

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Jens Fiehler

**Volumetrische Auswertung der intrazerebralen Blutung und  
des perifokalen Ödems zur Prognosestellung bei  
hämorrhagischen Schlaganfällen**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Henriette Viktoria Scholz  
aus Weimar, Deutschland

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.11.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Bastian Cheng**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Uta Hanning**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
2.1. Der hämorrhagische Schlaganfall.....	6
2.2. Klassifikation.....	6
2.3. Pathophysiologie .....	8
2.3.1. Initiale intrazerebrale Blutung.....	8
2.3.2. Expansion der intrazerebralen Blutung .....	9
2.3.3. Ödemformation.....	10
2.4. Der intrakranielle Druck.....	12
2.5. Symptome.....	12
2.6. Risikofaktoren .....	13
2.7. Therapie .....	13
2.8. Prädiktoren des <i>outcome</i> .....	15
2.9. Bildgebung.....	18
<b>3. Materialien und Methoden .....</b>	<b>19</b>
3.1. Studienpopulation.....	19
3.2. Bildakquisition.....	20
3.3. Bildanalyse .....	21
3.4. Berechnungen der semiquantitativen Bildparameter.....	22
3.5. Statistische Analyse.....	22
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
4.1. Aufnahme-Computertomogramm .....	26
4.2. Kontroll-Computertomogramm.....	31
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>37</b>
5.1. Aufnahme-Computertomogramm .....	37
5.1.1. Intrazerebrale Blutung .....	37
5.1.2. Intraventrikuläre Blutung .....	38
5.1.3. Perifokales Ödem .....	40
5.2. Kontroll-Computertomogramm.....	42
5.2.1. Intrazerebrale Blutung .....	42
5.2.2. Perifokales Ödem .....	43
5.3. Stärken der Arbeit.....	45

5.4.	Limitationen der Arbeit .....	45
5.5.	Schlussfolgerung .....	46
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>63</b>
<b>11.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>64</b>

# 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICBs) machen 10-15 % aller Schlaganfälle aus und sind mit einer 30-Tages-Letalität von 40 % assoziiert (Fewel et al. 2003, van Asch et al. 2010). Die primäre zerebrale Schädigung resultiert aus der Kompression des Hirnparenchyms durch das Volumen der ICB (ICBV). Im Verlauf folgt die Formation des perifokalen Ödems (PHE), welches den Masseneffekt der ICB verstärkt (Lim-Hing und Rincon 2017).

Die Interventionsmöglichkeiten sind begrenzt (Hemphill et al. 2015). Um neue Therapiestrategien zu entwickeln, bedarf es der Ermittlung zuverlässiger, modifizierbarer Prädiktoren des *outcome* (Witsch et al. 2021). Betrachtet man die radiologischen *outcome*-Parameter, stellt das initiale ICBV den zuverlässigsten Prädiktor der Letalität und des neurologischen *outcome* dar (Hemphill et al. 2001, LoPresti et al. 2014).

Die Untersuchungen der PHE-Bildgebungsmarker in diesem Zusammenhang liefern teilweise widersprüchliche Ergebnisse (Grunwald et al. 2017, Gupta et al. 2014, Murthy et al. 2015). Wegweisend für die Ermittlung aussagekräftiger *outcome*-Parameter der ICB und insbesondere des PHE könnte die lokalisationspezifische Betrachtung sein (Flaherty et al. 2006). Befunde vorausgegangener Studien weisen darauf hin, dass tiefe zerebrale Strukturen anfälliger für Masseneffekte sind, die durch die ICB und das PHE verursacht werden (Delcourt et al. 2017, Sembill et al. 2020).

Zur Beurteilung des klinischen *outcome* der ICB-Patienten wird häufig die modifizierte Rankin-Skala herangezogen (mRS). Auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) wird der Beeinträchtigungsgrad der Patienten nach einem Schlaganfall erfasst (Broderick et al. 2017).

Wir stellen demnach folgende Hypothesen auf:

1. Die prognostische Rolle der ICB und des PHE ist lokalisationspezifisch.
2. Es lassen sich lokalisationspezifische Schwellenwerte zur Differenzierung eines guten vs. schlechten zu erwartenden neurologischen *outcome* ( $mRS \leq 3$  vs.  $mRS > 3$ ) ermitteln.

Ziel dieser Arbeit ist es demzufolge, die lokalisationspezifischen semiquantitativen *outcome*-Parameter der ICB und des PHE anhand der Computertomogramme (CTs) bei Aufnahme- und erster Verlaufs bildgebung zu untersuchen.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Der hämorrhagische Schlaganfall**

Nach der koronaren Herzkrankheit stellt der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache weltweit dar (Donnan et al. 2008). Die Inzidenz in Deutschland lag zwischen 2001 und 2008 bei 210 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohnern, wovon 25 auf ICBs zurückzuführen waren (Foerch et al. 2008, Thiele et al. 2018). Mehr als 70 % der stationär behandelten Patienten sind über 65 Jahre alt. Aufgrund des demografischen Wandels ist von keiner rückläufigen Inzidenz auszugehen (Donnan et al. 2008). Die Letalität des hämorrhagischen Schlaganfalls ist mit 54 % innerhalb des ersten Jahres besonders hoch. Der Schlaganfall stellt die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit im Alter dar, nur 12 bis 39 % der Betroffenen können im Anschluss ohne fremde Hilfe leben (An et al. 2017).

### **2.2. Klassifikation**

Der Schlaganfall wird durch die Ruptur eines Blutgefäßes oder dessen Verschluss durch einen Thrombus verursacht, woraus die Unterbrechung der zerebralen Perfusion resultiert (Gross et al. 2019, Kuriakose und Xiao 2020).

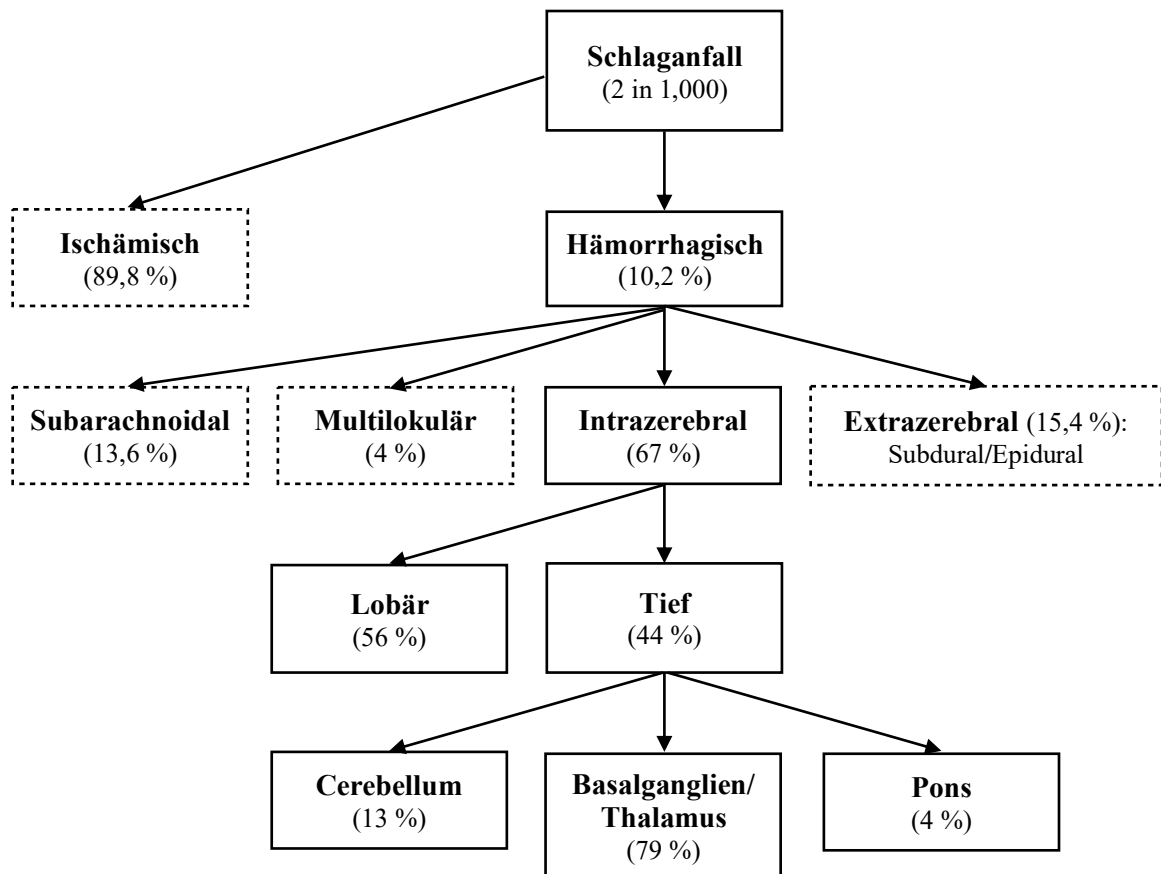
Gemäß der zugrundeliegenden Pathologie werden hämorrhagische von ischämischen Schlaganfällen unterschieden (Hankey 2017). Als hämorrhagischer Schlaganfall wird eine Episode der akuten neurologischen Dysfunktion bezeichnet, die auf eine nicht-traumatische fokale Blutansammlung innerhalb des Hirnparenchyms oder Ventrikelsystems zurückzuführen ist (Sacco et al. 2013).

Der Ätiologie entsprechend, werden primäre (80 %) von sekundären (20 %) ICBs unterschieden. Eine primäre ICB entsteht ohne Vorliegen einer präexistierenden Läsion durch die Ruptur kleiner zerebraler Arterien als Folge von Bluthochdruck (50 %) oder zerebraler Amyloidangiopathie (CAA; 30 %). Eine sekundäre ICB ist häufig Folge einer hämorrhagischen Transformation nach ischämischem Schlaganfall oder geht aus verschiedenen vaskulären Pathologien und Gerinnungsstörungen hervor (Gross et al. 2019, Sarma et al. 2019).

Die Lokalisation der primären ICB spielt eine bedeutende Rolle hinsichtlich der zugrundeliegenden Ursache sowie der Prognose. Tiefe ICBs (ICBT) sind in den

Basalganglien oder dem Thalamus lokalisiert. Sie sind in der Regel mit Arteriosklerose, Bluthochdruck oder anderen vaskulären Risikofaktoren assoziiert. Lobäre ICBs (ICBL) sind im Kortex oder dem darunterliegenden Marklager, der *Substantia alba* vorzufinden und sind häufig Folge einer CAA. Sofern eine regelmäßige Blutdruckkontrolle durchgeführt wird, ist die Rezidivrate bei ICBTs mit 1-2 % jährlich gering, wohingegen bei ICBLs mit einem siebenfach höheren Rezidivrisiko gerechnet werden muss (Charidimou et al. 2017).

Backhaus et al. nutzten die Daten eines Telemedizinprojektes, um die Häufigkeit der Subtypen des hämorrhagischen Schlaganfalls gemäß ihrer anatomischen Lokalisation zu bestimmen, wie in Abb. 1 dargestellt (Backhaus et al. 2015).



**Abbildung 1:** Subtypen eines Schlaganfalls

Quelle: Eigene Darstellung, Zahlen beruhen auf den Daten:

der Framingham Heart Study: Lioutas VA, Beiser AS, Aparicio HJ, Himali JJ, Selim MH, Romero JR und Seshadri S (2020) Assessment of Incidence and Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage Among Participants in the Framingham Heart Study Between 1948 and 2016. *JAMA Neurol.* 77(10): 1252-1260.

und des Telemedizinprojektes von Backhaus et al.: Backhaus R, Schlachetzki F, Rackl W, Baldaranov D, Leitzmann M, Hubert GJ, Muller-Barna P, Schuierer G, Bogdahn U und Boy S (2015) Intracranial hemorrhage: frequency, location, and risk factors identified in a TeleStroke network. *Neuroreport.* 26(2): 81-87.

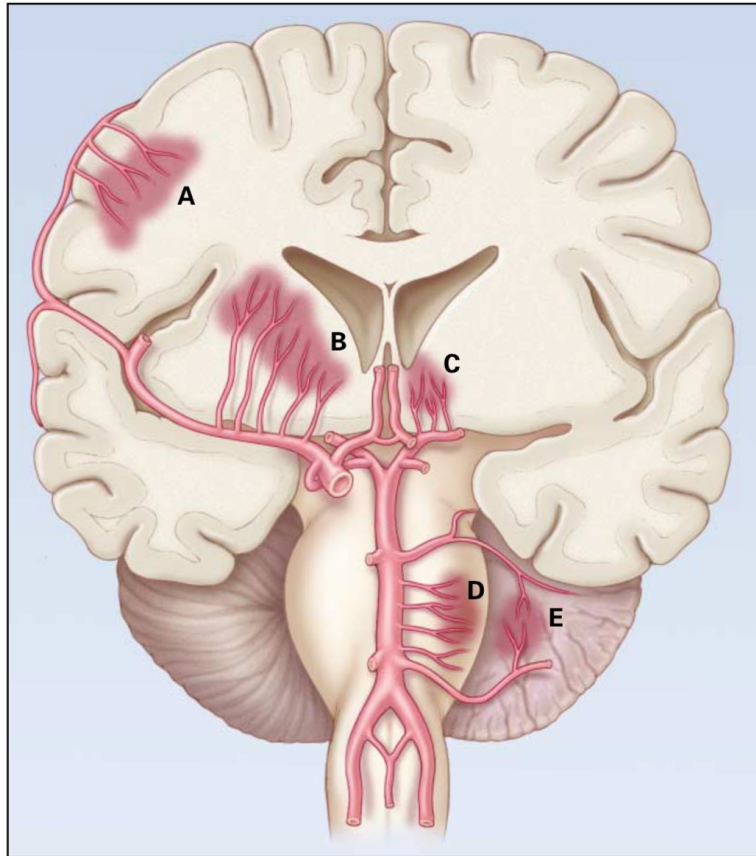
## 2.3. Pathophysiologie

Die pathophysiologische Formation der ICB und des PHE gliedert sich in drei Phasen: (1) initiale ICB, (2) Expansion der ICB (ICBE) und (3) Formation des PHE (Magistris et al. 2013).

### 2.3.1. *Initiale intrazerebrale Blutung*

Bei chronisch arterieller Hypertonie bewirkt der zyklisch erhöhte Druck eine Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen im ersten Zweig der Arteriolen. Dieser reaktiven Hyperplasie folgt der Zelltod der glatten Gefäßmuskulatur. Die Zellen der Gefäßwand werden allmählich durch Kollagenfasern ersetzt, wodurch ein steifes, nicht kontraktionsfähiges Gefäß resultiert. Diese kollagenisierten Arteriolen hypertensiver Genese, werden als „Charcot-Bouchard Aneurysmen“ bezeichnet und sind anfällig für Rupturen. Im Gegensatz zu subarachnoidalen Blutungen (SABs) mit abrupter Ruptur eines großen Gefäßes, gehen hier häufig multiple kleine Blutungen einer Hauptblutung voraus, deren Größe von Durchmesser und Anzahl der geschädigten Gefäße abhängt. ICBs hypertensiver Genese liegen häufig in tiefgelegenen Strukturen, da sich die Arteriolen hier in enger Lagebeziehung zu großen Arterien befinden. Es gibt keine Gefäßverzweigungen vor den Arteriolen, die eine schrittweise Verringerung des Pulsdruckes ermöglichen (Guan und Hawryluk 2016, Sutherland und Auer 2006).





**Abbildung 2:** Die häufigsten Ausgangspunkte von intrazerebralen Blutungen

(A) Lobär, aus aufsteigenden Ästen der A. cerebri media; (B) Stammganglien, aus aufsteigenden Ästen der A. cerebri media; (C) Thalamus, aus aufsteigenden Ästen der A. cerebri posterior; (D) Pons, aus paramedianen Ästen der A. basilaris; (E) Cerebellum, aus Ästen der A. cerebelli posterior inferior, anterior inferior oder superior

Quelle: Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H und Hanley DF (2001) Spontaneous intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 344(19): 1453. Nachdruck mit Genehmigung. Copyright 2001 Massachusetts Medical Society.

### 2.3.2. Expansion der intrazerebralen Blutung

Die ICBE ist definiert als Volumenzunahme um mehr als 33 % bzw. 6 ml zwischen Aufnahme- und Kontroll-CT (Roh et al. 2019). Bei ca. 70 % aller ICB-Patienten wird eine ICBE festgestellt, sofern das Aufnahme-CT innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn erfolgt (Brouwers und Greenberg 2013). Bei bis zu einem Drittel lag die Expansionsrate der ICB (ICBER) bei  $> 10$  ml/h innerhalb der ersten Stunden (Sato et al. 2014).

In einem Schweinemodell zur Darstellung von ICBs wurden 85 % des endgültigen ICBV innerhalb der ersten 160 Sekunden nach Blutungsbeginn gemessen (Liu et al. 2015). Die primäre ICBE flacht ab, sobald der Umgebungsdruck dem des Blutgefäßes entspricht. An

die primäre ICBE kann sich eine sekundäre anschließen, die vermutlich auf eine sekundäre Gefäßruptur und Blutung aus mehreren Gefäßen in der Umgebung der anfänglichen ICB zurückzuführen ist (Schlunk und Greenberg 2015).

### 2.3.3. *Ödemformation*

Auf die ICB folgt die Thrombinaktivierung, die von einer Entzündungsreaktion begleitet wird. Die Entstehung des PHE wird begünstigt (Zheng et al. 2016). Gemäß der Pathophysiologie wird das zytotoxische vom vasogenen PHE unterschieden. Während sich das zytotoxische Ödem innerhalb der ersten Stunden entwickelt und bereits nach 24 h eine Rückbildungstendenz zeigt, formiert sich das vasogene Ödem nach 4 bis 72 h und bleibt einige Tage bestehen (Ironsides et al. 2019). Letztlich schließt sich die verzögerte Ödemformation an (Zheng et al. 2016).

Das zytotoxische Ödem ist Resultat einer durch Akkumulation von Flüssigkeit und Natrium ( $\text{Na}^+$ ) verursachten Zellschwellung. Im perifokalen Bereich der ICB tritt die Dysfunktion der Neuronen und Gliazellen auf. Dies wiederum hat eine mitochondriale Dysfunktion zur Folge, die zusammen mit dem oxidativen Stress zur Störung des intrazellulären Ionengleichgewichts führt. Extrazelluläre Flüssigkeit und  $\text{Na}^+$  werden in die Zelle gezogen und sammeln sich intrazellulär an, woraus die Zellschwellung resultiert. Infolgedessen erzeugt der osmotische Druck einen kompensatorischen Abfluss dieser Substanzen aus den Blutgefäßen (Michinaga und Koyama 2015).

Das vasogene Ödem entsteht durch Akkumulation von Flüssigkeit aufgrund einer gestörten Blut-Hirn-Schranke (BHS). Das zentrale Element der BHS sind die Endothelzellen, die über *Tight Junctions* fest miteinander verbunden sind. Zwei weitere Zelltypen, die Perizyten und Astrozyten sind außerdem für Funktion, Aufbau und Entwicklung der BHS von Bedeutung (Michinaga und Koyama 2015).

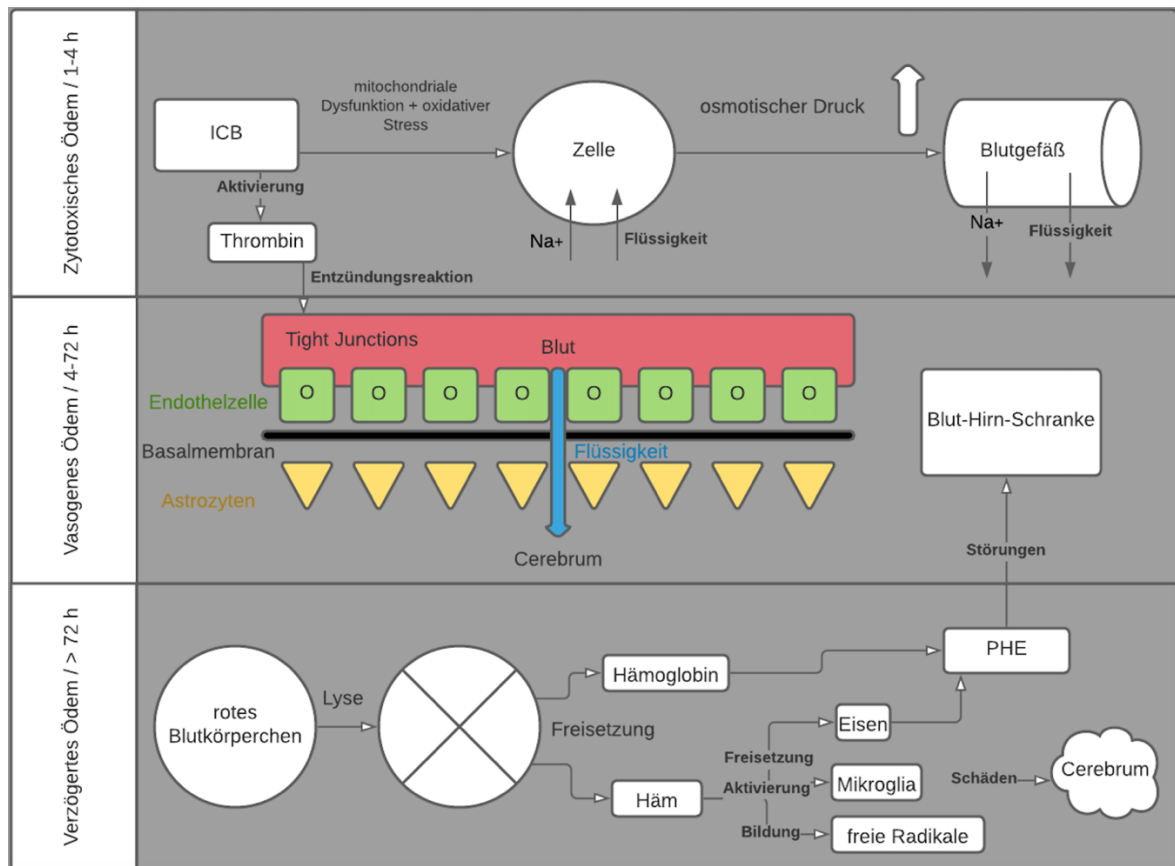
In direktem Anschluss an die ICB wird die Gerinnungskaskade und somit Thrombin aktiviert und es tritt eine perifokale Entzündungsreaktion auf, wodurch insbesondere die endothelialen *Tight Junctions* beeinträchtigt werden. Es resultiert die Störung der BHS und damit die Extravasation in zerebrale Strukturen (Michinaga und Koyama 2015, Zheng et al. 2016).

Das vasogene Ödem induziert oxidativen Stress, der zur Freisetzung von zytotoxischen Substanzen führt, die wiederum zytotoxische Ödeme induzieren können. Das vasogene und

zytotoxische Ödem interagieren miteinander und bilden einen *Circulus vitiosus* (Zheng et al. 2016).

Schließlich wird ein verzögertes Hirnödem durch die Lyse roter Blutkörperchen induziert. Infolgedessen werden Hämoglobin und Häm freigesetzt. Häm kann zu Eisen abgebaut werden, fördert die Mikroglia-Aktivierung und die Bildung freier Radikale. Diese Reaktionen können Hirnschäden hervorrufen. Nach den ersten 24 h induzieren alle drei (Hämoglobin, Häm und Eisen) ein Hirnödem, das durch Inflammation, Zellyse und BHS-Störungen verursacht wird (Keep et al. 2012, Zheng et al. 2016).

In bereits durchgeführten klinischen Studien folgt das Wachstum des perifokalen Ödems einem bestimmten Muster mit einem rapiden Volumenwachstum innerhalb der ersten 24 Stunden nach Blutungsbeginn und einem anschließend langsamerem Fortschreiten, bis ein Peak nach 2-3 Wochen erreicht wird. Der natürliche Verlauf des PHE ist nicht vollständig geklärt, da die Zeitfenster der radiologischen Nachuntersuchungen und die Quantifizierung des perifokalen Ödems zwischen den Studien erheblich variieren (Gebel et al. 2002, Ironside et al. 2019).



**Abbildung 3:** Pathophysiologie des perifokalen Ödems (PHE) nach intrazerebraler Blutung (ICB)

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Ironside N, Chen CJ, Ding D, Mayer SA und Connolly ES (2019) Perihematomal edema after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 50(6): 1627.

## 2.4. Der intrakranielle Druck

Der knöcherne Schädel bietet keine Expansionsmöglichkeit, sodass die ICB und das PHE den intrakraniellen Druck (ICP) erhöhen und damit neurologische Funktionen beeinträchtigen. Unter physiologischen Bedingungen besteht der Inhalt des knöchernen Schädels aus drei Kompartimenten: Hirnparenchym (80 %), *Liquor cerebrospinalis* (10 %) und Blut (10 %). Steigt der Druck einer dieser Kompartimente an, übt er Druck auf die verbleibenden zwei Kompartimente aus. Der Normbereich des ICP liegt beim Erwachsenen zwischen 10 mmHg und 20 mmHg. Bei einer abrupten Überschreitung dieses Grenzwertes besteht der anfängliche Kompensationsmechanismus in der Verlagerung von *Liquor cerebrospinalis* in den perimedullären Subarachnoidalraum, bis die verschobenen Hirnstrukturen den Liquorfluss blockieren. Zu einem späteren Zeitpunkt sorgt das vaskuläre System durch die extrakranielle Verlagerung von Blut mittels Jugular Drainage für eine Kompensation. Steigt der ICP weiter an, versagen die Kompensationsmechanismen und bereits geringe Volumenänderungen führen zu einem starken Druckanstieg, wodurch lebenswichtige Strukturen gefährdet werden (Rodríguez-Boto et al. 2015). Die intrakranielle Hypertonie wird als  $ICP > 20 \text{ mmHg}$  definiert und tritt bei über 66 % der ICB-Patienten auf. Das ICBV sowie eine Mittellinienverschiebung als auch der Hydrozephalus korrelieren mit der intrakraniellen Hypertonie (Godoy et al. 2019).

## 2.5. Symptome

Die häufigsten Symptome der ICB sind:

- Plötzliches Taubheitsgefühl,
- Verwirrtheit, vermindertes Bewusstsein,
- Visusbeeinträchtigungen,
- Starke Kopfschmerzen,
- Koordinationsstörungen der Gliedmaßen,
- Nausea und Emesis (Kleffmann et al. 2015)

Diese Symptome treten in den ersten Minuten bis Stunden nach der ICB auf und variieren je nach Lokalisation der ICB (An et al. 2017). Isoliert auftretende Kopfschmerzen werden bei über 30 % der ICB-Patienten berichtet und sind mit großen Blutungen assoziiert (Sacco et al. 2013). Ein hoher prozentualer Anteil dieser Patienten weist ein vermindertes

Bewusstsein auf. Emesis ist Leitsymptom bei Hemisphären- und Kleinhirnblutungen, während eine Verschlechterung der neurologischen Funktionen auf eine Expansion der ICB und des PHE hindeutet. Kontralaterale motorische Defizite sind ein typisches Anzeichen einer infratentoriellen ICB (An et al. 2017).

## 2.6. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren des Schlaganfalls lassen sich in modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren einteilen. Laut der INTERSTROKE-Studie, einer internationalen multizentrischen Studie zu den Risikofaktoren von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen, gelten der Hypertonus, das Taille-Hüft-Verhältnis, Nikotinkonsum, geringe physische Aktivität, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum und physiologischer Stress als die bedeutendsten modifizierbaren Risikofaktoren für das Auftreten von ICBs (O'donnell et al. 2010).

Insbesondere der Hypertonus ist mit hämorrhagischen Schlaganfällen assoziiert und der wesentlichste Risikofaktor von Schlaganfällen insgesamt (O'donnell et al. 2010).

Zusätzlich können Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer das Risiko von ICBs erhöhen. Die steigende Inzidenz der mit Antikoagulantien assoziierten ICBs korreliert mit dem erhöhten Anteil an Patienten höheren Alters, die diese Substanzen einnehmen (An et al. 2017). Der zugrundeliegende Mechanismus, durch den Antikoagulantien ICBs fördern, ist nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass der Einfluss auf eine stärkere ICBE begrenzt ist (da Silva und Provencio 2015).

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren sind: hohes Alter, männliches Geschlecht, CAA und asiatische Abstammung (An et al. 2017).

## 2.7. Therapie

Der hämorrhagische Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall und sollte in spezialisierten Schlaganfallzentren (Stroke Units) behandelt werden (Langhorne und Ramachandra 2020, Steiner und Unterberg 2021). Auf diesen Stationen kann durch spezialisiertes Personal gewährleistet werden, dass die Vitalfunktionen und der klinisch-neurologische Status regelmäßig kontrolliert werden. Die Riks-Stroke-Studie zeigt, dass insbesondere Patienten unter 65 Jahren, ICB-Patienten und Patienten mit vermindertem Bewusstsein von einer

Behandlung auf einer Schlaganfallstation profitieren. Die 30-Tages-Letalität konnte dadurch signifikant ( $p = 0,0009$ ) reduziert werden (Langhorne et al. 2013, Terént et al. 2009).

Zunächst muss die Diagnose der ICB bestätigt und vom ischämischen Schlaganfall abgegrenzt werden, um eine angemessene Behandlung zu gewährleisten. Die Sicherung der Diagnose erfolgt über die neuroradiologische Bildgebung. Hier kommen die CT und die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Über die Darstellung der zerebralen Gefäße mittels computertomographischer Angiographie (CTA) kann im Einzelfall entschieden werden. Darüber hinaus sind Gerinnungstests wesentlicher Bestandteil der Diagnose (Steiner und Unterberg 2021).

Ziel des Blutdruckmanagements ist es, den systolischen Blutdruck innerhalb von 2 h auf 140-110 mmHg einzustellen und unter 160 mmHg zu halten, wie die ATACH-, INTERACT- und INTERACT-II-Studie nahelegen. Das Risiko einer Sekundärblutung konnte dadurch um 25 % reduziert werden. Das am häufigsten zu diesem Zweck eingesetzte Antihypertensivum ist Urapidil (Anderson et al. 2008, Hill und Muir 2013, Qureshi und Palesch 2011, Steiner und Unterberg 2021).

Das *outcome* einer mit Antikoagulantien assoziierten ICB ist schlechter im Vergleich zu einer ICB mit normalem Gerinnungsstatus (Flibotte et al. 2004). Die Antikoagulantien sollten unmittelbar abgesetzt werden und die Verabreichung von 5-10 mg Vitamin-K (bei oralen Vitamin-K-Antagonisten) oder Protaminsulfat (bei Heparin) werden empfohlen. Die Blutgerinnung sollte damit innerhalb der ersten vier Stunden normalisiert werden ( $\text{INR} < 1,2$ ). Mit der erneuten Einnahme der Antikoagulantien sollte nach überprüfter Indikation frühestens nach 4 bis 8 Wochen begonnen werden (Steiner und Unterberg 2021).

Die Vorteile einer chirurgischen Intervention gegenüber einer rein konservativen Therapie sind umstritten. Die beiden STICH-Studien zeigen, dass eine frühzeitige chirurgische Intervention nicht routinemäßig empfohlen werden kann. Eine Hämatomevakuierung kann bei Patienten mit oberflächlich-lobären ICBs von 10 ml - 100 ml ohne Ventrikeleinbruch in Erwägung gezogen werden (Mendelow et al. 2013). Eine minimalinvasive Interventionsmöglichkeit wurde in den MISTIE-Studien untersucht. Die bildgestützte Hämatomausräumung erfolgte mittels Katheter unter Lysetherapie mit rt-PA. Durch die Reduktion des ICBV konnte die 180-Tages-Letalität reduziert werden, allerdings weisen Hanley et al. auf asymptomatische Nachblutungen als mögliche Nebenwirkung hin (Hanley et al. 2016, Hanley et al. 2019).

Ein erhöhter ICP ist eine der Haupttodesursachen bei ICB-Patienten. Bei 45 % der Betroffenen ist eine Beteiligung des Ventrikelsystems zu verzeichnen, die in 50 % der Fälle einen konsekutiv obstruktiven Hydrozephalus zur Folge hat. Dieser Befund manifestiert sich in einem verminderten Bewusstsein und verschlechtertem *outcome* (Hu et al. 2021, Tuhrim et al. 1999). Zur ICP-Senkung kann die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) in Erwägung gezogen werden (Steiner und Unterberg 2021). Weitere verbreitete chirurgische Interventionen zur Reduktion des ICP sind die dekompressive Kraniektomie und Hämatomevakuierung (Keep et al. 2012).

Im Anschluss an die Akutbehandlung sollte die Rehabilitationstherapie schnellstmöglich eingeleitet werden. In Abhängigkeit von der individuellen Beeinträchtigung umfasst die Rehabilitation Physiotherapie, Sprachtherapie, Neuropsychologie und Ergotherapie (Steiner und Unterberg 2021).

## 2.8. Prädiktoren des *outcome*

Die Prognose des *outcome* basiert auf klinischen, laboratorischen und radiologischen Parametern (Hemphill et al. 2001).

Es konnte gezeigt werden, dass das initiale ICBV ein unabhängiger Prädiktor des funktionellen und neurologischen *outcome* ist. Überschreitet das ICBV einen Grenzwert von 30 ml, ist die vollständige Rehabilitationschance ohne signifikantes neurologisches Defizit gering (Broderick et al. 1993).

Der Masseneffekt der ICB wird durch die Entstehung des PHE verstärkt, der ICP steigt weiter an. Bei einem ICBV > 30 ml überwiegt der Masseneffekt der ICB im Vergleich zum PHE. Kleinere und unregelmäßige Hämatome sind von vergleichsweise größeren Ödemen umgeben (Sprügel et al. 2019).

Ein niedriger Wert auf der Glasgow Coma Scale (GCS) ist mit hohen Letalitätsraten assoziiert (An et al. 2017). Bei Patienten mit einem ICBV > 60 ml im Aufnahme-CT und einem GCS-Wert  $\leq 8$ , liegt die 30-Tages-Letalität bei über 90 % (de Oliveira Manoel et al. 2016).

Weitere unabhängige Prädiktoren eines schlechten *outcome* sind die ICBE, die intraventrikulären Blutung (IVB), eine infratentorielle Lokalisation, das hohe Alter, ein Kontrastmittele extravasat innerhalb der ICB im CT („spot sign“), Diabetes und die Einnahme von Antikoagulantien (An et al. 2017). In Bezug auf die 30-Tages-Letalität stellten sich der

GCS-Wert, ein hohes Alter  $\geq 80$  Jahre, das ICBV, eine IVH und die infratentorielle Lokalisation als unabhängige Prädiktoren des *outcome* dar. Es wurde eine Skala zur Risikostratifizierung des *outcome* entwickelt, die diesen fünf Prädiktoren in Abhängigkeit von der Assoziationsstärke mit dem *outcome* bestimmte Punkte zuordnet. Der ICH Score entspricht der Summe dieser Punkte und ist in Tabelle 1 dargestellt (Hemphill et al. 2001).

**Tabelle 1:** Festlegung des ICH Scores

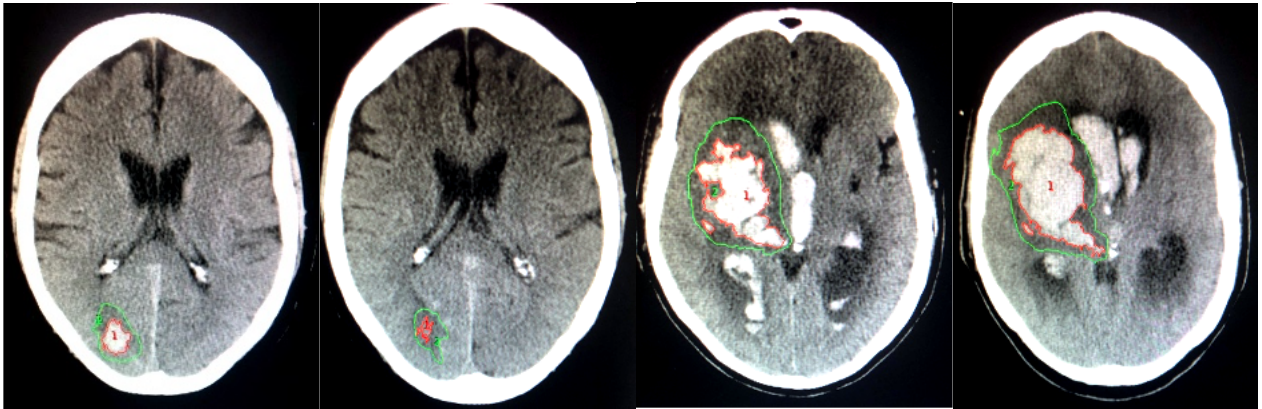
Component	ICH Score Points
GCS score	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
ICH volume, cm <sup>3</sup>	
$\geq 30$	1
$< 30$	0
IVH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age, y	
$\geq 80$	1
$< 80$	0
<b>Total ICH Score</b>	<b>0–6</b>

ICH = intracerebral hemorrhage; GCS = Glasgow Coma Scale; IVH = intraventricular hemorrhage

Quelle: Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT and Johnston SC (2001) *The ich score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke 32(4): 893.*

Der Zusammenhang zwischen ICBV und funktionellem *outcome* wird in Abbildung 4 deutlich. Es sind Aufnahme- und Kontroll-CT von zwei ICB-Patienten mit unterschiedlichem *outcome* dargestellt. Sowohl das Volumen der ICB (grün) als auch des PHE (rot) sind bei Patient 2 mit schlechtem *outcome* (mRS = 6) deutlich höher als bei Patient 1 mit gutem (mRS = 2) *outcome*.





Patient 1: a) Aufnahme-CT      b) Kontroll-CT (nach 63 h)      Patient 2: a) Aufnahme-CT      b) Kontroll-CT (nach 24 h)

CT	1 a)	1b)	2 a)	2 b)
mRS Score		2		6
Volumen ICB in ml (rot)	10,32	9,78	102,02	109,21
Volumen PHE in ml (grün)	27,95	32,91	222,56	234,59 ml

**Abbildung 4:** Outcome bei ICB-Patienten

CT = Computertomogramm; ICB = intrazerebrale Blutung; mRS = modifizierte Rankin-Skala; PHE = perifokales Ödem

Quelle: Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

## 2.9. Bildgebung

Die diagnostische Bildgebung dient in erster Linie der Differenzierung zwischen hämorrhagischem und ischämischem Schlaganfall und bereitet damit die Grundlage für eine spezifische und effektive Therapie (Steiner und Unterberg 2021).

Die CT ist die wichtigste instrumentelle Untersuchung bei Patienten mit Schlaganfallverdacht und sollte unverzüglich durchgeführt werden (Broderick et al. 2007, Hemphill et al. 2015, Steiner und Unterberg 2021). Bei dieser Methode werden Röntgenstrahlen genutzt, um Querschnittsbilder zu erzeugen, die zu einem dreidimensionalen Bild kombiniert werden (Reiser et al. 2017).

Die MRT ist aufgrund ihrer hohen Kontrastauflösung neben der CT die wichtigste neuroradiologische Untersuchungsmethode. Bei der MRT werden Magnetfelder und Radiowellen zur Bildakquisition genutzt. Ein bedeutender Vorteil der MRT gegenüber der CT liegt in der Darstellung von Diffusions- und Perfusionsparametern. Aus Kosten- und Kapazitätsgründen wird jedoch oft die CT vorgezogen (Thomalla et al. 2009).

Mit der Hounsfield Skala wird in der CT die Abschwächung von Röntgenstrahlen im Gewebe beschrieben. Je nach Abschwächung wird eine Hounsfield Einheit (HE) angegeben, wobei Wasser (0 HE) und Luft (-1000 HE) als Referenzwerte dienen. Die Skalenwerte können als Graustufen dargestellt werden (Reiser et al. 2017).

Die akute ICB stellt sich in der CT als hyperdense Läsion mit Dichtewerten zwischen 40 und 90 HE dar, wohingegen sich das PHE als hypodense Läsion darstellt. Das Hypodensitätsmaximum liegt in direkter Umgebung zur ICB. Der Hämoglobinabbau führt zu einer Dichteabnahme von 2 HE pro Tag. In Abhängigkeit von der initialen Größe der ICB wird diese innerhalb von 3-6 Wochen hypodens (Sartor 2001).

## 3. Materialien und Methoden

### 3.1. Studienpopulation

Die Datenbank des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurde retrospektiv auf Patienten  $\geq 18$  Jahre mit spontanen ICBs zwischen Januar 2016 und Juni 2019 untersucht.

Als Einschlusskriterien definiert wurden:

- (1) das Vorhandensein einer primär supratentoriellen, spontanen ICB
- (2) bestätigt durch eine Nativ-CT

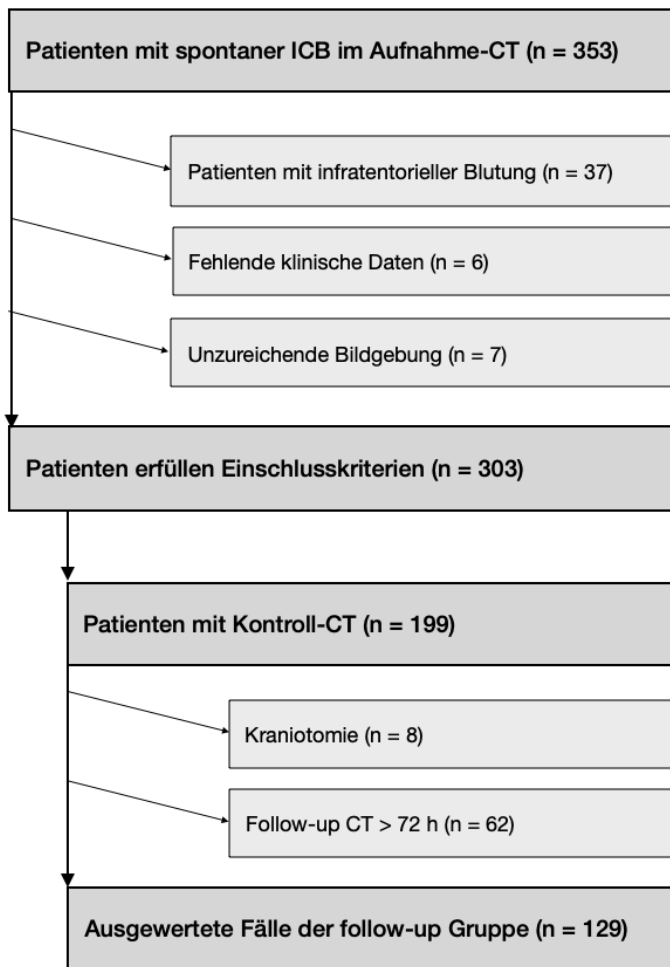
Als Ausschlusskriterien festgelegt wurden eine:

- (1) primär intraventrikuläre Blutung (IVB)
- (2) sekundäre ICB

Weitere, aus der Datenbank entnommene und dokumentierte Patientendaten, umfassten das Patientenalter und -geschlecht, den initialen GCS-Wert, vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus), die Medikation und chirurgische Eingriffe (EVD, Kraniotomie).

Von den 353 systematisch überprüften Patienten mit spontaner ICB erfüllten 316 Patienten die Einschlusskriterien. Weitere 13 Patienten mussten aufgrund von fehlenden klinischen Daten ( $n = 6$ ), oder unzureichender Bildgebung ( $n = 7$ ) ausgeschlossen werden. Insgesamt konnten somit 303 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Abb. 6).

Im zweiten Teil der Arbeit sollten die räumlichen und zeitlichen Veränderungen von ICB und PHE untersucht werden. Für diese Auswertung standen die Daten von 137 Patienten mit einer Kontroll-CT innerhalb von  $< 72$  h nach der Aufnahme-CT zur Verfügung. Eine durchgeführte Kraniotomie führte zum Ausschluss von 8 Patienten (Abb. 6).



**Abbildung 5:** Fließschema der untersuchten Patienten nach Ein- und Ausschlusskriterien

ICB = intrazerebrale Blutung; CT = Computertomogramm

*Quelle: Eigene Darstellung*

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt und die institutionellen Prüfungsausschüsse verzichteten auf eine schriftliche Einverständniserklärung. Alle Studienprotokolle und -verfahren wurden gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine Patienteneinwilligung war, aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, nicht erforderlich.

### 3.2. Bildakquisition

Die CT-Scans wurden unter Verwendung klinischer Standardparameter mit einer axialen Schnittdicke von < 5 mm durchgeführt. Alle Datensätze wurden hinsichtlich der Bildqualität überprüft und bei Feststellung von schweren Bewegungsartefakten ausgeschlossen. Im Detail wurden die CT-Scans auf folgendem Gerät aufgenommen:

*Philips iCT 256*: 256-Schicht-Scanner, 120 kV, 280-320 mA, < 5 mm Schichtrekonstruktion und < 0,5 mm Auflösung in der Ebene.

### 3.3. Bildanalyse

Die Daten wurden im DICOM-Format (Digital Imaging and Communication in Medicine) von den lokalen PACS-Servern (Picture Archiving and Communication System) abgerufen und gemäß intern definierter Richtlinien anonymisiert und mithilfe der Software Analyze 11.0 analysiert (AnalyzeDirect Inc., 7380 W 161<sup>st</sup> Street Overland Park, KS, 66085 United States). Folgende Bildgebungsmerkmale wurden anhand des Aufnahme- und Kontroll-CT bewertet und dokumentiert: (1) IVB, (2) ICB-Lokalisation, (3) Kraniotomie. Die Lokalisation wurde in lobär, Basalganglien und Thalamus klassifiziert, wobei letztere zwei als tiefe ICBs zusammengefasst wurden.

Im Anschluss wurden ICB und PHE auf der Basis der CT halbautomatisch segmentiert. Die Volumina für ICB und PHE wurden anhand des Aufnahme- und Kontroll-CT durch das Region of Interest (ROI) Modul definiert. Dabei wurden alle ICBs in jedem axialen CT-Schnitt mit einem halbautomatischen *edge-detection-tool* begrenzt. Dieses Tool erkennt Läsionsgrenzen basierend auf HE im ausgewählten Bereich. Die ausgewählte Grenze wurde mit dem manuellen *trace-tool* bearbeitet, welches einen bestimmten manuell ausgewählten Bereich umgibt. Alle Grenzen des PHE wurden ausschließlich mit dem manuellen Trace-Tool ausgewählt. Urdy et al. zeigten, dass diese Methode eine ausgezeichnete Zuverlässigkeit bietet, es wurden ähnliche Messungen im Vergleich zur MRT erzielt (Urdy et al. 2015).

Das ROI-Histogramm für ICBs wurde zwischen 20 und 80 HE getestet, um Voxel auszuschließen, die der zerebrospinalen Flüssigkeit oder Verkalkungen zuzuordnen wären. Das ROI-Histogramm für das PHE wurde zwischen 0 und 30 HE getestet, um Voxel auszuschließen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Leukoaraiose 10 gehören (Volbers et al. 2011).

### 3.4. Berechnungen der semiquantitativen Bildparameter

$$\text{Relatives PHEV (rPHE)} = \frac{\text{PHEV (ml)}}{\text{ICBV (ml)}}$$

$$\text{Expansion der ICB (ICBE) in ml} = \text{ICBV}_{\text{Kontroll-CT}} \text{ (ml)} - \text{ICBV}_{\text{Aufnahme-CT}} \text{ (ml)}$$

$$\text{Expansion des PHE (PHEE) in ml} = \text{PHEV}_{\text{Kontroll-CT}} \text{ (ml)} - \text{PHEV}_{\text{Aufnahme-CT}} \text{ (ml)}$$

$$\text{Expansionsrate der ICB (ICBER)} = \frac{\text{ICBE (ml)}}{\text{Kontroll-CT} - \text{Aufnahme-CT (h)}}$$

$$\text{Expansionsrate des PHE (PHEER)} = \frac{\text{PHEE (ml)}}{\text{Kontroll-CT} - \text{Aufnahme-CT (h)}}$$

$$\text{Relative Expansion des PHE (rPHEE)} = \frac{\text{PHEE (ml)}}{\text{ICBE (ml)}}$$

### 3.5. Statistische Analyse

Das *outcome* wurde anhand des mRS-Wertes (siehe Tab. 2) bei Entlassung bewertet und dichotomisiert. Ein gutes *outcome* wurde als  $\text{mRS} \leq 3$  definiert, ein  $\text{mRS} > 3$  entsprach einem schlechten *outcome*.

**Tabelle 2:** Die modifizierte Rankin-Skala

mRS-Wert	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden
2	Leichte Beeinträchtigung, Einschränkungen im Alltag, kann sich ohne Hilfe versorgen
3	Mittelschwere Beeinträchtigung, hilfsbedürftig im Alltag, ohne Hilfe gehfähig
4	Höhergradige Beeinträchtigung, hilfsbedürftig bei der Körperpflege, nicht ohne Hilfe gehfähig
5	Schwere Behinderung, Patient benötigt ständige pflegerische Hilfe, bettlägerig, inkontinent
6	Tod

*Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an: Broderick JP, Adeoye O und Elm J (2017) Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. Stroke. 48(7): 2007-2012.*

Für statistische Berechnungen wurden die Programme IBM SPSS Statistics (Version 27.0.1.0, IBM Deutschland GmbH, IBM-Allee 1, 71139 Ehningen, Deutschland) und

Microsoft Excel (Version 15.3, Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA) verwendet.

Zunächst wurden metrische Variablen auf Normalverteilung überprüft. Dazu wurden die Daten mittels Histogramm und Verteilungskurve dargestellt und Schiefe sowie Kurtosis berechnet. Mittels Shapiro-Wilk-Test wurde die  $H_0$ -Hypothese „Die Daten sind normalverteilt.“ überprüft. Waren die metrischen Daten nicht normalverteilt, wurde der Mann-Whitney-U-Test anstatt des t-Tests für unabhängige Stichproben verwendet und die binäre logistische Regressionsanalyse mit Bootstrapping durchgeführt (Walker und Smith 2017). Für die Bootstrap-Analysen wurden jeweils 2000 Stichproben gezogen. Bei normalverteilten Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben, bei nicht normalverteilten, Median (MD) und Interquartilsabstand (IQA) zwischen erster und dritter Quartile.

Nominale Parameter wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. War eine Zelle mit einer erwarteten Häufigkeit weniger fünf besetzt, wurde das korrigierte Chi-Quadrat nach Yates berechnet. Für Kreuztabellen mit mehr als 2 x 2 Zeilen und Spalten wurde das Pearson-Chi-Quadrat verwendet. Bei einem signifikanten Unterschied wurde die Effektstärke  $\phi$  angegeben, wobei ein Wert zwischen 0,1 und  $< 0,3$  einem schwachen,  $\geq 0,3$  und  $0,5$  einem mittleren und  $> 0,5$  einem starken Effekt entspricht.

Statistische Signifikanz wurde durch einen zweiseitigen  $p$ -Wert  $< 0,05$  definiert und für Mehrfach-Analysen wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt.

Um die Unterschiede der beiden Gruppen ICBT und ICBL bezüglich des *outcome* herauszustellen, wurde der Datensatz entsprechend in vier Gruppen geteilt (1. ICBT,  $mRS \leq 3$ ; 2. ICBT,  $mRS > 3$ ; 3. ICBL,  $mRS \leq 3$ ; 4. ICBL,  $mRS > 3$ ).

Die metrischen Daten der Gruppen 1 vs. 2; 3 vs. 4 und 1+2 vs. 3+4 wurden durch den Mann-Whitney-U-Test verglichen, ein Vergleich der nominalen Parameter der entsprechenden Gruppen wurde durch den Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Alle metrischen und nominalen Parameter, zwischen denen ein signifikanter Unterschied bezüglich des *outcome* bestand, wurden einer binären logistischen Regressionsanalyse, mit der abhängigen Variable gutes/schlechtes *outcome* unterzogen. Für unabhängige Variablen erfolgte zunächst eine Multikollinearitätsdiagnose mittels Bestimmung des Varianzinflationsfaktors (VIF). Bei einem  $VIF > 3$  wurde die entsprechende Variable nicht in die Analyse einbezogen.

Die Modellgüte der Regressionsanalyse wurde mittels  $R^2$ -Statistik nach Nagelkerke in einem Bereich von 0 bis 1 berechnet, dabei entspricht ein Wert  $\geq 0,2$  einer mittleren,  $\geq 0,4$

einer guten und  $\geq 0,5$  einer sehr guten Erklärung des Modells. Die Abweichung zwischen prognostizierten und statistisch beobachteten Zuordnungen wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft, wobei ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  eine schlechte Anpassungsgüte anzeigt. Die Voraussage bezüglich eines guten und schlechten *outcome* wurde anhand der prozentualen Übereinstimmung der Koeffiziententabelle angegeben. Der Exponentialwert des Regressionskoeffizienten ( $\text{Exp}[B]$ ) entspricht dem Chancenverhältnis (Odds Ratio). Anhand der Gleichung  $100 \times (\text{Exp}[B] - 1)$  wurde der prozentuale Wert ermittelt, um den die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* steigt, wenn sich die Variable um „1“, z.B. 1 ml, erhöht. Bei einem negativen Regressionskoeffizienten sank die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um  $100 \times (1 - \text{Exp}[B])$  Prozent. Das 95 % - Konfidenzintervall der so berechneten prozentualen Veränderungen wurde angegeben.

Für die metrischen Parameter, die in der binären logistischen Regressionsanalyse Einfluss auf die abhängige Variable „*outcome* gut/schlecht“ zeigten, wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) erstellt. Eine Fläche unter der ROC-Kurve (Area Under the Curve = AUC)  $> 0,7$  wurde als „akzeptabel“,  $\geq 0,8$  als „gut“ und  $\geq 0,9$  als „sehr gut“ interpretiert. Um den Schwellenwert („cut-off“ Wert) der Variablen, die ein schlechtes von einem guten *outcome* trennen, zu ermitteln, wurde der Youden-Index (Maximum von: Sensitivität + Spezifität – 1) berechnet und der entsprechende Variablenwert zugeordnet.

Um zu überprüfen, ob die Patienten mit Kontroll-CT eine repräsentative Stichprobe darstellen, wurden Mittelwertvergleiche mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test für metrische und Chi-Quadrat-Tests für nominale Variablen durchgeführt. Dafür wurden zwei Gruppen „Patientenkohorte mit Kontroll-CT“ und „Patientenkohorte ohne Kontroll-CT“ gebildet.

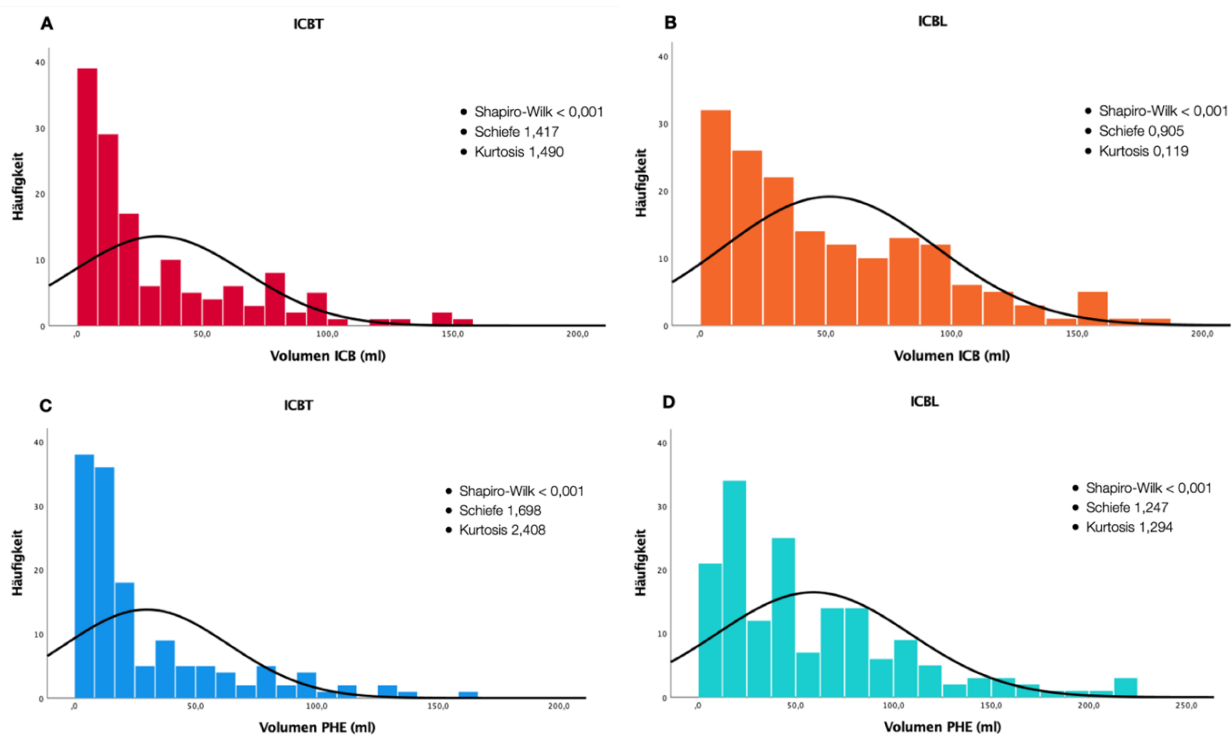
Für diese Gruppen wurden, wiederum getrennt in ICBT und ICBL, die Variablen mit signifikantem Einfluss auf das *outcome* ermittelt und eine ROC-Kurve erstellt. Die statistischen Verfahren waren identisch mit denen des ersten Teils der Untersuchungen.



## 4. Ergebnisse

Unter den 303 eingeschlossenen Patienten trat die ICB bei 140 Patienten in den tiefen Hirnstrukturen auf, davon waren 122 in den Basalganglien und 18 im Thalamus lokalisiert, eine lobäre Blutung trat bei 163 Patienten auf.

Sowohl die ICB (A) als auch das PHE (C) zeigten bei ICBTs eine stärkere Verschiebung in Richtung niedriger Volumina als bei ICBLs (B bzw. D). Die Volumina von ICB und PHE (PHEV) wiesen bei ICBTs (A und C) eine größere Streubreite mit stärker ausgeprägten Randbereichen und dementsprechend höherer Kurtosis auf.



**Abbildung 6:** Histogramme mit Verteilungskurven für die Volumina der ICB und des PHE

ICB = intrazerebrale Blutung; PHE = perifokales Ödem; ICBT = tiefe intrazerebrale Blutung; ICBL = lobäre intrazerebrale Blutung

Das *outcome* war für 75,6 % aller ICB-Patienten schlecht ( $mRS > 3$ ), bei ICBTs war der Anteil mit 79,3 % (vs. 72,4 % bei ICBLs;  $p = 0,164$ ) geringfügig höher. Die Letalität (=  $mRS 6$ ) betrug 33,7 % und war bei ICBTs mit 30,7 % etwas niedriger als bei ICBLs (36,2 %;  $p = 0,314$ ).

#### 4.1. Aufnahme-Computertomogramm

Der Vergleich der vier ICB-Gruppen ist in Tabelle 3 dargestellt. Es gab sowohl zwischen ICBT- und ICBL-Patienten als auch bei Patienten mit gutem und schlechtem *outcome* einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Volumens der ICB und des PHE ( $p < 0,001$ ). Der größte Unterschied der kategorialen Variablen war bei der Glasgow Coma Scale (GCS) zu beobachten. Bei Patienten mit schlechtem *outcome* lag sowohl bei ICBTs als auch bei ICBLs der Median von 9 deutlich unter dem Median von 15 bei günstigem Verlauf ( $mRS \leq 3$ ). Der Unterschied war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). ICBT-Patienten wiesen häufiger eine IVB auf ( $p = 0,036$ ;  $\phi = 0,38$ ), während ICBL-Patienten häufiger kraniotomiert wurden ( $p = 0,004$ ;  $\phi = 0,24$ ) und seltener an einem Hypertonus vorerkrankt waren ( $p < 0,001$ ;  $\phi = 0,23$ ).

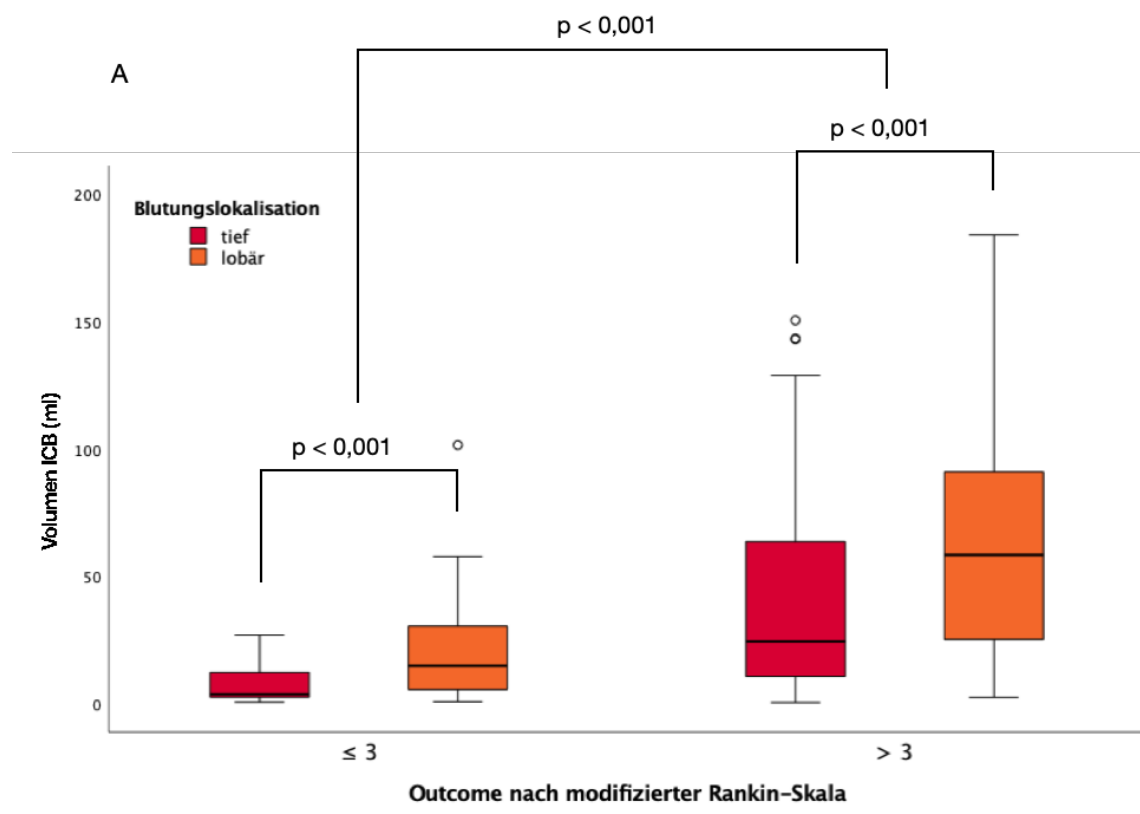
**Tabelle 3:** Charakteristika der Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung im Aufnahme-CT

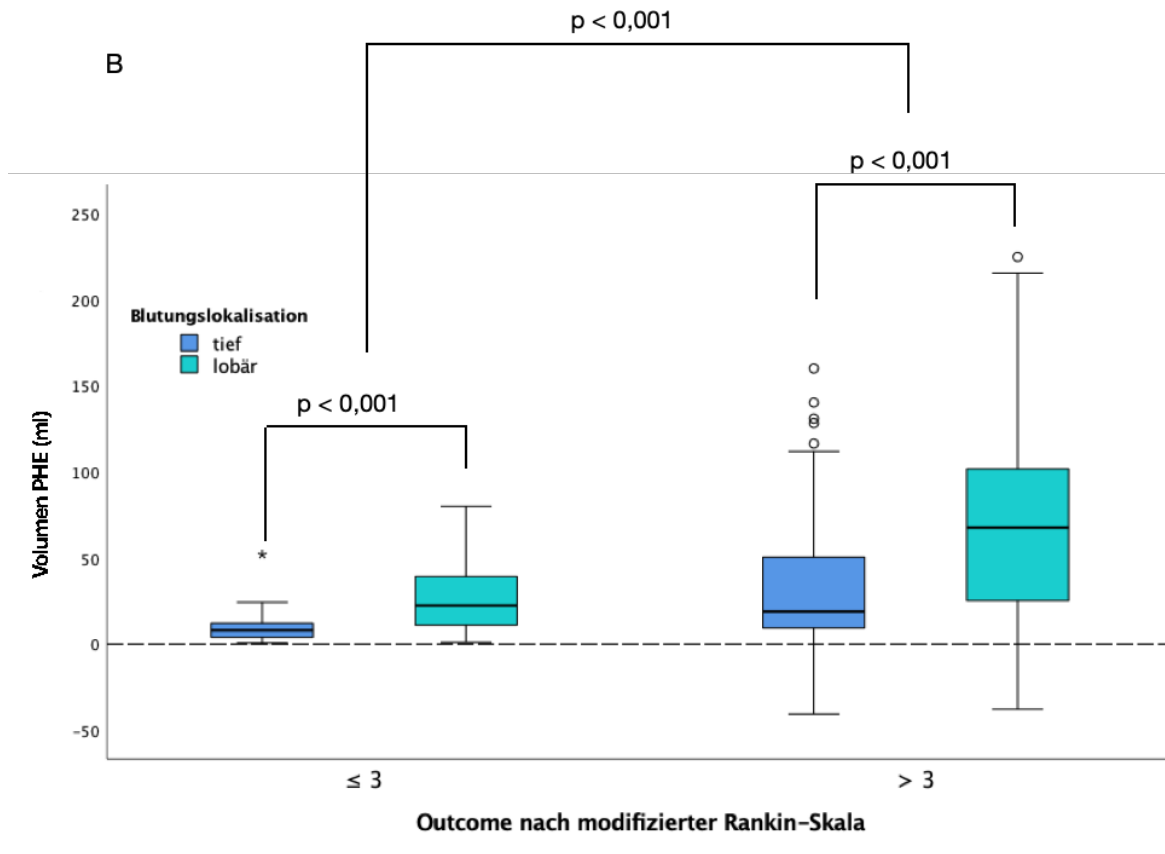
Lokalisation	ICBT n = 140			ICBL n = 163			Vergleich ICBT vs. ICBL  p-Wert
	mRS ≤ 3 n = 29	mRS > 3 n = 111	Vergleich p-Wert	mRS ≤ 3 n = 45	mRS > 3 n = 118	Vergleich p-Wert	
<i>outcome</i>							
ICBV [ml]	3,7 (1,8 - 12,6)	24,4 (10,6 - 63,6)	< 0,001	14,8 (5,4 - 31,1)	58,4 (24,7 - 91,1)	< 0,001	< 0,001
PHEV [ml]	8,1 (3,7 - 12,2)	19,1 (9,5 - 52,3)	< 0,001	22,5 (10,2 - 41,0)	67,6 (29,8 - 102)	< 0,001	< 0,001
IVB [ja/nein]	3/26	77/34	< 0,001	13/32	60/58	0,010	0,036
Alter [Jahre]	68 (56,5 - 78,5)	73 (61 - 79)	0,100	74 (61 - 77,5)	75 (67,8 - 82,0)	0,100	0,086
Geschlecht [w/m]	11/18	42/69	0,993	23/22	60/58	0,976	0,023
Hypertonus [ja/nein]	26/3	93/18	0,430	34/11	75/43	0,164	< 0,001
Diabetes mellitus [ja/nein]	6/23	12/99	0,157	6/39	16/102	0,955	0,853
TAH [ja/nein]	4/25	34/77	0,069	12/33	20/98	0,163	0,122
OAK [ja/nein]	8/21	24/87	0,605	11/34	26/92	0,733	0,932
GCS [Wert]	15 (2)	9 (10)	< 0,001	15 (3)	9 (10)	< 0,001	0,876
Kraniotomie [ja/nein]	0/29	15/96	0,036	5/40	33/85	0,023	0,004

Bei tiefen (ICBTs) und lobären (ICBLs) intrazerebralen Blutungen wurden jeweils die Gruppen mit gutem *outcome* ( $mRS \leq 3$ ) vs. schlechtem *outcome* ( $mRS > 3$ ) verglichen sowie die Gruppen ICBT und ICBL insgesamt; es sind Median und Interquartilsabstand in Klammern angegeben; mRS = modifizierte Rankin-Skala; ICBV = Volumen der intrazerebralen Blutung; PHEV = Volumen des perifokalen Ödems; IVB = intraventrikuläre Blutung; TAH = Thrombozytenaggregationshemmer; OAK = orale Antikoagulation; GCS = Glasgow Coma Scale

Um der Frage nachzugehen, welche Parameter in den beiden Gruppen ICBT und ICBL mit dem *outcome* assoziiert sind, wurden die Variablen, bei denen es jeweils einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Unterschied in den Gruppen  $mRS \leq 3$  vs.  $mRS > 3$  gab (siehe Tab. 3), einer Regressionsanalyse unterzogen. Die Variable „Kraniotomie“ wurde nicht in die Regressionsanalyse einbezogen, da es sich um eine therapeutische Intervention handelt. Zusätzlich wurde „Hypertonus“ als Variable aufgenommen. Somit wurden folgende Variablen in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossen:

- ICBV
- PHEV
- IVB
- GCS
- Hypertonus





**Abbildung 7:** Boxplot-Diagramme der Volumina der ICB (A) und des PHE (B) bei gutem und schlechtem *outcome*

Es sind der Median, die erste und dritte Quartile als Box und Ausreißer als Punkte dargestellt. Die Füher entsprechen der 1,5-fachen Höhe der Box und es würden bei Normalverteilung 95 % der Daten in diesem Bereich liegen.

ICB = intrazerebrale Blutung; PHE = perifokales Ödem

Abhängige Variable der logistischen Regressionsanalyse war das binäre *outcome* ( $mRS \leq 3$  vs.  $mRS > 3$ ). Aufgrund der Unterschiede zwischen ICBTs und ICBLs wurde die Regressionsanalyse getrennt für beide Patientenkollektive vorgenommen.

Die Parameter mit signifikantem ( $p < 0,05$ ) Einfluss auf das *outcome* sind in Tabelle 4 dargestellt. Die VIFs lagen für alle unabhängigen Variablen unter einem Wert von 3. Somit war keine gravierende Multikollinearität gegeben und keine weiteren Variablen wurden ausgeschlossen.

Die Regressionsanalyse für ICBTs hatte eine hohe Modellgüte (Nagelkerkes  $R^2 = 0,563$ ) und zeigte eine gute Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und statistisch beobachteten Werten ( $p = 0,98$  im Hosmer-Lemeshow-Test). Die Übereinstimmung betrug bei schlechtem *outcome* 92 %, während die Übereinstimmung für ein gutes *outcome* zu 65 % gegeben war. Jeder Milliliter Volumenzunahme der ICBT erhöhte die Wahrscheinlichkeit

eines schlechten *outcome* um 11,8 % (95% CI 3,0 % – 21,5 %). Beim Vorhandensein einer IVB stieg die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 93,6 % (95% CI 73,2 % - 98,5 %).

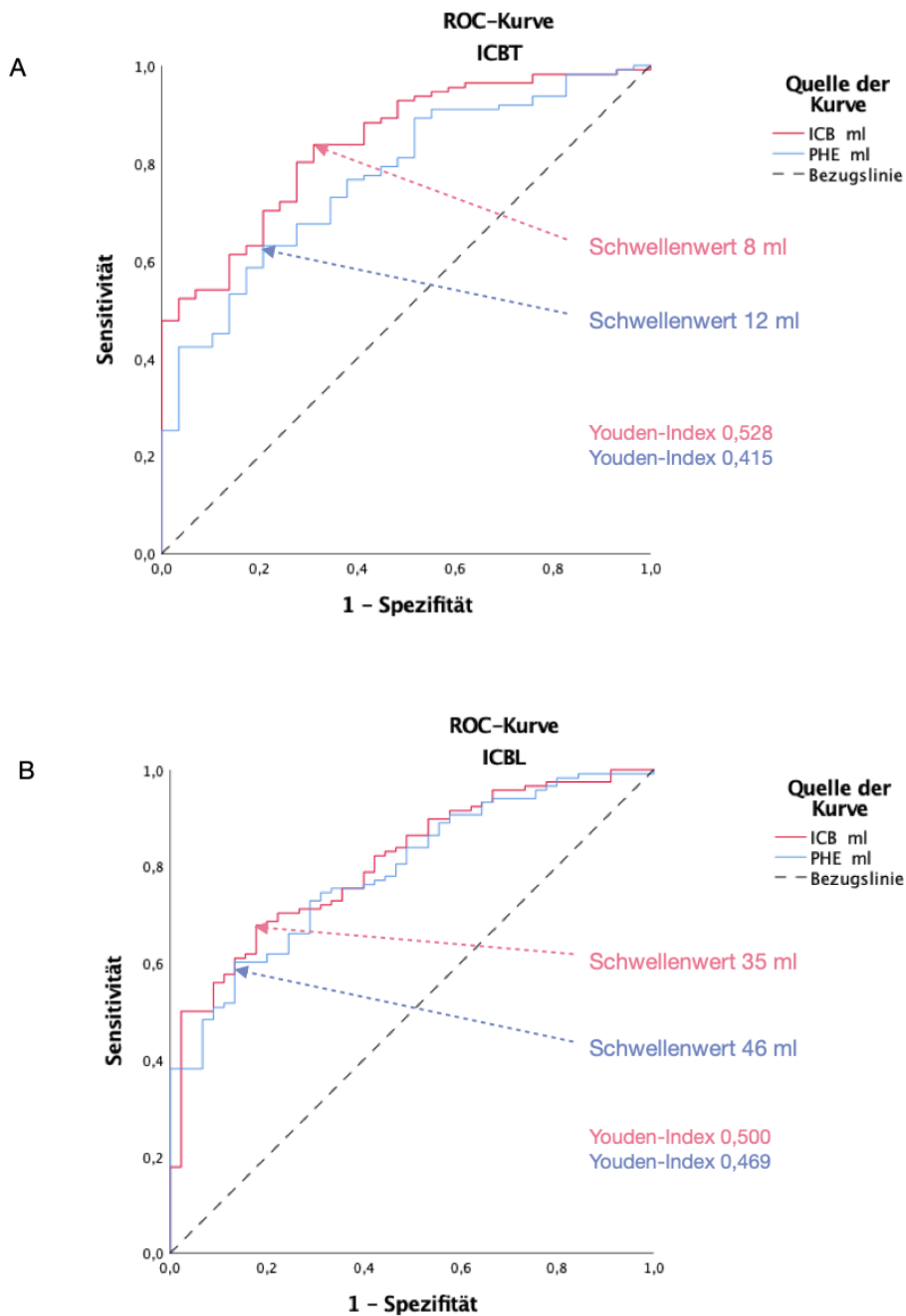
Die Regressionsanalyse für ICBLs wies eine mittlere Modellgüte (Nagelkerkes  $R^2 = 0,389$ ) bei einer guten Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und beobachteten Werten ( $p = 0,348$  im Hosmer-Lemeshow-Test) auf. Bezüglich eines schlechten *outcome* war eine Übereinstimmung von 85 % zu verzeichnen, bei gutem *outcome* betrug die Übereinstimmung 58 %. Jeder Milliliter Volumenzunahme der ICBL, erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 2,6 % (95% CI 0,2 % - 5,1 %). Jeder zusätzliche Milliliter des PHE erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 1,9 % (95% CI 0,3 % - 4,3 %).

**Tabelle 4:** Zusammenfassung der Variablen mit signifikanter Assoziation zum *outcome* im Aufnahme-CT

Blutungs- lokalisierung	Variable	Regressions- koeffizient B	p-Wert	Exp(B)	95% CI Exp(B)
ICBT	ICBV [ml]	0,112	0,002	1,118	1,030 - 1,215
	IVB [ml]	-2,742	0,001	0,064	0,015 - 0,268
ICBL	ICBV [ml]	0,026	0,011	1,026	1,002 - 1,051
	PHEV [ml]	0,019	0,025	1,019	1,003 – 1,043

Ergebnis der getrennt durchgeführten Regressionsanalysen für tiefe intrazerebrale Blutungen (ICBTs) und lobäre intrazerebrale Blutungen (ICBLs); es sind Regressionskoeffizient B, Signifikanzwert  $p$ , Odds ratio Exp(B) sowie das 95%-Konfidenzintervall CI angegeben; ICBV = Volumen der intrazerebralen Blutung; IVB = intraventrikuläre Blutung; PHEV = Volumen des perifokalen Ödems

Für die Volumina der ICB und des PHE wurden für ICBTs und ICBLs getrennte ROC-Kurven erstellt (siehe Abb. 8). Die Schwellenwerte für die ICB und das PHE, welche ein gutes von einem schlechten zu erwartendem neurologischem *outcome* trennen, wurden mittels Youden-Index ermittelt. Für ICBTs betrug der Wert 8 ml und für ICBLs 35 ml. Die Schwellenwerte für das PHE betragen entsprechend 12 und 46 ml.



**Abbildung 8:** ROC-Kurven mit Schwellenwerten für die Volumina der ICB und des PHE

Bezugswerte sind das Volumen der intrazerebralen Blutung (ICB) und des perifokalen Ödems (PHE) im Aufnahme-CT bei tiefer intrazerebraler Blutung (ICBT) und lobärer intrazerebraler Blutung (ICBL)

Bei ICBTs zeigten sowohl das Volumen der ICB mit einer AUC von 0,84 (95% CI 0,77 – 0,91;  $p < 0,001$ ) als auch das Volumen des PHE (PHEV) mit einer AUC von 0,77 (95% CI 0,67 – 0,86;  $p < 0,001$ ) einen hohen diskriminatorischen Wert.

Bei ICBLs betrug die AUC für die ICB 0,81 (95% CI 0,74 – 0,88;  $p < 0,001$ ) und für das PHE 0,79 (95% CI 0,72 – 0,86;  $p < 0,001$ ).

## 4.2. Kontroll-Computertomogramm

129 Patienten mit Kontroll-CT erfüllten alle Einschlusskriterien und waren somit Gegenstand der Untersuchungen. Patienten dieser Gruppe waren im Gegensatz zur Vergleichsgruppe (ohne Kontroll-CT) jünger (MD = 72 vs. MD = 75;  $p < 0,032$ ) und hatten höhere Werte der GCS (MD = 12 vs. MD = 10;  $p < 0,001$ ;  $\phi = 0,34$ ). ICBV und PHEV waren in der Gruppe mit Kontroll-CT mit 21,1 ml und 19,5 ml im Median deutlich geringer als in der Vergleichsgruppe mit 39,1 ml und 47,0 ml im Median ( $p < 0,001$ ). Patienten mit Kontroll-CT wurden seltener kraniotomiert (6 % vs. 27 %;  $p < 0,001$ ), waren häufiger an einem Hypertonus erkrankt (82 % vs. 69 %;  $p = 0,010$ ) und nahmen zu einem größeren Anteil Thrombozytenaggregationshemmer ein (18 % vs. 28 %;  $p = 0,036$ ). Die Letalität (mRS = 6) war geringer als bei Patienten ohne Kontroll-CT (23 % vs. 43 %;  $p < 0,001$ ), obwohl kein Unterschied im summarischen *outcome* „schweres neurologisches Defizit und Tod“ (mRS > 3) bestand (siehe Tab. 5).

**Tabelle 5:** Vergleich der Patientenkohorte mit vs. ohne Kontroll-CT innerhalb von 72h

Parameter	Patientenkohorte mit Kontroll-CT (n = 137)	Patientenkohorte ohne Kontroll-CT (n = 166)	p-Wert
ICBV [ml]	21,1 (8,6 - 42,6)	39,1 (13,2 - 83,1)	< 0,001
PHEV [ml]	19,5 (9,7 - 38,1)	47,0 (15,7 - 89,6)	< 0,001
ICBT/ICBL	69/68	71/95	0,187
IVB [ja/nein]	70/67	84/82	0,891
GCS [Wert]	12 (7 - 15)	10 (3 - 15)	< 0,001
Kraniotomie [ja/nein]	8/129	45/121	< 0,001
Alter [Jahre]	72 (61 - 77)	75 (65 - 81)	0,032
mRS > 3/≤ 3	102/35	127/39	0,679
Verstorben [ja/nein]	31/106	71/95	< 0,001
Geschlecht [w/m]	61/76	75/91	0,909
Hypertonus [ja/nein]	113/24	115/51	0,010
Diabetes mellitus [ja/nein]	20/117	21/145	0,527
TAH [ja/nein]	24/113	46/120	0,036
OAK [ja/nein]	37/100	34/132	0,070

Es sind Median und Interquartilsabstand in Klammern angegeben; CT = Computertomogramm; ICBV = Volumen der intrazerebralen Blutung; PHEV = Volumen des perifokalen Ödems; ICBT = tiefe intrazerebrale Blutung; ICBL = lobäre intrazerebrale Blutung; IVB = intraventrikuläre Blutung; GCS = Glasgow Coma Scale; mRS = modifizierte Rankin-Skala; TAH = Thrombozytenaggregationshemmer; OAK = orale Antikoagulation

Acht Patienten mit Kontroll-CT wurden wegen einer durchgeführten Kraniotomie ausgeschlossen, sodass sich die folgende Analyse auf insgesamt 129 Patienten beschränkt. Patienten mit schlechtem *outcome* (mRS > 3) hatten sowohl bei ICBTs als auch bei ICBLs ein signifikant größeres ICBV (ICBT: MD = 18,0 ml vs. MD = 7,4 ml;  $p = 0,011$ ; ICBL: MD = 30,3 ml vs. MD = 14,2 ml;  $p = 0,031$ ). Auch das PHEV war für ICBTs und ICBLs bei Patienten mit schlechtem *outcome* größer, der Unterschied war allerdings nur bei ICBLs signifikant (MD = 46,9 ml vs. MD = 29,1 ml,  $p = 0,035$ ). Bei ICBT-Patienten mit schlechtem *outcome* war häufiger eine IVB zu beobachten (60 % vs. 17 %;  $p = 0,006$ ). Die Letalität war in beiden Gruppen vergleichbar (lobär 23 % vs. tief 22 %;  $p = 0,979$ ). ICBL-Patienten waren häufiger weiblich (52 % vs. 34 %;  $p = 0,032$ ).



**Tabelle 6:** Charakteristika der untersuchten Patienten mit Kontroll-CT innerhalb von 72h

Lokalisation	ICBT n = 67			ICBL n = 62			ICBT vs. ICBL  p-Wert
	mRS ≤ 3 n = 12	mRS > 3 n = 55	p-Wert	mRS ≤ 3 n = 23	mRS > 3 n = 39	p-Wert	
<i>outcome</i>							
<i>ICBV [ml]</i>	7,4 (2,7 - 15,1)	18,0 (8,4 - 40,7)	0,011	14,2 (5,7 - 30,8)	30,3 (13,1 - 45,9)	0,031	0,028
<i>PHEV [ml]</i>	9,0 (3,4 - 26,0)	17,1 (9,5 - 38,9)	0,095	29,1 (9,9 - 38,6)	46,9 (22,3 - 61,5)	0,035	< 0,001
<i>rPHE</i>	1,5 (1,0 - 2,4)	1,0 (0,7 - 1,5)	0,084	1,5 (1,1-2,7)	1,4 (1,0 - 2,4)	0,570	0,854
<i>ICBE [ml]</i>	0,0 (-4,0 - 4,9)	0,6 (-1,2 - 2,9)	0,478	-0,1 (-3,3 - 0,6)	-0,3 (-12,0 - 4,8)	0,794	0,078
<i>PHEE [ml]</i>	2,4 (-1,7 - 9,5)	2,2 (0,6 - 12,8)	0,818	1,2 (-1,9 - 6,5)	4,6 (-2,2 - 25,6)	0,295	0,842
<i>ICBER [ml/h]</i>	0,0 (-0,1 - 1,2)	0,1 (-0,1 - 0,5)	0,478	0,0 (-0,5 - 0,1)	0,0 (0,8 - 0,3)	0,794	0,284
<i>PHEER [ml/h]</i>	0,2 (0,1 - 4,1)	0,2 (0,0 - 1,1)	0,960	0,0 (-0,1 - 0,4)	0,2 (-0,1 - 0,8)	0,556	0,217
<i>rPHEE</i>	1,4 (0,9 - 1,6)	1,2 (0,9 - 1,5)	0,596	1,2 (1,0 - 1,7)	1,2 (0,9 - 1,6)	0,841	0,328
<i>Zeitdifferenz CT</i>	12 (3,9 - 27,1)	13 (4,4 - 26,1)	0,832	12 (2,9 - 29,2)	18 (6,5 - 28,3)	0,449	0,522
<i>IVB [ja/nein]</i>	2/10	33/22	0,006	9/14	20/19	0,354	0,535
<i>Alter [Jahre]</i>	67 (55,5 - 77)	70 (59 - 76)	0,725	69 (60 - 78)	75 (67 - 82)	0,246	0,113
<i>Geschlecht [w/m]</i>	3/9	20/35	0,453	14/9	21/18	0,590	0,032
<i>Hypertonus [ja/nein]</i>	11/1	48/7	0,671	19/4	30/9	0,595	0,165
<i>Diabetes mellitus [ja/nein]</i>	3/9	4/51	0,069	3/20	9/30	0,334	0,154
<i>TAH [ja/nein]</i>	2/10	11/44	0,791	3/20	6/33	0,800	0,461
<i>OAK [ja/nein]</i>	3/9	14/41	0,607	8/15	12/27	0,744	0,388
<i>GCS [Wert]</i>	15 (2)	10 (9)	0,376	13 (4)	10 (7)	0,468	0,229
<i>Verstorben [ja/nein]</i>	0/12	15/40	0,040	0/23	14/25	0,001	0,979

Bei tiefen (ICBTs) und lobären (ICBLs) intrazerebralen Blutungen wurden jeweils die Gruppen mit gutem *outcome* (mRS ≤ 3) vs. schlechtem *outcome* (mRS > 3) verglichen sowie die Gruppen ICBT und ICBL insgesamt; es sind Median und Interquartilsabstand angegeben; mRS = modifizierte Rankin-Skala; ICBV = Volumen der intrazerebralen Blutung; PHEV = Volumen des perifokalen Ödems; rPHE = relatives Volumen des perifokalen Ödems; ICBE = absolute Expansion der intrazerebralen Blutung; PHEE = absolute Expansion des perifokalen Ödems; ICBER: Expansionsrate der intrazerebralen Blutung; PHEER: Expansionsrate des perifokalen Ödems; rPHEE: relative Expansion des perifokalen Ödems; IVB = intraventrikuläre Blutung; TAH = Thrombozytenaggregationshemmer; OAK = orale Antikoagulation; GCS = Glasgow Coma Scale

Im Kontroll-CT waren insbesondere die dynamischen CT-Parameter von Interesse. In die binäre logistische Regressionsanalyse wurden demnach folgende Variablen eingeschlossen:

- ICBV und PHEV
- rPHE
- ICBE und PHEE
- ICBER und PHEER
- rPHEE
- IVB

Die VIFs des ICBV und PHEV lagen über einem Wert von „3“. Diese Parameter wurden folglich von der binären Regressionsanalyse ausgeschlossen. Nach Ausschluss lag der Varianzinflationsfaktor für alle Variablen unter dem angestrebten Wert von „3“. Die Modellgüte für die Analyse der Patienten mit Kontroll-CT war von mittlerer Qualität (Nagelkerkes  $R^2$  0,325 und 0,279 für ICBT bzw. ICBL) und die Anpassungsgüte war ausreichend ( $p > 0,05$  im Hosmer-Lemeshow-Test). Der Grad der Übereinstimmung war für ein schlechtes *outcome* mit 98 % für ICBTs bzw. 87 % für ICBLs hoch, dagegen mit 22 % bzw. 50 % für ein gutes *outcome* unzureichend.

Bei ICBTs hatte die IVB signifikanten ( $p < 0,01$ ) Einfluss auf das *outcome*. Das Vorhandensein einer IVB erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 93,5 % (95% CI 22,0 % – 99,6 %).

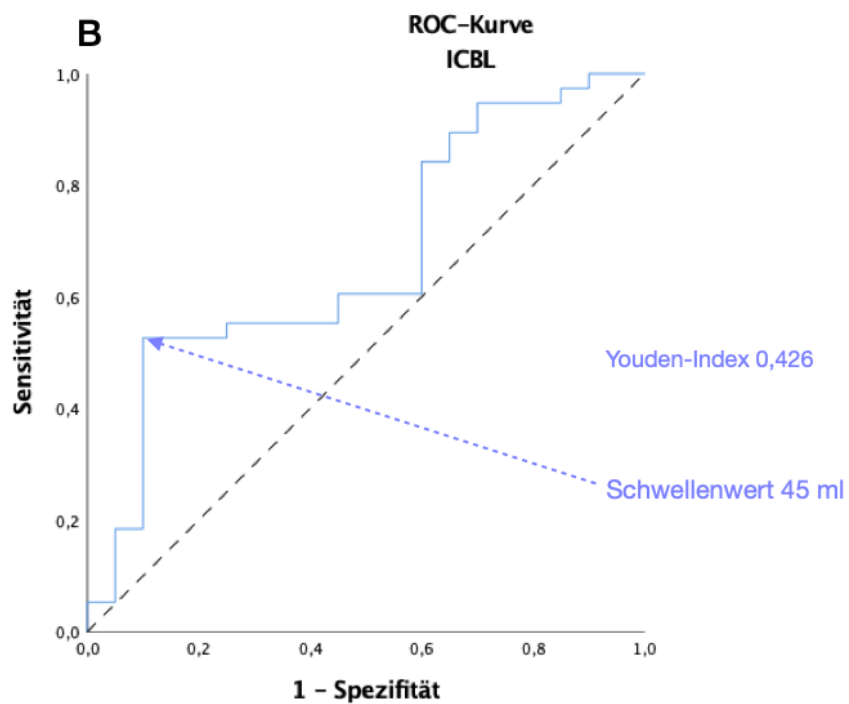
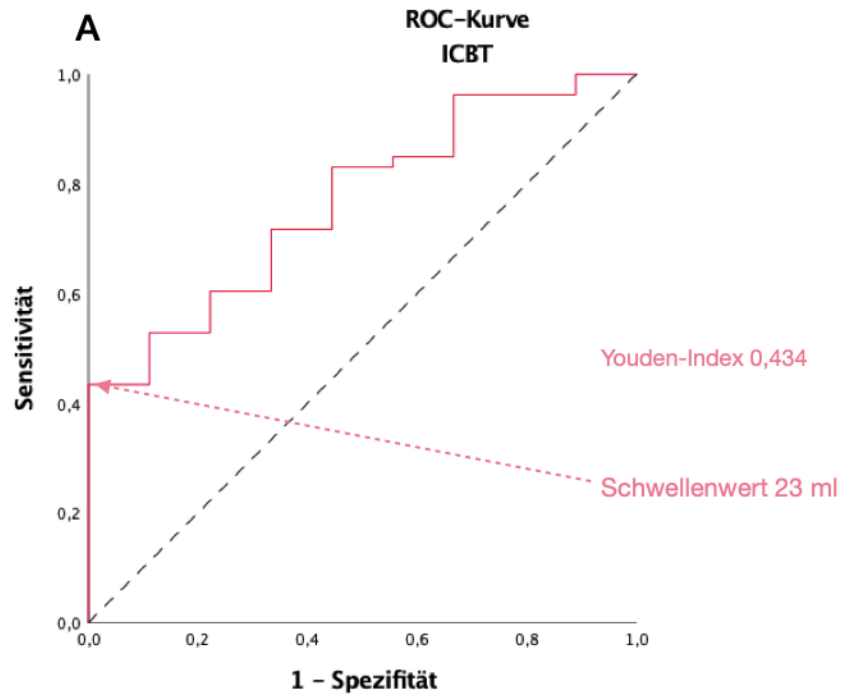
Bei ICBLs hatten ICBE und PHEE signifikanten ( $p < 0,05$ ) Einfluss auf das *outcome*, wobei eine Verringerung des ICBV mit einem schlechteren *outcome* korreliert war. Jeder Milliliter einer Volumenzunahme des perifokalen Ödems erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 8,0 % (95% CI 1,0 % - 16,7 %).

**Tabelle 7:** Zusammenfassung der Variablen mit signifikanter Assoziation zum *outcome* im Kontroll-CT

Blutungs- lokalisation	Variable	Regressions- koeffizient B	p-Wert	Exp(B)	95% CI Exp(B)
<i>ICBT</i>	IVB [ml]	-2,739	0,002	0,065	0,004 - 0,978
<i>ICBL</i>	ICBE [ml]	-0,059	0,039	0,943	0,890 - 0,999
	PHEE [ml]	0,077	0,026	1,080	1,001 - 1,167

Ergebnis der separat durchgeführten Regressionsanalysen für tiefe intrazerebrale Blutungen (ICBTs) und lobäre intrazerebrale Blutungen (ICBLs); es sind Regressionskoeffizient B, Signifikanzwert  $p$ , Odds ratio Exp(B) sowie das 95%-Konfidenzintervall CI angegeben; IVB: intraventrikuläre Blutung; ICBE: absolute Expansion der intrazerebralen Blutung; PHEE: absolute Expansion des perifokalen Ödems

Unter den ROC-Kurven für ICBTs war nur die Kurve für das ICBV aussagekräftig (AUC 0,77; 95% CI 0,62 – 0,91;  $p = 0,011$ ), es ergab sich ein Schwellenwert von 23 ml während sich bei ICBLs mittels ROC-Kurve nur für das PHEV der Schwellenwert von 45 ml ermitteln ließ (AUC 0,67; 95% CI 0,53 – 0,81;  $p = 0,035$ ). Für alle anderen untersuchten Parameter ließen sich keine adäquaten ROC-Kurven erstellen.



**Abbildung 9:** ROC-Kurven mit Schwellenwerten der ICB bei ICBTs und des PHE bei ICBLs

Intrazerebrale Blutung (ICB in rot) und perifokales Ödem (PHE in blau) bei tiefer intrazerebraler Blutung (ICBT) und lobärer intrazerebraler Blutung (ICBL) im Kontroll-Computertomogramm (Kontroll-CT)

## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die lokalisationspezifische (tief vs. lobär) prognostische Rolle des ICBV und PHEV bei spontanen, supratentoriellen ICBs zu untersuchen. Anschließend sollten Schwellenwerte ermittelt werden, die ein gutes von einem schlechten zu erwartenden neurologischen *outcome* ( $mRS \leq 3$  vs.  $mRS > 3$ ) trennen.

### 5.1. Aufnahme-Computertomogramm

Die eigenen Untersuchungen des Aufnahme-CT haben gezeigt, dass das *outcome* bei ICBTs vs. ICBLs von unterschiedlichen Faktoren bestimmt wird. Bei ICBTs wird das *outcome* vom ICBV und dem Vorhandensein einer IVB bestimmt, während bei ICBLs, ICBV und PHEV die wesentlichen Determinanten sind. Die ermittelten Schwellenwerte von ICBV und PHEV von 8 ml und 12 ml bei ICBTs lagen deutlich unter den Schwellenwerten von 35 ml und 46 ml bei ICBLs.

#### 5.1.1. Intrazerebrale Blutung

Broderick et al. zeigten bereits 1993, dass sowohl die Letalität als auch das neurologische *outcome* vom ICBV des Aufnahme-CT abhängig sind. Sie stellten fest, dass ab einem ICBV  $> 30$  ml nur 1,4 % der Patienten ein gutes neurologisches *outcome* hatten, während bei ICBV  $< 30$  ml 16 % der Patienten völlige Selbstständigkeit erreichten. Das *outcome* wurde mittels Oxford Handicap Score festgelegt, wodurch sich Unterschiede zu unserer Studie ergeben könnten (Broderick et al. 1993). Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass bei einem ICBV  $> 30$  ml, der mRS-Wert zu 86 % über 3 liegt. Weitgehende Übereinstimmungen ergaben sich aus den ermittelten Schwellenwerten. Der mittels ROC-Kurvenanalyse ermittelte Schwellenwert bei ICBLs von 61 ml entsprach bei Überschreitung einer Letalität von 65 %, während in den Untersuchungen Brodericks et al. ab einem ICBV von 60 ml eine Letalität von 71 % bei ICBLs beobachtet wurde. Die eigenen Ergebnisse legen nahe, dass eine Differenzierung hinsichtlich der ICB-Lokalisation sinnvoll ist: Bei einem ICBV  $> 30$  ml hatten 100 % der ICBT-Patienten ein schlechtes *outcome*, während bei ICBLs nur 86 % einen  $mRS > 3$  aufwiesen ( $p < 0,05$ ). Die Verwendung von lokalisationsunabhängigen absoluten und relativen ICBV-Schwellenwerten hat sich

allerdings in einer Reihe vorausgegangener Studien durchgesetzt (Panchal et al. 2015, Salihovic et al. 2013). Als relativer Schwellenwert haben sich 33 % Volumenzunahme etabliert, 30 ml gelten als absoluter Schwellenwert und sind bereits Bestandteil der weit verbreiteten ICH- und FUNC-Scores (Hemphill et al. 2001, Rost et al. 2008). Dadurch besteht allerdings die Gefahr, dass die verheerenden Auswirkungen kleinerer, tiefer Blutungen unterschätzt werden und somit das prognostische und therapeutische Potential ungenutzt bleibt.

Mittels Adaptation des ICH-Scores an die lokalisationsabhängigen Schwellenwerte könnte eine höhere prognostische Aussagekraft erzielt werden.

Die Abhängigkeit der Schwellenwerte von der Lokalisation der ICB wurde durch Ironside et al. anhand von 311 Patienten untersucht. Vergleichbar mit der eigenen Untersuchung wurde zwischen ICBLs und ICBTs unterschieden. Die Schwellenwerte für ein schlechtes neurologisches *outcome* betragen 21 ml bzw. 7 ml und waren somit deutlich geringer als die Werte von 35 ml bzw. 8 ml der eigenen Arbeit. Diese Diskrepanz lässt sich mit der abweichenden Definition eines schlechten *outcome* erklären, da Ironside et al. einen  $mRS > 2$  als Grenzwert für ein schlechtes neurologisches *outcome* festlegten (Ironside et al. 2020). Eine aktuelle Arbeit von Leasure et al. macht die Relevanz der lokalisationspezifischen Differenzierung nochmals deutlich. Unter Verwendung anonymisierter Datensätze der ERICH- und ATACH-2-Studie konnte gezeigt werden, dass ICBs im Bereich des Thalamus mit einer schlechteren Prognose behaftet sind. Der Schwellenwert für einen  $mRS$ -Wert  $> 3$  betrug dabei 8 ml für Thalamus- und 18 ml für Stammganglienblutungen (Leasure et al. 2019). Hier wird deutlich, dass die einfache Einteilung in tief vs. lobär den Besonderheiten der ICBT möglicherweise nicht gerecht wird. Die Gruppe ICBT der eigenen Untersuchung bestand vorwiegend aus Patienten mit Blutung in den Stammganglien und der Schwellenwert für ein schlechtes neurologisches *outcome* lag mit 8 ml deutlich unter dem von Leasure et al. ermittelten Wert von 18 ml. Zu einem ähnlichen Ergebnis wie Leasure et al. kamen Nakagawa und Mitarbeiter. Die Schwellenwerte von 5 ml für Thalamus und 18 ml für Basalganglien waren vergleichbar (Nakagawa et al. 2018).

### 5.1.2. Intraventrikuläre Blutung

Eine IVB tritt mit einer Inzidenz von 50 % bei ICB-Patienten auf und konnte in mehreren Studien als unabhängiger prognostischer Risikofaktor nachgewiesen werden. (An et al.

2017, Hemphill et al. 2001). In der eigenen Untersuchung konnte die Inzidenz von insgesamt 50 % aller ICB-Patienten bestätigt werden. In der Gruppe ICBT; mRS > 3 war die Inzidenz mit 55 % deutlich höher als in der Gruppe ICBL; mRS > 3 mit 37 %. Ursächlich hierfür könnte die enge anatomischen Lagebeziehung zwischen ICBTs und dem Ventrikelsystem sein. Das Vorhandensein einer IVB war sowohl mit einem schlechten neurologischen *outcome* als auch einer hohen Letalität assoziiert. Die betroffenen Patienten wiesen zu 90 % einen mRS > 3 auf und die Letalität betrug 49 %, während Patienten ohne IVB nur zu 30 % einen mRS > 3 aufwiesen und die Letalität der Betroffenen auf 17 % beschränkt war. Die Auswirkungen einer IVB waren bei ICBTs ausgeprägter als bei ICBLs, das Vorhandensein einer IVB erhöhte bei ICBT-Patienten die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 96 %. Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse einer Reihe vorausgegangener Untersuchungen. Chan et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen IVB und *outcome* bei Patienten der INTERACT-2-Studie (Chan et al. 2015). Das Vorhandensein einer IVB war mit einer 78 % höheren Wahrscheinlichkeit eines schlechten neurologischen *outcome* und Letalität behaftet. Die verschlechterte Prognose bei IVB wurde durch mehrere Studien bestätigt, das Vorhandensein einer IVB erhöhte die Wahrscheinlichkeit auf das Zwei-bis-Dreifache. Yogendrakumar et al. fügten deshalb der etablierten Definition einer ICBE  $\geq 6$  ml bzw.  $\geq 33$  % die Variable „Ausdehnung des intraventrikulären Hämatoms  $\geq 1$  ml“ hinzu und erzielten damit eine höhere Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität (Yogendrakumar et al. 2020). Eslami et al. konnten schließlich zeigen, dass die Auswirkung einer IVB von der Lokalisation der primären ICB abhängt (Eslami et al. 2019). Obwohl das Volumen der IVB bei primärer Thalamusblutung geringer war als in anderen Lokalisationen, verschlechterte sich das funktionelle neurologische *outcome*, während die Letalität stieg. Die Autoren erklären diesen Zusammenhang mit der Nähe des Thalamus zum dritten Ventrikel und dem erhöhten Risiko einer Hirnstammkompression. Die Patienten entstammten dem „Clear-III-Trial“, einer klinischen Studie, die den Effekt einer EVD und Alteplase-Injektion untersuchte. Folglich waren Patienten mit Thalamusblutung im Vergleich zu anderen Studien deutlich überrepräsentiert (60 % vs. 10 %). In der eigenen Untersuchung war die ICB bei ICBTs zu 12,9 % im Thalamus lokalisiert. Die Inzidenz der IVB war mit 72 % deutlich erhöht im Vergleich zu anderen Lokalisationen (Chi-Quadrat-Test  $p < 0,05$  mit 13 anstatt 9 zu erwartenden Fällen), wegen der geringen Fallzahl ( $n = 18$ ) wurden diese Patienten allerdings nicht separat untersucht und waren Bestandteil der Gruppe ICBT.

Eine IVB verstärkt den, durch die ICB und das PHE bereits vorhandenen, Masseneffekt und erhöht somit das Risiko der Entstehung eines *Hydrozephalus occlusus* (Garton et al. 2017).

Für die Prognose ist möglicherweise nicht die IVB an sich determinierender Faktor, sondern die Entwicklung des Hydrozephalus. Mahta et al. untersuchten 164 ICB-Patienten und zeigten, dass vielmehr die Ausbildung eines Hydrozephalus, nicht aber die IVB selbst, mit einem schlechten neurologischen *outcome* und einer erhöhten Letalität assoziiert waren (Mahta et al. 2016). Durch die intraventrikuläre Extension der ICB besteht die Gefahr der Extravasation von *Liquor cerebrospinalis* in das PHE, wodurch es zu Ungenauigkeiten hinsichtlich der volumetrischen Messung des PHE kommen kann. Dies führte zum Ausschluss von Patienten mit spontaner, supratentorieller ICB mit Ventrikelbeteiligung in einzelnen Studien (Gupta et al. 2014).

Aufgrund der Interventionsmöglichkeit mittels EVD stellt die IVB ein interessantes Investigationsziel dar (Garton et al. 2017).

### 5.1.3. Perifokales Ödem

Während das ICBV bereits als etablierter *outcome*-Parameter gilt, wird über die Rolle des PHE kontrovers diskutiert. Während Appelboom et al. und Volbers et al. eine Korrelation zwischen PHE und *outcome* feststellten, konnten Gupta et al. diesen Effekt nicht bestätigen (Appelboom et al. 2013, Gupta et al. 2014, Volbers et al. 2018).

Appelboom et al. untersuchten im Rahmen des „ICH Outcome Project“ 133 Patienten mit spontaner ICB. Es wurden relative und absolute PHEVs bei kleiner (< 30 ml) und großer (> 30 ml) ICB ermittelt. Dabei konnte für das absolute PHEV, insbesondere bei kleiner ICB, eine signifikante Assoziation zum *outcome* festgestellt werden. In der multiplen Regressionsanalyse konnte dieser Effekt bei ICBLs nicht bestätigt werden, bei ICBTs < 30 ml hielt die Aussage stand. Die geringe Fallzahl der Subgruppen der Studie von Appelboom et al. beeinträchtigt die Aussagekraft (Appelboom et al. 2013). Sprügel et al. erläutern, dass bei einem ICBV > 30 ml der Masseneffekt der ICB den des PHE überwiegt. Weiterhin stellen sie die Hypothese auf, dass an der Oberfläche der ICB eine erhebliche PHE-Formation auftritt und daher das Oberflächen-Volumen-Verhältnis der ICB ausschlaggebend für die relative Größe des Ödems ist. Dies würde erklären, warum kleinere und irreguläre Hämatome von vergleichsweise größeren Ödemen umgeben sind. Dieser Effekt tritt auch in den eigenen Untersuchungen auf, ein Zusammenhang zum *outcome* konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Die Assoziation des PHEV mit dem *outcome* konnte in unserer Arbeit insbesondere bei ICBLs festgestellt werden, es wurde nicht zwischen ICBV > 30 ml vs. < 30 ml unterschieden.



Volbers et al. untersuchten die Korrelation zwischen maximalem (= „peak“) PHEV und funktionellem *outcome* (mRS-Wert) an Tag 90 bei 292 ICB-Patienten. Bei der einfachen Regressionsanalyse stellte sich neben ICB-Volumen und -Lokalisation, sowohl das absolute PHEV als auch das maximale PHEV als unabhängiger Prädiktor des *outcome* an Tag 90 heraus. Bei der multiplen Regressionsanalyse war ausschließlich das maximale PHEV signifikant ( $p < 0,05$ ). Der Unterschied zu unserer Studie liegt in der Bewertung des *outcome* (mRS an Tag 90 vs. mRS bei Entlassung), bei der multiplen Regressionsanalyse von Volbers et al. wurde zudem nur der Einfluss auf ein gutes *outcome* (mRS 0-3) untersucht. Zusätzlich wurde ein mRS-Wert bei Aufnahme  $< 4$  als Einschlussparameter definiert. Die Aussagekraft dieser Studie ist durch das große Patientenkollektiv und die standardisierten Bewertungskriterien hoch (Volbers et al. 2018).

Gupta et al. untersuchten die Rolle des PHE anhand von 44 Patientendaten. Das absolute PHEV erwies sich nicht als unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Letalität, da es mit der ICBE korrelierte. In dieser Studie hatte die Lokalisation der ICB (tief vs. oberflächlich) keinen Einfluss auf das *outcome*. Die Unterschiede zu unseren Untersuchungsergebnissen lassen sich zum einen auf das wiederum kleine Patientenkollektiv und zum anderen auf die differierenden Bewertungs- und Ausschlusskriterien zurückführen. Es wurde nicht der mRS-Wert, sondern die Letalität bestimmt. Gupta et al. definierten die intraventrikuläre Extension der ICB, die Einnahme von Antikoagulantien und eine Reihe weiterer allgemeiner Grunderkrankungen als zusätzliche Ausschlusskriterien (Gupta et al. 2014).

Ozdinc et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass große ICBVs und PHEVs mit einer hohen 30-Tages-Letalität assoziiert sind. Sie legten ebenfalls volumetrische Schwellenwerte für das PHE hinsichtlich der Letalität (mRS = 6) mittels ROC-Kurven fest. Dabei konnte ein Wert in Höhe von 20,09 ml mit einer Sensitivität von 62,22 % und Spezifität von 77,05 % ermittelt werden. Es wurde nicht zwischen verschiedenen Lokalisationen unterschieden, weshalb dieser Wert nur schwer mit unseren ermittelten Schwellenwerten zu vergleichen ist (Ozdinc et al. 2016).

## 5.2. Kontroll-Computertomogramm

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die semiquantitativen Parameter des Kontroll-CT untersucht. Von den insgesamt 303 systematisch überprüften Patienten erhielten 129 Patienten ein Kontroll-CT innerhalb von 72 h und konnten somit eingeschlossen werden. Dieses Patientenkollektiv stellt eine heterogene Gruppe dar und ist im Vergleich zur Ausgangsgruppe nicht repräsentativ. Zazulia et al. hielten die verschiedenen Ursachen für die Aufnahme eines Kontroll-CTs fest. Die Verschlechterung des klinischen Status war dabei Hauptursache, als weitere Faktoren wurden der Transfer von einem anderen Krankenhaus und die Ventrikulostomie genannt (Zazulia et al. 1999).

Es existieren bereits eine Reihe von Studien, die mithilfe eines Kontroll-CT sowohl die absoluten Volumina von ICB und PHE erfassen, als auch deren zeitlichen und räumlichen Veränderungen.

Unsere Untersuchungen konnten nur bei ICBLs eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Assoziation zwischen semiquantitativen CT-Parametern und *outcome* feststellen, pro 1 ml Volumenzunahme des PHE erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 8,0 %. Eine Verringerung des ICBV war mit einem schlechteren *outcome* korreliert. Bei ICBTs ist weiterhin das Vorhandensein einer IVB ausschlaggebend.

### 5.2.1. Intrazerebrale Blutung

Die größten absoluten Expansionswerte der ICB ließen sich in der Gruppe ICBT; mRS  $> 3$  feststellen (MD = 0,6 ml; IQA = -1,2 ml – 2,9 ml), die kleinsten Werte wurden in der Gruppe ICBL; mRS  $> 3$  festgestellt (MD = -0,3 ml; IQA = -12,0 ml – 4,8 ml). Eine mögliche Begründung für die negativen Expansionswerte könnten die verhältnismäßig großen initialen ICBL-Volumina im Aufnahme-CT sein. Eine ICBE ist besonders in den ersten Stunden nach Blutung zu beobachten, dieser Zeitpunkt liegt aufgrund der großen Zeitabstände zwischen Symptombeginn und Aufnahme-CT (MD = 14 h; IQA = 4,7 h – 27,3 h) außerhalb unseres Untersuchungsfensters (Brouwers und Greenberg 2013). Zudem waren die Zeitabstände zwischen Aufnahme- und Kontroll-CT in der Gruppe ICBL; mRS  $> 3$  mit 18 h im Median (IQA = 6,5 h – 28,3 h) im Vergleich zu 12-13 h in den anderen Gruppen besonders groß, wodurch sich die negativen Werte ableiten lassen. Die Metaanalyse von Lim-Hing und Rincon bestätigt diese Vermutung. Es wurden die INTERACT- und ATACH-Studien verglichen und festgestellt, dass die Zeitdifferenz

zwischen dem Auftreten der ICB und dem initialen CT ausschlaggebender Faktor für eine ICBE ist. Wird das Zeitfenster von > 6 h überschritten, kann nur bei 5 % aller Patienten eine ICBE festgestellt werden (Lim-Hing und Rincon 2017).

Die bisher existierenden Studien hinsichtlich der Assoziation von ICBE und funktionellem *outcome* sowie Letalität, liefern heterogene Ergebnisse (Delcourt et al. 2012, Lim-Hing und Rincon 2017, Roh et al. 2019). Während Roh et al. weder für die Lokalisation (tief vs. lobär) noch die Expansion der ICB einen signifikanten Zusammenhang zum funktionellen *outcome* (mRS > 3) oder der 90-Tages-Letalität herstellen konnten, sprechen Delcourt et al. sogar von einem linearen Zusammenhang zwischen ICBE und *outcome* (Delcourt et al. 2012).

Roh et al. untersuchten 202 Patienten und legten > 33 % und > 6 ml als relative und absolute Grenzwerte für die ICBE fest. Sie stellten fest, dass die ICBE und eine Lokalisation in tiefen Hirnstrukturen mit einer erhöhten Letalität einhergingen. Die ICBE war geringer bei ICBLs. Die Begründung dafür, dass in der Studie die ICBE nicht signifikant mit dem *outcome* assoziiert war, sehen die Autoren in der kleinen Patientenkohorte. Als Ursache für die geringere ICBE bei ICBLs wird genannt, dass die festgelegten relativen Expansionsgrenzwerte bei größeren initialen Volumina womöglich schwerer zu erreichen seien. Zudem sei der Druck bei Ruptur der lobären Arteriolen geringer als bei den zentral gelegenen lentikulostriatrischen Arterien (Roh et al. 2019), da diese häufig auf eine CAA zurückzuführen sind (Sembill et al. 2020).

In der INTERACT- und ATACH-Studie wurden jeweils über 1000 ICB-Patienten untersucht. Die Metaanalyse von Lim-Hing und Rincon ergab beim Vergleich dieser Studien, dass eine frühe ICBE einheitlich mit einem schlechten *outcome* und hohen Letalitätsraten assoziiert war (Anderson et al. 2008, Hill und Muir 2013, Lim-Hing und Rincon 2017, Qureshi und Palesch 2011).

### 5.2.2. Perifokales Ödem

In unseren Untersuchungen war die PHEE in der Gruppe ICBL signifikant ( $p < 0,026$ ) mit einem mRS > 3 assoziiert. Pro 1 ml Volumenzunahme des PHE erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit eines schlechten *outcome* um 8,0 %.

In einer detaillierten Metaanalyse von Yu et al. wurden 15 retrospektiv und 6 prospektiv angelegte Studien betrachtet, die verschiedene PHE-Parameter analysierten. Die Ergebnisse

zeigen, dass ausschließlich die PHEER als potenzieller unabhängiger Prädiktor des *outcome* bei ICBs angesehen werden kann (Yu et al. 2017).

Urday et al. stellten bei verstorbenen Patienten eine durchschnittliche PHEER von 0,72 ml/h fest im Vergleich zu 0,17 ml/h bei Überlebenden ( $mRS < 6$ ). Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie bleiben gültig, wenn die Zeitspanne auf 72 h erweitert wird. Die Autoren konnten einen starken unabhängigen Zusammenhang zwischen PHEER und 90-Tages-Letalität sowie funktionellem *outcome* feststellen (Grunwald et al. 2017, Murthy et al. 2016).

Grunwald et al. erfassten zudem lokalisationspezifische Unterschiede hinsichtlich der PHEER. Die PHEER nach 24 h (= PHEER<sub>24</sub>) war bei ICBLs mit 0,22 ml/h signifikant ( $p < 0.05$ ) schneller im Vergleich zu 0,09 ml/h bei ICBTs und in beiden Gruppen mit hohen Letalitätsraten assoziiert. In der adjustierten Regressionsanalyse konnte dieses Ergebnis bei ICBTs nicht mehr standhalten. Ein signifikanter ( $p < 0,02$ ) Zusammenhang zwischen PHEER<sub>72</sub> und schlechtem funktionellen *outcome* ( $mRS > 2$ ) war nur bei ICBTs festzustellen (Grunwald et al. 2017). Murthy et al. legen nahe, dass eine erneute Differenzierung in Thalamus und Basalganglien stattfinden müsse, PHEER war ausschließlich bei Thalamusblutungen, nicht aber bei ICBs in den Basalganglien mit dem *outcome* assoziiert (Murthy et al. 2015).

Es wird deutlich, dass die Lokalisation der ICB eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Prognose spielt. Eine starke Assoziation zwischen PHEE und *outcome* konnte insbesondere für ICBLs belegt werden. Hinsichtlich Ätiologie und Patientencharakteristika lassen sich tiefe und lobäre ICBs als getrennte Entitäten betrachten. In vielen Studien findet keine lokalisationspezifische Betrachtung statt, woraus sich die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse ergeben. Während ICBTs Folge einer lang bestehenden Hypertonie sind, gehen ICBLs häufig aus einer CAA hervor (Charidimou et al. 2017). Dies beeinflusst die Arterientextur und folglich die Perfusion der betroffenen Areale. Die CAA wirkt sich auf die Autoregulation, vaskuläre Reaktivität sowie endotheliale Funktion aus (Reijmer et al. 2016). Morotti et al. konnten bei ICBLs einen reduzierten zerebralen Blutfluss feststellen, der womöglich über die PHE-Formation das *outcome* negativ beeinflusst (Morotti et al. 2020a, Morotti et al. 2020b). Größere PHEVs und die verlängerte Ödemformation bei ICBLs sind möglicherweise Resultat der Dichteunterschiede der Hirnstrukturen (Sprügel et al. 2019). Wie zuvor beschrieben, ist die Aktivierung der Gerinnungskaskade begünstigender

Faktor der PHE-Formation. Dieser Effekt kann durch das  $\beta$ -Amyloid bei Vorliegen einer CAA verstärkt werden (McCarron und Nicoll 2004).

### 5.3. Stärken der Arbeit

Die Stärken der Arbeit liegen in dem vergleichbar großen Patientenkollektiv und der umfangreichen Erfassung von klinischen Daten (Symptombeginn, Geschlecht, Alter, Medikation, Diabetes, Kraniotomie, EVD, GCS, Bluthochdruck und Lokalisation). Die Messung von ICBV und PHEV beruht auf einer validierten Methode (Urday et al. 2015).

### 5.4. Limitationen der Arbeit

Limitationen ergeben sich im Wesentlichen aus dem retrospektiven Studiendesign der Arbeit. Dadurch war es nicht möglich, standardisierte Zeitpunkte der CT-Messung festzulegen, wie es in anderen Untersuchungen der Fall ist (Grunwald et al. 2017, Urday et al. 2016). Die Zeitabstände zwischen Symptombeginn und Durchführung der Aufnahme-CT waren teilweise erheblich. Weitere Abweichungen in den Zeitabständen ergaben sich zwischen Symptombeginn und Festlegung des mRS-Wertes bei Entlassung, welcher für die Beurteilung des *outcome* herangezogen wurde.

Die im Aufnahme-CT erkennbare ICB-Lokalisation beschränkte sich auf Lobär, Basalganglien und Thalamus, wobei letztere als „tief“ zusammengefasst wurden. ICBs treten allerdings in ca. 4 % der Fälle multilokulär auf (Backhaus et al. 2015). Eine weitere Unterteilung der ICBs in Basalganglien (n = 122) und Thalamus (n = 18) war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich, wodurch die Aussagekraft der Arbeit beeinträchtigt wird. Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere ICBs mit Ursprung im Thalamus anfällig für Masseneffekte sind, wie aus der bereits erwähnten Studie von Leasure et al. hervorgeht (Leasure et al. 2019). ICBs mit infratentorieller Lokalisation wurden ausgeschlossen, die Ergebnisse lassen sich nicht übertragen. Fallenius et al. beschreiben, dass der Effekt klinischer und radiologischer Parameter bei infratentorieller vs. supratentorieller Lokalisation stark differiert und empfehlen eine getrennte Betrachtung der beiden Entitäten (Fallenius et al. 2019).

Weitere Limitationen der Arbeit ergeben sich aus den Messungenauigkeiten von ICB und PHE. Wie zuvor erwähnt, ist davon auszugehen, dass eine ICBE bereits vor der Anfertigung

des Aufnahme-CT stattfand, da der Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Aufnahme-CT mit durchschnittlich 9,29 h (SD = 16,86) verhältnismäßig groß war. Da in unserer Studie > 72 h zwischen Aufnahme- und Kontroll-CT als Ausschlusskriterium formuliert wurde, bleibt die verzögerte PHEE nach 72 h unberücksichtigt. Da nur zwei CT-Scans berücksichtigt wurden und die Expansion von ICB und PHE aus der Differenz der Volumina zwischen Ausgangs- und Kontroll-CT berechnet wurde, müsste fälschlicherweise von einer gleichmäßigen Expansion von ICB und PHE ausgegangen werden (Gebel et al. 2002).

Die Einnahme von Aggregationshemmern und Antikoagulantien stellen kein Exklusionskriterium dar, in einzelnen Studien konnte ein Zusammenhang zum ICBV festgestellt werden. In einem Tiermodell wiesen Illanes et al. signifikant ( $p < 0,01$ ) höhere ICB-Volumina- und -Expansionsraten bei Tieren nach, die mit Warfarin behandelt wurden (Illanes et al. 2010). Nicht nur die ICB, sondern auch die Formation des PHE kann durch die Einnahme von Blutverdünnern beeinflusst werden. Laut Nawabi et al. sind die quantitativen Marker des frühen PHE signifikant niedriger bei Patienten, die Antikoagulantien einnehmen. Das PHEV war ausschließlich bei Patienten mit ICB ohne Zusammenhang zu Antikoagulantien mit einem schlechten *outcome* assoziiert (Nawabi et al. 2021a). Die prognostische Aussagekraft des PHEV hätte bei Ausschluss der mit Antikoagulantien assoziierten ICB womöglich erhöht werden können.

In zwei verschiedenen Rattenmodellen konnte eine Verbindung zwischen Hyperglykämie und erhöhten ICBVs und PHEVs festgestellt werden, die Begründung wird zum Teil in erhöhten Werten inflammatorischer Zytokine gesehen (Liu et al. 2011, Song et al. 2003). Etablierte Risikofaktoren wie Tabakkonsum, Alkoholabusus und Übergewicht wurden in unserer Studie nicht erfasst (O'donnell et al. 2010).

## 5.5. Schlussfolgerung

Die zentrale Stellung der CT in Diagnosestellung sowie Planung und Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen ist unbestritten. Es bleibt zu klären, ob bildgebende Verfahren für die Einschätzung der Prognose entscheidend sind. In einer großen retrospektiven Untersuchung von 1175 Patienten zeigten Parry-Jones et al., dass die GCS zum Zeitpunkt der Verlegung in ein neurochirurgisches Zentrum die 30-Tages-Letalität mindestens so zuverlässig prognostiziert wie der ICH-Score, der CT-Befunde einschließt (Parry-Jones et al. 2013). Maas et al. erhoben den GCS-Wert täglich und kamen zu dem Ergebnis, dass der

GCS-Wert des fünften Tages das funktionelle *outcome* nach 30 Tagen besser als der ICH-Score voraussagt (Maas et al. 2017). Eine Studie aus Finnland zeigte anhand von 972 Patienten, dass die 12-Monats-Letalität von Intensivpatienten besser durch klinische als radiologische Scores vorausgesagt wird. Dabei erbrachte die Kombination aus klinischen und radiologischen Scores bei supratentorieller ICB gegenüber rein klinischen Scores einen geringen Vorteil, während bei infratentorieller ICB keine zusätzliche Aussagekraft erzielt werden konnte (Fallenius et al. 2019). Grundsätzlich wird diese Aussage durch eine Studie von Aytuluk et al. bestätigt, die in einer kleineren Studie an 137 Patienten zeigte, dass die Letalität nach einem Jahr besser von intensivmedizinischen Bewertungs-Modellen als von Varianten des ICH-Scores vorausgesagt wird (Aytuluk et al. 2021). Insgesamt scheint es so, dass unterschiedliche Faktoren das *outcome* nach 30-Tagen gegenüber 12 Monaten determinieren. Während beispielsweise für die kurzfristige Letalität das ICBV ein wichtiger prognostischer Faktor ist, wird die langfristige Letalität eher durch Faktoren wie Alter, Einnahme von Antikoagulantien und dem Allgemeinzustand vor dem Blutungsergebnis bestimmt (Banerjee et al. 2020).

Für die Prognosestellung bleibt die Aufgabe bestehen, durch Studien den optimalen Zeitpunkt der dafür verwendeten CT zu ermitteln. So zeigt sich in einer Untersuchung von Lun et al., dass die CT-Parameter verschiedener Scores nach 24 h aussagekräftiger als bei Aufnahme sind (Lun et al. 2020). Stretz et al. wiesen nachdrücklich darauf hin, dass für die Prognoseeinschätzung die CT nach 72 h abgewartet werden sollte und berichten von einer massiven Fehleinschätzung eines Patienten anhand des Aufnahme-CT (Stretz et al. 2017). Ein solches Vorgehen würde auch der Empfehlung der amerikanischen Neurocritical Care Society entsprechen, die fordert, Patienten mindestens 72 h zu behandeln, bevor eine Entscheidung über Therapiebegrenzung oder -abbruch gefällt wird (Souter et al. 2015).

Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass sowohl ICBV als auch PHEV mit dem *outcome* bei Entlassung assoziiert sind. Es stellten sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation dar, es bedarf allerdings weiterer Untersuchungen mit genauerer Unterteilung tiefer ICBs in Thalamus und Basalganglien. Der ICH-Score berücksichtigt bereits das initiale ICBV (Hemphill et al. 2001). Die prognostische Aussagekraft dieses Scores könnte durch die Integration von dynamischen oder absoluten PHE-Werten erhöht werden.

Die ermittelten Schwellenwerte von 8 ml und 12 ml bei ICBTs und 35 ml und 46 ml bei ICBLs könnten zur Prognose eines schlechten *outcome* herangezogen werden, für die Prognose eines guten *outcome* sind sie aufgrund unzureichender Spezifität weniger geeignet.

Es ist allerdings davon auszugehen, dass die durchgeführten volumetrischen Messungen im klinischen Alltag keine routinemäßige Anwendung finden, da die Methode zeitintensiv ist und eine spezielle Software benötigt wird.

Die Rolle der CT in der Prognosestellung könnte durch Machine Learning (ML) neu definiert werden. Es gibt bereits einige Ansätze, das *outcome* nach einem Schlaganfall mithilfe von ML vorherzusagen (Heo et al. 2019, Wang et al. 2019). Hier könnte es sinnvoll sein, sowohl quantitative als auch qualitative PHE-Parameter zu integrieren. Nawabi et al. zeigten anhand von 520 untersuchten Patienten, dass durch die zusätzliche Erfassung von quantitativen, CT-basierten Bildeigenschaften, die für das menschliche Auge nicht sichtbar sind, die prognostische Aussagekraft der ICB deutlich verbessert wird (Nawabi et al. 2021b).



## 6. Zusammenfassung der Ergebnisse

**Hintergrund:** Das Volumen der intrazerebralen Blutung (ICBV) gilt als etablierter *outcome*-Prädiktor bei hämorrhagischen Schlaganfällen, wohingegen die Studienlage bezüglich des perifokalen Ödems (PHE) inkonsistent ist. Als potenziell therapeutisch modifizierbarer Parameter, gilt es das PHE umfassender zu verstehen. In der Annahme, dass eine lokalisationspezifische Betrachtung wegweisend sein könnte, wurden in dieser Arbeit die *outcome*-Parameter der ICB und des PHE in tiefen (ICBT) und lobären (ICBL) zerebralen Strukturen anhand des Aufnahme- und Verlaufs-Computertomogramms (CT) untersucht.

**Methoden:** Die retrospektiv erhobenen klinischen, demografischen und radiologischen Daten von 303 ICB-Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurden in die Untersuchungen eingeschlossen. Vielfach beschriebene CT-Parameter der ICB und des PHE wurden quantifiziert. Der Effekt auf das klinische *outcome* wurde anhand der multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht und das binäre *outcome* (gut/schlecht) durch die modifizierte Rankin-Skala (mRS) definiert.

**Ergebnisse:** Das ICBV war sowohl bei ICBTs (OR = 1,118;  $p = 0,002$ ) als auch ICBLs (OR = 1,026;  $p = 0,011$ ) signifikant mit dem *outcome* bei Entlassung assoziiert. Bezüglich des PHE konnte dieser Effekt nur bei ICBLs (OR = 1,019;  $p = 0,025$ ) standhalten. Die Expansion der ICB (ICBE) und des PHE (PHEE) im Kontroll-CT waren bei ICBLs signifikant (ICBE: OR = 0,943;  $p = 0,039$ ; PHEE: OR = 1,080;  $p = 0,026$ ) mit dem *outcome* assoziiert. Bei ICBTs traf dies auf die intraventrikuläre Blutung (IVB) zu (OR = 0,065;  $p = 0,002$ ). Die volumetrischen Schwellenwerte für die ICB und das PHE, die ein gutes von einem schlechten zu erwartendem *outcome* trennen, lagen für ICBTs bei 8 ml (AUC = 0,84; 95% CI 0,77 - 0,91;  $p < 0,001$ ) und 12 ml (AUC = 0,77; 95% CI 0,67 - 0,86;  $p < 0,001$ ), für ICBLs bei 35 ml (AUC = 0,81; 95% CI 0,74 - 0,88;  $p < 0,001$ ) und 46 ml (AUC = 0,79; 95% CI 0,72 - 0,86;  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Arbeit konnte die lokalisationspezifischen Effekte der ICB und des PHE auf das *outcome* bestätigen und liefert somit einen möglichen Beitrag zur Klärung der bisher inkonsistenten Studienlage. Eine lokalisationspezifische Differenzierung birgt großes Potenzial, die Rolle des PHE als Surrogatmarker für therapeutische Effekte und *outcome* voranzutreiben. Es gilt die Ergebnisse in prospektiven Studien weiter zu evaluieren.

**Background:** In hemorrhagic stroke, the volume of intracerebral hemorrhage (ICHV) is considered an established predictor of outcome, whereas studies on perihematomal edema (PHE) display inconsistent results. Nevertheless, PHE remains a potentially appealing therapeutic target and thus a comprehensive understanding is urgently needed. Assuming that a location-specific consideration could be groundbreaking, we examined PHE and ICH parameters of outcome in deep and lobar ICH based on admission and follow-up computed tomography scans (CT-scans).

**Methods:** The retrospectively collected clinical, demographic and radiological data of 303 ICH-patients of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf were included in the analyses. Frequently described CT-parameters of ICH and PHE were quantified. Their effect on clinical outcome was examined by multiple logistic regression. A binary outcome (good/bad) was defined, based on the modified Rankin Scale (mRS).

**Results:** ICHV was significantly associated with outcome at discharge in both deep (OR = 1.118;  $p = 0.002$ ) and lobar (OR = 1.026;  $p = 0.011$ ) ICH. Looking at PHE, this only remained valid for lobar ICH (OR = 1.019;  $p = 0.025$ ). The expansion of ICH and PHE in the follow-up CT-scan was significantly (ICH: OR = 0.943;  $p = 0,039$ ; PHE: OR = 1.080;  $p = 0.026$ ) associated with outcome in lobar ICH. For deep ICH, this applied for intraventricular hemorrhage (IVH) (OR = 0.065;  $p = 0.002$ ). The cut-off values for ICH and PHE separating good vs. bad expected outcome were 8 mL (AUC = 0.84; 95% CI 0.77 - 0.91;  $p < 0.001$ ) and 12 mL (AUC = 0.77; 95% CI 0.67 - 0.86;  $p < 0.001$ ) for deep ICH and 35 mL (AUC = 0.81; 95% CI 0.74 - 0.88;  $p < 0.001$ ) and 46 mL (AUC = 0, 79; 95% CI 0.72 - 0.86;  $p < 0.001$ ) for lobar ICH.

**Conclusion:** This work confirmed the location-specific effects of ICH and PHE on outcome in deep and lobar ICH and therefore possibly contributes to the clarification of the inconsistent results of previous studies. The underlying localization-specific effects have great potential to advance the role of PHE as a surrogate marker of therapeutic effects and outcome. These results need to be evaluated further in prospective studies.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AUC.....	Area Under the Curve
BHS .....	Blut-Hirn-Schranke
CAA.....	zerebrale Amyloidangiopathie
CTA .....	computertomographische Angiographie
DICOM.....	Digital Imaging and Communication in Medicine
GCS .....	Glasgow Coma Scale
HE.....	Hounsfield Einheit
ICB.....	intrazerebrale Blutung
ICBE .....	Expansion der intrazerebralen Blutung
ICBER .....	Expansionsrate der intrazerebralen Blutung
ICBL.....	lobäre intrazerebrale Blutung
ICBT .....	tiefe intrazerebrale Blutung
ICP .....	intrakranieller Druck
IQA.....	Interquartilsabstand
IVB .....	Intraventrikuläre Blutung
MD.....	Median
ML .....	Machine Learning
MRT.....	Magnetresonanztomographie
PACS .....	Picture Archiving and Communication System
PHEE .....	Expansion des perifokalen Ödems
PHEER.....	Expansionsrate des perifokalen Ödems
PHEV.....	Volumen des perifokalen Ödems
ROC .....	Receiver Operating Characteristic
rPHE .....	relatives Volumen des perifokalen Ödems
rPHEE.....	relative Expansion des perifokalen Ödems
SAB .....	subarachnoidale Blutung
VIF.....	Varianzinflationsfaktor

## 8. Literaturverzeichnis

- An SJ, Kim TJ und Yoon B-W (2017) Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *Journal of stroke*. 19(1): 3-10.
- Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB und Chalmers J (2008) Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 7(5): 391-399.
- Appelboom G, Bruce SS, Hickman ZL, Zacharia BE, Carpenter AM, Vaughan KA, Duren A, Hwang RY, Piazza M, Lee K, Claassen J, Mayer S, Badjatia N und Connolly ES, Jr. (2013) Volume-dependent effect of perihematomal oedema on outcome for spontaneous intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84(5): 488-493.
- Aytuluk HG, Basaran S, Dogan NO und Demir N (2021) Comparison of Conventional Intensive Care Scoring Systems and Prognostic Scores Specific for Intracerebral Hemorrhage in Predicting One-Year Mortality. *Neurocritical care*. 34(1): 92-101.
- Backhaus R, Schlachetzki F, Rackl W, Baldaranov D, Leitzmann M, Hubert GJ, Muller-Barna P, Schuierer G, Bogdahn U und Boy S (2015) Intracranial hemorrhage: frequency, location, and risk factors identified in a TeleStroke network. *Neuroreport*. 26(2): 81-87.
- Banerjee G, Ambler G, Wilson D, Hostettler IC, Shakeshaft C, Lunawat S, Cohen H, Yousry T, Al-Shahi Salman R, Lip GYH, Houlden H, Muir KW, Brown MM, Jager HR und Werring DJ (2020) Baseline factors associated with early and late death in intracerebral haemorrhage survivors. *Eur J Neurol*. 27(7): 1257-1263.
- Broderick JP, Adeoye O und Elm J (2017) Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 48(7): 2007-2012.
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T und Huster G (1993) Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 24(7): 987-993.
- Brouwers HB und Greenberg SM (2013) Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 35(3): 195-201.
- Chan E, Anderson CS, Wang X, Arima H, Saxena A, Moullaali TJ, Heeley E, Delcourt C, Wu G, Wang J, Chen G, Lavados PM, Stapf C, Robinson T, Chalmers J, Huang Y und Investigators I (2015) Significance of intraventricular hemorrhage in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial results. *Stroke*. 46(3): 653-658.

- Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, Baron J-C, Hernandez-Guillamon M, Montaner J, Casolla B, Gregoire SM, Kang D-W, Kim JS, Naka H, Smith EE, Viswanathan A, Jäger HR, Al-Shahi Salman R, Greenberg SM, Cordonnier C und Werring DJ (2017) Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology*. 89(8): 820-829.
- da Silva IR und Provencio JJ (2015) Intracerebral hemorrhage in patients receiving oral anticoagulation therapy. *J Intensive Care Med*. 30(2): 63-78.
- de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, Macdonald RL und Abrahamson S (2016) The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care*. 20: 272.
- Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, Wang J, Parsons MW, Liu G und Anderson CS (2012) Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 79(4): 314-319.
- Delcourt C, Sato S, Zhang S, Sandset EC, Zheng D, Chen X, Hackett ML, Arima H, Hata J, Heeley E, Al-Shahi Salman R, Robinson T, Davies L, Lavados PM, Lindley RI, Stapf C, Chalmers J, Anderson CS und Investigators I (2017) Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. *Neurology*. 88(15): 1408-1414.
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M und Davis SM (2008) Stroke. *The Lancet*. 371(9624): 1612-1623.
- Eslami V, Tahsili-Fahadan P, Rivera-Lara L, Gandhi D, Ali H, Parry-Jones A, Nelson LS, Thompson RE, Nekoobakht-Tak S, Dlugash R, McBee N, Awad I, Hanley DF und Ziai WC (2019) Influence of Intracerebral Hemorrhage Location on Outcomes in Patients With Severe Intraventricular Hemorrhage. *Stroke*. 50(7): 1688-1695.
- Fallenius M, Skrifvars MB, Reinikainen M, Bendel S, Curtze S, Sibolt G, Martinez-Majander N und Raj R (2019) Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 50(9): 2336-2343.
- Fewel ME, Thompson BG und Hoff JT (2003) Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurgical Focus FOC*. 15(4): 1-16.
- Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Schneider A, Broderick JP und Woo D (2006) Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 66(8): 1182-1186.
- Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM und Rosand J (2004) Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 63(6): 1059-1064.

- Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H und Neumann-Haefelin T (2008) The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Deutsches Arzteblatt international*. 105(26): 467-473.
- Garton T, Hua Y, Xiang J, Xi G und Keep RF (2017) Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. Expert opinion on therapeutic targets. 21(12): 1111-1122.
- Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J und Broderick JP (2002) Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 33(11): 2631-2635.
- Godoy DA, Núñez-Patiño RA, Zorrilla-Vaca A, Ziai WC und Hemphill JC (2019) Intracranial hypertension after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of prevalence and mortality rate. *Neurocritical care*. 31(1): 176-187.
- Gross BA, Jankowitz BT und Friedlander RM (2019) Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. *JAMA*. 321(13): 1295-1303.
- Grunwald Z, Beslow LA, Urday S, Vashkevich A, Ayres A, Greenberg SM, Goldstein JN, Leasure A, Shi FD, Kahle KT, Battey TW, Simard JM, Rosand J, Kimberly WT und Sheth KN (2017) Perihematomal Edema Expansion Rates and Patient Outcomes in Deep and Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 26(2): 205-212.
- Guan J und Hawryluk GW (2016) Targeting Secondary Hematoma Expansion in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage - State of the Art. *Front Neurol*. 7: 187.
- Gupta M, Verma R, Parihar A, Garg RK, Singh MK und Malhotra HS (2014) Perihematomal edema as predictor of outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosci Rural Pract*. 5(1): 48-54.
- Hankey GJ (2017) Stroke. *Lancet*. 389(9): 641-654.
- Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, Bistran-Hall AJ, Mayo SW, Keyl P, Gandhi D, Morgan TC, Ullman N, Mould WA, Carhuapoma JR, Kase C, Ziai W, Thompson CB, Yenokyan G, Huang E, Broaddus WC, Graham RS, Aldrich EF, Dodd R, Wijman C, Caron JL, Huang J, Camarata P, Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Martin N, Awad I und Zuccarello M (2016) Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 15(12): 1228-1237.
- Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, Mayo SW, Bistran-Hall AJ, Gandhi D, Mould WA, Ullman N, Ali H, Carhuapoma JR, Kase CS, Lees KR, Dawson J, Wilson A, Betz JF, Sugar EA, Hao Y, Avadhani R, Caron JL, Harrigan MR, Carlson AP, Bulters D, LeDoux D, Huang J, Cobb C, Gupta G,

- Kitagawa R, Chicoine MR, Patel H, Dodd R, Camarata PJ, Wolfe S, Stadnik A, Money PL, Mitchell P, Sarabia R, Harnof S, Barzo P, Unterberg A, Teitelbaum JS, Wang W, Anderson CS, Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Ziai W, Zuccarello M und Awad IA (2019) Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet*. 393(10175): 1021-1032.
- Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT und Johnston SC (2001) The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 32(4): 891-897.
- Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH und Woo D (2015) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 46(7): 2032-2060.
- Heo J, Yoon JG, Park H, Kim YD, Nam HS und Heo JH (2019) Machine Learning-Based Model for Prediction of Outcomes in Acute Stroke. *Stroke*. 50(5): 1263-1265.
- Hill MD und Muir KW (2013) INTERACT-2: should blood pressure be aggressively lowered acutely after intracerebral hemorrhage? *Stroke*. 44(10): 2951-2952.
- Hu R, Zhang C, Xia J, Ge H, Zhong J, Fang X, Zou Y, Lan C, Li L und Feng H (2021) Long-term Outcomes and Risk Factors Related to Hydrocephalus After Intracerebral Hemorrhage. *Translational Stroke Research*. 12(1): 31-38.
- Illanes S, Zhou W, Heiland S, Markus Z und Veltkamp R (2010) Kinetics of hematoma expansion in murine warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Brain Research*. 1320: 135-142.
- Ironside N, Chen CJ, Ding D, Mayer SA und Connolly ES (2019) Perihematomal Edema After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 50(6): 1626-1633.
- Ironside N, Chen CJ, Dreyer V, Christophe B, Buell TJ und Connolly ES (2020) Location-specific differences in hematoma volume predict outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 15(1): 90-102.
- Keep RF, Hua Y und Xi G (2012) Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 11(8): 720-731.
- Kleffmann J, Roth C, Siekmann R und Deinsberger W (2015) Intrazerebrale Blutungen. *Notfallmedizin up2date*. 10(01): 45-60.
- Kuriakose D und Xiao Z (2020) Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 21(20): 1-24.

- Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, Kaste M, Palomaki H, Vemmos K, Kalra L, Indredavik B, Blomstrand C, Rodgers H, Dennis MS und Al-Shahi Salman R (2013) Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 44(11): 3044-3049.
- Langhorne P und Ramachandra S (2020) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4(4): Cd000197.
- Leasure AC, Sheth KN, Comeau M, Aldridge C, Worrall BB, Vashkevich A, Rosand J, Langefeld C, Moomaw CJ, Woo D und Falcone GJ (2019) Identification and Validation of Hematoma Volume Cutoffs in Spontaneous, Supratentorial Deep Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 50(8): 2044-2049.
- Lim-Hing K und Rincon F (2017) Secondary Hematoma Expansion and Perihemorrhagic Edema after Intracerebral Hemorrhage: From Bench Work to Practical Aspects. *Frontiers in neurology*. 8: 74-74.
- Liu J, Gao B-B, Clermont AC, Blair P, Chilcote TJ, Sinha S, Flaumenhaft R und Feener EP (2011) Hyperglycemia-induced cerebral hematoma expansion is mediated by plasma kallikrein. *Nature medicine*. 17(2): 206-210.
- Liu R, Huynh TJ, Huang Y, Ramsay D, Hynynen K und Aviv RI (2015) Modeling the pattern of contrast extravasation in acute intracerebral hemorrhage using dynamic contrast-enhanced MR. *Neurocrit Care*. 22(2): 320-324.
- LoPresti MA, Bruce SS, Camacho E, Kunchala S, Dubois BG, Bruce E, Appelboom G und Connolly ES, Jr. (2014) Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 345(1-2): 3-7.
- Lun R, Yogendrakumar V, Demchuk AM, Aviv RI, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Silva Y, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Gubitz G, Srivastava P, Roy J, Kase CS, Bhatia R, Hill MD und Dowlatshahi D (2020) Calculation of Prognostic Scores, Using Delayed Imaging, Outperforms Baseline Assessments in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 51(4): 1107-1110.
- Maas MB, Francis BA, Sangha RS, Lizza BD, Liotta EM und Naidech AM (2017) Refining Prognosis for Intracerebral Hemorrhage by Early Reassessment. *Cerebrovasc Dis*. 43(3-4): 110-116.
- Magistris F, Bazak S und Martin J (2013) Intracerebral hemorrhage: pathophysiology, diagnosis and management. *MUMJ*. 10(1): 15-22.
- Mahta A, Katz PM, Kamel H und Azizi SA (2016) Intracerebral hemorrhage with intraventricular extension and no hydrocephalus may not increase mortality or severe disability. *J Clin Neurosci*. 30: 56-59.
- McCarron MO und Nicoll JAR (2004) Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *The Lancet Neurology*. 3(8): 484-492.



- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM und Investigators SI (2013) Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *The Lancet*. 382(9890): 397-408.
- Michinaga S und Koyama Y (2015) Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *International journal of molecular sciences*. 16(5): 9949-9975.
- Morotti A, Busto G, Bernardoni A, Leuci E, Casetta I und Fainardi E (2020a) Comparison of perihematomal perfusion in deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology*. 62(2): 257-261.
- Morotti A, Busto G, Bernardoni A, Marini S, Casetta I und Fainardi E (2020b) Association Between Perihematomal Perfusion and Intracerebral Hemorrhage Outcome. *Neurocrit Care*. 33(2): 525-532.
- Murthy SB, Moradiya Y, Dawson J, Lees KR, Hanley DF und Ziai WC (2015) Perihematomal Edema and Functional Outcomes in Intracerebral Hemorrhage: Influence of Hematoma Volume and Location. *Stroke*. 46(11): 3088-3092.
- Murthy SB, Urday S, Beslow LA, Dawson J, Lees K, Kimberly WT, Iadecola C, Kamel H, Hanley DF, Sheth KN und Ziai WC (2016) Rate of perihematomal oedema expansion is associated with poor clinical outcomes in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 87(11): 1169-1173.
- Nakagawa K, King SL und Seto TB (2018) Optimal Hematoma Volume Cut Points to Predict Functional Outcome After Basal Ganglia and Thalamic Hemorrhages. *Front Neurol*. 9: 291.
- Nawabi J, Elsayed S, Morotti A, Speth A, Liu M, Kniep H, McDonough R, Broocks G, Faizy T, Can E, Sporns PB, Fiehler J, Hamm B, Penzkofer T, Bohner G, Schlunk F und Hanning U (2021a) Perihematomal Edema and Clinical Outcome in Intracerebral Hemorrhage Related to Different Oral Anticoagulants. *Journal of clinical medicine*. 10(11): 2234.
- Nawabi J, Kniep H, Elsayed S, Friedrich C, Sporns P, Rusche T, Böhmer M, Morotti A, Schlunk F, Dührsen L, Broocks G, Schön G, Quandt F, Thomalla G, Fiehler J und Hanning U (2021b) Imaging-Based Outcome Prediction of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 12(6): 958-967.
- O'donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P und McQueen MJ (2010) Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 376(9735): 112-123.
- Ozdinc S, Unlu E, Karakaya Z, Turamanlar O, Dogan N, Isler Y, Gonul Y und Boyaci MG (2016) Prognostic value of perihematomal edema area at the initial ED presentation in patients with intracranial hematoma. *Am J Emerg Med*. 34(7): 1241-1246.

- Panchal HN, Shah MS und Shah DS (2015) Intracerebral Hemorrhage Score and Volume as an Independent Predictor of Mortality in Primary Intracerebral Hemorrhage Patients. *Indian J Surg.* 77(2): 302-304.
- Parry-Jones AR, Abid KA, Di Napoli M, Smith CJ, Vail A, Patel HC, King AT und Tyrrell PJ (2013) Accuracy and clinical usefulness of intracerebral hemorrhage grading scores: a direct comparison in a UK population. *Stroke.* 44(7): 1840-1845.
- Qureshi A und Palesch Y (2011) Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocritical care.* 15(3): 559-576.
- Reijmer YD, van Veluw SJ und Greenberg SM (2016) Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 36(1): 40-54.
- Reiser M, Kuhn F-P und Debus J (2017) Radiologische Verfahren. In: *Radiologie.* Georg Thieme Verlag, Berlin. 4. Auflage, 85-90.
- Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R und Márquez-Rivas J (2015) Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurología (English Edition).* 30(1): 16-22.
- Roh D, Sun CH, Murthy S, Elkind MSV, Bruce SS, Melmed K, Ironside N, Boehme A, Doyle K, Woo D, Kamel H, Park S, Agarwal S, Connolly ES und Claassen J (2019) Hematoma Expansion Differences in Lobar and Deep Primary Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 31(1): 40-45.
- Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, Wendell L, Goldstein JN, Greenberg SM und Rosand J (2008) Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke.* 39(8): 2304-2309.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV, American Heart Association Stroke Council CoCS, Anesthesia, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on C, Stroke N, Council on E, Prevention, Council on Peripheral Vascular D, Council on Nutrition PA und Metabolism (2013) An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 44(7): 2064-2089.
- Salihovic D, Smajlovic D und Ibrahimagic OC (2013) Does the volume and localization of intracerebral hematoma affect short-term prognosis of patients with intracerebral hemorrhage? *ISRN Neurosci.* 2013: 327968.
- Sarma AK, Ghoshal S, Craven SJ und Sarwal A (2019) Intracerebral Hemorrhage: A Brief Evidence-Based Review of Common Etiologies, Mechanisms of Secondary Injury,

- and Medical and Surgical Management. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 06(02): 119-130.
- Sartor K (2001) Erkrankungen der Blutgefäße. In: *Neuroradiologie*. 2 Auflage. Ulrich M, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 160-161.
- Sato S, Arima H, Hirakawa Y, Heeley E, Delcourt C, Beer R, Li Y, Zhang J, Jüettler E, Wang J, Lavados PM, Robinson T, Lindley RI, Chalmers J und Anderson CS (2014) The speed of ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 83(24): 2232-2238.
- Schlunk F und Greenberg SM (2015) The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion. *Transl Stroke Res*. 6(4): 257-263.
- Sembill JA, Kuramatsu JB, Gerner ST, Sprügel MI, Roeder SS, Madžar D, Hagen M, Hoelter P, Lücking H, Dörfler A, Schwab S und Huttner HB (2020) Hematoma enlargement characteristics in deep versus lobar intracerebral hemorrhage. *Annals of clinical and translational neurology*. 7(3): 363-374.
- Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M und Yoon BW (2003) Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 34(9): 2215-2220.
- Souter MJ, Blissitt PA, Blosser S, Bonomo J, Greer D, Jichici D, Mahanes D, Marcolini EG, Miller C, Sangha K und Yeager S (2015) Recommendations for the Critical Care Management of Devastating Brain Injury: Prognostication, Psychosocial, and Ethical Management : A Position Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 23(1): 4-13.
- Sprügel MI, Kuramatsu JB, Volbers B, Gerner ST, Sembill JA, Madžar D, Bobinger T, Kölbl K, Hoelter P und Lücking H (2019) Perihemorrhagic edema: Revisiting hematoma volume, location, and surface. *Neurology*. 93(12): e1159-e1170.
- Steiner T und Unterberg A (2021) Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, [Online im Internet.] URL: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien). [Stand: 05.03.2022, 11:10].
- Stretz C, Gao C, Greer DM, Loomis C, Gilmore EJ, Kundishora AJ, Matouk CC und Hwang DY (2017) Intracerebral Hemorrhage with Intraventricular Extension-Getting the Prognosis Right Early. *Frontiers in neurology*. 8: 418-418.
- Sutherland GR und Auer RN (2006) Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 13(5): 511-517.
- Terént A, Asplund K, Farahmand B, Henriksson KM, Norrving B, Stegmayr B, Wester PO, Asberg KH und Asberg S (2009) Stroke unit care revisited: who benefits the most?

- A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80(8): 881-887.
- Thiele I, Linseisen J, Heier M, Holle R, Kirchberger I, Peters A, Thorand B und Meisinger C (2018) Time trends in stroke incidence and in prevalence of risk factors in Southern Germany, 1989 to 2008/09. *Scientific reports*. 8(1): 1-8.
- Thomalla G, Audebert H, Berger K, Fiebach J, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger P, Siebler M und Sobesky J (2009) Imaging in stroke-An overview and recommendations from the German competence network stroke. *Aktuelle Neurologie*. 36(7): 354-367.
- Tuhrim S, Horowitz DR, Sacher M und Godbold JH (1999) Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Critical Care Medicine*. 27(3): 617-621.
- Urday S, Beslow LA, Dai F, Zhang F, Battey TW, Vashkevich A, Ayres AM, Leasure AC, Selim MH, Simard JM, Rosand J, Kimberly WT und Sheth KN (2016) Rate of Perihematomal Edema Expansion Predicts Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*. 44(4): 790-797.
- Urday S, Beslow LA, Goldstein DW, Vashkevich A, Ayres AM, Battey TW, Selim MH, Kimberly WT, Rosand J und Sheth KN (2015) Measurement of perihematomal edema in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 46(4): 1116-1119.
- van Asch CJJ, Luitse MJA, Rinkel GJE, van der Tweel I, Algra A und Klijn CJM (2010) Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 9(2): 167-176.
- Volbers B, Giede-Jeppe A, Gerner ST, Sembill JA, Kuramatsu JB, Lang S, Lucking H, Staykov D und Huttner HB (2018) Peak perihemorrhagic edema correlates with functional outcome in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 90(12): e1005-e1012.
- Volbers B, Staykov D, Wagner I, Dörfler A, Saake M, Schwab S und Bardutzky J (2011) Semi-automatic volumetric assessment of perihemorrhagic edema with computed tomography. *European Journal of Neurology*. 18(11): 1323-1328.
- Walker DA und Smith TJ (2017) Computing Robust, Bootstrap-Adjusted Fit Indices for Use With Nonnormal Data. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*. 50(2): 131-137.
- Wang HL, Hsu WY, Lee MH, Weng HH, Chang SW, Yang JT und Tsai YH (2019) Automatic Machine-Learning-Based Outcome Prediction in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol*. 10(Art. 910): 1-7.
- Witsch J, Siegerink B, Nolte CH, Sprugel M, Steiner T, Endres M und Huttner HB (2021) Prognostication after intracerebral hemorrhage: a review. *Neurol Res Pract*. 3(1): 22.

- Yogendrakumar V, Ramsay T, Fergusson DA, Demchuk AM, Aviv RI, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Silva Y, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Gubitz G, Srivastava P, Roy J, Kase CS, Bhatia R, Hill MD, Goldstein JN, Dowlatsahi D und Group PRSCS (2020) Redefining Hematoma Expansion With the Inclusion of Intraventricular Hemorrhage Growth. *Stroke*. 51(4): 1120-1127.
- Yu Z, Ma L, Zheng J und You C (2017) Prognostic Role of Perihematomal Edema in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review. *Turk Neurosurg*. 28(4): 511-522.
- Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP und Powers WJ (1999) Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 30(6): 1167-1173.
- Zheng H, Chen C, Zhang J und Hu Z (2016) Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 42(3-4): 155-169.

## **9. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

In erster Linie danke ich Frau Priv.-Doz. Dr. med. Uta Hanning für die Überlassung des Themas und die Begutachtung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jawed Nawabi für die kontinuierlich gute Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung des Dissertationsvorhabens.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. med. Helge Kniep, der bei technischen Fragen stets seine Hilfe anbot.

Meiner Familie danke ich für die andauernde Unterstützung und insbesondere meinem Vater, Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Scholz, für die produktiven Gespräche und Anregungen hinsichtlich der Dissertation.

## **10. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **11. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....