilfe und Versorgung angewiesen sind. Die 30-Tages-Mortalität beläuft sich, je nach Studien und untersuchten Ländern, auf 20-25% [10]. Weitere 25% der Patienten weisen drei Monate nach Ereignis schwere funktionelle Einschränkungen auf [11]. Zudem besteht eine erhöhte Gefahr einen erneuten Schlaganfall zu erleiden. Aufgrund dessen wird insbesondere die Bedeutung der Sekundärprophylaxe deutlich. Maßnahmen wie Verhaltensänderungen zur Optimierung von Risikofaktoren sowie eine medikamentöse Behandlung können das Risiko für ein frühes Schlaganfallrezidiv um 80% senken [12].

Ätiologisch wird zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen unterschieden, wobei ischämische Schlaganfälle mit etwa 70-80% am häufigsten auftreten [13].

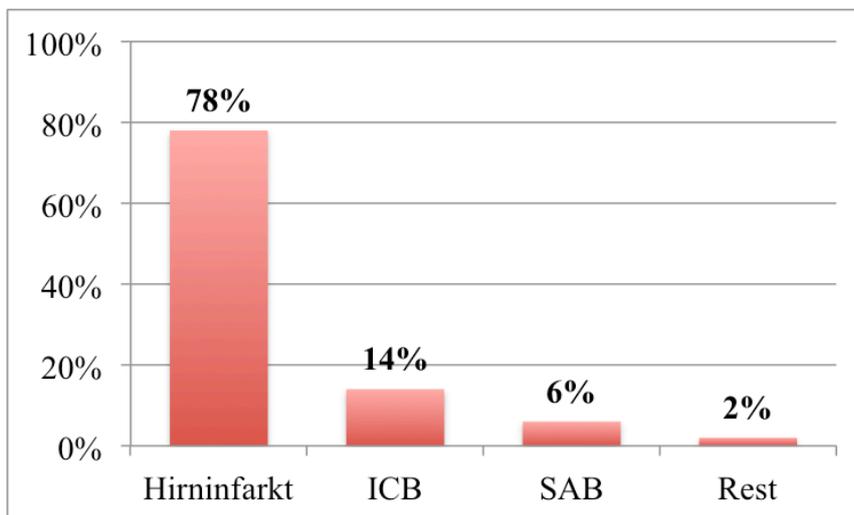


Abb. 1: Anteil Schlaganfalltypen (modifiziert nach [13])

^a Es wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulin verwendet.

Hämorrhagische Schlaganfälle umfassen jede Art von intrakranieller Blutung. Diese kann weiterhin unterteilt werden in intrazerebrale Blutungen (14%), Subarachnoidalblutungen (SABs) (6%), subdurale Hämatome und Epiduralblutungen (siehe Abb. 1).

1.2 Intrazerebrale Blutungen

1.2.1 Epidemiologie

Eine intrazerebrale Blutung ist definiert als eine Blutung in das Hirnparenchym. Blutungen, welche zum Beispiel durch Tumore, arteriovenöse Gefäßmalformationen oder Aneurysmen hervorgerufen werden, bezeichnet man als sekundäre ICBs. Primäre, spontane ICBs sind jedoch mit etwa 80% der Fälle [14] weitaus häufiger und verursachen 10-17% aller Schlaganfälle [15]. In dieser Arbeit werde ich mich aus diesem Grund im weiteren Verlauf auf die primären ICBs fokussieren.

Die jährliche Inzidenz beträgt 10-20 Fälle pro 100.000 Einwohner weltweit und steigt mit dem Lebensalter [16]. Personen, die älter als 85 Jahre sind, haben im Vergleich zu 50-jährigen ein zehnfach erhöhtes Risiko [17]. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Zudem sind auch ethnische Unterschiede mit wesentlich höheren Krankheitsinzidenzen der afroamerikanischen und hispanischen US-Bevölkerung zu verzeichnen [18]. Der durchschnittlich geringere sozioökonomische Status und ein niedrigeres Bildungsniveau, welches zu geringeren Möglichkeiten der gesundheitlichen Achtsamkeit führen kann, sind mögliche Ursachen für die höhere Inzidenz. Diese ist aber auch in einem sehr hohen Maße auf höhere Prävalenzen von Risikofaktoren zurückzuführen.

1.2.2 Risikofaktoren und Pathogenese

Die typische Blutungslokalisierung (*loco typico*) findet sich in den Stammganglien (40%) und im Thalamus (30%). Lobäre Blutungen stellen rund ein Fünftel der ICBs dar und zählen zu den atypischen Blutungen. Seltener blutet es mit nur jeweils 5% in den Hirnstamm oder das Cerebellum [15] (siehe Abb. 2).

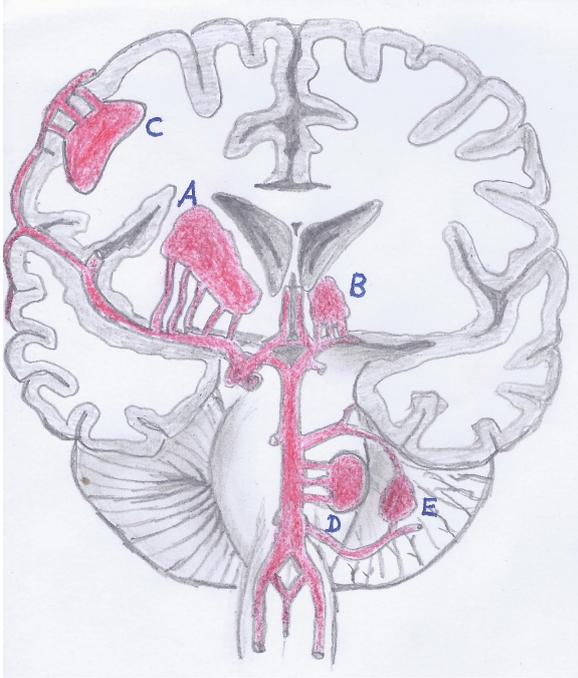


Abb. 2: Häufige Lokalisationen intrazerebraler Blutungen:
Loco typico = Stammganglien (A) und Thalamus (B)
atypische ICB = lobär (C), infratentoriell (D, E)



Abb. 3: Lobäre Blutung rechts hochparietal im CT



Abb. 4: Loco typico Blutung rechts im CT

Atypische, lobäre Blutungen liegen häufig einer anderen Pathogenese als die der loco typico Blutungen zugrunde und werden aus diesem Grund hier besonders betrachtet.

Assoziiert mit dem Auftreten einer lobären Blutung ist oft eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), welche sich bevorzugt bei älteren Patienten findet. Die Ablagerung von β -Amyloid in der Media und Adventitia mittelgroßer Arterien führt zu Wandveränderungen und Mikroaneurysmen, welche im Verlauf einreißen und vermehrt Lobärhämatome hervorrufen. Die Allele $\epsilon 2$ und $\epsilon 4$ des Apolipoproteins E scheinen in der Pathogenese der CAA eine entscheidende Rolle zu spielen, denn nachweislich ist eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer lobären Blutung und dem Apolipoprotein E Genotyp aufzufinden [19].

Allgemein wird das Entstehen einer ICB durch unterschiedlichste Risikofaktoren begünstigt, von denen schon zahlreiche identifiziert sind:

Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist der bedeutendste Risikofaktor in der Entstehung einer primären ICB und bei etwa 70% aller Patienten vorhanden [15].

70-80% der über 70-jährigen in den USA und Europa sind von Bluthochdruck betroffen [20].

Eine derart hohe Prävalenz gerade in der Gruppe der Patienten, die bereits aufgrund ihres Alters einem erheblich höheren Risiko ausgesetzt sind, verdeutlicht die Bedeutung dieses Risikofaktors und die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie. Allerdings erhält rund ein Viertel der

Patienten mit arterieller Hypertonie keine Therapie [21], da die Erkrankung entweder noch nicht diagnostiziert oder eine Therapie aufgrund fehlender Adhärenz wieder abgebrochen wurde.

Die Differenzierung der Patientengruppe mit arterieller Hypertonie zeigt eine Risikozunahme bei steigenden systolischen Blutdruckwerten. So ist das Risiko bei Werten von ≥ 180 mmHg vierfach höher als bei Werten zwischen 140-159. [22]

Ein weiterer Risikofaktor stellt neben der arteriellen Hypertonie und dem Lebensalter ein exzessiver Alkohol- oder Drogenkonsum dar.

Alkohol und Drogen

Der übermäßige Alkoholkonsum erhöht die Gefahr eine ICB zu erleiden um mehr als das Doppelte und gehört damit zu einem der wichtigsten Risikofaktoren [23]. Resultierende Endothelschäden aber auch Störungen der plasmatischen Gerinnung und Thrombozytendysfunktion scheinen Gründe hierfür zu sein. Da das Risiko innerhalb des definierten erhöhten Konsums je nach täglicher Alkoholmenge differiert, wird von einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ausgegangen, wonach sich das Risiko mit steigender Alkoholmenge weiter erhöht [17, 24].

Diese Ergebnisse sind konträr derer bei ischämischen Schlaganfällen. Dort stellt ein moderater Alkoholkonsum sogar einen protektiven Faktor dar [25].

In der Gruppe der jungen Erwachsenen mit ICB lässt sich zudem ein Zusammenhang zu einem vorhandenen Abusus bestimmter Drogen feststellen. Speziell die Einnahme von Amphetaminen, Kokain und Heroin kann mit einer Blutdrucksteigerung bis hin zu einer hypertensiven Krise und Vorhofflimmern einhergehen. Dies ist der mögliche Mechanismus aus welchem die Entstehung einer Blutung nach häufigem Substanzkonsum resultieren kann.

Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörungen aber auch orale Antikoagulation sind mit einem vermehrten Auftreten von ICBs assoziiert. Je nach Studie treten zwischen 5-20% aller ICBs unter Therapie mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten auf [26-29], die das Blutungsrisiko im ersten Jahr der Therapie um 2,5% erhöhen [30]. Die erhöhte Blutungsneigung veranlasst zu einer gezielten Nutzen-Risiko-Abwägung, die zum Teil die Medikation als kontraindiziert ansieht.

Der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran (in der Dosis von 110 mg zwei mal täglich) hingegen reduziert das Auftreten einer ICB im Gegensatz zu Warfarin signifikant. Ähnliche positive Effekte zeigen auch die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. [31] Aus diesem Grund ist das Interesse mehr und mehr den neuen oralen Antikoagulantien gewidmet, welche geringere Blutungsrisiken versprechen.

Rauchen

Ähnlich wie beim Alkoholkonsum wird auch beim Rauchen von Zigaretten von einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ausgegangen, welche das Risiko einer ICB mit steigender pack years-Zahl (Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag multipliziert mit den Jahren als Raucher) erhöht. Auch bei Personen, die ehemals rauchten, sind diese Effekte zu finden, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei aktuellen Rauchern. Bei einer relativen Risikoerhöhung von etwa 1,36 zwischen Rauchern und Nichtrauchern [23] ist dieser Faktor allerdings klinisch nicht so relevant wie beispielsweise die Hypertonie oder der Alkoholkonsum.

Cholesterin

Weiterhin scheint bei Patienten mit einem niedrigeren Cholesterinspiegel, beziehungsweise unter Statin-Therapie, häufiger eine ICB aufzutreten als bei Patienten mit Hypercholesterinämie. Pezzini et al. fanden, dass eine Hypercholesterinämie (totales Serum-Cholesterin >6,2mmol/l) mit einem sinkenden Risiko für eine ICB einhergeht (OR 0,87), während eine Statin-Therapie das Risiko erhöht (OR 1,54). [32]

Die Ursachen für dieses Phänomen sind allerdings noch unbekannt. Scheitz et al. konstatierten zudem allerdings, dass Patienten unter Statin-Therapie bei dem Erleiden einer ICB über ein besseres funktionelles Outcome verfügten als Patienten ohne Therapie. [33]

Chronische Niereninsuffizienz

Ebenso unklar sind die Mechanismen, die zu einem erhöhten Auftreten von ICBs bei einer chronischen Niereninsuffizienz führen. Das häufig parallele Auftreten einer arteriellen Hypertonie besonders bei älteren Patienten könnte Teil der möglichen Erklärung sein [34].

Diabetes Mellitus

Ein weiterer Risikofaktor ist Diabetes Mellitus, der zu einer Risikoerhöhung von beinahe Faktor 2 führt.

Loco typico- Blutungen sind häufig hypertensiver Genese. Die Hirngebiete rund um die Stammganglien und den Thalamus werden von dünnen, perforierenden Arterien versorgt. Chronischer Hypertonus und weitere, oben erörterte, Faktoren führen zur degenerativen Veränderung dieser Gefäßwände. Es kommt zur Lipohyalinose, einer subintimalen Fettablagerung, und Ausbildung von Mikroaneurysmen. Die fehlende Compliance der Gefäße bei

zusätzlichem Blutdruckanstieg führt dann zur Rhexisblutung. Diese tritt besonders an Gefäßbifurkationen auf, die durch erhöhte Scherkräfte besonders belastet sind. [16]

Die Blutung stellt kein monophasisches Event dar, das mit Gerinnung und Verschluss der Blutungsquelle abrupt endet. Häufig findet eine Hämatomexpansion statt, die gleichzeitig eine der größten Komplikationen darstellt und ein schlechteres Outcome hervorruft. Zudem entsteht meist ein um das Hämatom gelegenes Ödem, welches zu weiteren bzw. einer Zunahme der neurologischen Symptome und Einschränkungen führen kann.

1.2.3 Symptome, Diagnostik und Therapie

Die Symptome einer ICB sind abhängig von der Größe und Lokalisation der Blutung. Patienten mit supratentoriellen Blutungen sind oft von kontralateralen sensomotorischen Ausfällen und Aphasien betroffen [16]. Infolge des erhöhten intrakraniellen Druckes treten Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, im weiteren Verlauf auch Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auf. Eine Blutung ins Cerebellum ist mit Ataxie, Schwindel und Nystagmus assoziiert. Bei einer ICB im Hirnstamm werden tiefes Koma, Streck- und Beugesynergismen, Atemstörungen und Tetraplegie sichtbar. Je nach Lage und Ausmaß der Blutung kann es zu einem Einbruch ins Ventrikelsystem mit der Gefahr eines Hydrozephalus kommen.

Die Differenzierung zwischen einer ICB und einem ischämischen Infarkt ist klinisch bis heute nicht möglich. Ein abruptes Einsetzen der Symptomatik, Kopfschmerzen und Koma sprechen tendenziell eher für ein hämorrhagisches Geschehen. Auch der systemische Blutdruck ist bei einer ICB im Durchschnitt höher [35]. Diese Faktoren sind allerdings nur wegweisend und keinesfalls spezifisch.

Da die Differenzierung zwischen Ischämie und Blutung für die Therapie jedoch maßgeblich ist, muss schnellstmöglich nach Symptombeginn ein bildgebendes Verfahren durchgeführt werden. Die Computertomografie (CT) gilt in der Initialdiagnostik mit hoher Sensitivität [36] als Goldstandard und gibt Auskunft über Lokalisation und Größe der Blutung sowie über einen möglichen Einbruch ins Ventrikelsystem. Zudem lässt sich durch den Hämoglobinstoffwechsel das Alter der Blutung abschätzen. Hyperakute Blutungen (12-48 Stunden) erscheinen im CT im Vergleich zum Hirnparenchym außer bei stark anämischen Patienten hyperintens. Nach ein bis sechs Wochen sind die Hämatome isodens.

Auch die Magnetresonanztomografie (MRT) eignet sich sehr gut zur Detektion einer ICB, speziell von zugrundeliegenden strukturellen Läsionen wie Tumoren oder zerebralen Amyloidangiopathien. Fiebach et. al. evaluierten das MRT als Diagnostikum von ICBs mit einer Sensitivität und Spezifität von 100%, wenn es von erfahrenen Untersuchern durchgeführt wird

[37]. Im Vergleich zum MRT erlaubt das CT allerdings eine kostengünstigere, schnellere und somit patientenfreundlichere Untersuchung, weshalb das MRT meist erst in der weiteren Verlaufskontrolle eingesetzt wird. Zusätzlich stellen Komorbiditäten wie ein Herzschrittmacher oder Herzinsuffizienz Faktoren dar, welche die Nutzung des MRT erschweren [38]

Eine Zunahme des Blutungsvolumens oder eine Nachblutung gehen mit einer erhöhten Mortalität und einer allgemeinen schlechteren Prognose einher. Aus diesem Grund ist bei Verschlechterung des klinischen Zustandes eine Verlaufskontrolle innerhalb der nächsten 24-48 Stunden obligat und leitliniengerecht, um eine mögliche Progression der Blutung zu detektieren [15].

Bei Patienten mit lobären Blutungen, aber auch ohne erkennbare Ursachen für die ICB wie fehlender Hypertonie und jungem Alter, sollte im Verlauf zudem eine radiologische Kontrolle der zugrundeliegenden Pathologie durchgeführt werden. Das MRT eignet sich hier am besten zur Identifikation einer CAA. In der T2*- Gewichtung sind im Fall einer Amyloidangiopathie multiple ältere kortikale und subkortikale Blutungen sichtbar [39].

Eine neue Bildgebungsmöglichkeit stellt in diesem Zusammenhang die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) dar. Die SWI ist eine Magnetresonanztomografie- Sequenz, die die unterschiedliche Magnetisierbarkeit von verschiedenen Geweben ausnutzt. Die speziell bei der CAA auftretenden Mikroblutungen (<10mm im Durchmesser) können schon sehr früh mittels SWI als hypointense Strukturen identifiziert werden. Da die SWI sehr sensitiv desoxygeniertes Blut detektiert, stellt sie zudem ein weiteres Verfahren zur Identifikation einer intrazerebralen Blutung dar. Im akuten Infarktgeschehen ist dies sogar sensitiver als das CT oder bisher übliche MRT-Sequenzen. [40]

Eine CT-Angiographie dient der Identifikation von Blutungsursachen wie arteriovenösen Malformationen, Aneurysmen oder ähnlichem. Wenn die Untersuchung innerhalb von 96 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt wird, können diese mit sehr hoher Sensitivität ($\geq 95\%$) und Spezifität (100%) identifiziert werden [36]. Bei der Diagnostik zugrundeliegender makrovaskulärer Ursachen ist außerdem die zusätzliche Durchführung einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) empfehlenswert. Speziell bei negativem CT-Angiographie-Ergebnis können mittels DSA noch weitere blutungsursächliche Gefäßpathologien dargestellt werden. Die Kombination von CT-Angiographie und DSA erhöht die Sensitivität somit auf beinahe 100% [41].

Zur Diagnostik gehört neben der notwendigen Bildgebung eine ausführliche Anamnese mit einer Ausarbeitung des Risikoprofils sowie einer labordiagnostischen Gerinnungsanalyse.

Eine ICB stellt einen akuten Notfall dar. Um adäquat auf das Krankheitsbild reagieren zu können, besteht die Notwendigkeit einer schnellstmöglichen Therapie- im besten Fall auf einer Stroke Unit, was die Prognose nachweislich verbessert [42]. Wie bei der Behandlung der ischämischen Schlaganfallform steht zu aller erst das Monitoring allgemeiner physiologischer Funktionen im Vordergrund. Das therapeutische Ziel beinhaltet die Stabilisierung von Vitalparametern, Stoffwechsel und Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt. Einen wichtigen Bestandteil der Therapie stellt ein fokussiertes Blutdruckmanagement dar. Die European Stroke Organisation (ESO) empfiehlt in den „Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage“ von 2014 eine Senkung des systolischen Blutdrucks auf unter 140 mmHg [42]. Die Blutdrucksenkung soll das Risiko einer Rezidivblutung senken und die Expansion des Hämatoms verhindern. Diese Empfehlung stützt sich auf die Ergebnisse der INTERACT-Studie [43]. Sie zeigt bei rapider Blutdrucksenkung (Ziel war eine Senkung des systolischen Blutdrucks auf ≤ 140 mmHg innerhalb von einer Stunde) im Vergleich zu einer Kontrollpopulation (Senkung auf ≤ 180 mmHg) eine Reduktion der Volumenexpansion [44]. Die INTERACT2-Studie bestätigt den Vorteil einer Blutdrucksenkung auch anhand des klinischen Verlaufs beziehungsweise des funktionellen Outcomes gemessen an der modifizierten Rankin Skala. Allerdings konnte keine signifikante Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden [45]. Die aktuellen Leitlinien der European Stroke Organisation bewerten die Blutdrucksenkungstherapie als sicher mit einem moderaten Evidenzgrad mit lediglich schwacher Empfehlung (Grad C) [42].

Sicher ist hingegen ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Koagulopathie. Gerinnungshemmende Medikamente sollten bei einer ICB sofort abgesetzt und eine Normalisierung des INR angestrebt werden. Dies kann durch intravenöse Gabe von Vitamin K in Kombination mit Prothrombinkomplexkonzentrat oder Fresh-frozen-Plasma erzielt werden.

Die Behandlung mit Prothrombinkomplexkonzentrat scheint im Vergleich zum Fresh-frozen-Plasma eine schnellere Normalisierung des INR herbeizuführen, was vermutlich mit einer geringeren Hämatomexpansion einhergeht. Somit wird bei der Therapie von ICBs unter Antikoagulation die Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat empfohlen. [46]

In Folge der Blutung und des zusätzlich vorhandenen Volumens steigt in einigen Fällen der intrakranielle Druck, was bleibende Parenchymschäden verursacht und die Mortalität erhöht. Besonders bei Patienten mit einem GCS (Glasgow Coma Scale) ≤ 8 , klinischen Hinweisen auf eine transtentorielle Herniation, signifikanten intraventrikulären Blutungen oder einem Hydrozephalus erscheint eine Drucksenkung indiziert [47]. Diese sollte neben einer Oberkörperhochlagerung und Analgesie eine forcierte Hyperventilation und osmotische Therapie beinhalten. Eine weitere

Komplikation stellt ein Blutungseinbruch in das Ventrikelsystem dar, der bei etwa 45% aller Patienten mit ICB auftritt [48] und häufig einen Hydrozephalus verursacht. Bei Patienten mit ausgedehnten intraventrikulären Blutungen und zunehmenden Bewusstseinsstörungen ist möglicherweise die Anlage einer Ventrikeldrainage indiziert.

Die vermehrt bei lobären Blutungen auftretenden epileptischen Anfälle sollten mit Benzodiazepinen oder Phenytoin behandelt werden. Eine allgemeine Prophylaxe mit antiepileptischen Medikamenten bei Vorhandensein einer ICB ist jedoch nicht empfohlen [42].

Bis auf das Blutdruckmanagement unterliegen all diese Therapiemöglichkeiten nach den aktuellen Leitlinien jedoch nur der Evidenzklasse IV. Häufig fehlen klinische Studien guter Qualität, um diese Ergebnisse zu validieren. Somit sind die benannten Interventionen eher als optional zu betrachten.

Hauptsächlich beinhaltet die Therapie wie beschrieben die Behandlung von Komplikationen. Die Möglichkeit einer chirurgischen Hämatomausräumung erscheint somit in erster Linie sinnvoll, der tatsächliche Nutzen ist jedoch unklar.

In der STICH-Studie von 2005 konnte kein allgemeiner Vorteil einer neurochirurgischen Intervention im Vergleich zu der konservativen Behandlung festgestellt werden. Allerdings fand sich in der Subgruppenanalyse eine Patientengruppe, die von der frühen chirurgischen Intervention profitieren könnte. Dies sind Patienten mit einem GCS von ≥ 9 sowie einer oberflächlichen (nicht tiefer als 1cm), lobären ICB zwischen 10-100 ml Größe und ohne intraventrikuläre Anteile [49]. Die These, dass diese Patienten von einer OP profitieren könnten, konnte im Rahmen der STICH II- Studie allerdings nicht bestätigt werden [21]. Die European Stroke Organisation empfiehlt in den 2014 veröffentlichten Guidelines auf Grundlage weiterer Studien somit keine allgemeine chirurgische Behandlung, betont aber den möglichen Nutzen einer frühen Operation bei Patienten mit einem GCS von 9-12 [42].

Trotz zahlreicher therapeutischer Methoden erleiden viele Patienten durch eine ICB folgenschwere Schäden und große Beeinträchtigungen.

1.2.4 Prognose

Insgesamt stellt die ICB mit einer Letalität von 40% nach 30 Tagen [2] eine Erkrankung mit einer sehr schlechten Prognose dar, die sich in den letzten Jahrzehnten nicht maßgeblich veränderte [50]. Nach einem Jahr leben sogar nur noch 50-60% der Patienten [50, 51]. Doch auch für die Überlebenden hat das Ereignis meist dauerhafte Folgen. Nur 12-39% können nach einem Jahr ein unabhängiges Leben führen [17] und sind frei von funktionellen Beeinträchtigungen.

Prädiktoren für die 30-Tages-Mortalität sind:

- Alter > 65 Jahre
- Initialer GCS ≤ 8
- Größe der Blutung > 70ml
- Einbruch in das Ventrikelsystem
- Infratentorielle Lokalisation der Blutung

Der ICH- Score von Hemphill (siehe Anlage, Tabelle 1) lässt eine einfache, schnelle Risikobeurteilung eines Patienten mit ICB schon anhand klinischer Parameter zu und kann somit eine erste, standardisierte Prognoseschätzung geben. Der ICH- Score berechnet sich aus der Addition fünf zu berücksichtigender Faktoren wie z.B. dem Alter und GCS. Somit können zwischen 0-6 Punkte erreicht werden, wobei die Mortalität bei Patienten mit 0 Punkten 0% beträgt, bei Patienten mit 5 oder 6 Punkten allerdings 100%. [52]

Neben dem initialen Volumen [52] stellt auch die Blutungsexpansion [53] einen der Faktoren dar, der zu einer erhöhten Mortalität führt und im direkten Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung des Patienten steht.

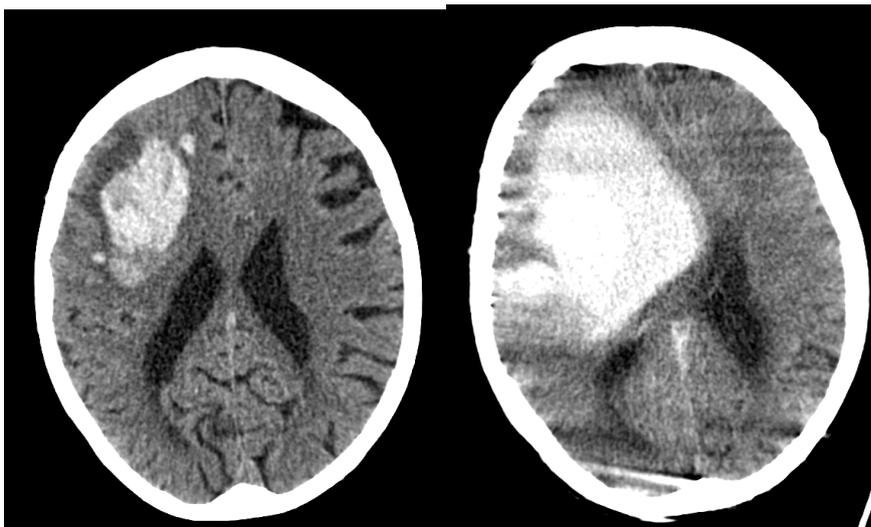


Abb. 5: CT eines Patienten 1h und 5h nach Symptombeginn mit deutlicher Hämatomexpansion

Davis et al. zeigen in einer Studie für jede Zunahme des Blutungsvolumens um 10%, ein steigendes Mortalitätsrisiko von 5% auf [54]. Zudem ist eine Expansion der Blutung, wie in Abb. 5 sichtbar, bei etwa 70% der Patienten vorhanden [54] und findet häufig in den ersten Stunden nach Symptombeginn statt.

Dies macht deutlich, wie wichtig das Wissen über die Pathogenese des Expansionsvorganges und die rechtzeitige Detektion dessen sein kann, um durch gezielte therapeutische Maßnahmen das Outcome des Patienten deutlich zu verbessern.

Die genauen Ursachen für die Größenzunahme sind bis jetzt allerdings unklar. Prädiktiv für eine Hämatomexpansion ist ein positives „spot sign“, ein Fokus innerhalb der Blutung mit Kontrastverstärkung, welches in einer CT-Angiographie sichtbar wird [55]. Dieses Verfahren könnte in Zukunft die entscheidende Methode zur Einleitung einer Therapie darstellen. Zur Zeit sind die therapeutischen Möglichkeiten allerdings nur sehr begrenzt bis gar nicht vorhanden beziehungsweise nicht nachweislich von Nutzen.

Zur Entwicklung geeigneter Behandlungsmöglichkeiten ist die Aufmerksamkeit somit auf das Entdecken gefährdeter Patientengruppen und der daraus folgenden Pathogenese gerichtet.

Patienten unter oraler Antikoagulation haben nicht nur ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer ICB, auch das initiale Volumen und die Wahrscheinlichkeit der Blutungsexpansion ist um 30% höher [56] und steht im direkten Zusammenhang mit der erhöhten Mortalität dieser Patientengruppe. Die Auswirkungen einer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern werden noch sehr kontrovers diskutiert.

1.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer beeinflussen auf unterschiedlichen Wegen die primäre Gerinnung. Die Standardsubstanz zur Hemmung der Thrombozytenfunktion ist die Acetylsalicylsäure (ASS), die durch eine Blockade der Cyclooxygenase-1, irreversibel die Thromboxansynthese hemmt. Neben des plättchenhemmenden Effektes dient die Acetylsalicylsäure als Antipyretikum, Antiphlogistikum und Analgetikum und wird meist in Dosierungen von 50-500mg/Tag eingesetzt. Die irreversible Hemmung der Cyclooxygenase führt zur Funktionslosigkeit der Thrombozyten über ihre Lebensdauer von 8-12 Tagen, was speziell in den ersten 3-4 Tagen nach Absetzen des Medikamentes noch zu erheblichen Blutungsrisiken beispielsweise bei operativen Eingriffen führen kann und unbedingt berücksichtigt werden muss. [57]

Das weiterhin häufig verwendete Arzneimittel Clopidogrel gehört zu den ADP-Rezeptor-Antagonisten, die, wie auch das fehlende Thromboxan, zur ausbleibenden Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors führen. Somit kommt es nicht zur Fibrinogenbindung und Quervernetzung der Thrombozyten. [57]

Anwendung finden die Wirkstoffe vor allem in der Sekundärprophylaxe thromboembolischer Ereignisse im arteriellen System.

Mögliche Indikationen sind beispielsweise:

- Sekundärprävention nach transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischen Schlaganfällen

- Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Perkutane Koronarinterventionen

Die großen Einsatzgebiete sowie die hohen Prävalenzen der jeweiligen Erkrankungen machen TAHs zu häufig verschriebenen, weit verbreiteten Medikamenten, deren Wirkung in zahlreichen Studien beschrieben ist. Eine langfristige Sekundärprävention nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall mit TAHs senkt das Risiko um ein Viertel, ein weiteres schwerwiegendes vaskuläres Ereignis zu erleiden [58]. Nach einem ischämischen Schlaganfall wird das relative Risiko eines Rezidivs durch Aspirin um 18% gesenkt [59], weshalb bei fehlender antikoagulatorischen Indikation innerhalb der ersten 48 Stunden nach Ereignis die Akut- und Langzeitbehandlung mit ASS standardmäßig erfolgen sollte. Alternativ zur ASS-Monotherapie kann auch eine Kombinationstherapie mit ASS und Dipyridamol, welches ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmt, durchgeführt werden. In der ESPRIT-Studie konnte die Kombinationstherapie eine höhere Effizienz in der Prävention neuer vaskulärer Ereignisse nachweisen als die ASS-Monotherapie [60]. Die Monotherapie mit Clopidogrel ist eine weitere Möglichkeit der Thrombozytenaggregationshemmung [61] und besonders bei ASS-Unverträglichkeit zu erwägen. Die Auswahl der Medikamente sollte nach individuellen Patientencharakteristika erfolgen und das Nebenwirkungsprofil beachten, welches jedoch bis auf kleine Abweichungen ähnlich ist [59]. Denn neben dem Nutzen hat eine dauerhafte Antiaggregation auch erhebliche Risiken. Eine der gefürchtetsten unerwünschten Nebenwirkungen stellt die erhöhte Blutungsneigung dar, speziell die Gefahr der intrazerebralen Blutung, die signifikant unter ASS-Therapie steigt [62].

Ob die Therapie unter TAHs, ebenso wie unter Antikoagulation, Auswirkungen auf die Prognose einer ICB hat, wurde in den letzten Jahren vielfach erörtert.

1.4 Herleitung der Fragestellung

Eine vorbestehende Behandlung mit TAHs wurde mehrfach mit einer erhöhten Mortalität [63-68] sowie schlechterem funktionellem Outcome [69, 70] nach einer ICB assoziiert. Möglicherweise ursächlich für die schlechtere Prognose ist ein, durch den antithrombotischen Effekt hervorgerufenes, größeres initiales Volumen und vermehrte Blutungsexpansion. Yildiz et al. stellten fest, dass Patienten unter TAHs drei Mal mehr zu einer substantiellen Hämatomexpansion von $\geq 30\%$ des Ausgangsvolumens neigen als Patienten ohne entsprechende Therapie [71]. Auch weitere Studien bestätigen eine Zunahme der Blutungsgröße unter TAHs [64, 69, 72]. Ein

Zusammenhang zwischen erhöhtem initialen Blutungsvolumen und Antiaggregations- Therapie konnte wiederum nicht nachgewiesen werden [64].

Konträr dieser Erkenntnisse sind ebenso Untersuchungen vorhanden, welche keinen Zusammenhang zwischen TAH- Therapie und erhöhter Mortalität beziehungsweise schlechterem funktionellem Outcome feststellen konnten [73, 74]. Diese paradoxen Ergebnisse resultieren zum einen aus unterschiedlichen Studiendesigns, differenten untersuchten Schwerpunkten sowie geringen Fallzahlen. Zum anderen bestehen interindividuelle Unterschiede zwischen antiaggregativer Aktivität und Resistenz sowie untersuchter TAH- Dosierung.

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse der oben genannten, internationalen Studien soll anhand dieser Arbeit mithilfe einer größeren Fallzahl und der Zusammenführung der unterschiedlichen Studiendesigns eine genauere Untersuchung des Einflusses einer TAH auf das Volumen und die Prognose einer ICB speziell in Bezug auf die hiesige Population erfolgen.

1.5 Fragestellung

Hieraus leitet sich die exakte Fragestellung der zugrundeliegenden retrospektiven Untersuchung ab.

Welche Bedeutung hat eine vorbestehende Thrombozytenaggregationshemmung auf

- a) das initiale Blutungsvolumen,
- b) eine Hämatomexpansion sowie
- c) das klinische Outcome bzw. die Mortalität am Ende des stationären Aufenthaltes?

Das Hauptziel dieser Arbeit liegt in der Darstellung signifikanter Zusammenhänge bezüglich der oben genannten Fragestellungen und den Vergleich der erhobenen Daten mit den bereits vorhandenen internationalen Studien. Desweiteren soll ergründet werden, ob demografische oder risikospezifische Diskrepanzen zwischen den Patientengruppen mit und ohne Volumenexpansion vorhanden sind und welche Faktoren einen Einfluss auf die Größe des initialen Volumens haben. Zudem sollten unter Verwendung des vorhandenen Risikoprofils mögliche weitere prädiktive Parameter für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden.

2. Patienten und Methoden

Zur Untersuchung der Fragestellungen wurde zu erst eine geeignete Studienpopulation anhand von Ausschlusskriterien definiert, welche im folgenden Kapitel vorgestellt werden. Weiterhin werden die Auswahl der beobachteten Parameter und die angewandten statistischen Verfahren der Auswertung erläutert.

2.1 Studienpopulation

Die in der Studie betrachteten Patienten wurden allesamt in der neurologischen Klinik der Berliner Charité behandelt. Die Klinik für Neurologie des Charité Campus Benjamin Franklin stellt mit jährlich über 1200 behandelten Schlaganfallpatienten und einem Einzugsgebiet, das sich auf ganz Berlin und dessen südliches Umland erstreckt, ein Zentrum der Maximalversorgung dar. Durch die zertifizierte, überregionale Stroke-Unit ist eine sofortige interdisziplinäre und intensivmedizinische Versorgung möglich, sodass neben ischämischen Schlaganfällen und anderen neurovaskulären Erkrankungen auch besonders intrazerebrale Blutungen zum Behandlungsspektrum zählen.

Die retrospektive Studie umfasst Patienten, die zwischen dem 01.Januar 2005 und dem 01.März 2014 in der Klinik für Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin aufgrund der Hauptdiagnose „intrazerebrale Blutung“ behandelt wurden.

Die Auswahl der Patienten erfolgte über das Krankenhausinformationssystem SAP, über das auch die Patientenakten eingesehen werden konnten. Fehlende Daten wurden aus den archivierten Arztbriefen ermittelt.

Das Patientenkollektiv wurde mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel tabellarisch aufgelistet, dargestellt und unter zahlreichen Bedingungen untersucht.

Das Einschlusskriterium stellte ein CT des Kopfes ohne Kontrastmittel bei Aufnahme dar.

Es bestanden folgende Ausschlusskriterien:

- Subarachnoidalblutung
- Sinus- oder Hirnvenenthrombose
- Subduralblutung
- Blutungen aufgrund von Trauma oder Tumoren
- Gefäßmalformationen
- antikoagulative Therapie

2.2 Methoden

Es wurden demografische Parameter sowie das Vorhandensein von Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, koronare Herzerkrankung, Schlaganfälle oder ICBs in der Vorgeschichte) erfasst. Die oben genannten Risikofaktoren generierten wir aus den Informationen der vorhandenen Epikrisen der Patienten. Somit entsprechen diese den anamnestischen oder fremdanamnestischen Angaben, bzw. früher erhobenen Befunden. Die untersuchten Patientencharakteristika beinhalteten weiterhin, ob eine vorbestehende Monotherapie mit TAHs (ASS, Clopidogrel, ASS/Dipyridamol) bzw. eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) bestand. Die Behandlung mit den genannten Medikamenten wurde als solche dokumentiert, wenn sie mindestens seit 24 Stunden vor Eintritt der ICB bestand. Zur Feststellung des Parameters von welchem Grad der körperlichen Beeinträchtigung die Patienten vor Blutungsereignis betroffen waren, wurde die „modifizierte Rankin Skala“ (mRS) verwendet und als premRS (prä-morbide modifizierte Rankin Skala) beschrieben (Anhang Tab. 1).

Ein premRS ≤ 2 beschreibt mit keinen oder nur geringen, den Alltag nicht einschränkenden, Beeinträchtigungen eine gute physische Verfassung der Patienten vor Erkrankungseintritt. Patienten mit einem premRS > 2 hatten hingegen schon vor Eintritt der ICB derart körperlich begrenzende Symptome, dass sie zunehmend bis vollständig auf Hilfe angewiesen waren.

Zur Bewertung des körperlichen Zustandes nach dem Blutungsereignis wurde ebenfalls die modifizierte Rankin- Skala genutzt, welche jeweils bei Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben wurde.

Zur Beurteilung des klinischen Ausmaßes und Schweregrades des hämorrhagischen Schlaganfalls wurde der Score der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben (Anhang Tab. 2). Dieser, in der Mitte der 1980er Jahre entwickelte, Score verfügt über eine gute Realibität und Validität, weshalb er sich als wichtige Methode in der neurologischen Befunderhebung bei Schlaganfällen etablierte. In der Summe der zutreffenden Untersuchungsbefunde kann im schlimmsten Fall eine Maximalpunktzahl von 42 erreicht werden. [75] Er liegt in einer deutschen Übersetzung vor [76].

Bei jedem Patienten in der Studienpopulation erfolgte bei Einweisung in das Krankenhaus ein initiales CT des Kopfes zur Diagnosestellung. Weiterhin fand meist innerhalb von maximal 72 Stunden eine Verlaufskontrolle mittels CT oder MRT statt. Aus diesen Daten wurden die Blutungslokalisation (supratentoriell, infratentoriell, Hirnstamm, lobär, nicht-lobär) und prognostische Faktoren wie das Auftreten eines Einbruchs ins Ventrikelsystem und das

Blutungsvolumen entnommen. Das Volumen wurde mittels der ABC/2-Methode ermittelt, wobei A die größte Ausdehnung der Blutung darstellt, B das Durchmesser der Senkrechten zu A und C die Anzahl der CT- bzw. MRT- Schichten mit vorhandener Blutung multipliziert mit der Schichtdicke [77]. Aus der Subtraktion der Volumina von Initial- und Verlaufsdiagnostik leitet sich ein Rückgang oder eine Expansion der Blutung ab. Hämatomexpansionen über 30% des Ausgangswertes bzw. mit einer Zunahme von >6ml, welche nach Yildiz et. al als signifikante Zunahme angesehen werden [71], dienen in der Analyse als weiterer Parameter.

2.3 Statistische Analyse

Hierzu wurden die Daten in die SPSS-Software Version 22 übertragen und zuerst anhand einer deskriptiven Analyse und danach anhand einer uni- und multivariaten Analyse untersucht und ausgewertet.

Zunächst wurden bei der Erfassung von Häufigkeiten deskriptive Verfahren angewandt. Zur Darstellung der Patientencharakteristika sowie Eigenschaften der ICBs wurden für ordinal verteilte und metrisch nicht-normalverteilte Daten der Median, sowie Minimal- und Maximalwert bestimmt. Metrische normalverteilte Daten wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung ausgewertet.

Zur weiteren Untersuchung wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen (Patienten mit und ohne TAH- Therapie) unterteilt, um so den Einfluss der beobachteten Parameter auf die Einnahme von TAHs zu analysieren. Des Weiteren erfolgte eine eben solche Untersuchung in Abhängigkeit der dichotomen Variablen „Volumenzunahme“ und „Versterben“. Bei den hier angewandten univariaten Analysen wird ein einzelner Parameter (z.B. Geschlecht) isoliert, ohne Zusammenhang zu den anderen Parametern, auf den Einfluss des untersuchten Ereignisses (z.B. TAH-Therapie) untersucht.

Der Pearson Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Fisher-Test und der Mann-Whitney-U-Test dienen zur Feststellung vorhandener Signifikanzen. Hierbei wurden ordinal und metrisch skalierte Parameter wie das Alter, der NIHSS sowie das Volumen mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht, da sie nicht normalverteilte Daten darstellen. Der systolische und diastolische Blutdruck bei Aufnahme wurde ebenfalls mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert, da diese auch keiner Normalverteilung unterliegen. Die Tests auf Normalverteilung erfolgten durch den Shapiro-Wilk-Test und die zusätzliche Darstellung in Histogrammen mit Normalverteilungskurve. Für die restlichen Variablen konnte aufgrund der dichotomen Skalierung der Pearson Chi-Quadrat-Test beziehungsweise der exakte Test nach Fisher angewandt werden. Eine zweiseitige

Eintrittswahrscheinlichkeit von unter 5% ($p < 0,05$) wird in allen statistischen Analysen als signifikant angesehen.

Zur Erklärung von Gruppenunterschieden und der Identifikation von Variablen, welche diese Unterschiede hervorrufen, wurde anschließend eine Regressionsanalyse durchgeführt. Die untersuchten Gruppen entsprechen hierbei denen der univariaten Analyse. Aufgrund der Dichotomie der genutzten abhängigen Gruppenvariablen fand die binär logistische Regressionsanalyse Anwendung. In die Untersuchung wurden alle Parameter aus der jeweiligen univariaten Analyse mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ einbezogen, um möglichst viele mögliche Einflussfaktoren zu untersuchen. Zur Verbesserung der Aussagekraft dienten zudem durchgeführte Korrelationsanalysen oder Gruppenvergleiche.

Die bedingt rückwärts gerichtete Methode der logistischen Regression schließt alle in das Modell einbezogene Variablen schrittweise (rückwärts) aus, die keine Signifikanz erreichen, sodass letztendlich die Variablen mit der größten Aussagekraft für vorhandene Disparitäten der zugrundeliegenden retrospektiven Untersuchung identifiziert werden können. Das hier ermittelte Odds-Ratio gibt die Chance an, um die sich eine abhängige Variable bei Vorhandensein eines bestimmten Ereignisses im Vergleich zum Nicht- Vorhandensein ändert. Das am häufigsten angewandte Koinvidenzintervall von 95% bezeichnet den Erwartungsbereich, in welchem sich bei unendlichen Wiederholungen des Versuchs mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit die gesuchte Kenngröße befindet.

3. Ergebnisse

Das folgende Kapitel behandelt anfänglich die Vorstellung der Studienpopulation und referiert im weiteren Verlauf den Einfluss einzelner Parameter auf die zu untersuchenden Ereignisse. Den Mittelpunkt bildet hierbei die Untersuchung des Einflusses einer TAH-Therapie auf bestimmte blutungsspezifische Merkmale. Letztlich werden Faktoren, die eine Volumenzunahme bzw. das Versterben verursachen anhand multivariater Analysen identifiziert.

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Anfangs wird die Studienpopulation zuerst hinsichtlich der vorhandenen demografischen Grundcharakteristika, krankheitsspezifischer Merkmale und bestehender medikamentöser Therapie vorgestellt. Im Verlauf findet eine deskriptive Beschreibung der Eigenschaften der intrazerebralen Blutungen statt.

3.1.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs

Von den insgesamt etwa 9000 gescreenten Patienten erlitten 668 innerhalb des definierten Zeitraumes eine intrazerebrale Blutung. Die oben dargestellten Ausschlusskriterien (Subarachnoidalblutung, Sinus- oder Hirnvenenthrombose, Subduralblutung, Blutungen aufgrund von Trauma oder Tumoren, Gefäßmalformationen, antikoagulative Therapie) führten zum Ausschluss weiterer 325 Patienten, sodass die betrachtete Studienpopulation letztlich 343 Patienten beinhaltete.

Patienten, die im Verlauf eine operative Intervention (Hämatomausräumung) erhielten, wurden in die Analyse der Basischarakteristika mit einbezogen. Allerdings fanden die Outcome-Parameter (mRS und Versterben) und Verlaufsvolumina keine Beachtung in der Untersuchung, da sie möglicherweise durch die Intervention beeinflusst wurden.

Von diesen oben genannten 343 Patienten gingen 160 in die speziellen Betrachtungen zur Volumenzunahme ein, da die restlichen Patienten entweder über keine Verlaufsbildgebung verfügen oder im Verlauf ein MRT des Kopfes erhielten, welches keine ausreichende Vergleichbarkeit zulässt. (siehe Abb. 6)

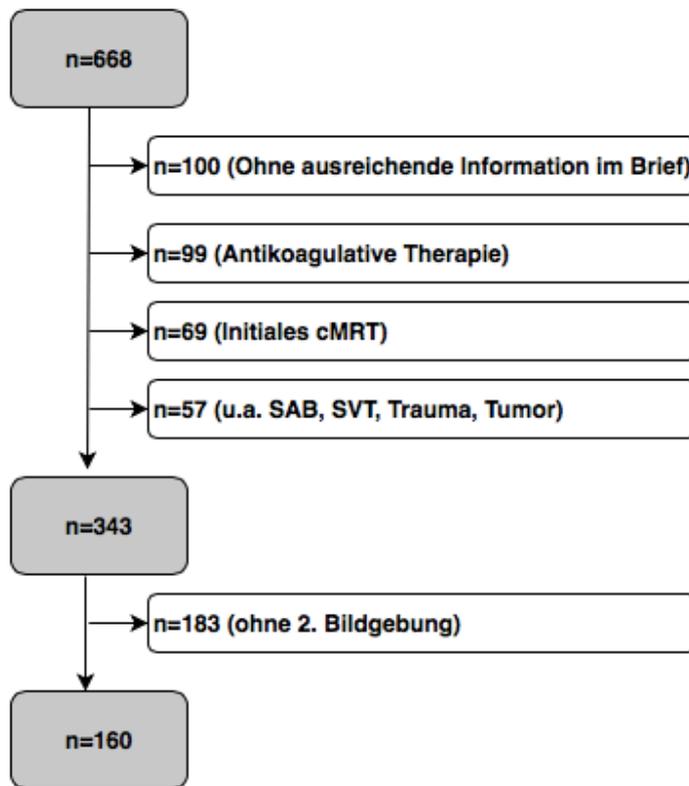
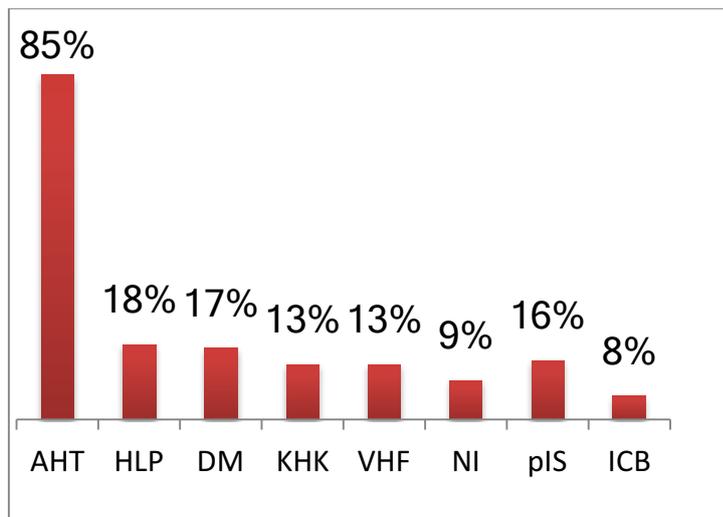


Abb. 6: Auswahl des Patientenkollektivs

Von den, in die statistische Datenanalyse eingegangenen, Patienten mit einem medianen Alter von 74 Jahren waren 169 Männer (49,3%). Der NIHSS bei Aufnahme reichte von 0 bis 32 und betrug median 11 bei einem Interquartilsabstand von 5-16. Der premRS lag im Median bei 1, sodass die Patienten vor Erkrankungseintritt im Median über keine signifikanten Beeinträchtigungen im Alltag verfügten [78]. Etwa 11% (36), der an einer primären ICB erkrankten Patienten, verstarben bereits im Krankenhaus. (siehe Tab. 1)

Abb. 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der, in der Studienpopulation registrierten, Vorerkrankungen, welche als Risikofaktoren für eine ICB gelten. Den häufigsten vorhandenen Risikofaktor stellt die arterielle Hypertonie dar (85%), gefolgt von Hyperlipoproteinämie (18%) und Diabetes mellitus (17%). Bei 43 bzw. 45 Patienten lag eine KHK bzw. VHF (jeweils etwa 13%) vor, bei 30 (9%) eine Niereninsuffizienz. Beinahe jeder Sechste (16%) hatte vor dem Blutungsereignis bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten, 8% eine ICB.



- AHT - Arterielle Hypertonie
- HLP - Hyperlipoproteinämie
- DM - Diabetes mellitus
- KHK - Koronare Herzkrankheit
- VHF -Vorhofflimmern
- NI - Niereninsuffizienz
- pIS- Z.n. ischämischen Schlaganfall
- ICB – Intrazerebrale Blutung

Abb. 7: Vorhandenen Risikofaktoren der Studienpopulation in Prozent

Mit 99 Patienten nahm etwa ein Drittel der Studienpopulation (29%) Aggregationshemmer ein. 83% der Patienten (82) stand dabei unter einer Therapie mit ASS (100 mg pro Tag). Nur 8% (8) erhielten ASS/Dipyridamol 25 mg/200 mg zweimal täglich. Clopidogrel in der Dosis von 75mg pro Tag stellte mit 4 Einnehmern (4%) eine weitere Gruppe der genutzten TAHs dar. Insgesamt befanden sich 5 Patienten (5%) unter dualer TAH-Therapie (ASS und Clopidogrel).

Der systolische Blutdruck bei Aufnahme in die Rettungsstelle betrug im Mittel 173 mmHg ($\pm 33,4$). Bei 16% der Patienten fand sich ein Aufnahmeblutdruck unter 140 mmHg, während er bei 37% sogar über 180 mmHg lag. Der diastolische Blutdruck betrug im Durchschnitt 93 mmHg ($\pm 19,6$). (siehe Tabelle 1)

3.1.2 Eigenschaften der ICBs

Die ICBs der betroffenen 343 Patienten fanden sich hauptsächlich in supratentoriellen Hirnarealen (93%). Nur 5% der Blutungen waren infratentoriell und 3% im Hirnstamm lokalisiert.

Etwa die Hälfte (51%) der Einblutungen präsentierten sich linksseitig. In 39% der Fälle trat eine lobäre Blutung auf und ist somit seltener als eine tiefe Blutung in die Stammganglien oder den Thalamus. Bei 130 Patienten (38%) trat eine Intraventrikuläre (IV)-Blutung auf. (siehe Tabelle 1) Die Größe der Blutung, welche bei 343 Patienten im initialen CT ermittelt wurde, erstreckte sich von 0,2 ml bis 382,2 ml mit einem Median von 16 ml (IQR 6-46).

Bei 160 Patienten erfolgte innerhalb von 72 Stunden nach der initialen Bildgebung ein Verlaufs-CT. Diese Gruppe verfügte im Median über ein initiales Volumen von 19,7 ml (IQR 7-53) und ein

Volumen in der Verlaufskontrolle von 21 ml (IQR 8-60). Bei 63,7% konnte eine generelle Zunahme des Blutungsvolumens festgestellt werden. Im Mittel wuchs das Hämatom um 7 ml (± 22) an. Bei 27,5% (44 Patienten) fand sich sogar eine Hämatomexpansion über 33% oder ≥ 6 ml des Ausgangswertes. (siehe Tab. 2)

3.2 Patienten unter TAH-Therapie

Die Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne, vor Erkrankungseintritt bestehender, antiaggregativer Therapie werden hinsichtlich betrachteter Parameter in Tabelle 1 dargestellt.

Die Patienten mit und ohne Therapie unterscheiden sich im Vergleich nicht signifikant in Geschlecht und NIHSS bei Aufnahme. Allerdings ist in der statistischen Analyse festzustellen, dass Patienten mit TAH-Einnahme mit einem medianen Alter von 77 Jahren signifikant älter waren ($p < 0,001$).

Abb. 8 zeigt die Verteilung der Häufigkeit des premRS bei Patienten mit und ohne TAH-Therapie. Während bei einem premRS von 0-2, was wenigen körperlich einschränkenden Symptomen vor Erkrankungseintritt entspricht, jeweils Patienten ohne Therapie über einen höheren prozentualen Anteil verfügen, ändern sich die Verhältnisse ab einem premRS von 3. Beinahe 25% der Patienten mit Therapie besitzen einen als „moderate Behinderung“ definierten premRS von 3, während nur bei rund 10% der Patienten ohne TAH-Einnahme ein solcher Score zur Verzeichnung ist.

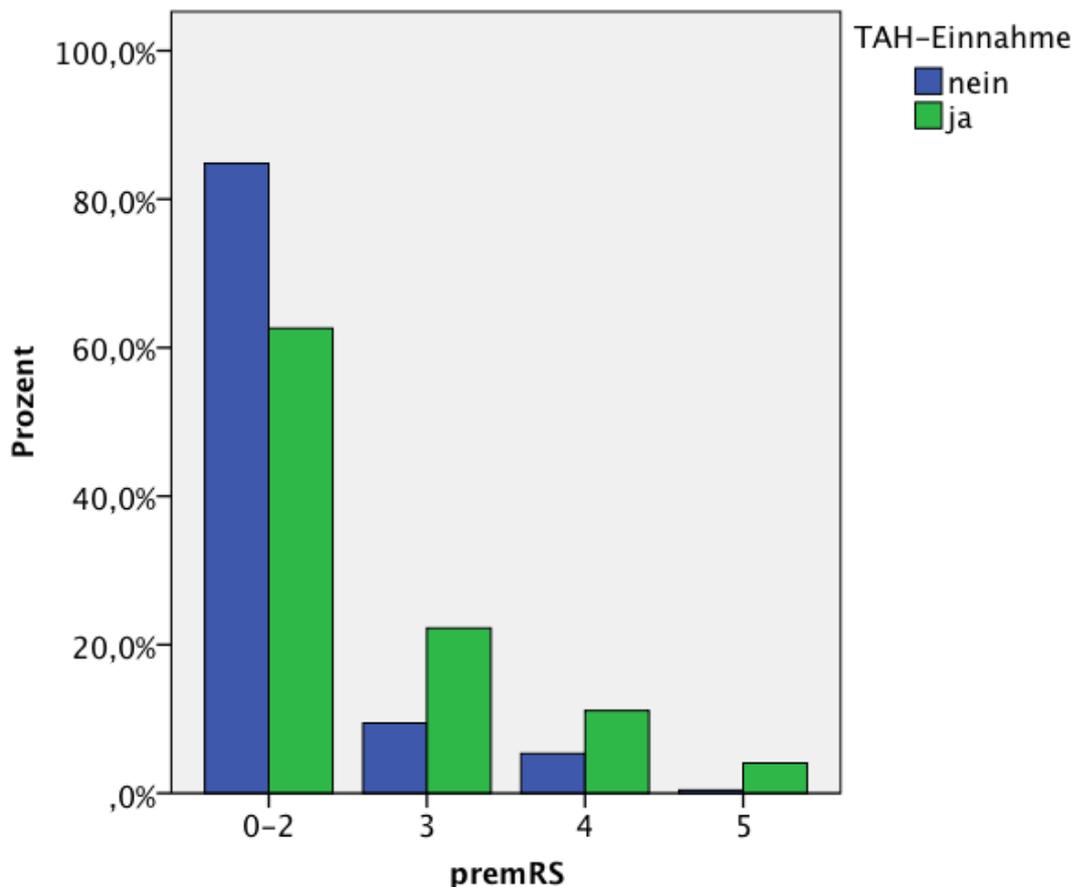


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung des premRS bei TAH- Einnahme und ohne in Prozent

Insgesamt fällt in der Gegenüberstellung beider Patientengruppen auf, dass Patienten unter Therapie weniger häufig über einen premRS ≤ 2 verfügen und somit schon vor Beginn der ICB von mehr Beeinträchtigungen betroffen waren ($p < 0,001$).

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus waren nur wenige Patienten aufgrund ihres noch guten körperlichen Status dazu in der Lage, ihren Alltag weitgehend ohne fremde Hilfe zu bewältigen, was einem mRS ≤ 2 entspricht. In der Gruppe der Patienten mit TAH- Einnahme waren dies 13,3% (13) und in der Gruppe der Patienten ohne Einnahme 25,1% (60). Dies repräsentiert einen signifikanten Unterschied ($p = 0,017$).

Bei Untersuchung der zugrundeliegenden Risikofaktoren, zeigt sich ein signifikant häufigeres Auftreten ischämischer Schlaganfälle in der Voranamnese in der Gruppe der TAH-Patienten (37,4% im Vergleich zu 7,4%, $p < 0,001$). Ebenso treten vermehrt arterielle Hypertonie ($p = 0,030$), koronare Herzkrankheit ($p < 0,001$), Hyperlipoproteinämie ($p < 0,001$), Vorhofflimmern ($p < 0,001$) und Diabetes mellitus ($p < 0,001$) auf.

Im Bestehen einer ICB in der Voranamnese ist hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen zu identifizieren.

Ein Alkoholabusus fand sich häufiger in dem Patientenkollektiv ohne TAH-Therapie ($p=0,029$). Der systolische Blutdruck bei Aufnahme ist in den Gruppen mit einem p -Wert von 0,023 signifikant unterschiedlich. Während Patienten unter Therapie im Mittel einen Blutdruck von 164 mmHg ($\pm 30,5$) zu verzeichnen hatten, betrug dieser bei Patienten ohne Therapie 176 mmHg (± 34) und war signifikant höher. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei Betrachtung des diastolischen Blutdruckes bei Aufnahme. Dieser war in der Gruppe unter TAH-Einnahme mit 85 mmHg ($\pm 16,8$) signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Einnahme (96 mmHg $\pm 19,9$, $p < 0,001$). (siehe Tab. 1) Die Patientengruppe mit Antiaggregationstherapie verfügte im Mittel über ein höheres initiales Volumen im ersten CT (Median 19 ml) als die Vergleichsgruppe (Median 16 ml). Dieser Unterschied erlangt mit einem p -Wert von 0,323 keine statistische Signifikanz. Auch in der Gegenüberstellung des Volumens der Blutung im Verlauf (2. Bildgebung) zeigte sich keine statistisch relevanten Unterschiede.

Sowohl die Häufigkeit der allgemeinen Größenzunahme des Hämatoms wie auch eine Zunahme über 33% bzw. 6 ml sind bei Patienten mit und ohne TAH-Therapie annähernd gleich verteilt. (siehe Tab. 2)

Festzustellen ist hingegen ein häufigeres Auftreten infratentorieller Blutungen bei TAH-Einnehmern, sowie seltener supratentorielle Blutungslokalisationen ($p=0,009$). Weitere, die Lokalisation betreffende, Parameter sind ebenso wie das Vorhandensein eines Einbruchs ins Ventrikelsystem gleich verteilt, sodass im Signifikanztest kein Unterschied festgestellt werden konnte.

Hervorzuheben ist in der Gegenüberstellung das Versterben, welches bei Patienten mit TAH-Therapie zu 19,2% eintrat. Somit ist der Tod im Krankenhaus beinahe drei Mal so oft aufgetreten wie in der Vergleichsgruppe (7%) und erreicht eine statistische Signifikanz von $p=0,001$ (siehe Tab. 1)

Tabelle 1: Univariate Analyse der Basischarakteristika zwischen TAH-Einnahme und keine Einnahme

	<i>TAH-Einnahme</i> <i>n=99 (29%)</i>	<i>Keine Einnahme</i> <i>n=244 (71%)</i>	<i>Total</i> <i>n=343 (100%)</i>	<i>p-Wert</i>
Alter (Median)	77	72	74	< 0,001 ^a
Geschlecht männl.	50 (50,5%)	119 (48,8%)	169 (49,3%)	0,771 ^b
NIHSS (Median, IQR)	9 (4-19)	10 (5-15)	11 (5-16)	0,359 ^a
premRS≤2	62 (62,6%)	207 (84,8%)	269 (78,4%)	< 0,001 ^b
Risikofaktoren				
Vorerkrankung IS	37 (37,4%)	18 (7,4%)	55 (16%)	< 0,001 ^b
Vorerkrankung ICB	7 (7,1%)	19 (7,8%)	26 (7,6%)	1,000 ^c
Alkohol	3 (3,0%)	25 (10,2%)	28 (8,2%)	0,029 ^c
AHT	91 (91,9%)	202 (82,8%)	293 (85,4%)	0,030 ^b
KHK	35 (35,4%)	8 (3,3%)	43 (12,5%)	< 0,001 ^b
HLP	31 (31,3%)	30 (12,3%)	61 (17,8%)	< 0,001 ^b
DM	27 (27,3%)	31 (12,7%)	58 (16,9%)	< 0,001 ^b
VHF	23 (23,2%)	22 (9%)	45 (13,1%)	< 0,001 ^b
NI	13 (13,1%)	17 (7%)	30 (8,7%)	0,067 ^b
Aufnahme-RR, (MW±SD), n=303				
Systolisch, mmHg	164 ±30,5	176 ±34,0	173 ±33,4	0,023 ^a
Diastolisch, mmHg	85 ±16,8	96 ±19,9	93 ±19,6	< 0,001 ^a
Lokalisation				
supratentoriell	87 (87,9%)	231 (94,7%)	318 (92,7%)	0,009 ^b
infratentoriell	10 (10,1%)	6 (2,5%)	16 (4,7%)	
Hirnstamm	2 (2%)	7 (2,9%)	9 (2,6%)	
links	50 (50,5%)	126 (51,6%)	176 (51,3%)	0,849 ^b
lobär	41 (41,1%)	92 (37,7%)	133 (38,8%)	0,523 ^b
IV-Blutung	42 (42,4%)	88 (36,2%)	130 (38%)	0,283 ^b

Vorerkrankung IS= Z.n. ischämischen Schlaganfall, Vorerkrankung ICB= Z.n. intrazerebraler Blutung, AHT= Arterielle Hypertonie, KHK= koronare Herzkrankheit, HLP= Hyperlipoproteinämie, DM= Diabetes mellitus, VHF= Vorhofflimmern, NI= Niereninsuffizienz, IV-Blutung= Intraventrikuläre Blutung

Tabelle 2: Univariate Analyse der Zielvariablen zwischen TAH-Einnahme und keine Einnahme

	<i>TAH- Einnahme n=99 (29%)</i>	<i>Keine Einnahme n=244 (71%)</i>	<i>Total n=343 (100%)</i>	<i>p-Wert</i>
Volumen 1, ml (Median, IQR)	19 (6-76)	16 (6-42)	16 (6-46)	0,323 ^a
Volumen 2, ml (Median, IQR), n=160	15 (4-70)	21 (9-60)	21 (8-60)	0,437 ^a
Volumenzunahme insg, n=160	28 (63,6%)	74 (63,8%)	102 (63,7%)	0,985 ^b
Volumenzunahme, n=160 (≥ 33% oder ≥6ml)	11 (25%)	33 (28,4%)	44 (27,5%)	0,663 ^b
mRS≤2 bei Entlassung, fehlend=6	13 (13,3%)	60 (25,1%)	73 (21,7%)	0,017^b
Verstorben	19 (19,2%)	17 (7%)	36 (10,5%)	0,001^b

Volumen 1= initiales Blutungsvolumen bei Aufnahme, Volumen 2= Blutungsvolumen in der Verlaufskontrolle

^a Mann-Whitney-U-Test

^b Chi-Quadrat-Test

^c Exakter Test nach Fisher

3.3 Unterschiede im Versterben

11% (36 Patienten) der Studienpopulation verstarben noch im Krankenhaus. Diese Kohorte war mit einem medianen Alter von 84 Jahren deutlich älter ($p < 0,001$) und wurde durch weniger männliche Patienten repräsentiert ($p = 0,043$). Verstorbene Patienten verfügten weniger häufig über eine gute physische Verfassung vor Erkrankungseintritt gemessen an dem premRS ($p = 0,001$) (siehe Tab. 3).

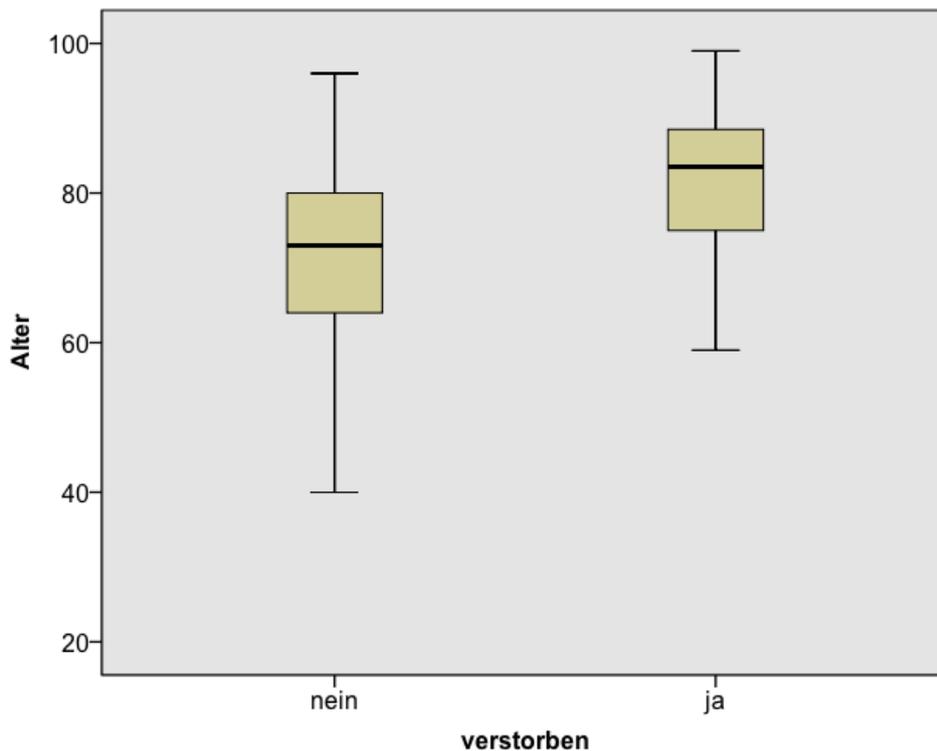


Abb. 9: Alter in Abhängigkeit vom Versterben

Abb. 9 verdeutlicht graphisch die Differenz des Alters zwischen der Gruppe der Verstorbenen und Nicht-Verstorbenen. Die Gruppe der Nicht-Verstorbenen beinhaltet zum Teil auch noch sehr junge Patienten (Minimum 25 Jahre). Das minimale Alter der gegenübergestellten Gruppe ist 59. Die 25. und 75. Perzentile des Alters der nicht verstorbenen Patienten liegt bei 64 und 80, die der Verstorbenen bei 75 und 88,75. Im Median unterscheidet sich das Alter der beiden Patientengruppen somit signifikant. (siehe Tab.3)

Auch der NIHSS bei Aufnahme unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,001$). Der mediane NIHSS betrug in der Gruppe der Verstorbenen 24. Die Gruppe der Nicht-Verstorbenen verzeichnete einen medianen NIHSS von 10, was mit einem massiv schlechteren klinischen Erscheinungsbild einhergeht (siehe Abb.10).

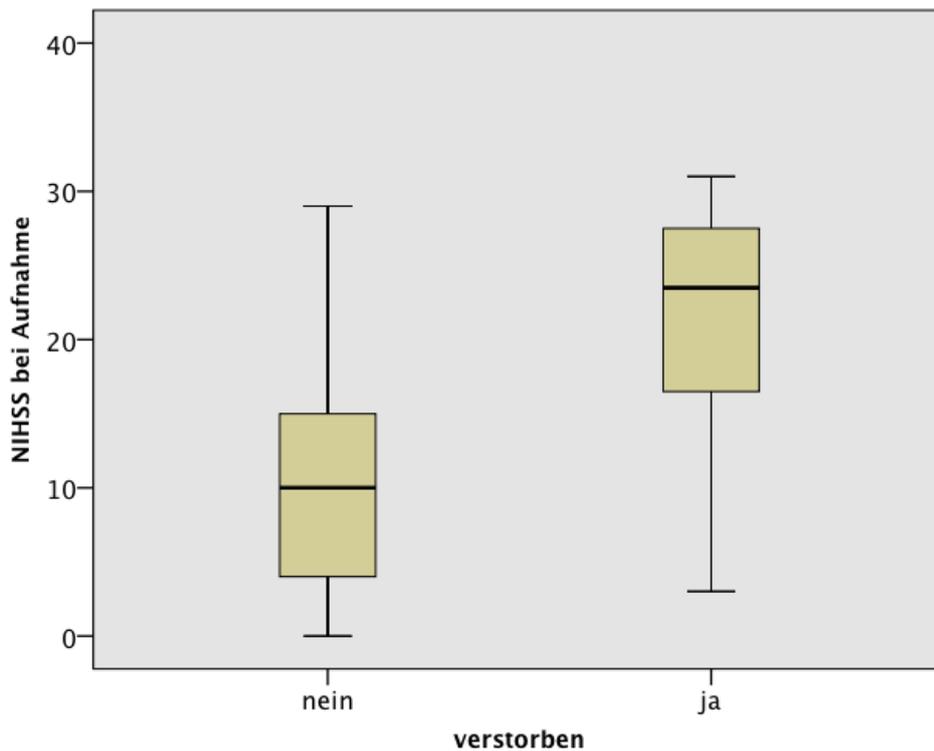


Abb. 10: NIHSS bei Aufnahme in Abhängigkeit vom Versterben

Bezüglich der Risikofaktoren war einzig die anamnestisch erhobene arterielle Hypertonie im Vergleich nicht gleich verteilt, sondern kam vermehrt bei den Nicht-Verstorbenen vor ($p=0,004$). Der bei der Aufnahme gemessene systolische Blutdruck war in beiden Patientengruppen erhöht. Er betrug $167 \text{ mmHg} \pm 34$ bei Verstorbenen und $173 \text{ mmHg} \pm 33,4$ bei Nicht-Verstorbenen und wies somit keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,688$). Auch der diastolische Blutdruck bei Aufnahme war in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Die IV-Blutung trat in 61,1% der Fälle in der Gruppe der Verstorbenen auf und war somit im Bezug zur Vergleichsgruppe signifikant häufiger (35,3%, $p=0,003$). (siehe Tab.3)

Signifikante Unterschiede zeigen sich auch im initialen Volumen ($p<0,001$). Dies war bei verstorbenen Patienten mit 60 ml im Median beinahe vier Mal größer als in der Vergleichsgruppe (Median 14 ml).

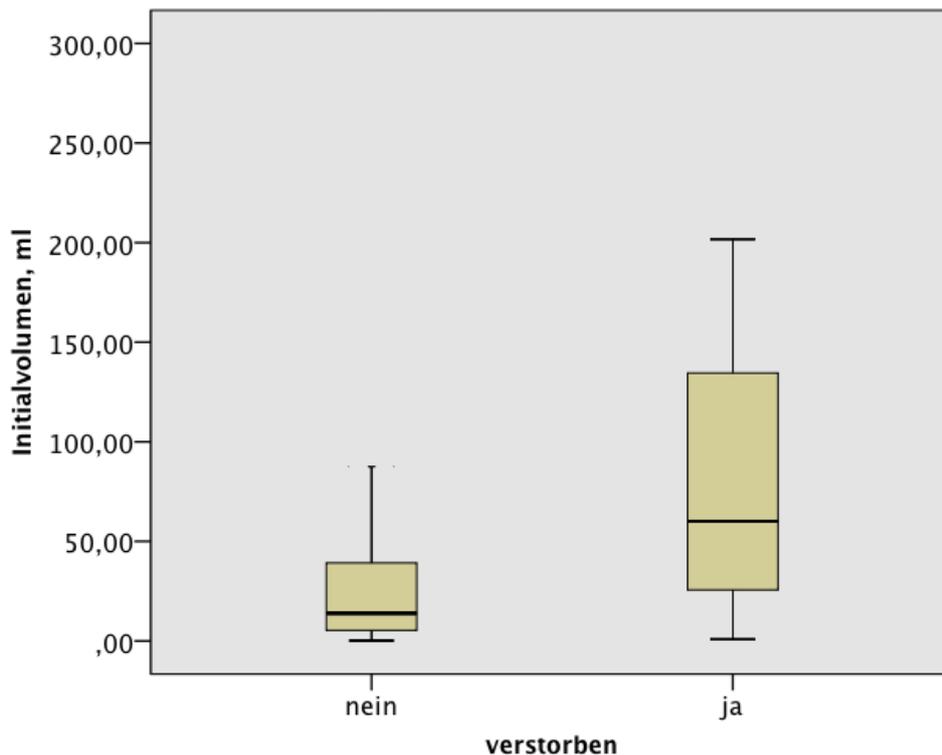


Abb. 11: Initialvolumen in ml in Abhängigkeit vom Versterben

In der Verlaufsbildgebung konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede identifiziert werden ($p=0,970$). Diese konnten auch nicht hinsichtlich der Anzahl der Volumenzunahmen bzw. der Zunahme des Volumens über 33 % nachgewiesen werden.

Auch die Volumendifferenz unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,301$). So kam es in der Gruppe der Nicht-Verstorbenen zu einer durchschnittlichen Zunahme von 6,3 ml ($\pm 20,2$), während die Blutungsvolumina der Verstorbenen um 22,9 ml ($\pm 47,4$) anwuchsen. (siehe Tab.4)

Besondere Bedeutung hinsichtlich der zu untersuchenden Fragestellung findet die Tatsache, dass Patienten, welche im Verlauf der Hospitalisierung verstorben sind, zu 52,8% TAHs einnahmen, während in der Vergleichsgruppe lediglich 26,1% unter genannter Therapie standen ($p=0,001$). (siehe Tab.3)

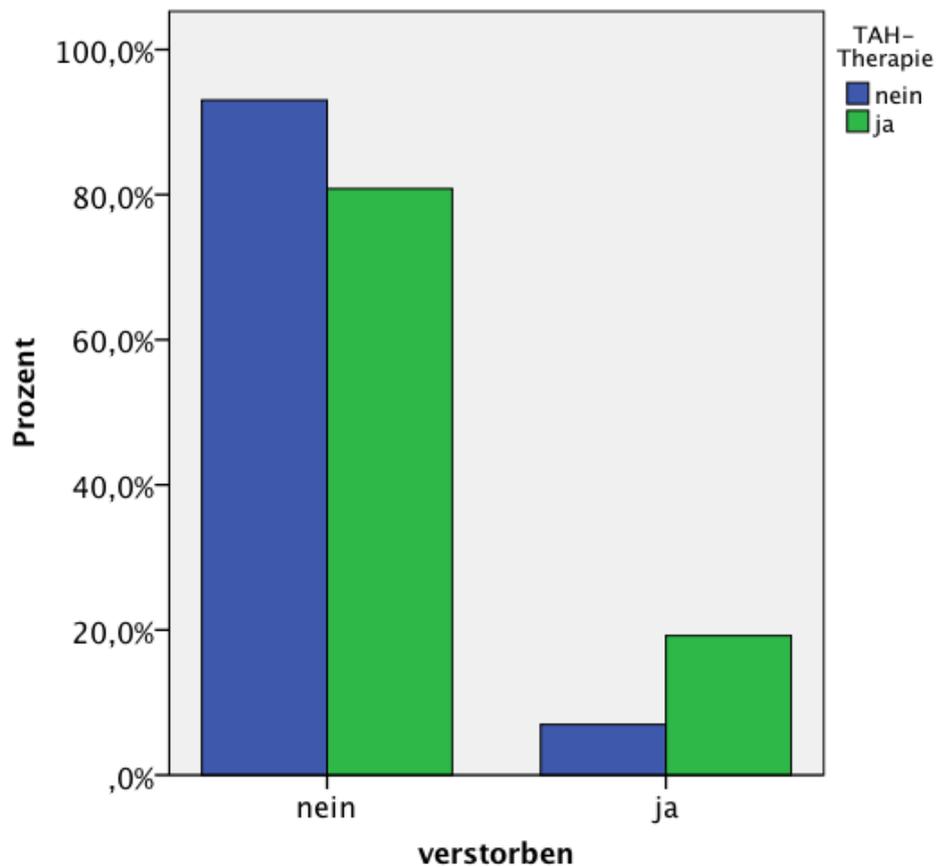


Abb. 12: Anteil der Patienten unter TAH- Therapie in Abhängigkeit von der Mortalität in Prozent

Abb. 12 zeigt den wesentlich höheren Anteil der Verstorben unter TAH-Therapie (19,2%) im Kontrast zu dem Anteil der Patienten ohne Therapie (7%). Somit sind in der Gruppe der Verstorbenen mehr als doppelt so häufig Patienten mit Therapie.

Tabelle 3: Univariate Analyse der Basischarakteristika in Abhängigkeit der Mortalität

<i>n= 343</i>	<i>verstorben n=36 (11%)</i>	<i>nicht verstorben n=307 (89%)</i>	<i>p-Wert</i>
Alter (Median)	84	73	<0,001^a
Geschlecht männl.	12 (33,3%)	157 (51,1%)	0,043^b
TAH-Therapie	19 (52,8%)	80 (26,1%)	0,001^b
NIHSS (Median, IQR)	24 (16-28)	10 (4-15)	<0,001^a
premRS _≤ 2	20 (55,6%)	249 (81,1%)	0,001^b
Risikofaktoren			
Vorerkrankung IS	4 (11,1%)	51 (16,6%)	0,480 ^c
Vorerkrankung ICB	3 (8,3%)	23 (7,5%)	0,745 ^c
Alkohol	1 (2,8%)	27 (98,8%)	0,336 ^c
AHT	25 (69,4%)	268 (87,3%)	0,004^b
KHK	8 (22,2%)	35 (11,4%)	0,104 ^c
HLP	5 (13,9%)	56 (18,2%)	0,648 ^c
DM	5 (13,9%)	53 (17,3%)	0,814 ^c
VHF	6 (16,7%)	39 (12,7%)	0,445 ^c
NI	3 (8,3%)	27 (8,8%)	1,000 ^c
Aufnahme-RR, (MW±SD), n=301			
Systolisch, mmHg	167 ±34	173 ±33,4	0,688 ^a
Diastolisch, mmHg	85 ±18,5	94 ±19,6	0,072 ^a
Lokalisation			
supratentoriell	31 (86,1%)	287 (93,5%)	0,151 ^b
infratentoriell	4 (11,1%)	12 (3,9%)	
Hirnstamm	1 (2,8%)	8 (2,6%)	
links	17 (47,2%)	159 (51,8%)	0,604 ^b
lobär	14 (38,9%)	119 (38,8%)	0,988 ^b
IV-Blutung	22 (61,1%)	108 (35,3%)	0,003^b

Vorerkrankung IS= Z.n. ischämischen Schlaganfall, Voerkrankung ICB= Z.n. intrazerebraler Blutung, AHT= Arterielle Hypertonie, KHK= koranare Herzkrankheit, HLP= Hyperlipoproteinämie, DM= Diabetes mellitus, VHF= Vorhofflimmern, NI= Niereninsuffizienz, IV-Blutung= Intraventrikuläre Blutung

Tabelle 4: Univariate Analyse der Zielvariablen in Abhängigkeit der Mortalität

<i>n= 343</i>	<i>verstorben</i> <i>n=36 (11%)</i>	<i>nicht verstorben</i> <i>n=307 (89%)</i>	<i>p-Wert</i>
Volumen 1, ml (Median, IQR)	60 (25-137)	14 (5-40)	<0,001 ^a
Volumen 2, ml (Median, IQR), n=160	26 (1-168)	21 (8-59)	0,970 ^a
Volumenzunahme insg, n=160	5 (71,4%)	97 (63,4%)	1,000 ^c
Volumenzunahme, n=160 (≥ 33% oder ≥6ml)	3 (42,9%)	41 (26,8%)	0,395 ^c

Volumen 1= initiales Blutungsvolumen bei Aufnahme, Volumen 2= Blutungsvolumen in der Verlaufskontrolle

^a Mann-Whitney-U-Test

^b Chi-Quadrat-Test

^c Exakter Test nach Fisher

Zur Identifikation prädiktiver Parameter für eine erhöhte Mortalität wurde das binär logistische Regressionsmodell verwendet, in dem das Ereignis „Versterben“ als abhängige Variable diente. In das Modell wurden alle Variablen eingeschlossen, die in der Korrelationsanalyse eine Signifikanz aufwiesen. Im bereits erläuterten rückwärts bedingten Regressionsmodell verblieben im vorletzten Schritt (Schritt 4) fünf Parameter. Der $\text{premRS} \leq 2$, die IV-Blutung und das Geschlecht verfehlten somit nach multivariater Analyse die statistische Signifikanz und sind nicht die entscheidendsten Parameter für das Versterben. Allerdings erhöht die TAH-Einnahme in Schritt 4 das Risiko an einer ICB zu versterben um den Faktor 0,55 (OR 1,83). Bei einem Koinfidenzintervall von 0,73- 4,58 ist die TAH- Einnahme jedoch nicht als signifikanter Parameter zu werten, um eine Aussage über das Versterben treffen zu können. Im letzten Schritt der Analyse wird sie somit auch aus dem Modell ausgeschlossen.

Als Prädiktor für ein Versterben sind somit das Alter (OR 1,07), der NIHSS bei Aufnahme (OR 1,16) und auch das initiale Volumen (OR 1,01) zu nennen.

Die arterielle Hypertonie hingegen verringert das Sterbe-Risiko um den Faktor 3,8 (OR 0,26).

Dieses Modell erklärt 47,0% (R^2 nach Nagelkerke) der Varianz.

Tabelle 5: Regressionsanalyse, Einflussfaktoren auf das Versterben

<i>Variable</i>	<i>Schritt 1</i>	<i>Schritt 2</i>	<i>Schritt 3</i>	<i>Schritt 4</i>	<i>Schritt 5</i>
	<i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,475</i>	<i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,475</i>	<i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,475</i>	<i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,474</i>	<i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,466</i>
premRS≤2	0,94 (0,35-2,52)				
IV-Blutung	0,93 (0,36-2,39)	0,93 (0,36-2,39)			
Geschlecht, männl.	0,78 (0,30-2,10)	0,79 (0,30-2,05)	0,79 (0,30-2,06)		
TAH-Therapie	1,87 (0,73-4,78)	1,85 (0,73-4,67)	1,85 (0,73-4,67)	1,83 (0,73-4,58)	
Alter	1,07 (1,01-1,12)	1,06 (1,02-1,12)	1,06 (1,02-1,12)	1,07 (1,02-1,12)	1,07 (1,02-1,12)
NIHSS	1,16 (1,09-1,24)	1,16 (1,09-1,24)	1,16 (1,09-1,23)	1,16 (1,09-1,24)	1,16 (1,09-1,24)
Volumen 1, ml	1,01 (1,002-1,02)	1,01 (1,002-1,02)	1,01 (1,002-1,02)	1,01 (1,002-1,02)	1,01 (1,003-1,02)
AHT	0,26 (0,09-0,74)	0,26 (0,09-0,74)	0,26 (0,09-0,73)	0,25 (0,09-0,70)	0,26 (0,10-0,73)

AHT= Arterielle Hypertonie, IV-Blutung= Intraventrikuläre Blutung, Volumen 1= initiales Blutungsvolumen bei Aufnahme

* R² nach Nagelkerke

Da die Senkung des systolischen Blutdrucks derzeit eine Therapieoption darstellt und in der Literatur relativ gut untersucht ist, soll der Parameter des systolischen Blutdrucks bei Aufnahme auch im Rahmen dieser Analyse Beachtung finden. Somit wird in einem weiteren logistischen Regressionsmodell (siehe Anhang Tabelle 4) auch der systolische Blutdruck als Faktor eingeschlossen, um seine Auswirkung auf das Versterben zu überprüfen. Des Weiteren werden Faktoren wie der $\text{premRS} \leq 2$ und die IV-Blutung ausgeschlossen, da sie in den vorhergegangenen Untersuchungen keinen Einfluss auf das Versterben hatten und keine signifikanten Prädiktoren darstellten. Doch auch in dieser Analyse erlangt der systolische Blutdruck als Prädiktor für das Versterben keine Signifikanz und verbleibt mit einem OR von 1,002 (0,99-1,02) im zweiten Schritt des rückwärts bedingten Modells.

3.5 Gruppenunterschiede hinsichtlich Volumenzunahme

Zur Identifikation von prognostischen Parametern für eine Hämatomexpansion und des Einflusses einer TAH-Einnahme auf diese, dient eine Gegenüberstellung der Patientengruppen mit und ohne Volumenzunahme der Blutung. Diese gesamte untersuchte Studienpopulation wird in dieser Analyse aufgrund der begrenzt vorhandenen zweiten Bildgebung auf insgesamt 160 Patienten beschränkt. Diese teilen sich in 102 Patienten mit und 58 ohne Volumenzunahme auf.

Im medianen Alter und Geschlecht sowie dem Vorhandensein der einzelnen Risikofaktoren und dem initialen systolischen und diastolischen Blutdruck finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Mit einem $\text{premRS} \leq 2$ bei 77,5% bzw. 84,5% der Patienten sind jeweils etwa drei Viertel innerhalb der Gruppe in so definierter guter physischer Verfassung vor Erkrankungseintritt.

Bei Entlassung verfügen nur noch 13 (12,7%) der Patienten mit Volumenzunahme über einen $\text{mRS} \leq 2$, während es noch 12 (20,7%) Patienten in der Gruppe ohne Zunahme gibt. Dies bedeutet, dass Patienten ohne Volumenzunahme häufiger über weniger Beeinträchtigungen bei Entlassung klagen. Dieser Unterschied gibt mit einem p-Wert von 0,183 allerdings keine Signifikanz wieder. (siehe Tab. 6)

Es findet sich allein ein Unterschied im 1. Volumen, welches bei Patienten mit späterer Volumenzunahme schon vorher größer ist ($p=0,005$). Der Median des Initialvolumens bei späterer Volumenzunahme beträgt 23,1ml (7,5-57,7), während Patienten ohne Volumenzunahme im Durchschnitt Hämatome mit einer Größe von 13,9ml (4,6-30,6) besitzen (siehe Abb. 13).

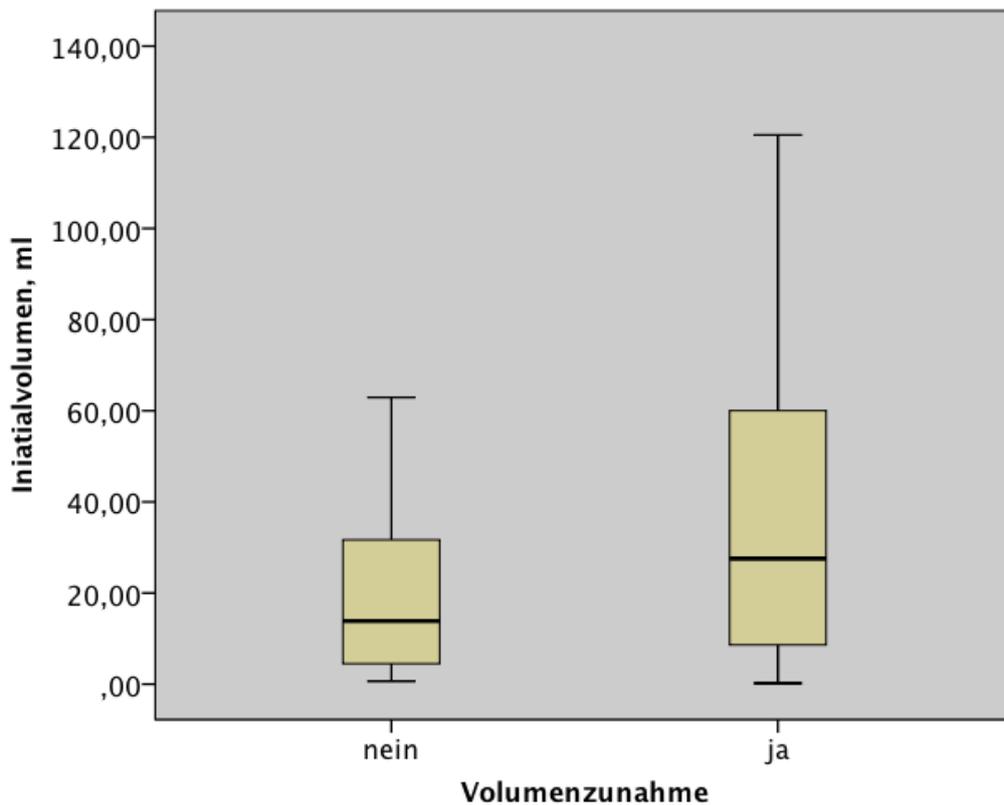


Abb. 13: Initiales Volumen in ml im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Volumenzunahme

Der Anteil der TAH-Einnehmer in den beiden Gruppen ist beinahe gleich, sodass eine antiaggregative Therapie in dieser Analyse nicht als Prädiktor für eine Hämatomexpansion gewertet werden kann. (siehe Tab. 6)

Aufschluss, welche Umstände trotz dessen begünstigend auf eine Volumenzunahme wirken, gibt das binär logistische Regressionsmodell. In dieses werden Faktoren eingeschlossen, die in der univariaten Analyse Signifikanz oder Tendenzen aufweisen oder in der Literatur gut untersucht sind. Somit wird in der multivariaten Analyse der Einfluss von dem NIHSS bei Aufnahme, der TAH-Therapie, dem Alter und dem Initialvolumen auf eine Volumenzunahme untersucht.

Als einziger Faktor, der im Modell verbleibt, kann hier das erhöhte Initialvolumen identifiziert werden. Dieses ist aufgrund eines OR von 1,011 bei einem Koinfidenzintervall von 95% von 1,002-1,021 als signifikant zu werten und hat somit prädiktiven Aussagewert.

Tabelle 6: Univariate Analyse in Abhängigkeit von vorhandener Volumenzunahme

<i>n= 160</i>	<i>Volumenzunahme n=102 (64%)</i>	<i>Keine Zunahme n=58 (36%)</i>	<i>p-Wert</i>
Alter (Median)	73	71	0,997 ^a
Geschlecht männl.	56 (54,9%)	35 (60,3%)	0,504 ^b
TAH-Therapie	28 (27,5%)	16 (27,6%)	0,985 ^b
NIHSS (Median, IQR)	11 (6-16)	11 (4-15)	0,168 ^a
premRS \leq 2	79 (77,5%)	49 (84,5%)	0,285 ^b
mRS \leq 2 bei Entlassung	13 (12,7%)	12 (20,7%)	0,183 ^b
verstorben	5 (4,9%)	2 (3,4%)	1,000 ^c
Risikofaktoren			
Vorerkrankung IS	19 (18,6%)	10 (17,2%)	0,827 ^b
Vorerkrankung ICB	8 (7,8%)	1 (1,7%)	0,106 ^c
Alkohol	8 (7,8%)	6 (10,3%)	0,576 ^b
AHT	86 (84,3%)	50 (86,2%)	0,747 ^b
KHK	17 (16,7%)	8 (13,8%)	0,630 ^b
HLP	19 (18,6%)	12 (20,7%)	0,751 ^b
DM	17 (16,7%)	10 (17,2%)	0,926 ^b
VHF	17 (16,7%)	7 (12,1%)	0,434 ^b
NI	12 (11,8%)	7 (12,1%)	0,954 ^b
Aufnahme-RR, (MW \pm SD), n=147			
Systolisch, mmHg	175 \pm 33,3	180 \pm 35,3	0,702 ^a
Diastolisch, mmHg	94 \pm 15,9	97 \pm 24,1	0,642 ^a
Lokalisation			
supratentoriell	97 (95,1%)	50 (86,2%)	0,141 ^b
infratentoriell	3 (2,9%)	5 (8,6%)	
Hirnstamm	2 (2%)	3 (5,2%)	
links	52 (51%)	32 (55,2%)	0,610 ^b
lobär	37 (36,3%)	16 (27,6%)	0,262 ^b
IV-Blutung	52 (51%)	26 (44,8%)	0,454 ^b
Volumen 1, ml (Median, IQR)	23,1 (7,5-57,7)	13,9 (4,6-30,6)	0,005^a

Vorerkrankung IS= Z.n. ischämischen Schlaganfall, Voerkrankung ICB= Z.n. intrazerebraler Blutung, AHT= Arterielle Hypertonie, KHK= koranare Herzkrankheit, HLP= Hyperlipoproteinämie, DM= Diabetes mellitus, VHF=

Vorhofflimmern, NI= Niereninsuffizienz, IV-Blutung= Intraventrikuläre Blutung, Volumen 1= initiales Blutungsvolumen bei Aufnahme

^a Mann-Whitney-U-Test, ^b Chi-Quadrat-Test, ^c Exakter Test nach Fisher

4. Diskussion

Das Erkranken an einer ICB hat für den Einzelnen weitreichende Folgen. Die Mortalität nach einem Jahr beträgt 50-60% [50]. 60-90% der Überlebenden [17] sind von funktionellen Beeinträchtigungen betroffen, welche ein unabhängiges Leben schwer bis unmöglich machen. Die schlechte Prognose macht Untersuchungen zur Verbesserung therapeutischer Möglichkeiten unabdingbar. Hierzu ist primär eine genaue Analyse der prognostischen Faktoren hilfreich.

Broderick et al. identifizierten das Blutungsvolumen, welches auch durch eine frühe Hämatomexpansion maßgeblich beeinflusst wird, als den wichtigsten Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität [79]. Nach den Erkenntnissen über erhöhte Blutungsvolumina und vermehrte Hämatomexpansion nach Einnahme von Antikoagulantien, besteht nun die Fragestellung nach dem Einfluss von TAHs auf eben solche Parameter. Dies wurde nach aktuellem Stand der Forschung sehr kontrovers diskutiert.

Das untersuchte Patientenkollektiv spiegelt in der Alters- und Geschlechterverteilung sowie dem Vorhandensein von Risikofaktoren ähnliche Grundcharakteristika aus vergleichbaren Studien wider. Ebenso sind die Blutungsgrößen,-lokalisationen, Anteile an IV-Blutungen und auch Einnahmen von TAHs ähnlich häufig vertreten. [64, 71, 73, 80]

Dies spricht für eine gute Repräsentativität und Aussagekraft der untersuchten Stichprobe und lässt eine Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit denen der anderen Studien zu, ohne diese aufgrund ungleicher Basisdaten zu verzerren.

Einzig die Sterberate im Patientenkollektiv ist, wie in Tab. 1 ersichtlich, mit 10,5% wesentlich geringer als sie in vergleichbaren Studien beschrieben wird. Dort wird von einer Mortalität von etwa 30% in den ersten 7 Tagen nach einer ICB berichtet [50, 81]. Dies kann unter anderem durch Unterschiede der Patientencharakteristika hervorgerufen werden, die in der sonstigen Analyse keine Beachtung fanden, ist jedoch auch Ergebnis einer optimierten, zielgerichteten und schnelleinsetzenden Akuttherapie, wie sie im Rahmen der Behandlung auf einer Stroke Unit möglich ist.

4.1 Patienten unter TAH-Therapie

In der Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne TAH-Therapie fällt auf, dass diese mit Therapie signifikant älter und prä-morbider waren. TAH-Einnehmer waren häufiger bereits vor dem ICB-Ereignis eingeschränkt und wiesen mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten auf.

Da besonders der bereits erlebte ischämische Schlaganfall wie auch die KHK die Hauptindikationen für eine antiaggregative Medikation darstellen, sind die Ergebnisse erwartungsgemäß. In deren multifaktorielles Entstehen ist auch das Vorhandensein einer

Hyperlipoproteinämie und Vorhofflimmern einzuordnen. Somit ist auch die erhöhte Häufigkeit dieser Krankheitsbilder in diesem Zusammenhang nicht überraschend.

Das signifikant geringere Auftreten von massivem Alkoholkonsum ist möglicherweise durch die höhere Prämorbidität und bestimmte individuelle Verhaltensanpassungen zu begründen. Menschen, die bereits von schwerwiegenderen Krankheitsereignissen betroffen waren, könnten ihr Gesundheitsverhalten überdenken und es dementsprechend anpassen. Zudem nehmen betroffene Patienten meist mehrere Medikamente ein, welche einen übermäßigen dauerhaften Alkoholkonsum strengstens untersagen.

Auf den ersten Blick überraschend scheint in dem Zusammenhang der häufigeren, speziell vaskulären Vorerkrankungen der signifikant niedrigere systolische und diastolische Blutdruck bei Aufnahme in das Krankenhaus bei TAH- Einnehmern. Beinahe ähnliche Daten wurden auch in einer vergleichbaren Studie erhoben [82]. Zu vermuten ist, dass Patienten unter TAH-Therapie durch ihre häufigeren Vorerkrankungen einer engeren medizinischen Kontrolle unterliegen und der Blutdruck durch antihypertensive Medikamente aufgrund dessen besser eingestellt ist.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der ICB unter einer antiaggregativen Therapie standen, zeigten sich häufiger infratentorielle Blutungen. Dieser Faktor ist von Interesse, da schon Hemphill et al. die infratentorielle Lokalisation einer ICB als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifizierten [52]. Nur wenige vergleichbare Studien untersuchten die Blutungslokalisierung im Zusammenhang zur TAH- Therapie. In diesen konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede identifiziert werden [65, 80]. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten auch aufgrund der nur geringen Fallzahl zustande kommen. Nur etwa 5% (n=16) aller Blutungen in dieser Studie sind infratentoriell gelegen sind.

Anzumerken ist bei der Interpretation der Ergebnisse zudem, dass 83% des Patientenkollektives mit TAH- Einnahme unter einer Monotherapie mit ASS (100 mg pro Tag) standen. Aufgrund der äußerst geringen Anzahl der Patienten unter einer Therapie mit Clopidogrel, ASS/Dipyridamol bzw. ASS und Clopidogrel wurde in der vorliegenden Untersuchung auf eine Subgruppenanalyse bezüglich der unterschiedlichen Substanzklassen verzichtet. Jedoch entspricht die Verteilung der einzelnen Substanzklassen den Ergebnissen der Vergleichsstudien, welche aufgrund der vorwiegenden Einnahme von ASS ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchführten.

In der Analyse zeigte sich, dass Patienten, die vor Erkrankungsbeginn antiaggregative Medikamente einnahmen, signifikant seltener einen $mRS \leq 2$ bei Entlassung verzeichneten. Dies spricht für ein schlechteres Outcome bei TAH-Einnehmern, was auch den Ergebnissen anderer Studien entspricht [63, 65, 69, 70, 80, 83]. Entgegen dieser Meinung finden sich auch Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen TAH-Einnahme und Outcome nach ICB

feststellten [74]. Thompson et. al fanden zwar keinen Zusammenhang zwischen TAH-Einnahme und dem Outcome, allerdings einen Einfluss auf die Mortalität [67].

Dies ist auch ein Ergebnis dieser Analyse. Bemerkenswert ist das signifikant höhere Versterben im Krankenhaus bei TAH-Einnehmern, welches etwa drei mal häufiger eintrat. Dies entspricht auch den Ergebnissen vorheriger Studien, die ebenso eine erhöhte Mortalität in Assoziation mit der Einnahme von antiaggregativen Medikamenten vor einer ICB feststellten [63-66, 70, 71, 82-84].

Konträr dieser Feststellungen sind Untersuchungen vorhanden, die keine Assoziation zwischen Mortalität und TAH-Therapie registrierten [68, 73, 74, 85-87].

In einer der größten durchgeführten Studien mit etwa 1700 Patienten von Foerch et al. konnte nur in der univariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen TAH- Einnahme und Mortalität identifiziert werden, der sich in der multivariaten Analyse nach Korrektur beeinflussender Faktoren wie Alter und prämorbidem Status nicht mehr nachweisen ließ [73]. Doch auch unter Beachtung dieser Elemente konnten im Verlauf keine einheitlichen Ergebnisse erzielt werden.

Dies veranlasst zur genaueren Untersuchung prädiktiver Faktoren der Mortalität und dem unabhängigen Einfluss einer antiaggregativen Therapie.

4.2 Konsequenzen einer TAH-Therapie auf die Mortalität

Die Gruppe der verstorbenen Patienten ist im Vergleich zur Gruppe der Nicht-Verstorbenen älter, häufiger weiblichen Geschlechts und verfügt über einen höheren premRS. Erwartungsgemäß, wie auch schon von Hemphill et al. beschrieben [52], sind auch signifikante Unterschiede im Volumen initial.

Verstorbene Patienten erlitten wesentlich häufiger eine IV-Blutung und verzeichneten im Median einen mehr als doppelt so hohen NIHSS. Bezüglich der Risikofaktoren unterschieden sich die Gruppen einzig im Vorhandensein der arteriellen Hypertonie, die bei Nicht-Verstorbenen häufiger auftrat.

Die Auswirkung der genannten Parameter auf die Prognose entspricht Erkenntnissen vorangegangener Untersuchungen und ist somit erwartungsgemäß [63, 79]. Im Unterschied zu diesen Studien wurde allerdings anstelle des GCS die NIHSS als Parameter zur Beurteilung des klinischen Ausmaßes und Schweregrades des hämorrhagischen Schlaganfalls gewählt. Der NIHSS kann aber annähernd mit dem GCS verglichen werden und hat ähnliche Aussagekraft [88].

Zu betonen ist in dieser Analyse die Feststellung der signifikant höheren Einnahme von TAHs in der Gruppe der verstorbenen Patienten. Dieser Faktor fand in der bisherigen prognostischen

Beurteilung nur wenig Beachtung und hat sich im Gegensatz zur Therapie mit Antikoagulantien bis jetzt nicht als prädiktiver Parameter für die Bewertung der Mortalität etabliert.

Foerch et al. fanden in ihrer Studie, dass die TAH-Einnahme unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie Patientenalter und prämorbidem Status keinen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität darstellt [73]. Auch in dieser Studienpopulation waren die Patienten, wie in 4.1 beschrieben, älter und präorbider. Somit wurde mithilfe der logistischen Regression überprüft, welchen Einfluss die TAH- Einnahme auf die Mortalität unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten hat.

Anhand der multivariaten Analyse stellt sich der Schlaganfallschweregrad (gemessen anhand des NIHSS) als Faktor heraus, der am stärksten eine Vorhersage über das Versterben treffen kann. Ein weiterer prädiktiver Faktor ist das Alter sowie das initiale Volumen der Blutung. Die TAH-Einnahme hingegen erlangt keine Signifikanz. Somit kann erörtert werden, dass das vermehrte Versterben der Patienten unter TAH-Therapie nicht monokausal begründet werden kann. Viel mehr muss auch die Gesamtcharakteristik des TAH-Kollektivs als ältere, präorbidere Patienten mit mehr vorhandenen Risikofaktoren Berücksichtigung finden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern nur unter Berücksichtigung der anderen Patientencharakteristika einen Einfluss auf die Mortalität hat.

Diese Umstände treten in beinahe allen untersuchten Patientenkohorten auf, finden in der Analyse aber nicht immer Beachtung [69], was auch ursächlich für die unstimmgigen Ergebnisse über einen Zusammenhang von Mortalität und TAH-Therapie sein kann. Speziell über die Definition der höheren Präorbidity herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Während Foerch et al. zwischen einem premRS von >1 und ≤ 1 unterscheiden, findet in anderen Studien keine Erhebung des premRS statt, sondern Präorbidity definiert sich über das Vorhandensein bestimmter Vorerkrankungen [65]. Doch bestimmte Vorerkrankungen bedeuten für jede Person individuelle Folgen und sind aufgrund dessen schwer in ihrer Bedeutung quantifizierbar. Der premRS hingegen trifft, ohne Aufschlüsselung der einzelnen Ursachen, eine allgemeingültigere Aussage über die vorhandenen Einschränkungen.

In der Analyse überrascht außerdem das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie als präventiver Faktor vor dem Versterben.

Bei der Interpretation dessen sollte jedoch der Parameter genauer betrachtet werden. Beinahe 90% des gesamten Patientenkollektivs verfügen über eine arterielle Hypertonie in der Anamnese, welche zum Teil auch medikamentös behandelt wurde. Das alleinige anamnestische Auftreten trifft hierbei keinerlei Aussage über ein mögliches pathophysiologisches Zusammenspiel im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung. Diese Hypothese stützt die Erkenntnis, dass sich keine

signifikanten Unterschiede des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Aufnahme zwischen den Gruppen erheben ließen. Somit hatte der Blutdruck bei Aufnahme in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf die Mortalität.

Unterstützend konnte in der aktuell durchgeführten ATACH-2-Studie nicht gezeigt werden, dass Patienten mit ICB von einer intensiven Senkung des systolischen Blutdrucks (<140mmHg) hinsichtlich des Outcome profitieren [89]. In Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen der Therapie und des zurzeit nicht evidenzbasierten klinischen Nutzens bedarf es weiterer Untersuchungen dieser Therapieoption.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Mortalität einer ICB in dem untersuchten Patientenkollektiv maßgeblich durch den NIHSS sowie das Patientenalter und das initiale Blutungsvolumen bestimmt wird. Die antiaggregative Therapie kann unter Beachtung dessen, dass die Patienten häufig sowohl älter als auch präorbider waren und über mehr Risikofaktoren verfügten, als nicht prädiktiv gewertet werden. Festzuhalten ist jedoch, dass die Regressionsanalyse nur mit einer relativ geringen Fallzahl (n=36) an verstorbenen Patienten durchgeführt werden konnte. Das kann dazu führen, dass nur sehr starke Zusammenhänge nachweisbar sind.

4.3 Blutungsvolumen bei TAH-Therapie

Der schon in der vorliegenden Analyse identifizierte Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen und Mortalität lässt die Hypothese zu, dass das erhöhte Versterben von Patienten unter TAH-Therapie aufgrund der eingeschränkten primären Gerinnung durch ein erhöhtes Blutungsvolumen hervorgerufen werden könnte.

Grundlage der Überlegungen zu Auswirkungen einer TAH-Einnahme auf das Volumen einer intrazerebralen Blutung, ist die Annahme, dass eine Therapie tatsächlich zu einer signifikanten Einschränkung der Thrombozytenfunktion führt.

Untersucht wurde dies unter anderem im Rahmen einer Studie zum Einfluss von Thrombozytenaktivität auf das Outcome nach einer ICB [70]. Die Besonderheit stellt sich hier in der Quantifizierung der Thrombozytenaktivität dar, welche mittels unterschiedlicher Messmethoden beobachtet wurde. So zeigte sich bei TAH-Einnahme eine verringerte Aktivität der Thrombozyten, die sowohl in Abhängigkeit der Dosis als auch des jeweiligen Wirkstoffs (ASS, Clopidogrel) variiert. Eine duale Therapie verringerte die Plättchenaktivität beispielsweise noch deutlicher als eine Monotherapie. Interessanterweise zeigte sich allerdings auch eine verringerte Thrombozytenaktivität bei Patienten, die nicht wissentlich unter TAH-Therapie standen [70], was auch in anderen Untersuchungen bestätigt wurde [90]. Gründe sind möglicherweise eine

unbewusste Wirkstoffaufnahme im Rahmen einer anderweitigen Medikation. Beispielsweise stellte sich in einer Untersuchung von Hergovich et al. heraus, dass auch die Einnahme von Paroxetin, ein selektiver- Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer, zu einer Inhibition der Thrombozytenaggregation führt [91]. Erwähnte Studien können zudem eine Auswirkung der verringerten Plättchenfunktion auf die Mortalität feststellen. Diese Ergebnisse werfen wiederholt die Frage auf, wie das Volumen einer ICB durch TAH-Einnahme bzw. gesunkenen Thrombozytenaktivität verändert wird.

In dieser Studienpopulation ist bei Patienten unter Therapie ein nur etwas höheres initiales Volumen zu eruieren, welches als nicht signifikant erachtet werden kann. Somit lässt sich in diesem untersuchten Patientenkollektiv kein Einfluss einer TAH- Therapie auf das initiale Blutungsvolumen finden.

Auch zuvor durchgeführte Untersuchungen liefern diesbezüglich leider keine eindeutigen Ergebnisse, zumal auch nicht in allen Studien, die den Einfluss der TAHs auf die Mortalität prüften, auch Volumenmessungen stattfanden. In einigen Analysen gelang es, ein TAH-bedingtes größeres initiales Blutungsvolumen zu identifizieren [64, 69, 84, 92, 93], während in anderen kein signifikanter Zusammenhang aufzufinden war [65, 71, 80].

Lauer et al. untersuchten ebenso die Auswirkungen von TAHs, allerdings anhand experimentell hervorgerufener ICBs an Mäusen, und verzeichneten auch nur sehr geringfügige, nicht signifikante Volumenunterschiede [94]. Dies entspricht im Detail dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

4.4 Einflussfaktoren auf eine Volumenexpansion

Eine weitere Ursache für die erhöhte Mortalität könnte eine im Verlauf auftretende Volumenexpansion darstellen. In diesem Zusammenhang ist der Einfluss antiaggregativer Medikamente auf die Volumenexpansion zu klären. Die genauen pathophysiologischen Ursachen für eine Hämatomexpansion sind noch ungeklärt. Ein sekundäres Einreißen benachbarten Gefäße der initialen Blutungsumgebung wird ebenso diskutiert, wie ein direktes Nachbluten aufgrund der beeinträchtigten Hämostase [95].

Im untersuchten Patientenkollektiv lässt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Hämatomexpansion zwischen TAH-Einnehmern und Nicht-Einnehmern feststellen. Abschließend lässt sich in dieser Untersuchung die Hypothese eines Einflusses einer vorbestehenden TAH- Therapie auf die Volumenzunahme einer intrazerebralen Blutung widerlegen.

Diese Erkenntnis steht im Widerspruch zu anderen Analysen, welche einen Zusammenhang zwischen TAH- Therapie und Vergrößerung der Blutung eruieren [64, 69, 71, 96]. Die Fallzahlen dieser Studien im Vergleich zur Vorliegenden sind sehr ähnlich, weshalb eine Divergenz der

Ergebnisse dadurch nicht zu erwarten ist. Zur Wertung dieser widersprüchlichen Feststellungen muss jedoch beachtet werden, dass allein anhand der Auswahlkriterien der Studienpopulation eine gewisse Verzerrung stattfand. Das Patientenkollektiv, das in die Volumenuntersuchungen einbezogen wurde, musste über eine Verlaufsbildgebung verfügen. Diese wird allerdings nicht standardgemäß durchgeführt, sondern ist eher bei einer Verschlechterung des klinischen Zustandes indiziert. Somit ist die Studienpopulation, was die Beurteilung des Verlaufsvolumens betrifft, nur bedingt vergleichbar mit Kohorten in denen das Studienprotokoll eine Verlaufsbildgebung aller Patienten vorsah.

Weiterhin müssen bei der Interpretation der aufgetretenen Widersprüche Faktoren beachtet werden, die zum jetzigen Forschungsstand noch völlig ungeklärt sind. Dazu gehört die Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Expansion. Während zum Teil nur von einer Blutungsexpansion innerhalb der ersten Stunde nach Auftreten der Symptome ausgegangen wird [95], weisen andere Studien darauf hin, dass noch bei rund 20% der Patienten eine Volumenzunahme innerhalb von sechs Stunden festgestellt werden kann. Nur in seltenen Fällen ist eine Zunahme noch nach 24 Stunden zu beobachten [97].

Das unklare zeitliche Auftreten lässt keine einheitlichen Untersuchungszeitpunkte für Volumenmessungen zu. Beispielsweise liegt bei Naidech et al. die mediane Zeit vom Symptombeginn zum ersten CT bei fast fünf Stunden [69], innerhalb derer vermutlich schon ein Großteil der Expansionen stattgefunden haben könnte.

In der vorliegenden Untersuchung fand keine genaue Protokollierung des Einsetzens der Symptome statt, sodass retrospektiv nicht ermittelt werden kann, nach welcher Zeitspanne eine erste Volumenmessung und Beurteilung der Blutung erfolgte. Die Bildgebung konnte in jedem Fall erst während des Transports oder nach Ankunft im Krankenhaus erfolgen. Da viele Patienten beispielsweise aufgrund der Bewusstseinsstörung erst viele Stunden nach Symptombeginn aufgefunden wurden oder Symptome fehlinterpretiert bzw. ignoriert wurden, können Zeitpunkt der ersten Symptome und Bildgebung stark variieren und lassen sich schlecht validieren. Somit besteht die Möglichkeit, dass eine Hämatomexpansion zwar bei vielen Patienten stattfand, diese aber aufgrund des verpassten Bildgebungszeitpunktes nicht dokumentiert werden konnte.

Die großen variierenden zeitlichen Differenzen und die daraus folgende Inhomogenität könnten eine mögliche Ursache der widersprüchlichen Ergebnisse sein.

In der weiteren Analyse, welche Parameter tatsächlich einen signifikanten Einfluss auf die Volumenzunahme haben, fällt einzig das Initialvolumen auf. Patienten mit nachweisbarer Hämatomexpansion verfügten somit über ein signifikant größeres initiales Volumen. Dies entspricht Ergebnissen einer vergleichbaren Studie [98].

Andere Untersuchungen zeigen außerdem, dass das „spot sign“ in der CT- Angiographie einen Prädiktor für eine Hämatomexpansion darstellt [99, 100]. In dieser Studie fand allerdings keine Untersuchung des „spot sign“ statt.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich zusammenfassend somit kein Zusammenhang zwischen TAH-Einnahme und Volumenzunahme einer Blutung registrieren. Auch andere Studien kommen zu diesem Ergebnis [87, 93, 100, 101].

Die geringe Anzahl der Patienten unter Aggrenox oder Clopidogrel im Vergleich zur Gruppe der ASS-Einnehmer, lässt eine Differenzierung innerhalb der Therapeutika anhand dieser Studienpopulation nicht zu. Es wird in der Literatur jedoch über eine gesteigerte Volumenexpansion sowie Mortalität bei Clopidogrel- Einnahme im Vergleich zur ASS-Therapie berichtet [72, 83].

Ursachen für die sehr differierenden Ergebnisse zum Einfluss einer TAH-Therapie sind möglicherweise die stark unterschiedlichen Studiendesigns. Während in einigen Arbeiten überhaupt keine Volumenmessungen stattfanden [73, 82], zum Teil keine Verlaufsbildgebung durchgeführt wurde [73], fehlten in anderen Untersuchungen die Beachtung der Patientencharakteristika wie Alter, Risikofaktoren [69], was die Aussagekraft im Einzelnen limitiert. Auch die Definition des Faktors „Hämatomexpansion“ war oft sehr unterschiedlich.

Zwei entscheidende Fakten der Ergebnisverzerrung müssen an dieser Stelle beachtet werden. Zum einen ist das die beschriebene verringerte Thrombozytenfunktion auch bei Patienten, die keine TAH-Einnahme angeben. Zum anderen muss bedacht werden, dass Resistenzphänomene immer mehr an Bedeutung gewinnen. 5,5-60% der Patienten unter Aspirintherapie und 4-30% der Clopidogrel-Einnehmer verfügen über eine inadäquate Thrombozyteninhibition und gehören somit zu den Menschen mit einer „low response“, einem geringem Ansprechen, auf die Medikamente [102]. Als Ursachen hierfür werden Unterschiede in der Bioverfügbarkeit, genetische Polymorphismen, Tabakkonsum, Diabetes mellitus, aber auch Interaktionen mit NSAIDs, speziell Ibuprofen oder Naproxen, diskutiert. Weiterhin existieren alternative Wege der Thromboxansynthese bzw. kann eine Thrombozytenaktivierung nicht nur über Thromboxan sondern auch mittels ADP und Kollagen hervorgerufen werden [103].

All diese Komponenten müssen in der Auswertung der Ergebnisse Beachtung finden und machen die Notwendigkeit einer zukünftigen Quantifizierung der Thrombozytenfunktion deutlich. Diese stellt sich bislang jedoch aufgrund eines fehlenden Goldstandards zur Bestimmung der Funktion als sehr schwierig heraus, da vorhandene Testverfahren zu stark divergierenden Ergebnissen führen und nicht reproduzierbar sind.

Trotz dessen liefern zwei Studien, die den Zusammenhang zwischen Thrombozytenfunktion und Auswirkungen auf eine ICB überprüften, im Gegensatz zur Analyse der TAH-Auswirkungen eindeutige Ergebnisse. Sowohl Naidech et al. als auch Ziai et al. konnten die klare Korrelation zwischen Thrombozytendysfunktion und einem erhöhten Blutungsvolumen, vermehrter Hämatomexpansion und erhöhter Mortalität feststellen [69, 104]. Bis auf bereits angesprochene Ausnahmen sind diese Dysfunktionen wohl in der Mehrheit auf eine antiaggregative Therapie zurückzuführen. In den genannten Studien wurden unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion verwendet. Während bei Naidech et al. das Verfahren VerifyNow-ASA angewandt wurde, das die Plättchenaktivität mittels Lichtemissionssignal detektiert [69], ermittelten Ziai et al. unterschiedlichste Thrombozyteneigenschaften (Anzahl, MCV, Fibrinogen, Plättchenaggregationspanel) mit Rückschluss auf die Funktion [104]. Allerdings sind diese Studien mit Populationen von 68 bzw. 43 Patienten relativ klein. Aufgrund der Studiengröße und der limitierten Anzahl dieser Studien bedarf es weiterer, bezüglich der Messmethoden optimierterer Untersuchungen.

4.5 Klinische Konsequenzen

Nicht alle untersuchten Fragestellungen sind, auch aufgrund beschriebener methodischer Problematiken, eindeutig beantwortbar. In Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Studien ist der Einfluss einer TAH- Therapie auf die Volumenexpansion einer ICB weiterhin unklar. Betrachtet man hingegen speziell die Studien mit Thrombozytenfunktionsprüfung, scheint ein antithrombotischer Effekt Auswirkungen auf den Blutungsverlauf einer ICB zu haben.

Als Konsequenz bedarf es zukünftig einer weiterhin strengen Indikation zur Einnahme antiaggregativer Medikamente. Trotz erheblicher Vorteile der Behandlung sollte in jedem Fall eine detaillierte Abwägung des Nutzens aber auch Risikos erfolgen. Wichtiger erscheint in diesem Zusammenhang auch die allgemeingültige Aufklärung und Achtsamkeit der Gesellschaft gerade in Bezug auf nicht verschreibungspflichtige Medikamente.

Der Fokus der sich ergebenden Konsequenzen liegt auf den therapeutischen Methoden, die eine Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion ermöglichen und somit prognostisch günstiger auf den Blutungsverlauf einer ICB wirken könnten.

Die Irreversibilität der Wirkung der TAHs begrenzt allerdings die therapeutischen Möglichkeiten. Thrombozytentransfusionen führten in Untersuchungen zwar zu einer gesteigerten Plättchenaktivität, blieben jedoch ohne Auswirkungen auf funktionelles Outcome bzw. Mortalität [69, 82]. Auch in diesem Fall könnten die unklaren zeitlichen Gegebenheiten die Resultate

beeinflussen. Naidech et al. transfundierten im Durchschnitt nach 24 Stunden, sodass möglicherweise kaum noch Einfluss auf das Blutungsgeschehen genommen werden konnte [69]. In der PATCH- Studie, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie, wurde untersucht, ob die Gabe von Thrombozytenkonzentraten im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie über Vorteile bezüglich des Outcomes verfügt. Als Ergebnis kann bei Patienten mit ICB unter TAH- Therapie eine Gabe von Thrombozytenkonzentraten nicht empfohlen werden, da ein schlechteres Outcome als unter Standardtherapie erzielt wurde. [105]

Eine weitere Möglichkeit der Verbesserung thrombotischer Eigenschaften bietet der zur Behandlung von Hämophilie entwickelte rekombinante aktivierte Faktor VII. Der exogen zugeführte Faktor VIIa führt zur Aktivierung des Faktors X zu Xa, der die Thrombin- und letztlich Fibrinengewinnung generiert. Die Therapie scheint aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften besonders reizvoll, da rFVIIa über eine kurze Halbwertszeit von 2,3 Stunden verfügt, die Wirkung jedoch sehr schnell und lokalisiert einsetzen kann [106]. Die FAST-Studie (Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke) konnte in der 2008 veröffentlichten Phase III-Studie eine verringerte Volumenzunahme bei Patienten mit einer ICB feststellen [107]. Auch die Untersuchungen von Broderick et al. und Narayan et al., die allerdings an Patienten mit traumatisch verursachter ICB durchgeführt wurde, erzielten ähnliche Resultate [107, 108]. Allerdings konnte die Phase III-Studie keinen klinisch nachweisbaren Nutzen für die Patienten eruieren. Sowohl die Mortalität als auch das funktionelle Outcome waren im Vergleich zur Placebo- Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich, weshalb eine Etablierung des rFVIIa in die Standardtherapie der ICBs bislang als unwahrscheinlich erscheint.

Desmopressin (DDAVP), ein Analogon des körpereigenen Vasopressins, wurde 1977 das erste Mal zur Therapie von Patienten mit Hämophilie A oder von-Willebrand-Syndrom eingesetzt [109]. Eine DDAVP-induzierte Freisetzung von FVIII und vWF aus intrazellulären Granula hat eine gesteigerte Plättchenadhäsion und Verkürzung der Blutungszeit zur Folge. Untersuchungen zeigen eine Normalisierung der Blutungszeit unter DDAVP-Gabe auch nach medikamenten-induzierter Thrombozytenfunktionsstörung durch ASS oder Clopidogrel [109, 110]. Dies ermöglicht eine bislang nicht existentielle Antagonisierung der antihämostatischen Wirkung mit einem sofortigen Wirkeintritt [111].

In einer ersten Studie von Naidech et al. wurde der Einfluss von Desmopressin auf die Thrombozytenaktivität speziell während einer ICB untersucht. Auch dort konnte eine gesteigerte Plättchenaktivität und ein erhöhtes vWF-Antigen nach Desmopressingabe festgestellt werden [112]. Befürchtete Nebenwirkungen wie arterielle Thrombosen sind in den bisherigen Untersuchungen nicht aufgetreten. Im Allgemeinen wurde die Medikation sogar sehr gut toleriert

[112]. Die bekannten Vorteile der gut verträglichen, kostengünstigen Behandlung veranlassen zur Überlegung, die Wirksamkeit des Desmopressin anhand größerer Studien mit mehr Patienten zu überprüfen und möglicherweise in die Therapieoptionen zu integrieren.

Zusammenfassend lässt sich folglich feststellen, dass alle bisher untersuchten Therapieoptionen (Thrombozytentransfusionen, rFVIIa und DDAVP) keine Vorteile auf das Outcome einer ICB erbrachten. Zwar sind bisher nur wenige Studien mit zum Teil nur sehr kleinen Fallzahlen vorhanden. Dennoch könnte man daraus schlussfolgern, dass der Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern auf die Volumenexpansion bzw. das Outcome doch kleiner ist, als zum Teil angenommen. Dies entspräche auch den Ergebnissen dieser Studie.

4.6 Limitationen der Studie

Das retrospektive Studiendesign stellt eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar. Die retrospektive Datenerhebung kann meist nur begrenzt und beschreibend erfolgen. Die Verläufe in Diagnostik und Therapie waren im beobachteten Behandlungszeitraum zwischen 2005 und 2014 standardisiert und ausführlich dokumentiert. Entsprechend dieser Standards traten allerdings Probleme bezüglich der Patientenauswahl auf. Als Einschlusskriterien galten eine initiale Bildgebung mittels CT und eine vorhandene Verlaufsbildgebung, was auch vergleichbaren Studien entspricht. Gemäß der bestmöglichen Versorgung fand allerdings nicht bei allen Patienten eine initiale Diagnostik mittels CT statt, was zum Ausschluss vieler Patienten führte. Weitere 183 mussten aufgrund der nicht- durchgeführten Verlaufskontrolle ausgeschlossen werden. Die große Anzahl an ausgeschlossenen Patienten führt zu einer maßgeblichen Verzerrung und möglichen Selektionsbias.

Aufgrund der Invalidität der Patienten sind einige Daten fremdanamnestisch erhoben, was zum Teil zu Abweichungen führen kann.

Eine Stärke dieser Untersuchung stellt eine im Vergleich große, repräsentative Studienpopulation dar. Sechs vergleichbare Studien, die die Auswirkungen von Thrombozytenaggregationshemmern auf die Expansion einer ICB untersuchten, bestanden aus einer kleineren Patientenkohorte (43-208 Patienten) [64, 65, 71, 96, 104, 113]. Trotz der vergleichsweise größeren Studienpopulation, konnten nur 99 Patienten unter TAH- Therapie in die Analysen miteingehen. Gerade für die durchgeführten Regressionsanalysen könnten dies zu wenig Fälle für aussagekräftige Zusammenhänge sein.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die fehlende Untersuchung des Einflusses der einzelnen Substanzen innerhalb der Gruppe der TAHs, was durch die nur sehr geringe Fallzahl dieser Medikamente begründet ist. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile und der Effektivität

bezüglich der Hemmung der Thrombozytenaggregation erscheint diese Subgruppenanalyse jedoch sehr sinnvoll. Insbesondere da in der Literatur, wie schon beschrieben, eine gesteigerte Volumenexpansion sowie Mortalität bei Clopidogrel- Einnahme im Vergleich zur ASS-Therapie berichtet wird [72, 83].

In dieser Untersuchung wurden sowohl Patientencharakteristika wie auch Volumenmessungen initial und im Verlauf durchgeführt, was nach jetzigem Stand und vorhandenen technischen Möglichkeiten einer umfassenden Betrachtung entspricht. Die fehlende Nachuntersuchung gibt keine Auskunft über die langfristigen Auswirkungen der Erkrankung sowie das funktionelle Outcome, was aber auch nicht das Hauptziel der Analyse darstellte. Die ABC/2- Messung der Blutungsvolumina konnte als einfach durchführbar, gut validierbare Messmethode bestätigt werden.

Weiterhin limitierend wirkt die fehlende Verlaufsbildgebung bei 29 Patienten, die bereits initial verstorben sind, sodass bei diesen Patienten keine Aussage über eine Blutungsexpansion erfolgen konnte.

Wie bereits angesprochen gilt der initial zu späte und undefinierte Bildgebungszeitpunkt als methodisches Defizit. Da allerdings nur bei einem Teil der Patienten tatsächlich innerhalb der ersten zwei Stunden, in denen vermutlich ein Großteil der Expansionen stattfindet, eine Bildgebung durchgeführt werden konnte, führt dies zu unklaren Ergebnissen. Dieses Defizit besteht jedoch ebenso in anderen Studien und ist zum jetzigen Zeitpunkt auch nicht anders umsetzbar.

Die Quantifizierung der Thrombozytenfunktion könnte in zukünftigen Studien den Schlüssel zur Erhebung eindeutiger Resultate darstellen. Fehlende Messmethoden, welche reproduzierbare Ergebnisse erzeugen, lassen dies im Moment allerdings nur begrenzt zu. Weiterhin sollte ein Monitoring der TAH-Spiegel und -Wirksamkeit erfolgen, um Patienten mit Resistenzen zu identifizieren und deren Therapie individuell anzupassen.

Selbstverständlich bedarf es weiterer Untersuchungen, welche die hier aufgezeigten Schlussfolgerungen überprüfen und methodisch verbessern, um im besten Fall eindeutige Resultate zu erzielen und mit möglicherweise folgenden therapeutischen Konsequenzen zu einer Verbesserung der Prognose bei einer ICB beitragen.

5. Literatur

1. Zahuranec, D.B., L.D. Lisabeth, B.N. Sanchez, M.A. Smith, D.L. Brown, N.M. Garcia, L.E. Skolarus, W.J. Meurer, J.F. Burke, E.E. Adelman, and L.B. Morgenstern, Intracerebral hemorrhage mortality is not changing despite declining incidence. *Neurology*, 2014.
2. van Asch, C.J., M.J. Luitse, G.J. Rinkel, I. van der Tweel, A. Algra, and C.J. Klijn, Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2010. 9(2): p. 167-76.
3. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2014 May 2014; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
4. Rossnagel, K., G.J. Jungehulsing, C.H. Nolte, J. Muller-Nordhorn, S. Roll, K. Wegscheider, A. Villringer, and S.N. Willich, Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med*, 2004. 44(5): p. 476-83.
5. Muller-Nordhorn, J., C.H. Nolte, K. Rossnagel, G.J. Jungehulsing, A. Reich, S. Roll, A. Villringer, and S.N. Willich, Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 946-50.
6. Heuschmann, P., O. Busse, M. Wagner, M. Endres, A. Villringer, J. Röther, P. Kolominsky-Rabas, and K. Berger, Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, 2010. 37(07): p. 333-340.
7. Feigin, V.L., M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi, G.A. Mensah, M. Connor, D.A. Bennett, A.E. Moran, R.L. Sacco, L. Anderson, T. Truelsen, M. O'Donnell, N. Venketasubramanian, S. Barker-Collo, C.M. Lawes, W. Wang, Y. Shinohara, E. Witt, M. Ezzati, M. Naghavi, C. Murray, I. Global Burden of Diseases, S. Risk Factors, and G.B.D.S.E.G. the, Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014. 383(9913): p. 245-54.
8. Rossnagel, K., C.H. Nolte, J. Muller-Nordhorn, G.J. Jungehulsing, D. Selim, B. Bruggenjürgen, A. Villringer, and S.N. Willich, Medical resource use and costs of health care after acute stroke in Germany. *Eur J Neurol*, 2005. 12(11): p. 862-8.
9. Olesen, J., A. Gustavsson, M. Svensson, H.U. Wittchen, B. Jonsson, C.s. group, and C. European Brain, The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 2012. 19(1): p. 155-62.

10. Olsen, T.S., Stroke recurrence and prognosis after stroke. *Handb Clin Neurol*, 2009. 92: p. 407-21.
11. Ward, A., K.A. Payne, J.J. Caro, P.U. Heuschmann, and P.L. Kolominsky-Rabas, Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol*, 2005. 12(4): p. 264-7.
12. Rothwell, P.M., M.F. Giles, A. Chandratheva, L. Marquardt, O. Geraghty, J.N. Redgrave, C.E. Lovelock, L.E. Binney, L.M. Bull, F.C. Cuthbertson, S.J. Welch, S. Bosch, F.C. Alexander, L.E. Silver, S.A. Gutnikov, Z. Mehta, and s. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke, Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*, 2007. 370(9596): p. 1432-42.
13. Feigin, V.L., C.M. Lawes, D.A. Bennett, and C.S. Anderson, Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*, 2003. 2(1): p. 43-53.
14. Qureshi, A.I., Intracerebral hemorrhage specific intensity of care quality metrics. *Neurocrit Care*, 2011. 14(2): p. 291-317.
15. Kulkens, S., P. Ringleb, J. Diedler, W. Hacke, and T. Steiner, [Recommendations of the European Stroke Initiative for the diagnosis and treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage]. *Nervenarzt*, 2006. 77(8): p. 970-87.
16. Qureshi, A.I., S. Tuhim, J.P. Broderick, H.H. Batjer, H. Hondo, and D.F. Hanley, Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2001. 344(19): p. 1450-60.
17. Ikram, M.A., R.G. Wieberdink, and P.J. Koudstaal, International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*, 2012. 14(4): p. 300-6.
18. Woo, D., J. Rosand, C. Kidwell, J.L. McCauley, J. Osborne, M.W. Brown, S.E. West, E.W. Rademacher, S. Waddy, J.N. Roberts, S. Koch, N.R. Gonzales, G. Sung, S.J. Kittner, L. Birnbaum, M. Frankel, F.D. Testai, C.E. Hall, M.S. Elkind, M. Flaherty, B. Coull, J.Y. Chong, T. Warwick, M. Malkoff, M.L. James, L.K. Ali, B.B. Worrall, F. Jones, T. Watson, A. Leonard, R. Martinez, R.I. Sacco, and C.D. Langefeld, The Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) study protocol. *Stroke*, 2013. 44(10): p. e120-5.
19. Martini, S.R., M.L. Flaherty, W.M. Brown, M. Haverbusch, M.E. Comeau, L.R. Sauerbeck, B.M. Kissela, R. Deka, D.O. Kleindorfer, C.J. Moomaw, J.P. Broderick, C.D. Langefeld, and D. Woo, Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*, 2012. 79(23): p. 2275-82.

20. Kearney, P.M., M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P.K. Whelton, and J. He, Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005. 365(9455): p. 217-23.
21. Mendelow, A.D., B.A. Gregson, E.N. Rowan, G.D. Murray, A. Gholkar, P.M. Mitchell, and S.I. Investigators, Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*, 2013. 382(9890): p. 397-408.
22. Rapsomaniki, E., A. Timmis, J. George, M. Pujades-Rodriguez, A.D. Shah, S. Denaxas, I.R. White, M.J. Caulfield, J.E. Deanfield, L. Smeeth, B. Williams, A. Hingorani, and H. Hemingway, Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*, 2014. 383(9932): p. 1899-911.
23. Woo, D., L.R. Sauerbeck, B.M. Kissela, J.C. Khoury, J.P. Szaflarski, J. Gebel, R. Shukla, A.M. Pancioli, E.C. Jauch, A.G. Menon, R. Deka, J.A. Carrozzella, C.J. Moomaw, R.N. Fontaine, and J.P. Broderick, Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke*, 2002. 33(5): p. 1190-5.
24. Ariesen, M.J., S.P. Claus, G.J. Rinkel, and A. Algra, Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*, 2003. 34(8): p. 2060-5.
25. Sacco, R.L., M. Elkind, B. Boden-Albala, I.F. Lin, D.E. Kargman, W.A. Hauser, S. Shea, and M.C. Paik, The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*, 1999. 281(1): p. 53-60.
26. Steiner, T., J. Rosand, and M. Diringer, Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*, 2006. 37(1): p. 256-62.
27. Rosand, J., M.H. Eckman, K.A. Knudsen, D.E. Singer, and S.M. Greenberg, The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*, 2004. 164(8): p. 880-4.
28. Hart, R.G., S.B. Tonarelli, and L.A. Pearce, Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*, 2005. 36(7): p. 1588-93.
29. Flaherty, M.L., B. Kissela, D. Woo, D. Kleindorfer, K. Alwell, P. Sekar, C.J. Moomaw, M. Haverbusch, and J.P. Broderick, The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007. 68(2): p. 116-21.

30. Hylek, E.M., Complications of oral anticoagulant therapy: bleeding and nonbleeding, rates and risk factors. *Semin Vasc Med*, 2003. 3(3): p. 271-8.
31. 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.
32. Pezzini, A., M. Grassi, L. Iacoviello, M. Zedde, S. Marcheselli, G. Silvestrelli, M.L. DeLodovici, M. Sessa, A. Zini, M. Paciaroni, C. Azzini, M. Gamba, M. Del Sette, A. Toriello, C. Gandolfo, D.M. Bonifati, R. Tassi, A. Cavallini, A. Chiti, R.S. Calabro, R. Musolino, P. Bovi, G. Tomelleri, A. Di Castelnuovo, L. Vandelli, M. Ritelli, G. Agnelli, A. De Vito, N. Pugliese, G. Martini, A. Lanari, A. Ciccone, C. Lodigiani, G. Malferrari, E. Del Zotto, A. Morotti, P. Costa, L. Poli, V. De Giuli, S. Bonaiti, P. La Spina, N. Marcello, G. Micieli, G. de Gaetano, M. Colombi, A. Padovani, and I. Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy, Serum cholesterol levels, HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of intracerebral haemorrhage. The Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-Italy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016.
33. Scheitz, J.F., D.J. Seiffge, S. Tutuncu, H. Gensicke, H.J. Audebert, L.H. Bonati, J.B. Fiebach, C. Tranka, P.A. Lyrer, M. Endres, S.T. Engelter, and C.H. Nolte, Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*, 2014. 45(2): p. 509-14.
34. Aguilar, M.I., E.S. O'Meara, S. Seliger, W.T. Longstreth, Jr., R.G. Hart, P.E. Pergola, M.G. Shlipak, R. Katz, M.J. Sarnak, and D.E. Rifkin, Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults. *Neurology*, 2010. 75(15): p. 1343-50.
35. Arboix, A., E. Comes, L. Garcia-Eroles, J. Massons, M. Oliveres, M. Balcells, and C. Targa, Site of bleeding and early outcome in primary intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand*, 2002. 105(4): p. 282-8.
36. Macellari, F., M. Paciaroni, G. Agnelli, and V. Caso, Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2014. 45(3): p. 903-8.
37. Fiebach, J.B., P.D. Schellinger, A. Gass, T. Kucinski, M. Siebler, A. Villringer, P. Olkers, J.G. Hirsch, S. Heiland, P. Wilde, O. Jansen, J. Rother, W. Hacke, K. Sartor, and B. Kompetenznetzwerk Schlaganfall, Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*, 2004. 35(2): p. 502-6.
38. Gerischer, L.M., J.B. Fiebach, J.F. Scheitz, H.J. Audebert, M. Endres, and C.H. Nolte, Magnetic resonance imaging-based versus computed tomography-based thrombolysis in

- acute ischemic stroke: comparison of safety and efficacy within a cohort study. *Cerebrovasc Dis*, 2013. 35(3): p. 250-6.
39. van Straaten, E.C., P. Scheltens, and F. Barkhof, MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2004. 226(1-2): p. 9-12.
 40. Liu, C., W. Li, K.A. Tong, K.W. Yeom, and S. Kuzminski, Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging*, 2014.
 41. van Asch, C.J., B.K. Velthuis, G.J. Rinkel, A. Algra, G.A. de Kort, T.D. Witkamp, J.C. de Ridder, K.M. van Nieuwenhuizen, F.E. de Leeuw, W.J. Schonewille, P.L. de Kort, D.W. Dippel, T.W. Raaymakers, J. Hofmeijer, M.J. Wermer, H. Kerkhoff, K. Jellema, I.M. Bronner, M.J. Remmers, H.P. Bienfait, R.J. Witjes, J.P. Greving, C.J. Klijn, and D. Investigators, Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*, 2015. 351: p. h5762.
 42. Steiner, T., R. Al-Shahi Salman, R. Beer, H. Christensen, C. Cordonnier, L. Csiba, M. Forsting, S. Harnof, C.J. Klijn, D. Krieger, A.D. Mendelow, C. Molina, J. Montaner, K. Overgaard, J. Petersson, R.O. Roine, E. Schmutzhard, K. Schwerdtfeger, C. Stapf, T. Tatlisumak, B.M. Thomas, D. Toni, A. Unterberg, and M. Wagner, European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*, 2014. 9(7): p. 840-55.
 43. Anderson, C.S., Y. Huang, H. Arima, E. Heeley, C. Skulina, M.W. Parsons, B. Peng, Q. Li, S. Su, Q.L. Tao, Y.C. Li, J.D. Jiang, L.W. Tai, J.L. Zhang, E. Xu, Y. Cheng, L.B. Morgenstern, J. Chalmers, J.G. Wang, and I. Investigators, Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke*, 2010. 41(2): p. 307-12.
 44. Arima, H., C.S. Anderson, J.G. Wang, Y. Huang, E. Heeley, B. Neal, M. Woodward, C. Skulina, M.W. Parsons, B. Peng, Q.L. Tao, Y.C. Li, J.D. Jiang, L.W. Tai, J.L. Zhang, E. Xu, Y. Cheng, L.B. Morgenstern, J. Chalmers, and I. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial, Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension*, 2010. 56(5): p. 852-8.
 45. Anderson, C.S., E. Heeley, Y. Huang, J. Wang, C. Stapf, C. Delcourt, R. Lindley, T. Robinson, P. Lavados, B. Neal, J. Hata, H. Arima, M. Parsons, Y. Li, J. Wang, S. Heritier, Q. Li, M. Woodward, R.J. Simes, S.M. Davis, J. Chalmers, and I. Investigators, Rapid

- blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2013. 368(25): p. 2355-65.
46. Steiner, T., S. Poli, M. Griebel, J. Husing, J. Hajda, A. Freiburger, M. Bendszus, J. Bosel, H. Christensen, C. Dohmen, M. Hennerici, J. Kollmer, H. Stetefeld, K.E. Wartenberg, C. Weimar, W. Hacke, and R. Velthuis, Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(6): p. 566-73.
 47. Morgenstern, L.B., J.C. Hemphill, 3rd, C. Anderson, K. Becker, J.P. Broderick, E.S. Connolly, Jr., S.M. Greenberg, J.N. Huang, R.L. MacDonald, S.R. Messe, P.H. Mitchell, M. Selim, R.J. Tamargo, C. American Heart Association Stroke, and N. Council on Cardiovascular, Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010. 41(9): p. 2108-29.
 48. Hallevi, H., K.C. Albright, J. Aronowski, A.D. Barreto, S. Martin-Schild, A.M. Khaja, N.R. Gonzales, K. Illoh, E.A. Noser, and J.C. Grotta, Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*, 2008. 70(11): p. 848-52.
 49. Mendelow, A.D., B.A. Gregson, H.M. Fernandes, G.D. Murray, G.M. Teasdale, D.T. Hope, A. Karimi, M.D. Shaw, D.H. Barer, and S. investigators, Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*, 2005. 365(9457): p. 387-97.
 50. Flaherty, M.L., M. Haverbusch, P. Sekar, B. Kissela, D. Kleindorfer, C.J. Moomaw, L. Sauerbeck, A. Schneider, J.P. Broderick, and D. Woo, Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006. 66(8): p. 1182-6.
 51. Aguilar, M.I. and T.G. Brott, Update in intracerebral hemorrhage. *Neurohospitalist*, 2011. 1(3): p. 148-59.
 52. Hemphill, J.C., 3rd, D.C. Bonovich, L. Besmertis, G.T. Manley, and S.C. Johnston, The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2001. 32(4): p. 891-7.
 53. Brott, T., J. Broderick, R. Kothari, W. Barsan, T. Tomsick, L. Sauerbeck, J. Spilker, J. Duldner, and J. Khoury, Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1997. 28(1): p. 1-5.
 54. Davis, S.M., J. Broderick, M. Hennerici, N.C. Brun, M.N. Diringer, S.A. Mayer, K. Begtrup, T. Steiner, and V.I.I.I.H.T.I. Recombinant Activated Factor, Hematoma growth

- is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006. 66(8): p. 1175-81.
55. Demchuk, A.M., D. Dowlatshahi, D. Rodriguez-Luna, C.A. Molina, Y.S. Blas, I. Dzialowski, A. Kobayashi, J.M. Boulanger, C. Lum, G. Gubitz, V. Padma, J. Roy, C.S. Kase, J. Kosior, R. Bhatia, S. Tymchuk, S. Subramaniam, D.J. Gladstone, M.D. Hill, R.I. Aviv, and P.R.S.I.C.s. group, Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2012. 11(4): p. 307-14.
 56. Cucchiara, B., S. Messe, L. Sansing, S. Kasner, P. Lyden, and C. Investigators, Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2008. 39(11): p. 2993-6.
 57. Gogarten, W. and H.K. Van Aken, [Antiplatelet drugs - implications for the anesthesiologist]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2012. 47(4): p. 242-51; quiz 252.
 58. Antithrombotic Trialists, C., C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins, J. Emberson, J. Godwin, R. Peto, J. Buring, C. Hennekens, P. Kearney, T. Meade, C. Patrono, M.C. Roncaglioni, and A. Zanchetti, Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009. 373(9678): p. 1849-60.
 59. Thomson, R.M. and D.C. Anderson, Aspirin and clopidogrel for prevention of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. 13(2): p. 327.
 60. Group, E.S., P.H. Halkes, J. van Gijn, L.J. Kappelle, P.J. Koudstaal, and A. Algra, Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 367(9523): p. 1665-73.
 61. Committee, C.S., A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996. 348(9038): p. 1329-39.
 62. He, J., P.K. Whelton, B. Vu, and M.J. Klag, Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1998. 280(22): p. 1930-5.
 63. Roquer, J., A. Rodriguez Campello, M. Gomis, A. Ois, V. Puente, and E. Munteis, Previous antiplatelet therapy is an independent predictor of 30-day mortality after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Neurol*, 2005. 252(4): p. 412-6.

64. Toyoda, K., Y. Okada, K. Minematsu, M. Kamouchi, S. Fujimoto, S. Ibayashi, and T. Inoue, Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2005. 65(7): p. 1000-4.
65. Saloheimo, P., M. Ahonen, S. Juvela, J. Pyhtinen, E.R. Savolainen, and M. Hillbom, Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke*, 2006. 37(1): p. 129-33.
66. Lacut, K., G. Le Gal, R. Seizeur, G. Prat, D. Mottier, and E. Oger, Antiplatelet drug use preceding the onset of intracerebral hemorrhage is associated with increased mortality. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007. 21(3): p. 327-33.
67. Thompson, B.B., Y. Bejot, V. Caso, J. Castillo, H. Christensen, M.L. Flaherty, C. Foerch, K. Ghandehari, M. Giroud, S.M. Greenberg, H. Halleivi, J.C. Hemphill, 3rd, P. Heuschmann, S. Juvela, K. Kimura, P.K. Myint, Y. Nagakane, H. Naritomi, S. Passero, M.R. Rodriguez-Yanez, J. Roquer, J. Rosand, N.S. Rost, P. Saloheimo, V. Salomaa, J. Sivenius, T. Sorimachi, M. Togha, K. Toyoda, W. Turaj, K.N. Vemmos, C.D. Wolfe, D. Woo, and E.E. Smith, Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology*, 2010. 75(15): p. 1333-42.
68. McMillian, W.D. and F.B. Rogers, Management of prehospital antiplatelet and anticoagulant therapy in traumatic head injury: a review. *J Trauma*, 2009. 66(3): p. 942-50.
69. Naidech, A.M., B. Jovanovic, S. Liebling, R.K. Garg, S.L. Bassin, B.R. Bendok, R.A. Bernstein, M.J. Alberts, and H.H. Batjer, Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2009. 40(7): p. 2398-401.
70. Naidech, A.M., R.A. Bernstein, K. Levasseur, S.L. Bassin, B.R. Bendok, H.H. Batjer, T.P. Bleck, and M.J. Alberts, Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 2009. 65(3): p. 352-6.
71. Yildiz, O.K., E.M. Arsava, E. Akpınar, and M.A. Topcuoglu, Previous antiplatelet use is associated with hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012. 21(8): p. 760-6.
72. Campbell, P.G., S. Yadla, A.N. Sen, J. Jallo, and P. Jabbour, Emergency reversal of clopidogrel in the setting of spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*, 2011. 76(1-2): p. 100-4; discussion 59-60.

73. Foerch, C., M. Sitzer, H. Steinmetz, and T. Neumann-Haefelin, Pretreatment with antiplatelet agents is not independently associated with unfavorable outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2006. 37(8): p. 2165-7.
74. Caso, V., M. Paciaroni, M. Venti, A. Alberti, F. Palmerini, P. Milia, A.M. Billeci, G. Silvestrelli, S. Biagini, and G. Agnelli, Effect of on-admission antiplatelet treatment on patients with cerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2007. 24(2-3): p. 215-8.
75. Lyden, P., M. Lu, C. Jackson, J. Marler, R. Kothari, T. Brott, and J. Zivin, Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. NINDS tPA Stroke Trial Investigators. *Stroke*, 1999. 30(11): p. 2347-54.
76. Berger, K., B. Weltermann, P. Kolominsky-Rabas, S. Meves, P. Heuschmann, J. Bohner, B. Neundorfer, H.W. Hense, and T. Buttner, [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1999. 67(2): p. 81-93.
77. Kothari, R.U., T. Brott, J.P. Broderick, W.G. Barsan, L.R. Sauerbeck, M. Zuccarello, and J. Khoury, The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*, 1996. 27(8): p. 1304-5.
78. van Swieten, J.C., P.J. Koudstaal, M.C. Visser, H.J. Schouten, and J. van Gijn, Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988. 19(5): p. 604-7.
79. Broderick, J.P., T.G. Brott, J.E. Duldner, T. Tomsick, and G. Huster, Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*, 1993. 24(7): p. 987-93.
80. Yang, N.R., S.J. Kim, and E.K. Seo, Spontaneous intracerebral hemorrhage with antiplatelets/anticoagulants/none: a comparison analysis. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014.
81. Bhatia, R., H. Singh, S. Singh, M.V. Padma, K. Prasad, M. Tripathi, G. Kumar, and M.B. Singh, A prospective study of in-hospital mortality and discharge outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol India*, 2013. 61(3): p. 244-8.
82. Creutzfeldt, C.J., J.R. Weinstein, W.T. Longstreth, Jr., K.J. Becker, T.O. McPharlin, and D.L. Tirschwell, Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009. 18(3): p. 221-8.
83. Okada, T., T. Nakase, M. Sasaki, and T. Ishikawa, Do the Antithrombotic Therapy at the Time of Intracerebral Hemorrhage Influence Clinical Outcome? Analysis between the Difference of Antiplatelet and Anticoagulant Agents and Clinical Course. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014.

84. Kuramatsu, J.B., C. Mauer, I.C. Kipfuth, H. Lucking, S.P. Kloska, M. Kohrmann, and H.B. Huttner, Reported antiplatelet use influences long-term outcome independently in deep intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 2012. 70(2): p. 342-50; discussion 350.
85. Hallevy, C., G. Ifergane, E. Kordysh, and Y. Herishanu, Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. Criteria for short-term functional outcome prediction. *J Neurol*, 2002. 249(12): p. 1704-9.
86. Nilsson, O.G., A. Lindgren, L. Brandt, and H. Saveland, Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg*, 2002. 97(3): p. 531-6.
87. Sansing, L.H., S.R. Messe, B.L. Cucchiara, S.N. Cohen, P.D. Lyden, S.E. Kasner, and C. Investigators, Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology*, 2009. 72(16): p. 1397-402.
88. Cheung, R.T. and L.Y. Zou, Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2003. 34(7): p. 1717-22.
89. Majidi, S., J.I. Suarez, and A.I. Qureshi, Management of Acute Hypertensive Response in Intracerebral Hemorrhage Patients After ATACH-2 Trial. *Neurocrit Care*, 2016.
90. Naidech, A.M., S.L. Bassin, R.A. Bernstein, H.H. Batjer, M.J. Alberts, P.F. Lindholm, and T.P. Bleck, Reduced platelet activity is more common than reported anti-platelet medication use in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2009. 11(3): p. 307-10.
91. Hergovich, N., M. Aigner, H.G. Eichler, J. Entlicher, C. Drucker, and B. Jilma, Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther*, 2000. 68(4): p. 435-42.
92. Falcone, G.J., A. Biffi, H.B. Brouwers, C.D. Anderson, T.W. Battey, A.M. Ayres, A. Vashkevich, K. Schwab, N.S. Rost, J.N. Goldstein, A. Viswanathan, S.M. Greenberg, and J. Rosand, Predictors of hematoma volume in deep and lobar supratentorial intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol*, 2013. 70(8): p. 988-94.
93. Camps-Renom, P., A. Alejaldre-Monforte, R. Delgado-Mederos, A. Martinez-Domeno, L. Prats-Sanchez, E. Pascual-Goni, and J. Marti-Fabregas, Does prior antiplatelet therapy influence hematoma volume and hematoma growth following intracerebral hemorrhage? Results from a prospective study and a meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2016.

94. Lauer, A., F. Schlunk, E.M. Van Cott, H. Steinmetz, E.H. Lo, and C. Foerch, Antiplatelet pretreatment does not increase hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011. 31(8): p. 1736-42.
95. LoPresti, M.A., S.S. Bruce, E. Camacho, S. Kunchala, B.G. Dubois, E. Bruce, G. Appelboom, and E.S. Connolly, Jr., Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*, 2014.
96. Sorimachi, T., Y. Fujii, K. Morita, and R. Tanaka, Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control. *J Neurosurg*, 2007. 106(2): p. 250-4.
97. Kazui, S., H. Naritomi, H. Yamamoto, T. Sawada, and T. Yamaguchi, Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke*, 1996. 27(10): p. 1783-7.
98. Cappellari, M., C. Zivelonghi, G. Moretto, N. Micheletti, M. Carletti, G. Tomelleri, and P. Bovi, The etiologic subtype of intracerebral hemorrhage may influence the risk of significant hematoma expansion. *J Neurol Sci*, 2015. 359(1-2): p. 293-7.
99. Wada, R., R.I. Aviv, A.J. Fox, D.J. Sahlas, D.J. Gladstone, G. Tomlinson, and S.P. Symons, CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2007. 38(4): p. 1257-62.
100. Rodriguez-Luna, D., P. Coscojuela, M. Rubiera, M.D. Hill, D. Dowlatshahi, R.I. Aviv, Y. Silva, I. Dzialowski, C. Lum, A. Czlonkowska, J.M. Boulanger, C.S. Kase, G. Gubitza, R. Bhatia, V. Padma, J. Roy, A. Tomasello, A.M. Demchuk, C.A. Molina, and P.R.S.I.C.S. Group, Ultraearly hematoma growth in active intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2016. 87(4): p. 357-64.
101. Moussouttas, M., R. Malhotra, L. Fernandez, M. Maltenfort, M. Holowecki, J. Delgado, N. Lawson, and N. Badjatia, Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2010. 12(1): p. 24-9.
102. Ben-Dor, I., N.S. Kleiman, and E. Lev, Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol*, 2009. 104(2): p. 227-33.
103. Zimmermann, N., A.A. Weber, and T. Hohlfeld, Aspirin "resistance". *Herz*, 2008. 33(4): p. 270-8.
104. Ziai, W.C., M.T. Torbey, T.S. Kickler, S. Oh, A. Bhardwaj, and R.J. Wityk, Platelet count and function in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2003. 12(4): p. 201-6.

105. Baharoglu, M.I., C. Cordonnier, R. Al-Shahi Salman, K. de Gans, M.M. Koopman, A. Brand, C.B. Majoie, L.F. Beenen, H.A. Marquering, M. Vermeulen, P.J. Nederkoorn, R.J. de Haan, Y.B. Roos, and P. Investigators, Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2016. 387(10038): p. 2605-13.
106. Wartenberg, K.E. and S.A. Mayer, Reducing the risk of ICH enlargement. *J Neurol Sci*, 2007. 261(1-2): p. 99-107.
107. Mayer, S.A., N.C. Brun, K. Begtrup, J. Broderick, S. Davis, M.N. Diringer, B.E. Skolnick, T. Steiner, and F.T. Investigators, Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2008. 358(20): p. 2127-37.
108. Broderick, J.P., M.N. Diringer, M.D. Hill, N.C. Brun, S.A. Mayer, T. Steiner, B.E. Skolnick, S.M. Davis, and V.I.I.H.T.I. Recombinant Activated Factor, Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*, 2007. 38(3): p. 1072-5.
109. Mannucci, P.M., Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*, 1997. 90(7): p. 2515-21.
110. Leithauser, B., D. Zielske, U.T. Seyfert, and F. Jung, Effects of desmopressin on platelet membrane glycoproteins and platelet aggregation in volunteers on clopidogrel. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008. 39(1-4): p. 293-302.
111. Levi, M., E. Eerenberg, and P.W. Kamphuisen, Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*, 2011. 9(9): p. 1705-12.
112. Naidech, A.M., M.B. Maas, K.E. Levasseur-Franklin, E.M. Liotta, J.C. Guth, M. Berman, J.M. Rosenow, P.F. Lindholm, B.R. Bendok, S. Prabhakaran, R.A. Bernstein, and H.C. Kwaan, Desmopressin Improves Platelet Activity in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2014.
113. Yaghi, S., J. Dibb, E. Achi, A. Patel, R. Samant, and A. Hinduja, Hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage: predictors and outcome. *Int J Neurosci*, 2014.

6. Anhang

Tabelle S1: Der ICH- Score nach Hemphill 2001 [52]

GCS- Score	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volumen in ml	
≥ 30	1
< 30	0
IVH	
Ja	1
Nein	0
Infratentorielle Lokalisation	
Ja	1
Nein	0
Alter in Jahren	
> 80	1
< 80	0
Total	0-6

Tabelle S2: Die Kriterien der modifizierten Rankin Scale (mRS) nach [78]

0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Behinderung, kann alltägliche Dinge selbst verrichten
2	Leichte Behinderung, kann nicht an allen Aktivitäten des täglichen Lebens teilnehmen, sich aber weitgehend selbst helfen
3	Moderate Behinderung, benötigt Hilfe im Alltag, kann ohne Hilfe gehen
4	Stärkere Behinderung, kann nur mit Hilfe gehen, benötigt Hilfe in der Selbstversorgung
5	Schwere Behinderung, bettlägerig, inkontinent, benötigt konstante Pflege und Aufmerksamkeit

Tabelle S3: Die Kriterien des National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [75]

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	(0) Wach (1) Benommen (2) Somnolent (3) Koma
1b	Orientierung	(0) Beide Fragen richtig beantwortet (1) Eine Frage richtig beantwortet (2) Keine Frage richtig beantwortet
1c	Befolgt Aufforderungen	(0) Beide Aufforderungen richtig befolgt (1) Eine Aufforderung richtig befolgt (2) Keine Aufforderung richtig befolgt
2	Blickwendung (Okulomotorik)	(0) normal (1) Partielle Blickparese (2) Komplette Blickparese
3	Gesichtsfeld	(0) Keine Einschränkung (1) Partielle Hemianopsie (2) Komplette Hemianopsie (3) Bilaterale Hemianopsie
4	Facialisparese	(0) Normal (1) Gering (2) Partiiell (3) vollständig
5	Motorik Arme	(0) kein Absinken (1) Absinken (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft (4) Keine Bewegung
6	Motorik Beine	(0) kein Absinken (1) Absinken (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft (4) Keine Bewegung
7	Extremitätenataxie	(0) Fehlend

		<ul style="list-style-type: none"> (1) In einer Extremität vorhanden (2) In beiden Extremitäten vorhanden
8	Sensibilität	<ul style="list-style-type: none"> (0) Normal (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
9	Sprache	<ul style="list-style-type: none"> (0) Normal, keine Aphasie (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie (2) Schwere Aphasie (3) Stumm, globale Aphasie
10	Dysarthrie	<ul style="list-style-type: none"> (0) Normal (1) Leicht bis mittelschwer (2) schwer
11	Neglect	<ul style="list-style-type: none"> (0) Keine Abnormalität (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit

Tabelle S4: Regressionsanalyse, Einflussfaktoren auf das Versterben mit Faktor „Systolischer Blutdruck“

<i>Variable</i>	<i>Schritt 1</i> <i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,424</i>	<i>Schritt 2</i> <i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,424</i>	<i>Schritt 3</i> <i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,424</i>	<i>Schritt 4</i> <i>OR (KI 95%),</i> <i>R²*=0,418</i>
Geschlecht, männl.	0,91 (0,31-2,62)			
Systolischer RR	1,002 (0,99-1,02)	1,002 (0,99-1,02)		
TAH- Therapie	1,75 (0,60-5,09)	1,74 (0,60-5,07)	1,70 (0,59-4,88)	
Volumen 1, ml	1,01 (1,003-1,02)	1,01 (1,003-1,02)	1,01 (1,003-1,02)	1,01 (1,004-1,02)
Alter	1,06 (1,01-1,11)	1,06 (1,01-1,11)	1,06 (1,01-1,11)	1,06 (1,01-1,12)
NIHSS	1,12 (1,05-1,20)	1,12 (1,05-1,20)	1,12 (1,05-1,20)	1,12 (1,05-1,20)
AHT	0,20 (0,06-0,65)	0,20 (0,06-0,62)	0,21 (0,07-0,62)	0,22 (0,07-0,66)

* R² nach Nagelkerke

7. Abkürzungsverzeichnis

ICB	Intrazerebrale Blutung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
CT	Computertomografie
SAB	Subarachnoidalblutung
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie
Hb	Hämoglobin
MRT	Magnetresonanztomografie
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
INR	International Normalized Ratio
GCS	Glasgow Coma Scale
ESO	European Stroke Organisation
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
ASS	Acetylsalicylsäure
ADP	Adenosindiphosphat
premRS	Prämorbid modifizierte Rankin- Skala
mRS	Modifizierte Rankin- Skala
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OAT	Orale Antikoagulation
SVT	Sinusvenenthrombose
HLP	Hyperlipoproteinämie
KHK	Koronare Herzerkrankung
VHF	Vorhofflimmern
DM	Diabetes mellitus
HLP	Hyperlipoproteinämie
AHT	Arterielle Hypertonie
NI	Niereninsuffizienz
IV	intraventrikulär
IS	ischämischer Schlaganfall
pIS	Z.n. ischämischem Schlaganfall
IQR	Interquartilsabstand
MW	Mittelwert

SD	Standardabweichung
OR	Odds ratio
KI	Koinvidenzintervall
NSAID	Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente
rFVIIa	rekombinante aktivierte Faktor VII
DDAVP	Desmopressin

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anteil Schlaganfalltypen (modifiziert nach [13])	8
Abb. 2: Häufige Lokalisationen intrazerebraler Blutungen:	10
Abb. 3: Lobäre Blutung rechts hochparietal im CT	10
Abb. 4: Loco typico Blutung rechts im CT	11
Abb. 5: CT eines Patienten 1h und 5h nach	18
Abb. 6: Auswahl des Patientenkollektivs	27
Abb. 7: Vorhandenen Risikofaktoren der Studienpopulation in Prozent	28
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung des premRS bei TAH- Einnahme und ohne in Prozent	30
Abb. 9: Alter in Abhängigkeit vom Versterben	34
Abb. 10: NIHSS bei Aufnahme in Abhängigkeit vom Versterben	35
Abb. 11: Initialvolumen in ml in Abhängigkeit vom Versterben	36
Abb. 12: Anteil der Patienten unter TAH- Therapie in Abhängigkeit von der Mortalität in Prozent	37
Abb. 13: Initiales Volumen in ml im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Volumenzunahme	42

9. Tabellenverzeichnis

Tab.1	Univariate Analyse der Basischarakteristika zwischen TAH-Einnahme und keine Einnahme	32
Tab.2	Univariate Analyse der Zielvariablen zwischen TAH-Einnahme und keine Einnahme	33
Tab. 3	Univariate Analyse der Basischarakteristika in Abhängigkeit der Mortalität	38
Tab. 4	Univariate Analyse der Zielvariablen in Abhängigkeit der Mortalität	39
Tab. 5	Regressionsanalyse, Einflussfaktoren auf das Versterben	40
Tab. 6	Univariate Analyse in Abhängigkeit von vorhandener Volumenzunahme	43

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Patricia Engel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung der Thrombozytenaggregationshemmung auf das Volumen und die Volumenzunahme einer intrazerebralen Blutung“ 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

11. Lebenslauf

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

12. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei all denjenigen, die mich auf dem Weg zur Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Besonderer Dank gilt Dr. Andrea Rocco für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und fachliche Kompetenz, die mich sehr motiviert und inspiriert hat. Ich bin sehr dankbar für das entgegengebrachte Vertrauen und die besondere Zeit der Zusammenarbeit, die mich für das Thema der Arbeit begeistert hat.

Herrn PD Dr. Christian Nolte danke ich für die Möglichkeit, diese Dissertation am Institut für Neurologie der Charité Berlin durchführen zu können. Vielen Dank für die intensive Unterstützung, die kritischen Diskussionen, Ratschläge und die Zeit, um die Entwürfe dieser Arbeit zu lesen.

Des Weiteren möchte ich Dr. Verena van Ginneken für die Einarbeitung, die bereichernden Ideen und die Unterstützung bei der Erstellung der Datenbank danken.

Herzlich danken möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihr Verständnis, den Beistand und die stete Zuversicht, mit der sie mir zur Seite standen. Insbesondere gilt der Dank meinen Eltern für ihre uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung in jeder Phase meines Lebens. Euch möchte ich diese Arbeit widmen.