Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Jan Frederick Cornelius

Outcome und prognostische Faktoren bei spontaner intrazerebraler Blutung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bertold Behle

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Kerim Beseoglu

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Meiner Familie

Teile diese Arbeit wurden veröffentlicht:

als Posterbeitrag:
Symposium der medRSD 2023

als Paper:
Behle B, Beseoglu K, Beez T, Petridis AK, Fischer I, Hänggi D, Steiger HJ. Profile and Prognosis of Spontaneous Lobar Intracerebral Hemorrhage: Comparison of 6-month Survival with STICH II and the MISTIE III Lobar Hemorrhage Subset. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2022 Jan;83(1):20-26. doi: 10.1055/s-0041-1725957. Epub 2021 May 24. PMID: 34030185

Zusammenfassung

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICB) sind als hämorrhagische Form des Schlaganfalls für ca. 10-20% aller Schlaganfälle verantwortlich und haben eine verheerende Prognose. Nur ca. 46% der Patienten überleben das erste Jahr nach ICB, ca. 30% überleben die ersten fünf Jahre. Nach dem ersten Jahr finden nur etwa 12% - 39% der Überlebenden in ein unabhängiges Leben zurück. Bei der Behandlung von ischämischen Schlaganfällen (IS) hingegen konnten in den vergangenen zwei Jahrzehnten deutliche Fortschritte errungen werden. Die Mortalität im ersten Jahr nach IS sank um bis zu 20%. Derartige Fortschritte stehen bei der Behandlung von ICB noch aus. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher das Outcome von Patienten zu erfassen, die wegen einer spontanen ICB in der neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, und prognostisch relevante Einflussfaktoren zu identifizieren.

Es wurden Patienten erfasst, die in den Jahren 2013 - 2018 in der Universitätsklinik Düsseldorf wegen einer spontanen ICB behandelt wurden. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte aus den Patientenakten, per Telefon und per Post. Als Endpunkte wurden das Versterben und das funktionelle Outcome auf der modified Rankin Scale (mRS) für den Zeitpunkt von sechs Monaten nach der ICB und zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst, welcher im Median bei 3,9 (±1,63) Jahren nach der ICB lag. Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem EQ-5D-5L Fragebogen am Tag der Datenerhebung gemessen.

In die Analyse wurden 429 Fälle mit spontaner ICB einbezogen. Der Anteil der Verstorbenen lag nach sechs Monaten bei 39% und zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 43%. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich signifikant erhöhte Chancen innerhalb der ersten sechs Monate und bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu versterben bei Blutungen im Bereich des Hirnstamms gegenüber Stammganglienblutung, einem größeren Volumen der ICB und höherem Lebensalter. Signifikant geringere Chancen innerhalb der ersten sechs Monate und bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu versterben, zeigten sich bei lobär gelegenen Blutung gegenüber Stammganglienblutungen, einer höheren Punktzahl auf der Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme und einer operativen Hämatomausräumung. Überdies zeigten sich signifikant geringere Chancen innerhalb der ersten sechs Monate zu Versterben durch weibliches Geschlecht und signifikant erhöhte Chancen bis zur Datenerhebung zu versterben durch die Einnahme von einer gerinnungshemmenden Kombinationstherapie aus Thrombozytenaggregationshemmern und Hemmern der plasmatischen Gerinnung. Die

Mortalität in unserer Studienpopulation zeigte sich vergleichbar mit den Beobachtungen anderer Studien. In unserer Analyse zeigte sich unter anderen Einflussfaktoren auch eine operative Hämatomausräumung als prognostisch günstiger Einflussfaktor auf die Chance zu überleben. Diese Aussage ist interessant, da sie seit Jahren Gegenstand der Forschung ist, ohne abschließend geklärt worden zu sein.

Ein gutes funktionelles Outcome (mRS ≤2) zeigte sich nach sechs Monaten bei 17% und zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 24% von den Überlebenden, dies entspricht einem Anteil von 11% und 10,5% der gesamten Studienpopulation. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich signifikant erhöhte Chancen für ein schlechtes funktionelles Outcome nach sechs Monaten durch das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung, sowie das Vorliegen eines höheren Lebensalters. Als Prädiktoren, die die Chance auf ein schlechtes Outcome zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhöhen, zeigte sich lediglich höheres Alter. Prädiktoren, die die Chance auf ein gutes funktionelles Outcome nach sechs Monaten oder zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhöhen könnten, ließen sich mit unserem Modell nicht finden. Verglichen mit der Literatur zeigte sich, dass die Anteile von Patienten, die ein gutes Outcome auf der mRS erreichen konnten in unserer Studienpopulation geringer waren. Allerdings zeigte sich bei vergleichbaren Studien zum funktionellen Outcome oft eine höhere Mortalität, die eine Erklärung für diesen Unterschied sein könnte. Die von uns identifizierten Einflussfaktoren waren überwiegend vergleichbar mit den bereits in anderen Studien beschriebenen Einflussfaktoren.

Zwischen den beiden Messzeitpunkten ergaben sich nur noch bei ca. der Hälfte (53%) der Pateinten Veränderungen des funktionellen Outcomes auf der mRS. Hierbei kam es bei ca. 30% der Patienten noch zu einer Verbesserung auf der mRS. Nur 17% der Patienten erlebten eine Verschlechterung.

Die mit dem EQ-5D-5L Fragebogen gemessene Lebensqualität zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag in allen Altersgruppen deutlich unter den Referenzwerten der Normalbevölkerung. Über die meisten Schwierigkeiten berichteten Patienten in den Dimensionen „Allgemeine Tätigkeiten“, „Schmerzen und körperliche Beschwerden“ und Angst und Niedergeschlagenheit“.

Summary

Spontaneous intracerebral hemorrhages (ICH) account for approximately 10-20% of all strokes and have a devastating prognosis. Only about 46% of patients survive the first year after ICH, with approximately 30% surviving the first five years. After the first year, only about 12% - 39% of survivors return to an independent life. In contrast, significant progress has been made in the treatment of ischemic strokes (IS) over the past two decades. Mortality in the first year after IS has decreased by up to 20%. Such progress has not yet been achieved in the treatment of ICH. The aim of this study is therefore to assess the outcomes of patients treated for spontaneous ICH at the neurosurgical clinic of the University Hospital Düsseldorf and to identify prognostically relevant influencing factors.

Patients treated for spontaneous ICH at the University Hospital Düsseldorf between 2013 and 2018 were included. Retrospective data collection was conducted from patient records, by telephone, and by post. The endpoints were death and functional outcome on the modified Rankin Scale (mRS) at six months after ICH and at the time of data collection, which occurred at a median of 3.9 (±1.63) years after ICH. Health-related quality of life was also measured using the EQ-5D-5L questionnaire on the day of data collection.

A total of 429 cases of spontaneous ICH were included in the analysis. The proportion of deaths at six months was 39%, and at the time of data collection, it was 43%. In multivariate regression analysis, significantly increased chances of death within the first six months and at the time of data collection were associated with brainstem bleeding compared to basal ganglia bleeding, larger ICH volume, and older age. Significantly decreased chances of death within the first six months and at the time of data collection were associated with lobar bleeding compared to basal ganglia bleeding, higher Glasgow Coma Scale (GCS) score at admission, and surgical hematoma evacuation. Additionally, significantly decreased chances of death within the first six months were associated with female gender, while significantly increased chances of death at the time of data collection were associated with the use of anticoagulant combination therapy with antiplatelet agents and plasma coagulation inhibitors. The mortality in our study population was comparable to observations from other studies. In our analysis, among other influencing factors, surgical hematoma evacuation was identified as a prognostically favorable factor for survival. This finding is interesting as it has been the subject of research for years without being conclusively clarified.

A good functional outcome (mRS ≤2) was observed in 17% of survivors at six months and in 24% at the time of data collection, which corresponds to 11% and 10.5% of the total study

population, respectively. In multivariate regression analysis, significantly increased chances of a poor functional outcome at six months were associated with the presence of intraventricular hemorrhage and higher age. The only predictor of a poor outcome at the time of data collection was higher age. Predictors that could increase the chance of a good functional outcome at six months or at the time of data collection could not be identified with our model. Compared to the literature, the proportions of patients achieving a good outcome on the mRS in our study population were lower. However, comparable studies on functional outcomes often showed higher mortality rates, which could explain this difference. The influencing factors identified by us were mostly comparable to those described in other studies.

Between the two measurement points, changes in the functional outcome on the mRS were observed in only about half (53%) of the patients. About 30% of the patients showed an improvement on the mRS, while only 17% of the patients experienced a deterioration.

The quality of life measured with the EQ-5D-5L questionnaire at the time of data collection was significantly lower in all age groups compared to reference values for the general population. Patients reported the most difficulties in the dimensions of "usual activities," "pain/discomfort," and "anxiety/depression."

Abkürzungsverzeichnis

AHA/ASA ..... *American Heart Association / American Stroke Association*
DOAC ..... *Direkte orale Antikoagulantien*
EQ-5D-5L ..... *European Quality of Life 5 Dimensions Questionair*
ESO ..... *European Stroke Organisation*
EVD ..... *Externe Ventrikeldrainage*
FFP ..... *Fresh Frozen Plasma*
GCS ..... *Glasgow Coma Scale*
HE ..... *Hämatomexpansion*
ICB ..... *Intrazerebrale Blutung(en)*
ICD-10 ..... *International Statistical Classification of Diseases*
INR ..... *International normalized ratio*
IS ..... *Ischämischer Schlaganfall*
IVB ..... *Intraventrikuläre Blutung*
MIS ..... *Minimalinvasive Chirurgie*
mRS ..... *modified Rankin Scale*
mRS-9Q ..... *modiefied Rankin Scale 9 Questionaire*
NIHSS ..... *National Institutes of Health Stroke Scale*
PCC ..... *Prothrombinkonzentrate*
RCT ..... *Randomized controlled* trial
rFVIIa ..... *Rekombinanter Gerinnungsfaktor VIIa*
VAS ..... *Visuelle Analogskala*
VKA ..... *Vitamin-K-Antagonisten*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 12

1.1 Schlaganfall *(Stroke)* 12

1.2 Spontane Intrazerebrale Blutungen 13

1.2.1 Epidemiologie 14

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren 15

1.2.3 Pathophysiologie 16

1.2.4 Klinische Präsentation 17

1.2.5 Diagnostik 18

1.2.6 Therapie und Komplikationen 19

1.3 Outcome nach spontaner intrazerebraler Blutung 25

1.4 Zielsetzung der Arbeit 26

2 Material und Methoden 28

2.1 Material 28

2.1.1 Fall- und Befunddokumentationen 28

2.1.2 Patientenanschreiben, Aufklärung und Einwilligung 28

2.1.3 Scores und Fragebögen 29

2.1.4 Statistische Software 31

2.2 Methoden 31

2.2.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien 31

2.2.2 Datenerhebung 32

2.2.3 Erfasste Parameter aus der Fall- und Befunddokumentation 32
2.2.4 Therapie.....35
2.3 Messung des Outcomes 36
2.3.1 Patientenkontaktierung und Telefoninterview.....36
2.3.2 Versterben und Überleben 37
2.3.3 Modified Rankins Scale nach sechs Monaten (mRS-6M).....38
2.3.4 Modified Rankin Scale zum Erhebungszeitpunkt (mRS-heute) 38
2.3.5 Lebensqualität nach EQ-5D-5L 38
2.4 Statistik.....39
3 Ergebnisse..... 40
3.1 Überblick 40
3.2 Einflussfaktoren 40
3.2.1 Patientencharakteristika.....40
3.2.2 Glasgow Coma Scale bei Aufnahme.....42
3.2.3 Fehlregulation des arteriellen Blutdrucks bei Aufnahme.....42
3.2.4 Veränderte Blutgerinnung zum Ereigniszeitpunkt.....42
3.2.5 Bildmorphologische Charakteristika 43
3.2.6 Therapie.....44
3.2.7 Externe Ventrikeldrainagen.....44
3.2.8 Akutes Nierenversagen und zerebrale Krampfanfälle.....44
3.3 Outcome und Einflussfaktoren.....45
3.3.1 Überblick.....45

3.3.2 Überleben und Versterben 46
3.3.3 Modified Rankin Scale nach 6 Monaten (mRS-6M) 53
3.3.4 Modified Rankin Scale zum Zeitpunkt der Datenerhebung (mRS-heute) 55
3.3.5 Veränderung auf der Modified Rankin Scale 57
3.3.6 Lebensqualität zum Erhebungszeitpunkt 59
4 Diskussion 65
4.1 Diskussion Patientenkollektiv 65
4.2 Einflussfaktoren 66
4.2.1 Alter und Geschlecht 66
4.2.2 Klinische Präsentation 67
4.2.3 Veränderte Blutgerinnung zum Ereigniszeitpunkt 68
4.2.4 Blutungscharakteristika 70
4.2.5 Therapie 73
4.3 Mortalität 75
4.4 Funktionelles Outcome 77
4.4.1 Modified Rankin Scale nach sechs Monaten 77
4.4.2 Modified Rankin Scale zum Erhebungszeitpunkt 79
4.4.3 Veränderung auf der modified Rankin Scale 81
4.5 Lebensqualität zum Erhebungszeitpunkt 82
4.6 Limitationen der Arbeit 85
5 Erkenntnisse aus dieser Studie 86

6 Literaturverzeichnis 88

7 Anhang 96

7.1 Patientenanschreiben, Patientenaufklärung, Information und Einwilligung 96

7.2 Tabellen der logistischen Regressionen 108

7.2.1 Versterben 6M 108

7.2.2 Überleben 6M 109

7.2.3 Überleben Heute 110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Native CT-Bilder einer Stammganglien ICB (links) und einer lobären ICB (rechts) Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Antoch (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf) 14

Abbildung 2: Flowchart Telefoninterview....37

Abbildung 3: Inzidenz nach Alter und Geschlecht 41

Abbildung 4: Gerinnungshemmende Medikation nach Geschlechtern 42

Abbildung 5:Signifikante Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse zum Versterben-6M 48

Abbildung 6: Signifikante Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse zum Überleben-6M 50

Abbildung 7: Signifikante Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse auf das Überleben-heute 52

Abbildung 8: Relative Häufigkeiten zur mRS-6M nach Geschlecht 53

Abbildung 9: mRS-6M: gutes vs. schlechtes Outcome nach Geschlecht 54

Abbildung 10: Relative Häufigkeiten zur mRS-heute nach Geschlecht 55

Abbildung 11: mRS-heute: gutes vs. schlechtes Outcome nach Geschlecht....56

Abbildung 12: Veränderung mRS (mRS-Heute - mRS-6M) nach Geschlecht....58

Abbildung 13: Verteilung und Mittelwerte zu Angaben im EQ-5D-5L nach Geschlechtern 60

Abbildung 14: Farblich codierte Angaben zu den 5 Dimensionen des EQ-5D-5L nach Lebensjahrzehnten samt Legende der Farbcodierung 61

Abbildung 15: Mittelwerte des EQ-5D-5L–Index Wertes nach Altersgruppen mit Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung....62

Abbildung 16: Angaben EQ-5D-5L-VAS nach Lebensjahrzehnten samt Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung für Männer und Frauen....63

Abbildung 17: Patientenanschreiben....96

Abbildung 18: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 1 von 6 97

Abbildung 19: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 2 von 6 98

Abbildung 20: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 3 von 6 99

Abbildung 21: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 4 von 6 100

Abbildung 22: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 5 von 6 101

Abbildung 23: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 6 von 6 102

Abbildung 24: Patientenfragebogen Seite 1 von 2 103

Abbildung 25: Patientenfragebogen Seite 2 von 2 104

Abbildung 26: Gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität Seite 1 von 3 (Quelle: EuroQol Group) 105

Abbildung 27: Gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität Seite 2 von 3 (Quelle: EuroQol Group) 106

Abbildung 28: Gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität Seite 3 von 3 (Quelle: EuroQol Group) 107

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale nach Springer - Notfallmedizin[60].....29
Tabelle 2: Modified Rankin Scale [52].....30
Tabelle 3: Ausschlusskriterien und ausgeschlossene Fälle.....32
Tabelle 4: Blutungslokalisation und Alter.....41
Tabelle 5: Blutungslokalisationen, Fallzahlen und Volumina 43
Tabelle 6: Outcome Parameter und jeweils erhebbare Fallzahlen.....45
Tabelle 7: Einflussfaktoren für die logistischen Regressionen.....46
Tabelle 8: Fallzahlen und Prozentangaben zum Überleben und Versterben nach sechs Monaten.....47
Tabelle 9: Fallzahlen und Prozentangaben zum Überleben nach 6 Monaten.....49
Tabelle 12: Fallzahlen und Prozentangaben zum Überleben-heute 51
Tabelle 14: Schwierigkeitslevel zu Angaben im EQ-5D-5L.....59
Tabelle 15: Spearman Rangkoeffizienten zu EQ-5D-5L für mRS-6M und mRS-Heute.....64
Tabelle 13: Logistische Regression zum Versterben innerhalb der ersten sechs Monate 108
Tabelle 14: Logistische Regression zum Überleben-6M 109
Tabelle 15: Logistische Regression zum Überleben-heute 110

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall *(Stroke)*

Schlaganfälle sind plötzlich einsetzende neurovaskuläre Krankheitsbilder, die zum Ausfall von Funktionen des Gehirns führen. Sie werden verursacht durch ischämische oder hämorrhagische Ereignisse in der Blutversorgung des Gehirns.

Die immer noch gültige Definition des Schlaganfalls der World Health Organisation aus dem Jahr 1970 lautet:

> *„Rapidly developed clinical signs of focal (at times global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death with no apparent cause other than that of vascular origin"*[1]
>
> „Rasch entwickelte klinische Zeichen einer umschriebenen (oder vollständigen) Störung der Gehirnfunktion, die mehr als 24 Stunden andauert oder zum Tode führt ohne, dass eine andere Ursache außer einer vaskulären Ursache auffällt."

Es gibt zwei Entitäten des Schlaganfalls; diese sind der ischämische Schlaganfall (IS) und der hämorrhagische Schlaganfall. Hämorrhagische Schlaganfälle bilden mit ca. 10 – 20% den geringeren Anteil und werden als intrazerebrale Blutungen bezeichnet[2].

Intrazerebrale Blutungen (ICB) gehen von arteriellen Gefäßen aus und werden definiert als direkte Einblutungen in das Hirngewebe, welche sich auf die Liquorräume ausdehnen können[3]. Im Jahr 2013 veröffentlichte eine Expertenkommission der American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA) einen neuen Definitionsvorschlag für den Begriff „Stroke". Der Begriff „Stroke" soll demnach auch künftig als Oberbegriff verwendet werden. Bedingt durch den inzwischen entstandenen klinischen und wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn werden nun jedoch auch die einzelnen Krankheitsbilder definiert, die dem Begriff „Stroke untergeordnet werden[3]. Schlaganfälle durch ICB werden von der AHA/ASA seit 2013 definiert als:

> „Rapidly developing clinical signs of neurological dysfunction attributable to a focal collection of blood within the brain parenchyma or ventricular system that is not caused by trauma[3].

„Rasch entwickelte klinische Zeichen einer neurologischen Funktionsstörung, welche auf eine umschriebene Ansammlung von Blut im Gehirnparenchym oder Ventrikelsystem zurückführbar sind, und nicht durch eine Verletzung verursacht wurden."

Als Neuerung werden in der Definition der AHA/ASA ebenfalls die klinisch nicht erkennbaren, „stillen" Infarkte und Hämorrhagien mit aufgenommen, sowie die einzelnen Abschnitte des Zentralen Nervensystems genannt, an denen Schlaganfälle auftreten können. Diese sind das Gehirn, das Rückenmark sowie die Retina[3].

Zwischen den internationalen Fachgesellschaften besteht jedoch kein Konsens in der detaillierten Definition von Schlaganfällen. So haben sich die European Stroke Organization und die World Stroke Organization von ihrer Mitwirkung und Billigung der neuen AHA/ASA Definition anlässlich der Aufnahme der „stillen" Infarkte und Hämorrhagien zurückzogen[4].

1.2 Spontane Intrazerebrale Blutungen

Mit dem Begriff der „spontanen" ICB werden intrazerebrale Blutungen bezeichnet, zu denen keine strukturelle Ursache gefunden werden kann[5]. Folglich können sie auch als primäre ICB verstanden werden, da sie im Gegensatz zu sekundären ICB nicht durch Aneurhysmata, arteriovenöse Malformationen, Tumoren der Hirngewebe, Hirnmetastasen, einen vorangegangenen neurochirurgischen Eingriff oder eine anderweitige Kopfverletzung verursacht werden[5].

Spontane intrazerebrale Blutungen treten an unterschiedlichen Lokalisationen des Gehirns auf. Üblicherweise erfolgt eine Einteilung der ICB in „tiefe" und „lobäre" ICB, wobei „tiefe" ICB ca. 2/3 aller spontanen ICB ausmachen und in den Bereichen der Basalganglien, des Hirnstamms, des Thalamus und des Zerebellums auftreten. „Lobäre" ICB sind für das übrige Drittel der Fälle von spontanen ICB verantwortlich und finden sich in den kortikalen und subkortikalen Großhirnlappen[5].

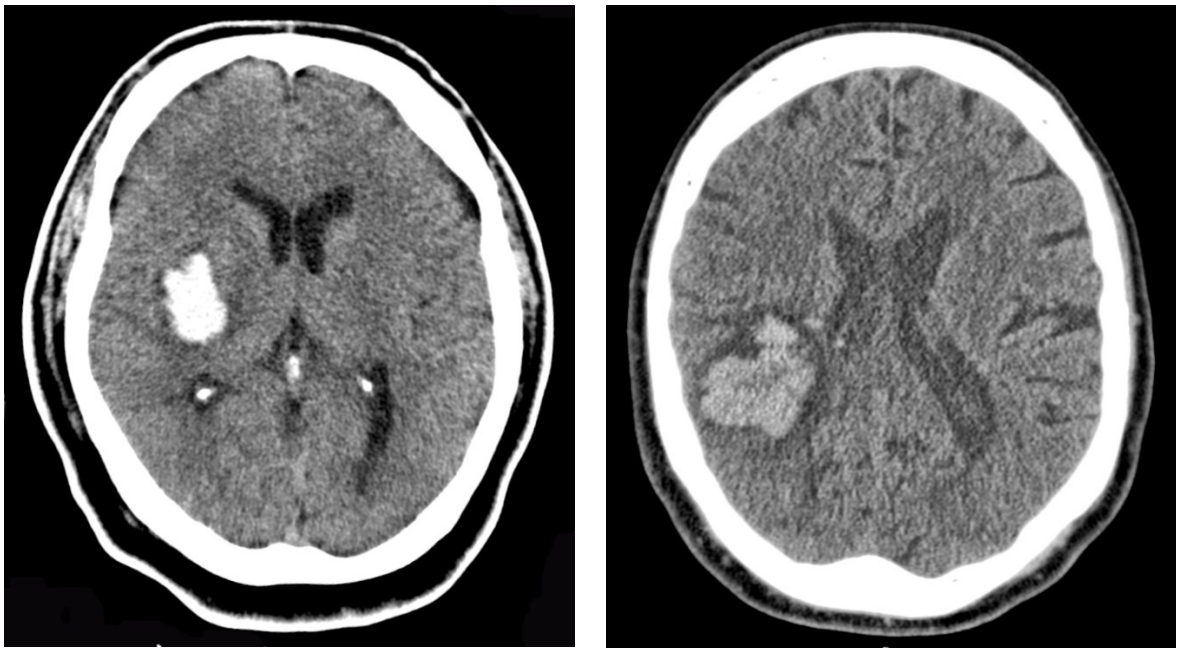


Abbildung 1: Native CT-Bilder einer Stammganglien ICB (links) und einer lobären ICB (rechts); mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Antoch (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf)

1.2.1 Epidemiologie

Die weltweite Inzidenz intrazerebraler Blutungen beläuft sich, nach Angabe einer Meta-Analyse von 2010 auf durchschnittlich 24,6 / 100.000 und zeigt keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Verteilung zwischen Frauen und Männern[6].

Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eine intrazerebrale Blutung zu erleiden deutlich. In der Altersgruppe von 45 – 54 Lebensjahren liegt die Inzidenz noch bei ca. 19,1 / 100.000 Patientenjahren. Im Vergleich hierzu erhöht sich das Risiko ab einem Alter von 55 Jahren stetig. In der Altersklasse von über 85 Lebensjahren steigt es auf ein 9,6-fach höheres Risiko mit einer Inzidenz von 196 / 100.000 Personenjahren[6].

In Hinblick auf Inzidenz-Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien zeigt sich, dass lediglich bei Menschen asiatischer Ethnie ein großer Unterschied zu beobachten ist, da diese mit durchschnittlich 51,8 / 100.000 Personenjahren mehr als doppelt so häufig betroffen sind als andere Ethnien[6].

Deutliche Unterschiede zeigen sich zudem in der Häufigkeitsverteilung zwischen Ländern mit verschieden hohen Pro-Kopf-Einkommen. So wurde in dem Zeitraum von 2000 – 2008 in Dijon, Frankreich eine Inzidenz von 10 /100.000 Personenjahren beobachtet,

wohingegen zum Beispiel in Tbilisi, Georgien eine Inzidenz 44 / 100.000 Personenjahren beobachtet wurde.[2]

Das erste Jahr nach intrazerebraler Blutung überleben nur etwa 46 – 49% der Patienten[7].

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Für das Auftreten von intrazerebralen Blutungen gibt es zahlreiche Risikofaktoren, wobei es oft nicht möglich ist zu bestimmen was die ICB schlussendlich ausgelöst hat, da ein Zusammenkommen verschiedener endogener und exogener Faktoren über einen kurzen und/oder längeren Zeitraum wahrscheinlich ist[8].

Die bekannten Ursachen von intrazerebralen Blutungen werden in primäre und sekundäre Ursachen eingeteilt, wobei man spontanen ICB lediglich primäre Ursachen zurechnet. Die Gruppe der primären Ursachen umfasst die arterielle Hypertonie und die zerebrale Amyloidangiopathie[9]. Im Gegensatz hierzu ist die Gruppe der sekundären Ursachen wesentlich größer und umfasst Verletzungen, Tumoren, Gefäßmalformationen, hämorrhagische Transformationen von ischämischen Schlaganfällen, sowie Vaskulitiden[9]. Trotz der zahlreichen verschiedenen Ursachen in dieser Gruppe sind die sekundären Ursachen nur für ca. 15 – 25% der intrazerebralen Blutungen verantwortlich, sodass mit einem Anteil von ca. 75 – 85% die durch primäre Ursachen hervorgerufenen ICB den größten Anteil haben[10].

Neben der allgemeinen Degeneration von Gefäßen durch zunehmendes Alter, führen vor allem die arterielle Hypertonie als auch die zerebrale Amyloidangiopathie zu einer Degeneration von Arteriolen und arteriellen Gefäßen noch geringeren Durchmessers, die dann für eine Ruptur prädisponieren[11].

Die arterielle Hypertonie gilt als häufigster Einzel-Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen und liegt bei etwa 75% der Patienten vor[10]. Durch sie kommt es in den Gefäßwandschichten zu pathologischen Prozessen, die die Stabilität der Gefäßwand schwächen. Histopathologsich sichtbare Korrelate sind fibrinoide Nekrosen mit Ausbildung von Charcôt-Bouchard-Mikroaneurysmen, sowie Lipohyalinose, die sich besonders oft bei langjähriger Hypertonie finden[12]. Sowohl tiefe als auch lobär gelegene intrazerebrale Blutungen stehen in einer engen Verbindung mit arterieller Hypertonie, wobei tiefe ICB häufiger mit einer arteriellen Hypertonie verknüpft sind als die lobäre ICB, da die genannten Gefäßveränderungen häufiger an sehr kleinen arteriellen Gefäßen auftreten, die als direkte

Äste aus den großen zerebralen Arterien hervorgehen[13]. Diese Gefäße finden sich vor allem im Bereich der Stammganglien und weiteren tiefen, nicht kortikalen Gebieten.

Die zerebrale Amyloidangiopathie ist die zweite mögliche Ursache für eine spontane ICB und kommt mit steigender Prävalenz im höheren Alter vor[14]. Durch die Ablagerung des Proteins ß-Amyloid in den Gefäßwänden der arteriellen Gefäße kommt es zu einer verminderten Wandstabilität und Gefahr von Gefäßrupturen. Im Vergleich zu der tiefen ICB findet sich bei lobär gelegener ICB besonders häufig eine zerebrale Amyloidangiopahie, da es vorzugsweise in leptomeningealen und kortikalen arteriellen Gefäßen zu ß-Amyloidablagerungen kommt[15]. Ein weiterer Aspekt der zerebralen Amyloiangiopathie ist ihre genetische Komponente, da man bei Patienten mit einer lobären ICB und nachgewiesenen ß-Amyloidangiopathie häufig Variationen der codierenden Gene für die Apolopoproteine E epsilon 2 und 4 findet. Diese Variation findet sich sowohl bei älteren Pateinten mit einer lobären ICB als auch bei jüngeren Patienten im Rahmen von seltenen familiären Syndromen[16].

Bei der Betrachtung von Risikofaktoren für das Auftreten einer spontanen ICB werden modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren unterschieden. Modifizierbare Risikofaktoren sind: Bluthochdruck, Rauchen, exzessiver Alkoholkonsum, hohes LDL-Cholesterin, hohe Triglyceride, Einnahme von Antikoagulantien, Einnahme von Medikamenten gegen die Thrombozytenaggregation, sympathomimetisch wirkende Drogen (Kokain, Heroin, Amphetamin, Phenylpropanolamine, Ephedrin)[17]. Als wichtigster Risikofaktor aller ICB wird die arterielle Hypertonie benannt, wobei Ihr Beitrag zur Entstehung von tief gelegenen Blutungen (Hirnstamm, Thalamus, Putamen, Zerebellum) gegenüber lobären Blutungen noch exponierter erscheint[18].

Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren gehören: höheres Alter, männliches Geschlecht, asiatische Ethnie, zerebrale Amyloidangiopathie und chronische Nierenerkrankungen[17].

1.2.3 Pathophysiologie

Intrazerebrale Blutungen können als mehrphasiges Krankheitsgeschehen aufgefasst werden.

In der akuten Phase kommt es nach der Ruptur eines intrazerebralen Gefäßes rasch zu einer Ansammlung von Blut im Hirngewebe. Die hierbei entstehende Verformung des Hirngewebes führt zur Zerstörung von Neuronen und Glia durch lokale Ischämien und

mechanische Effekte. Als Folge dieser Einwirkungen ergeben sich Nekrosen und ein zytotoxisches Ödem in der Zone um das Hämatom[19]. Je nach Größe des Hämatoms kann es, auf Grund des begrenzten Raumes im Schädelinneren, zu weiteren mechanischen Komplikationen durch Druck auf Hirngewebe und Strukturen der Blutversorgung kommen. Im schlechtesten Fall kann dies bis zu globalen Ischämien oder Einklemmungen des Hirngewebes führen.[20].

Eine weitere Gefahr in der akuten Phase ist die sekundäre Expansion des Hämatoms. Sie wird beschrieben als eine Volumenzunahme um bis zu 30% innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ereignisbeginn und tritt nach Angaben einer Metaanalyse bei etwa einem Drittel der Patienten auf[21]. Sie ist ein relevanter Einflussfaktor für die Mortalität und das zu erwartende Outcome und wird begünstigt durch eine vorliegende Einnahme von Antikoagulantien und eine vorherrschende Hypertonie nach Ereigniseintritt[21, 22].

An die akute Phase schließt sich die subakute Phase an, welche ca. sieben Tage anhält und lokal von Prozessen der Gewebesanierung und Metabolisierung bestimmt ist. Verschiedene biochemisch aktive Stoffe und Peptide werden in dieser Zeit aus dem Hämatom und den geschädigten Geweben freigesetzt. Aus dem Hämatom kommt es durch Freisetzung von Thrombin zu einer Schwächung der Blut-Hirn-Schranke, sowie durch Eisen und andere Abbauprodukte von Erythrozyten zu weiteren toxischen Wirkungen auf das umliegende Gewebe[20]. Insgesamt kommt es zu typischen Kaskaden der Inflammation mit Apoptose, Freisetzung weiterer proinflammatorischer Zytokine, die die Blut-Hirn-Schranke erweichen, Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, Abbau von Bindegewebe und ödematöser Schwellung.

In der anschließenden chronischen Phase wird das Hämatom und die umgebende Defektzone mittels Phagozytose u.a. durch Makrophagen abgebaut, sodass meist nur eine flüssigkeitsgefüllte Zyste zurückbleibt[20, 23].

1.2.4 Klinische Präsentation

Intrazerebrale Blutungen äußern sich ähnlich wie ischämische Schlaganfälle und können daher nicht sicher auf Basis ihrer klinischen Präsentation von solchen unterschieden werden[24]. Typisch ist das plötzliche Auftreten eines neurologischen Defizits, welches im Gegensatz zu denen bei ischämischen Schlaganfällen weniger gut einem vaskulären Versorgungsgebiet zugeordnet werden kann. Bei Patienten mit einer spontanen ICB werden jedoch einige Symptome häufiger beobachtet als bei Patienten mit

einem Ischämischen Schlaganfall (IS): Kopfschmerzen (36% ICB gegenüber 16% IS)[25], Erbrechen (29% ICB gegenüber 1-8% IS)[26] und Vigilanzminderung (31% ICB gegenüber 8% IS)[27]. Meist kommt es zu einer raschen Bewusstseinseinschränkung, welche auf den Anstieg des intrakraniellen Drucks zurückgeführt werden kann[13].. Etwa ein Viertel der Patienten ist bei Eintreffen von Rettungskräften noch bei Bewusstsein, erleidet jedoch innerhalb der ersten 24 Stunden einen Bewusstseinsverlust[5].

Insgesamt kann das Ausmaß der Symptome von isolierten oder transienten neurologischen Defiziten bis zu einem tiefen Koma oder dem Tod reichen.

Abhängig von der Lokalisation der Blutung treten verschiedene Symptome in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Patienten mit einer Stammganglienblutung zeigen häufig eine Blickdeviation zur betroffenen Seite, eine kontralaterale Hemiparese, sowie Erbrechen und eine globale Aphasie, sofern die dominante Gehirnhälfte betroffen ist[28]. Lobäre Blutungen verursachen häufiger eine armbetonte Hemiparese sowie Sensibilitätsstörungen, Verwirrtheit, fokale Krampfanfälle und Kopfschmerzen[28]. Blutungen im Bereich des Thalamus gehen häufig mit einer vertikalen Blickparese, einem positiven Pyramidenbahnzeichen einher und führen oft zu Sensibilitätsstörungen. Bei Blutungen im Bereich des Zerebellums beginnen die Symptome häufig mit Ataxie, Schwindel und Nystagmen - anschließend kommt es meist rasch zu einer Bewusstseinstrübung[28]. Bei Hirnstammblutungen sind die Patienten meist tief komatös mit Streck- und Beugesynergismen, sowie gestörten Hirnstammreflexen, pathologischen Atemmustern und Tetraplegie[28].

In den ersten 24h nach Beginn der Symptome können bei etwa 4,2% der Patienten epileptische Anfälle beobachtet werden, wobei das Vorkommen von Anfällen besonders häufig bei Patienten mit einer lobären ICB zu beobachten ist[29].

1.2.5 Diagnostik

Neben dem Monitoring von Herz-Kreislauf-Funktion und einer umfassenden Labordiagnostik, samt Gerinnungsdiagnostik wird entsprechend der nationalen und europäischen Leitlinie umgehend eine Schnittbildgebung des Schädels angestrebt. Dies ist nötig, da aufgrund der klinisch ähnlichen und unspezifischen Präsentation der beiden Entitäten eines Schlaganfalls keine Unterscheidung möglich ist[24]. Je nach Verfügbarkeit können hierzu primär die zerebrale Computertomographie oder zerebrale Magnetresonanztomographie verwendet werden[23]. Durch die rasche Schnittbildgebung

besteht dann die Möglichkeit zur Sicherung der Diagnose Schlaganfall, sowie zur nötigen Unterscheidung einer ischämischen oder hämorrhagischen Ursache. Somit bildet die initiale Schnittbildgebung das wichtigste Entscheidungskriterium für den anschließenden Behandlungspfad.

Durch die Anfertigung einer Computertomographie-Angiographie, einer Magnetresonanztomographie oder einer Digitalen Subtraktionsangiographie können beim Vorliegen einer intrazerebralen Blutung weitere Erkenntnisse in Bezug auf die Ursache der Blutung gewonnen werden, wie zum Beispiel ein Aneurysma, eine arteriovenöse Malformation oder andere Pathologien, welche die Blutung als eine sekundäre ICB klassifizieren könnten.[30]

1.2.6 Therapie und Komplikationen

Neben dem allgemeinen Management eines zunächst häufig vital bedrohlichen Notfallgeschehens fokussieren therapeutische Maßnahmen bei spontaner intrazerebraler Blutung darauf, die mittel- und langfristige Mortalität und Morbidität zu senken. In der Vergangenheit wurden zahlreiche therapeutische Ansätze überprüft, ohne dass sich hierbei vergleichbare Fortschritte wie in der Therapie von ischämischen Schlaganfällen ergeben haben[31]. In den geltenden Leitlinien der European Stroke Organisation (ESO) aus 2014 und der 2022 abgelösten Leitlinie der American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA) aus 2015 werden daher insgesamt nur wenige starke Empfehlungen mit hoher Evidenzgrundlage gegeben[30, 32].

Unter den pathophysiologischen Faktoren, die mit einem schlechten Outcome assoziiert sind, gelten derzeit das Volumen der intrazerebralen Blutung sowie eine sekundäre Expansion des Hämatoms als biologisch modifizierbare Therapieziele[31]. Hieraus haben sich eine Reihe von Therapieansätzen ergeben, die die Ausbildung und Ausdehnung der Blutung, sowie deren mechanische und metabolische Effekte begrenzen können. Sie werden in konservative und operative Ansätze eingeteilt.

1.2.6.1 Konservative Therapie

1. **Allgemeine Maßnahmen**
   In beiden oben genannten Leitlinien wird empfohlen Patienten mit einer ICB auf einer *Stroke Unit* zu betreuen, da gezeigt werden konnte, dass diese von einer Betreuung auf einer Stroke-Unit gegenüber einer Unterbringung auf Normalstation profitieren[32, 33].

2. **Einstellung des systolischen Blutdrucks**

   Als Maßnahme die „sicher ist und zur Verbesserung des funktionellen Outcomes effektiv sein kann“ empfiehlt die Leitlinie der AHA/ASA für Patienten mit einem systolischen Blutdruck zwischen 150 und 220mmHg eine medikamentöse Blutdrucksenkung auf einen Zielwert von 140mmHg systolisch[30].

   Diese Empfehlung begründet sich aus den Ergebnissen der beiden internationalen Phase III-Studien, INTERACT-2 und ATACH 2, welche unterschiedlich aggressive Regime zur medikamentösen Senkung des systolischen Blutdrucks in der akuten Phase in Bezug auf Hämatomexpansion und funktionelles Outcome überprüften. Während die INTERACT-2 Studie eine Senkung des Blutdrucks auf Werte <140mmHg vs. <180mmHg binnen 6h nach Ereignisbeginn testete, prüfte die ATACH-2 Studie eine Senkung des Blutdrucks binnen 2 Stunden auf Werte zwischen 110 – 139mmHg vs. 140 – 179mmHg[34, 35]. Keine der beiden Studien konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität oder Verbesserung des funktionellen Outcomes zeigen. Während sich in der ATACH-2 Studie einige nachteilige Verläufe durch Auftreten von akutem Nierenversagen in der Gruppe der aggressiven Blutdrucksenkung zeigten, konnte in der INTERACT-2 Studie für eine Blutdrucksenkung auf 140mmHg ein Trend zur Verbesserung auf der modified Rankin Sacle 0-2 vs. 3-6 mit einem OR von 0,87; 95% CI 0,75 – 1,01; P= 0.06 gesehen werden[34, 35].

3. **Beeinflussung der Blutgerinnung**

   In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien unternommen, die bei verschiedenen Patientengruppen durch Modulation der Blutgerinnung versuchten das Outcome nach ICB zu verbessern. Aufgrund der komplexen Physiologie der Blutgerinnung und der hohen Diversität von oft vorliegenden iatrogenen Veränderungen in der Blutgerinnung sind die möglichen therapeutischen Ansätze hierbei vielfältig. Die entsprechenden Therapieansätze lassen sich einteilen in Ansätze, bei denen eine iatrogen veränderte Blutgerinnung normalisiert werden soll und solche, bei denen die physiologische Blutgerinnung prokoagulatorisch stimuliert werden soll.

   Die einzige starke Empfehlung von hoher Evidenz zu einer gerinnungsmodulierenden Therapie findet sich in der Leitlinie der ESO, worin stark davon abgeraten wird bei Patienten mit ICB, die keine antithrombotische Medikation eingenommen haben den rekombinanten Gerinnungsfaktor VII einzusetzen. Hierüber hinaus gibt die ESO Leitlinie keine weiteren Empfehlungen.

Die Leitlinie der AHA/ASA gibt zwei weitere Empfehlungen zur gerinnungswirksamen Therapie, auch wenn diese nur auf sehr geringer Evidenz basieren:
Patienten, die eine schwere Defizienz von Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten aufweisen, sollen geeignete Präparate zum Gerinnungsfaktor-Ersatz oder Thrombozytentransfusionen erhalten.
Bei Patienten, die aufgrund von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eine erhöhte international normalized ratio (INR) haben soll die Therapie mit VKA gestoppt werden und eine Substitution von Vitamin K und Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren erfolgen.

Studienhintergrund zur Normalisierung der Blutgerinnung:

Bei ca. 50% aller Patienten mit ICB liegt die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten vor, wodurch die Fähigkeit zur Ausbildung eines stabilen Blutgerinnsels herabgesetzt ist.

Die stattgehabte Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern geht bei ICB-Patienten mit einer erhöhten Mortalität einher[36]. Der Einsatz von Thrombozytentransfusionen wurde im Rahmen der PATCH-Trial als Ansatz zur Gerinnungsnormalisierung geprüft. Im Vergleich zur Standardtherapie zeigte sich hierbei überraschend, dass es durch den Einsatz von Thrombozytentransfusionen nicht zu einer Verbesserung der Prognose kam, sondern zu einer dreifach erhöhten Mortalität und Abhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens nach drei Monaten kam, weshalb die Studie vorzeitig terminiert wurde[37].

Bei Patienten mit einer herabgesetzten plasmatischen Gerinnung durch Einnahme von VKA ist gegenüber Patienten ohne plasmatische Gerinnungshemmung die Krankenhaus-Mortalität, die 3-Monats-Mortalität und das Risiko einer Hämatomausdehnung signifikant erhöht[21]. Im Rahmen der INCH-Trial wurde bei Patienten, die VKA einnahmen der Einsatz von Prothrombinkonzentraten (PCC) gegenüber der Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) mit dem Ziel der Normalisierung der INR getestet. Hierbei zeigte sich, dass PCC sowohl bei der INR-Normalisierung als auch bei der Verringerung einer Hämatomexpansion gegenüber FFP überlegen war. Auch diese Studie wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken bezüglich einer sich zeigenden Übersterblichkeit vorzeitig beendet, da 35% der Patienten in der FFP Gruppe und 19% der Patienten in der PCC Gruppe starben. Bemerkenswert hierbei war, dass in der FFP Gruppe fünf der acht verstorbenen

Patienten an einer Hämatomexpansion verstarben, während in der PCC Gruppe kein Patient an einer Hämatomexpansion verstarb[38].

Bezüglich intrazerebraler Blutungen unter den zunehmend häufiger anzutreffenden Direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) wie Dabigatran Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban usw. gibt es bislang nur eine Meta-Analyse mit sieben eingeschlossenen Beobachtungsstudien, die zu der Beobachtung kam, dass das klinische Outcome zwischen DOAC-assoziierten und VKA-assoziierten ICB vergleichbar ist, wobei ICB Patienten unter DOAC kleinere Blutungsvolumina aufwiesen[39]. Für einen aus pathophysiologischer Sicht möglicherweise naheliegenden Nutzen der Umkehr-Therapeutika Idarucizumab und Andexanet alfa existieren bei ICB unter den jeweils antagonisierbaren DOAC bislang noch keine ausreichenden Daten.

Studienhintergrund zur prothrombotischen Modulation der Blutgerinnung

Das Antifibrinolytikum Tranexamsäure und der rekombinante Gerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa) sind prokoagulatorisch wirksame Medikamente, deren therapeutische Anwendung bei ICB in den letzten Jahren untersucht wurden.

Für den Einsatz von rFVIIa zeigten mehrere placebokontrollierte Studien (u.a. FAST-Trial), dass zwar eine Hämatomexpansion (HE) reduziert werden kann, jedoch auch die Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen steigt, wobei das hierdurch entstehende Risiko den Nutzen der Anwendung übersteigt[40]. Zudem konnte keine Verbesserung für das Überleben oder das funktionelle Outcome gefunden werden.[41]

Für die Anwendung von Tranexamsäure konnten in den bisherigen placebokontrollierten Studien ebenfalls keine Verbesserungen bezüglich des Gesamtüberlebens oder des funktionellen Outcomes nach drei Monaten gezeigt werden. Zudem war der verringernde Effekt auf die HE nur sehr gering[42]. Als interessante Erkenntnis aus dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass es durch den Einsatz von Tranexamsäure zu keiner Erhöhung des Risikos für thromboembolische Ereignisse kam. Zusätzlich war die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Placebogruppe der Studie größer als in der Tranexamsäure-Gruppe.

1.2.6.2 Operative Maßnahmen

Mit der Absicht das klinische Outcome nach ICB zu verbessern sind chirurgische Ansätze ein stetiges Ziel der einschlägigen Forschungsbestrebungen unter der Vorstellung

die metabolischen und mechanischen Effekte des Hämatoms zu begrenzen. Im Rahmen von Studien wurden hierbei in den letzten Jahrzehnten zahlreiche verschiedene operative Techniken zur Ausräumung des Hämatoms erprobt. Zu diesen zählen die Kraniektomie, die offene Entlastung mittels Kraniotomie, sowie minimalinvasive chirurgische Verfahren [43].

Die Leitlinienempfehlungen der European Stroke Organisation (ESO) und der American Heart Association / American Stroke Association /AHA/ASA) von 2014 und 2015 geben zur chirurgischen Therapie ein eher unsicheres Bild wieder. Zu supratentoriellen ICB wird hierin lediglich ausgesagt, dass ein frühzeitiger chirurgischer Eingriff bei Patienten mit neurologischer Verschlechterung und einem Wert von 9-12 auf der Glasgow Coma Scale (GCS) sinnvoll sein kann. Zudem kann eine dekompressive Kraniektomie mit oder ohne Hämatomentlastung die Sterblichkeit bei Patienten mit großen Hämatomen verringern. Bezüglich infratentoriellen Blutungen sagt die Leitlinie der AHA/ASA aus, dass eine frühzeitige Entfernung des Hämatoms erfolgen sollte, bei neurologischer Verschlechterung oder einer Hirnstammkompression und/oder einem Hydrozephalus durch ventrikuläre Obstruktion. Im Gegensatz zu dieser Aussage kann die Leitlinie der ESO zu infratentoriellen Blutungen keine Empfehlung machen[30, 32].

Studienhintergrund zur operativen Therapie

Die beiden STICH-Studien sind die bisher größten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur frühzeitigen chirurgischen Therapie gegenüber konservativer Therapie bei ICB. Die 2005 veröffentlichte STICH-I Studie schloss 1033 Patienten und ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen bezüglich eines günstigen Outcomes, definiert durch einen prognosebasierten Index. Eine Subgruppenanalyse dieser Studie zeigte jedoch, dass Patienten mit einer lobären ICB, die weniger als 1 cm von der Kortexoberfläche entfernt war, einen Trend für ein günstigeres Ergebnis hatten[44]. Die 2013 veröffentlichte STICH-II Studie war angelegt, um diesen Trend weiter zu untersuchen. Dennoch zeigte sie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen[45]. In beiden Studien war den behandelnden Chirurgen die Wahl der Operationstechnik freigestellt, wobei in beiden Studien der Anteil der offenen Kraniotomie überwog (STICH-I >75%; STICH-II >95%).

Mit einer Meta-Analyse, die 2018 veröffentlicht wurde, konnte gezeigt werden, dass minimalinvasive Chirurgie (MIS) gegenüber medikamentöser Therapie und konventioneller chirurgischer Therapie überlegen ist. Bei Patienten nach MIS war die Überlebensrate um das 2,2 fache und die Chance bei der Nachuntersuchung im Hinblick auf das funktionelle

Outcome unabhängig zu sein um das 1,7-fache erhöht. Subgruppenanalysen zu den einzelnen MIS Verfahren zeigten weitere Unterschiede. Gegenüber anderen Therapien zeigte endoskopische Chirurgie eine 2,7-fache Erhöhung der Überlebenschance und eine 2,5-fache Erhöhung der Chance auf ein funktionell unabhängiges Ergebnis. Hingegen erhöhte eine stereotaktische Thrombolyse lediglich die Chance auf ein gutes funktionelles Ergebnis gegenüber anderen Therapien. Einen Überlebensvorteil zeigte sie nicht[46].

Die 2019 publizierte MISTIE-III Studie ist eine große Phase-III RCT, in die 506 Patienten eingeschlossen wurden. Sie untersuchte gegenüber konservativer Therapie die Kombinationstherapie aus minimalinvasiver Hämatomaspiration und späterer katheterapplizierter lokaler Thrombolysetherapie mittels Alteplase. Das Verfahren zeigte keine Überlegenheit gegenüber der medizinischen Standardbehandlung[47].

1.2.6.3 Komplikationen

<u>Intraventrikuläre Blutung, Intrakranieller Druck und Hydrozephalus</u>

Wenn es zum Einbruch einer intrazerebralen Blutung in die Ventrikelräume kommt, spricht man von einer Intraventrikulären Blutung (IVB). Sie liegt bei etwa 45% der Patienten mit einer ICB vor und ist ein Prädiktor für ein schlechtes klinisches Outcome[48, 49]. Bedingt durch eine IVB kann es zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks kommen. Einerseits kann das intraventrikuläre Hämatom makroskopisch einen Liquorweg verlegen, wodurch ein obstruktiver Hydrozephalus entstehen kann. Andererseits kann freies Blut in den Ventrikelräumen zur mikroskopischen Verlegung der Liquor resorbierenden Strukturen und so zu einem nicht-obstruktiven Hydrozephalus führen[50]. Durch diese Mechanismen kann es im Anschluss zu einem erhöhten intrakraniellen Druck mit Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks kommen, sodass eine globale Ischämie ausgelöst werden kann[20, 50].

Die amerikanischen und europäischen Leitlinienempfehlungen aus 2014 und 2015 können keine klaren Empfehlungen zur Behandlung der IVB geben. Sie sagen lediglich aus, dass eine intrathekale Lysetherapie mittels Alteplase niedrige Komplikationsraten hat, jedoch keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit vorliegen. Weiter wird festgestellt, dass eine Externe Ventrikeldrainage (EVD) und invasive Überwachung des intrakraniellen Drucks bei Patienten mit vermindertem Bewusstsein und Zeichen der transtentoriellen Herniation sinnvoll sein kann[30, 32].

Im Jahr 2017 wurden die Ergebnisse der CLEAR-III Studie veröffentlicht. In dieser randomisierten kontrollieren Studie wurde bei 500 Pateinten mit IVB und ICB von < 30ml

eine EVD angelegt und nach Randomisierung entweder eine Spülung mit Alteplase oder Kochsalzlösung durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich keine wesentliche Verbesserung des funktionellen Outcomes nach 180 Tagen auf der mRS (Cut-off: 3 Punkte) in der Gruppe, die mit Alteplase behandelt wurde gegenüber Gruppe, die mit Kochsalzlösung behandelt wurde[51].

1.3 Outcome nach spontaner intrazerebraler Blutung

Für die Erfassung des Outcomes nach ICB sind Angaben zur Fallsterblichkeit und zum funktionellen Outcome gebräuchlich, welche in den veröffentlichten Übersichtsarbeiten erfasst werden. [6, 7]

Fallsterblichkeit

Nach Schätzungen einer Metaanalyse, die Falldaten populationsbasierter Studien aus dem Zeitraum von 1980 – 2008 analysierte, betrug die weltweite mediane Fallsterblichkeit nach einem Monat 40,4% (13,1% - 61,0%) und nach einem Jahr 54,7% (46,0% - 63,6%). [6]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine andere Metanalyse, die Falldaten von 1946-2011 erfasste und das 1-Jahres Überleben auf 46% (95% CI 43%-49%) schätzte. Als weiteres Ergebnis wurde das 5-Jahres Überleben auf 29% (95% CI 26%-33%) geschätzt.[7].

Neuere Ergebnisse liefert eine Metaanalyse aus 2019. Hierin wurde aus Daten von 1985 bis 2015 eine Mortalität nach einem Monat von 36% (95% CI 32%-41%), nach 3 Monaten von 35,3% (95% CI 28%-42%), nach 12 Monaten von 50,7% (95% CI 45%-56%) und nach 10 Jahren von 69,2% (95% CI 53%-84%) berechnet[52].

Nennenswerte Unterschiede in Bezug auf die Fallsterblichkeit zeigen sich zwischen Ländern in Abhängigkeit vom Pro-Kopf-Einkommen. Lag die 1-Monats-Fallsterblichkeit zwischen 2000 – 2008 in Ländern mit hohen Einkommen bei 25 – 35%, zeigte sich in Ländern mit mittleren und niedrigen Einkommen eine 1-Monats-Fallsterblickeit von 30 – 48%[2].

Funktionelles Outcome

Das funktionellen Outcome nach ICB kann durch verschiedene Skalen (Modified Rankin Scale[53], Barthel ADL-Index[54], Glasgow Outcome Scale[55]) gemessen werden. Die am

häufigsten verwendete Skala für Patienten nach Schlaganfällen bzw. ICB ist die Modified Rankin Scale (mRS), welche den verbliebenen Grad der Behinderung nach einem Schlaganfall klassifiziert. Die Originalskala umfasst sechs Stufen von Null (keine verbliebenen Symptome) bis Fünf (Bettlägerigkeit, Inkontinenz und ständiger Bedarf für Pflege und Betreuung). Durch die Erweiterung der Skala auf sieben Stufen kann zusätzlich mit der Stufe Sechs der Tod miterfasst werden[56]. In der statistischen Analyse erfolgt anschließend häufig eine Dichotomisierung des mRS. Hierbei können verschiedene Cut-Offs gewählt werden, um eine Einteilung in gutes oder schlechtes Outcome zu erreichen. Mit einem Cut-Off von mRS 0-2 versus 3-5 gelingt es Patienten zu unterscheiden, die nach einem Schlaganfall unabhängig versus abhängig von fremder Hilfe leben können[57].

Die Datenlage zu funktionellem Outcome nach spontaner ICB ist gering. Eine systematische Übersichtsarbeit aus 2010, in die sechs bevölkerungsbasierte Studien von 1980 bis 2008 eingingen, berichtete über 12% bis 39% von Patienten, die in ein unabhängiges Leben zurückfanden[6]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit aus 2014 erfasste vier bevölkerungsbasierte Studien zwischen 2004 und 2011 und berichtete über Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens nach sechs Monaten bei 33% bis 42% und nach einem Jahr bei 17% bis 25% aller Patienten[7]. 2019 wurde eine weitere systematische Übersichtsarbeit veröffentlicht, in der aus zwei weiteren Studien über eine Unabhängigkeit bei 14 – 36% der Patienten nach einem Jahr berichtet wurde[52]. Unter der Nennung von Gründen wie geringer Datenmenge und großer Uneinheitlichkeit der Daten wurde von keinem der drei vorgenannten Reviews eine Metaanalyse zum funktionellen Outcome erstellt, sondern jeweils nur eine Zusammenfassung berichtet.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Spontane Intrazerebrale Blutungen sind plötzlich einsetzende neurovaskuläre Erkrankungen und haben eine hohe Mortalität und Morbidität. Bei Überlebenden resultiert aus der Erkrankung meist eine massive Behinderung, die vielfach zur Abhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens führt und die Lebensqualität einschränkt. Ziel dieser Arbeit ist es am Patientenkollektiv, welches zwischen 2013 und 2018 an der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf wegen der Erkrankung behandelt wurde, das Überleben und das funktionelle Outcome festzustellen und den Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren hierauf zu untersuchen. Bisherige Studien liefern überwiegend Daten für die Rehabilitation bis zu einem Jahr nach dem Ereignis. Daten zum längerfristigen

Verlauf für Patienten nach ICB sind selten. Daher soll zunächst festgestellt werden, wie weit sich die Patienten nach einem halben Jahr und im längerfristigen Verlauf von der Erkrankung erholen konnten. Anschließend gilt es Faktoren zu identifizieren, die sich günstig oder ungünstig auf das Outcome im Hinblick auf Überleben, das funktionelle Outcome und dessen Veränderung über die Zeit auswirken. Zudem soll untersucht werden, wie die Patienten im längerfristigen Verlauf ihre Lebensqualität einschätzen, und wie sich das funktionelle Outcome nach sechs Monaten und zum Zeitpunkt der Angaben zu Lebensqualität darauf auswirken. Der Schwerpunkt dieser Studie liegt auf dem Überleben und dem funktionellen Outcome gemessen mittels mRS nach 6 Monaten und zum jeweiligen Zeitpunkt der Datenerhebung, welcher im Mittel 4 (±1,63) Jahre nach dem Blutungsereignis lag, bei einer minimalen Zeitspanne von 1,2 Jahren und einer maximalen Zeitspanne von 7 Jahren. Im Hinblick auf diese Endpunkte sollte geprüft werden:

- Wie wirken sich die Basischarakteristika der Patienten (Alter, Geschlecht, neurologischer Zustand bei Aufnahme, stattgehabte Einnahme von Medikamenten zur Hemmung der Blutgerinnung, Fehlregulation des Blutdrucks bei Aufnahme) aus
- Wie wirken sich die Charakteristika der vorgefundenen Blutung aus (Größe, Lokalisation, Mittellinienverschiebung, Intraventrikuläre Einblutung)
- Wie wirken sich operative Maßnahmen aus (Hämatomausräumung, externe Ventrikeldrainage)
- Wie wirken sich Komplikationen unter der Heilbehandlung aus (Akutes Nierenversagen, Krampfanfälle)

Zudem wurde die Frage danach gestellt, wie sich die vorgenannten Einflussfaktoren auf die subjektive Lebensqualität zum Zeitpunkt der Datenerhebung ausgewirkt haben könnten.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Fall- und Befunddokumentationen

Die zur Verfügung stehenden Falldokumentationen setzen sich an der Universitätsklinik Düsseldorf aus unterschiedlichen Medien zusammen, die nach der Entlassung der Patienten alle in digitaler Form zur Verfügung stehen.
Neben handschriftlichen Dokumenten werden die meisten Informationen und Befunde der Krankengeschichte in verschiedenen elektronischen Klinik-Informationssystemen gesammelt und verwaltet. Auf den peripheren Stationen wird die Software Medico der Firma Cerner eingesetzt, auf den Intensivstationen sowie in der Zentralen Notaufnahme die Software Copra 6 der Firma Copra System GmbH. Als zentrale Archivierungssoftware für nicht-digitale Akten dient die Software Pegasos 7 der Firma Marabu GmbH. Radiologische Daten und Befunde werden nochmals in einer eigenen Softwareumgebung der Firma SECTRA Medical Systems GmbH erfasst, verwaltet und bearbeitet.

2.1.2 Patientenanschreiben, Aufklärung und Einwilligung

Nach erfolgreicher telefonischer Wiederanknüpfung des Kontaktes wurden die Patienten oder deren Bezugspersonen per Post angeschrieben. Die zugesandten Unterlagen bestanden aus einem Anschreiben, zwei Aufklärungen über die Studie, deren Ziele und den Datenschutz, sowie einer Einwilligungserklärung in die Studienteilnahme und den Datenschutz. Für den Fall des Teilnahmewunsches lagen den Unterlagen bereits ebenfalls zwei Fragebögen bei, die bearbeitet und samt der nötigen Einwilligungserklärungen zurückgesendet werden sollten.

Mit den beiliegenden Fragebögen wurden bei allen Studienteilnehmern zwei Outcome-Parameter gemessen, welche zwei verschiedene Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands erfassen sollten – diese waren der aktuelle Wert auf der Modified Rankin Scale sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem EQ-5D-5L[58].

Im Anhang dieser Arbeit sind alle vorgenannten Unterlagen exemplarisch beigefügt.

2.1.3 Scores und Fragebögen

2.1.3.1 Glasgow Coma Scale

Die Glasgow Coma Scale[59] liefert einen ordinalen Score, der Werte von 3 bis 15 ergeben kann. Zur Einschätzung eines Patienten auf der Glasgow Coma Scale erfolgt eine klinische Untersuchung, in der die Reaktionsfähigkeit des Patienten in drei Kategorien geprüft wird. Bei der Untersuchung prüft der Untersuchende die differenzierteste Reaktion des Patienten auf eine ansteigende Reizintensität, welche von spontaner Reaktion über direkte Ansprache bis zum Setzen eines Schmerzreizes reicht. In den drei Reaktionsdimensionen werden je nach beobachteter Reaktion Punkte vergeben, welche anschließend zum Score aufsummiert werden. Die folgende Tabelle erklärt die Zusammensetzung des Scores:

Kategorie	**Reaktion**	**Punkte**
Augen öffnen	spontan	4
	auf Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	nicht	1
verbale Reaktion	orientiert	5
	verwirrt	4
	inadäquat	3
	unverständlich	2
	keine	1
motorische Reaktion	gezielt auf Aufforderung	6
	gezielt auf Schmerzreiz	5
	ungezielt auf Schmerzreiz	4
	Beugemechanismen	3
	Streckmechanismen	2
	keine	1

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale nach Springer - Notfallmedizin[60]

2.1.3.2 Modified Rankin Scale (mRS)

Die Modified Rankin Scale ist eine einfache und weitläufig verwendete Skala, um das Outcome von Patienten nach Schlaganfällen zu messen. Im Gegensatz zu anderen Skalen betrachtet sie nicht die Schwere des ischämischen oder hämorrhagischen Ereignisses, sondern fokussiert den Grad der entstandenen Behinderung in Bezug auf die Unabhängigkeit der Patienten in ihrem alltäglichen Leben.

Die Skala verfügt über Werte von 0 – 5, welche in aufsteigender Reihenfolge die Schwere der Abhängigkeit von Patienten in ihrem alltäglichen Leben wiedergeben.

0	Keinerlei Symptome
1	Keine signifikante Beeinträchtigung trotz Symptomen (kann alle gewöhnlichen Aufgaben und Aktivitäten ausführen)
2	Leichte Beeinträchtigung (kann nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausführen, kann aber nach den eigenen Dingen ohne fremde Hilfe schauen)
3	Mäßige Beeinträchtigung (braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen)
4	Mäßig schwere Beeinträchtigung (ohne Hilfe gehunfähig, braucht für Körperhygiene Hilfe)
5	Schwere Beeinträchtigung (bettlägerig, inkontinent, braucht ständige Pflege und Aufmerksamkeit

Tabelle 2: Modified Rankin Scale [52]

Zur Erhebung des Patientenoutcomes auf der modifizierten Rankin Skala wurde ein standardisiertes Telefoninterview angewendet. Hierbei kam der standardisierte Fragebogen mRS-9Q mit neun einfachen Fragen in deutscher Sprache zum Einsatz. Die erhaltenen Antworten wurden zeitgleich in das online zur Verfügung stehende, zugehörige Auswertungswerkzeug eingetragen. Durch dieses Vorgehen werden inhaltliche Konflikte zwischen eingegebenen Antworten prompt identifiziert und so eine valide Bestimmung des Skalenwertes auf der mRS ermöglicht. Der Fragebogen liefert sowohl in einem persönlichen Gespräch als auch in einem telefonischen Interview reliable Ergebnisse [61].

2.1.3.3 European Quality of Life 5 Dimensions Questionaire (EQ-5D-5L)

Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen European Quality of Life 5 Dimensions Questionaire verwendet. Der Fragebogen wurde 1990 von der international zusammengesetzten EuroQol-Group entwickelt und in viele Sprachen übersetzt. Seine deutsche Übersetzung steht seit 1998 zur Verfügung und wurde bereits mit gutem Ergebnis in Bezug auf Validität und Reliabilität der Ergebnisse bei Patienten nach Schlaganfall geprüft[58], zudem existieren Normwerte für die deutsche Bevölkerung, welche in 2006 in einer repräsentativen Befragung erhoben wurden[62].

Der zweiteilige Fragebogen besteht im ersten Teil aus fünf Fragen mit jeweils fünf vorgegebenen ordinal skalierten Antworten. In diesem Teil werden die folgenden Dimensionen der subjektiven Gesundheit erfragt: Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit.

Der zweite Teil ist eine visuelle Analogskala (VAS) von 0 bis 100, auf der die Studienteilnehmer ihren subjektiven Gesundheitszustand markieren sollen und zusätzlich aufgefordert werden diesen Wert als Zahl zu notieren.

2.1.4 Statistische Software

Für die Auswertung wurde die Software SPSS (IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) verwendet. Für die weitere Verarbeitung der Ergebnisse sowie die Erstellung von Diagrammen und Grafiken wurden die Daten in Microsoft® Excel exportiert.

2.2 Methoden

2.2.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien

Aus der elektronischen Patientendatenbank der Universitätsklinik Düsseldorf wurde eine Liste mit Patientenfällen erstellt.

Als Einschlusskriterium hierfür diente eine Behandlung wegen einer Intrazerebralen Blutung im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2018. Als eingesetztes Suchkriterium diente eine entsprechende Aufnahmediagnose nach ICD-10 mit den Ziffern I61. 0-9. Insgesamt ergab sich so eine Zahl von 962 Patientenfällen.

Anschließend erfolgte bei allen identifizierten Fällen die Prüfung der zugehörigen Falldokumentationen auf die Abwesenheit von Ausschlusskriterien. Die nachfolgende Tabelle beschreibt das Ergebnis dieser Prüfung durch Erfassung der Ausschlussgründe und der entsprechenden Anzahl von hierdurch ausgeschlossenen Fällen.

Ausschlusskriterium	**Anzahl [n]**
Alter < 18 Lebensjahre	8
ICB durch Trauma	105
ICB durch Tumore (hirneigen / Hirnmetastasen)	112
ICB durch arteriovenöse Malfomation	102
ICB bei rupturiertem Aneurysma	21
ICB im Zusammenhang mit einem ischämischen Hirninfarkt	
- Hämorrhagsiche Transformation eines ischämischen Hirninfarktes	60
- Einblutung bei interventioneller Thrombektomie	6
ICB bei aktiver Tumorerkrankung	11
ICB bei Sinusvenenthrombose	12
Fehlerhafte ICD Codierung	25
Simultan vorliegende andere Blutungsentität	14
sekundäre ICB durch Vaskulitis / Vaskulopathie	5
ICB im Rahmen von Herzersatzverfahren	2
ICB im Zusammenhang mit Drogeneinnahme	2
Doppelte Falldokumenationen	48

Tabelle 3: Ausschlusskriterien und ausgeschlossene Fälle

Es ergab sich eine Anzahl von 429 Patienten, die keine Ausschlusskriterien aufwiesen und so die vorliegende Studienkohorte bilden.

2.2.2 Datenerhebung

Für die Studie wurden Parameter aus zwei verschiedenen Quellen erhoben. Die Erfassung der allgemeinen Charakteristika und Einflussfaktoren erfolgte aus den vorhandenen Falldokumentationen, welche im Datenbestand der Universitätsklinik Düsseldorf hinterlegt waren.

Die Erfassung der Parameter zum Outcome erfolgte durch persönliche Kontaktierung der Patienten respektive nahestehender Bezugspersonen der Patienten via Telefon und Brief.

2.2.3 Erfasste Parameter aus der Fall- und Befunddokumentation

Neben den Dokumenten, die während der Behandlung in unserer Klinik entstanden sind, wurden ebenfalls vorliegende fallbezogene Dokumente genutzt, die mit dem Patienten in unsere Klinik gelangt waren. Da beinahe alle Patienten durch den Rettungsdienst in unsere Klinik kamen befand sich unter diesen Dokumenten fast immer ein Rettungsdienst-Protokoll. Bei Patienten, die aus anderen Krankenhäusern zur Weiterbehandlung in unsere Klinik verlegt wurden, fanden sich zudem ein Verlegungsbericht oder Kurzbrief.

2.2.3.1 Allgemeine Patientendaten

Als allgemeine Patientendaten wurden Pseudonym des Patienten, Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum, Aufnahmediagnose verschlüsselt nach ICD-10 sowie eine Fallnummer erfasst.

2.2.3.2 Neurologischer Zustand bei Aufnahme

Für die Erfassung des Bewusstseins und des neurologischen Zustands wurde die in der Notfallmedizin weitläufig verwendete Glasgow Coma Scale genutzt. Um eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen GCS-Werte zu erreichen, wurde festgelegt, dass dieser Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten in der Notaufnahme genommen werden soll. Hierzu wurde der GCS-Wert aus den Rettungsdienstprotokollen und/oder den erhobenen Untersuchungsbefunden zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten in der Zentralen Notaufnahme genutzt.

2.2.3.3 Veränderte Blutgerinnung zum Ereigniszeitpunkt

Die gesamte Falldokumentation wurde auf Hinweise geprüft, die bestehende Dauermedikationen zur Beeinflussung der Blutgerinnung oder eine andere Ursache für eine veränderte Blutgerinnung zum Zeitpunkt der intrazerebralen Blutung zu erkennen geben.

Zur Erfassung von möglichen Veränderungen der Blutgerinnung wurden die folgenden vier Kategorien gebildet:

1. Kein Hinweis auf Veränderungen der Blutgerinnung
2. Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern
3. Einnahme von Medikamenten zur Hemmung der plasmatischen Gerinnung
4. Einnahme einer Kombinationstherapie der unter 2. und 3. genannten Medikamente, oder andere dokumentierte Koagulopathien

2.2.3.4 Fehlregulation des Blutdrucks bei Aufnahme

Als weiterer Einflussfaktor wurde nach einer vorliegenden hypertensiven Fehlregulation des Blutdrucks zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme gesucht. Um auch hier zu vergleichbaren Daten zu kommen, wurden ebenfalls die Dokumente herangezogen, die den Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten über die Zentrale Notaufnahme dokumentieren. Als Zeichen einer hypertensiven Fehlregulation wurden hierbei

dokumentierte Blutdruckwerte > 140/90 mmHg gewertet, oder eine durch den Notarzt begonnene und zum Zeitpunkt der Übergabe der Patienten fortgeführte Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten wie z.B. Urapidil.

2.2.3.5 Eigenschaften der Blutung

Zur Charakterisierung der vorliegenden Blutung wurden von allen Studienteilnehmern die Bilder der ersten zerebralen Schnittbildgebung nach Beginn der Symptomatik ausgewertet. Bei fast allen Patienten stand hierfür eine native Computertomographie des Schädels zur Verfügung. Bei insgesamt acht Patienten, die sekundär in unsere Klinik verlegt worden waren, war als initiale Schnittbildgebung eine Magnetresonanztomographie des Schädels erfolgt, welche in diesen Fällen ersatzweise zur Auswertung herangezogen wurde.

Für unsere Auswertung wurden aus den jeweiligen radiologischen Befunden und Schnittbildserien folgende Parameter entnommen:

- Lokalisation der Blutung
- Volumen der Blutung
- Intraventrikuläre Einblutungen
- Midline-Shift

2.2.3.5.1 Lokalisation

Die Lokalisation der Blutung wurde aus den vorliegenden radiologischen Befundtexten entnommen und in fünf verschiedene Kategorien unterteilt. Hierdurch wurden Blutungen in den folgenden Lokalisationen unterschieden:

- Stammganglien
- Thalamus
- Hirnstamm
- Zerebellum
- Lobäre Blutungen
- Multifokale Blutungen

2.2.3.5.2 Volumen der Blutung

Das Volumen der intrazerebralen Blutungen wurde mit der Näherungsmethode nach Broderick bestimmt[63]. Hierzu wurden in den Bilderserien der ersten zerebralen Schnittbildgebung die größtmöglichen Ausdehnungen der Blutung im dreidimensionalen Raum vermessen und das Volumen berechnet nach der Formel:

$$V = A * B * C /2$$

A und B beschreiben jeweils die größten orthogonal zueinanderstehenden Ausdehnungen der Blutung in transversalen Bildern. C beschreibt die kraniokaudale Ausdehnung der Blutung als Produkt der gefahrenen Schichtdicke und der Anzahl der transversalen Bilder, auf denen das Hämatom zu sehen ist.

Das resultierende Volumen in der Einheit Milliliter wurde als stetige Variable erfasst.

2.2.3.5.3 Intraventrikuläre Blutung

Ebenfalls wurden die initialen zerebralen Schnittbildgebungen und Befundtexte auf das Vorliegen von Einblutungen in die Liquorräume geprüft. Weil eine gute Quantifizierung des intraventrikulären Blutungsanteils nicht einfach möglich ist [64], wurde das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung als dichotomes Merkmal erfasst.

2.2.3.5.4 Mittellinienverlagerung

Als Merkmal der intrakraniellen Raumforderung wurde auf den horizontalen Schnittbildern nach einer Verlagerung von mittig erwartbaren anatomischen Strukturen wie Septum pelucidum oder Falx cerebri über die mediane Sagittalebene gesucht. Bei Vorliegen einer solchen Verlagerung wurde dasjenige Schnittbild ausgewählt, auf dem laterale Ausdehnung der Verlagerung maximal war. Anschließend wurde eine Hilfslinie zwischen den vorderen und hinteren Knochenansatzpunkten der Falx cerebri eingezeichnet. Orthogonal zu dieser Hilfslinie wurde dann die größte Ausdehnung dieser Verlagerung in Millimeter ausgemessen und als stetige Variable erfasst.

2.2.4 Therapie

Aus dem Therapieverlauf wurden verschiedene Parameter als dichotome Variablen erfasst.

- Operative Ausräumung des Hämatoms
- Anlage einer extraventrikulären Drainage
- Krampfanfälle, die erstmals nach der ICB im stationären Aufenthalt auftraten
- Dokumentation eines akuten Nierenversagens im Entlassungsbericht

2.3 Messung des Outcomes

2.3.1 Patientenkontaktierung und Telefoninterview

Für die Messung der Outcome-Parameter war es nötig, Informationen über die Patienten aus der Zeit nach der Entlassung aus unserer Klinik zu gewinnen. Hierzu wurden in der Zeit zwischen August 2019 und März 2020 Telefonanrufe unternommen, die sich an die Telefonnummern richteten, welche in den Patientenakten hinterlegt waren. Bei den hinterlegten Telefonnummern handelte es sich regelhaft um persönliche Bezugspersonen der Patienten.

Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der zu gewinnenden Daten zu erreichen, folgten die Telefonanrufe einem festgelegten Schema, welches in der folgenden Abbildung veranschaulicht ist. Zunächst wurde jedem Angerufenen der Grund des Anrufes erklärt, um anschließend zu versuchen einen Kontakt zu einem bestmöglichen Gesprächspartner herzustellen. Sobald der Kontakt zu einem bestmöglichen Gesprächspartner hergestellt war und ein Wunsch zur Teilnahme an der Studie vorlag, wurde begonnen Informationen zu den verschiedenen Outcome-Parametern zu gewinnen.

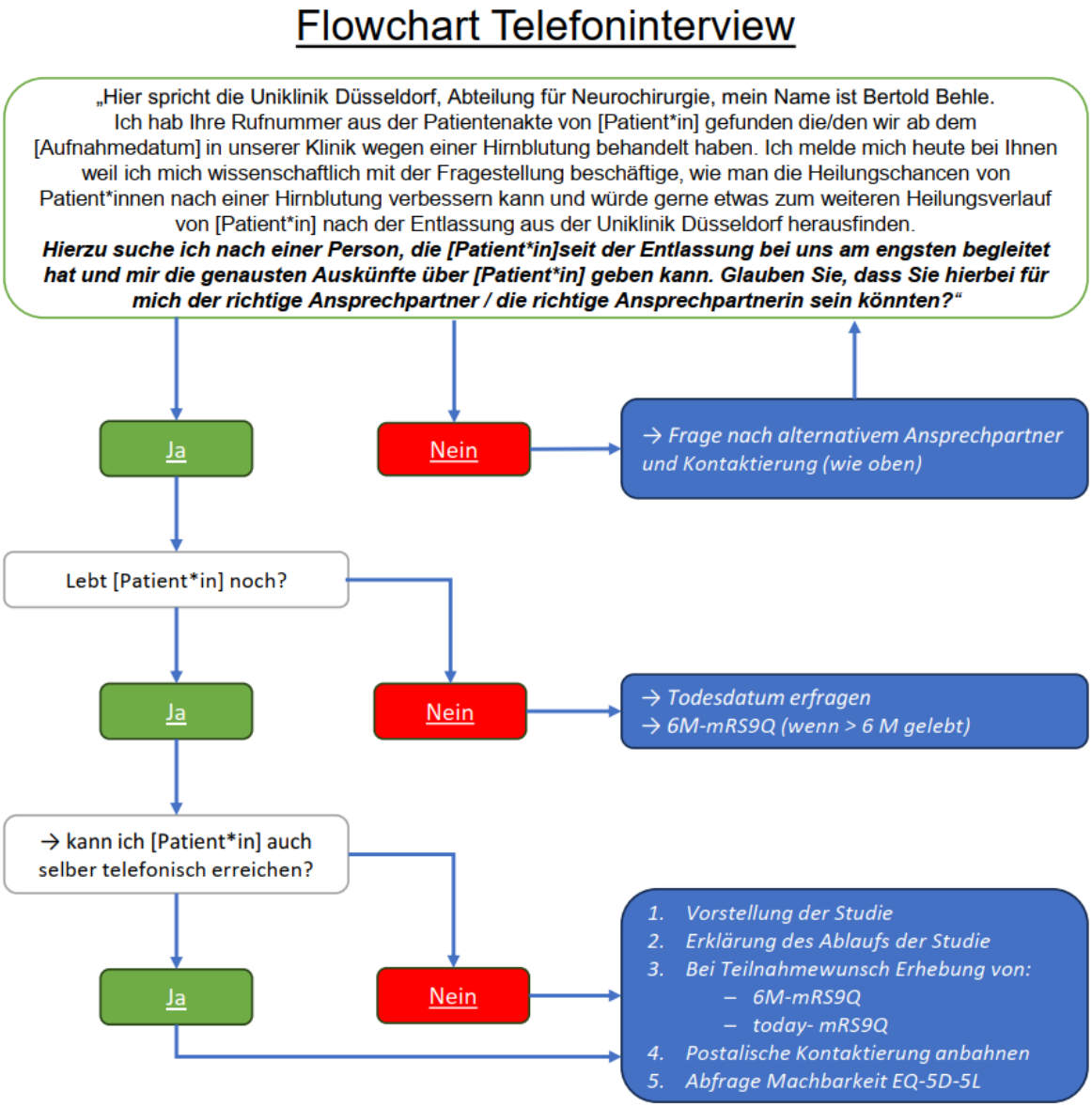


Abbildung 2: Flowchart Telefoninterview

Nur in wenigen Fällen gelang es ein Telefonat mit den Patienten selbst zu führen, da nur sehr wenige von den Patienten zum Zeitpunkt der Kontaktierung noch lebten und selbst in der Lage waren adäquat per Telefon zu kommunizieren.

Sofern die Patienten noch lebten und ein Wunsch zur Teilnahme an der Studie bestand, erfolgte im Anschluss an das Telefonat die Kontaktierung per Post.

2.3.2 Versterben und Überleben

Bei den Telefonanrufen zur Wiederanknüpfung des Kontaktes stellte sich als erstes heraus, ob der Patient noch lebt oder bereits verstorben war. Für den Fall, dass Patienten bereits verstorben waren, wurden die Gesprächspartner nach dem Todesdatum befragt.

Sofern dieses mehr als sechs Monate nach dem Blutungsereignis lag, wurde anschließend darum gebeten noch an einer Einschätzung des Patienten auf der Modified Rankin Scale für den Zeitpunkt, sechs Monate nach dem Blutungsereignis, mitzuwirken.

2.3.3 Modified Rankins Scale nach sechs Monaten (mRS-6M)

Im Gespräch mit den Patienten oder einem bestmöglichen Gesprächspartner wurde zunächst erklärt, dass das Ziel des ersten Interviewteils darin besteht, mit einem standardisierten Fragenkatalog herauszufinden, welchen Zustand die Patienten sechs Monate nach dem Blutungsereignis wieder erreicht hatten. Den Gesprächspartner*innen wurde hierzu zuerst das exakte Datum des sechsmonatigen Intervalls genannt. Anschließend wurden die Gesprächspartner gebeten sich bestmöglich an diesen Zeitpunkt zu erinnern. Hierzu wurden die Gesprächspartner gefragt, ob die Patienten zu diesem Zeitpunkt schon wieder aus einer Rehabilitationsklinik entlassen waren oder ob es ihnen vielleicht helfen kann, sich an etwa in diesem Monat liegende Feste wie - je nach Datum – Weihnachten, Ostern oder Geburtstagsfeste von Familienmitgliedern zu erinnern.

Sobald die Gesprächspartner sagten, dass sie sich an den Zeitpunkt erinnern konnten, wurde die Befragung mittels des „Modified Rankin Scale 9 Questionaire“ durchgeführt.

2.3.4 Modified Rankin Scale zum Erhebungszeitpunkt (mRS-heute)

Anschließend wurde den Gesprächspartnern erklärt, dass der folgende Teil des Interviews darauf fokussiert, mit demselben Fragenkatalog den aktuellen Zustand der Patienten am Tag des Anrufs einzuschätzen. Anschließend wurde die Erhebung mittels des „Modified Rankin Scale 9 Questionaire“ für den aktuellen Zustand durchgeführt.

2.3.5 Lebensqualität nach EQ-5D-5L

Der Fragebogen wurde samt einem Bearbeitungshinweis in Papierform per Post versendet. Es wurde nochmals darauf hingewiesen, dass die Beantwortung des Fragebogens lediglich dann geschehen soll, wenn die Indexperson in der Lage ist, die Fragen und die gegebenen Antwortmöglichkeiten zu verstehen und hieraus selbständig eine zutreffende Antwort auswählen kann. Es wurde weiterhin darauf hingewiesen, dass eine gegebenenfalls erforderliche Markierung der Antworten durch eine helfende Person möglich ist.

2.4 Statistik

Die Erhebung der Daten erfolgte tabellarisch in Excel (Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO, Version 2112). Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der aufbereiteten Daten mit Unterstützung der Statistikberatung punkt05 in SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp). Für die weitere Verarbeitung der Ergebnisse sowie die Erstellung von Diagrammen und Grafiken wurden die Daten in Microsoft® Excel exportiert.

Zunächst wurde die deskriptive Statistik in Abhängigkeit vom Skalenniveau erstellt. Häufigkeiten wurden in prozentuellen Anteilen (%) und absoluten Zahlen (n =) sowie dem jeweiligen Minimum und Maximum angegeben. Mittelwerte wurden mit der jeweiligen Standardabweichung und Mediane mit dem jeweiligen Interquartilsbereichen ermittelt.

Anschließend wurden die folgenden Variablen für ein multivariates Regressionsmodell ausgewählt: Alter, Geschlecht (weiblich), Glasgow Coma Scale bei Einlieferung, Fehlregulation des Blutdrucks bei Einlieferung, Lokalisation der ICB (Stammganglien vs. Hirnstamm, Zerebellum, Thalamus, lobär, mehrfach), Volumen der ICB nach Broderick, Mittellinienverlagerung, Vorliegen einer intraventrikulären Einblutung, anamnestisch veränderte Blutgerinnung zum Ereigniszeitpunkt (keine gerinnungshemmende Dauermedikation vs. Einnahme von Hemmern der Thrombozytenaggregation, Einnahme von Hemmern der plasmatischen Gerinnung, Einnahme einer Kombinationstherapie beider Systeme), operative Hämatomausräumung, Anlage einer externen Ventrikeldrainage, Auftreten von Krampfanfällen im stationären Aufenthalt, Auftreten eines akuten Nierenversagens im stationären Aufenthalt.

Mit diesem Modell wurden multivariate Regressionsanalysen für folgende Outcomes berechnet: Versterben < 6 Monate, Überleben größer 6 Monate und Überleben bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Für die Regressionsanalysen zum funktionellen Outcome wurden die Messwerte auf der mRS nach 6 Monaten und zum Zeitpunkt der Datenerhebung in ein gutes (0-2 Pkt.) und schlechtes (3-5 Pkt.) Outcome dichotomisiert. Zur Messung und Analyse von Verbesserungen oder Verschlechterungen auf der mRS über den Erhebungszeitraum wurde eine Differenz zwischen dem Ergebnis auf der mRS zum Erhebungszeitpunkt und der mRS nach 6 Monaten gebildet und ebenfalls eine multivariate Regressionsanalyse berechnet. Die resultierenden Odds Ratios wurden mit einem 95%-Konfidenzintervall und einem p-Wert angegeben. Hierbei wurden p-Werte von <0,05 als statistisch signifikant angesehen. Um abzuschätzen welcher Anteil der Gesamtvariabilität

im Rahmen der multivariaten Regressionsanalysen durch die abhängigen Variablen erklärt werden kann, wurden jeweils Nagelkerke R^2 und Cox-Snell R^2 berechnet.

Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen den Angaben der Patienten im EQ-5D-5L Fragebogen zur Lebensqualität mit den gemessenen Outcomes auf der mRS nach 6 Monaten und zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde eine zweiseitige Rangkorrelation nach Spearman errechnet. Für die Interpretation der gewonnenen Rangkoeffizienten wurden die von Mukaka et al. vorgeschlagenen Grenzwerte für medizinische Forschung herangezogen[65]. Auch hier wurde das Signifikanzniveau mittels p-Werten berechnet, wobei ein p-Wert von <0,05 als statistisch signifikant angesehen wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Überblick

Das nachfolgende Kapitel gliedert sich in zwei Abschnitte. Der erste Teil des Kapitels beschreibt die deskriptive Statistik mit Ergebnissen zu den aus den Falldokumentationen erhobenen Parametern. Im zweiten Teil des Kapitels geht es um das Outcome der Patienten, welches im Hinblick auf das Überleben, das funktionelle Outcome gemessen auf der mRS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den EQ-5D-5L erfasst wurde.

3.2 Einflussfaktoren

3.2.1 Patientencharakteristika

Das vorliegende Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 429 Patienten. Hiervon waren 169 (39,4%) Frauen und 260 (60,6%) Männer.

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 65,9 Jahre. Die Standardabweichung lag bei ± 13,5 Jahren, das Minimum bei 21 Jahren, das Maximum bei 91 Jahren. Die höchste Inzidenz zeigte sich bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70- bis 80-Jährigen mit 30,9% bei Männern und 37,9% bei Frauen.

Das Durchschnittsalter der erkrankten Frauen war ca. 3 Jahre höher als das Alter der Männer und lag bei 67,8 (± 13,6) Jahren, die Altersspanne der Frauen reichte von 21 Jahren bis 90 Jahren. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 64,7 (± 13,3) Jahren, die Altersspanne der Männer reichte von 21 bis 91 Jahren. Das folgende Diagramm veranschaulicht die Verteilung der Diagnosezeitpunkte über die Lebensjahrzehnte bei Frauen und Männern.

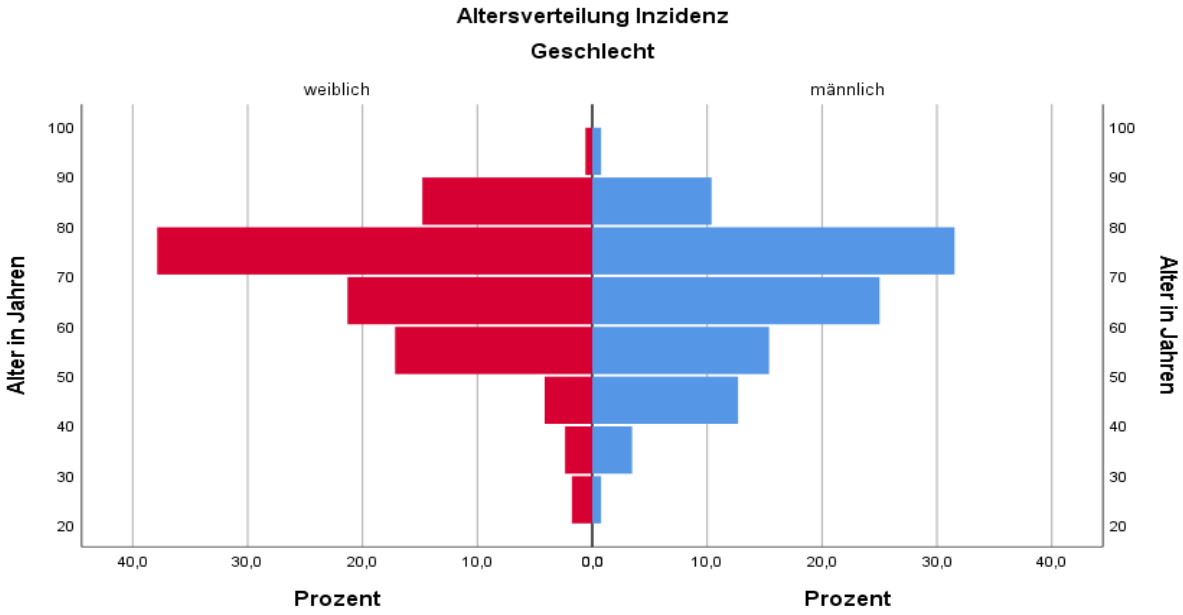


Abbildung 3: Inzidenz nach Alter und Geschlecht

In Bezug auf die Lokalisation der Blutung zeigte sich, dass tiefe ICB im Durchschnitt um das vierundsechzigste Lebensjahr auftraten. Patienten mit lobären Blutungen waren im Durchschnitt mit ca. 69 Jahren 5 Jahre älter. Patienten, die bei Diagnosestellung mehrere Blutungslokalisationen aufwiesen, bildeten die älteste Gruppe mit einem Durchschnittsalter von etwa 82 Jahren.

Blutungslokalisation	**Alter (MW + SD)**
tief / nicht lobär	**63,5 ± 13,3**
- Stammganglien	62,5 ± 12,9
- Hirnstamm	59,3 ± 13,5
- zerebellär	68,3 ± 13,5
- Thalamus	65,1 ± 12,6
lobär	**69,3 ± 13,0**
mehrfach	**82,2 ± 4,7**
Total	65,9 ± 13,5

Tabelle 4: Blutungslokalisation und Alter

3.2.2 Glasgow Coma Scale bei Aufnahme

Erwartungsgemäß verteilten sich die Werte bei beiden Geschlechtern über die gesamte Spanne der Glasgow Coma Scale, sodass die niedrigsten Werte bei 3 und die höchsten Werte bei 15 lagen. Der Median aller Patienten auf der Glasgow Coma Scale bei Aufnahme lag bei 11 mit einem Interquartilsbereich von 4,5 bis 14 Punkten. Der großen Streuung der Werte entsprechend lag der Median bei Frauen bei 10 Punkten mit einem Interquartilsbereich von 3,5 bis 14 Punkten. Der Median bei Männern lag bei 11 Punkten mit einem Interquartilsbereich der ebenfalls von 5 bis 14 Punkten reicht.

3.2.3 Fehlregulation des arteriellen Blutdrucks bei Aufnahme

Zum Aufnahmezeitpunkt zeigten 381 (88,8%) der Patienten einen Blutdruck > 140/90 mmHg, oder wurden vom Rettungsdienst mit einer antihypertensiven Akutmedikation behandelt. Bei der Geschlechterverteilung zeigten sich hierbei keine Unterschiede.

3.2.4 Veränderte Blutgerinnung zum Ereigniszeitpunkt

Bei 231 (53,8%) Patienten fanden sich in den Falldokumentationen keine Hinweise auf eine bestehende Dauermedikation mit blutgerinnungshemmenden Medikamenten oder eine andere Störung der Blutgerinnung. Der Anteil der Frauen, die keine Gerinnungshemmer einnahmen, lag mit 59,2% (n = 100) deutlich über dem Anteil der Männer mit 50,4% (n = 131), die keine Gerinnungshemmer einnahmen. Die folgende Abbildung zeigt, welche einschränkenden Faktoren für die Blutgerinnung erhoben werden.

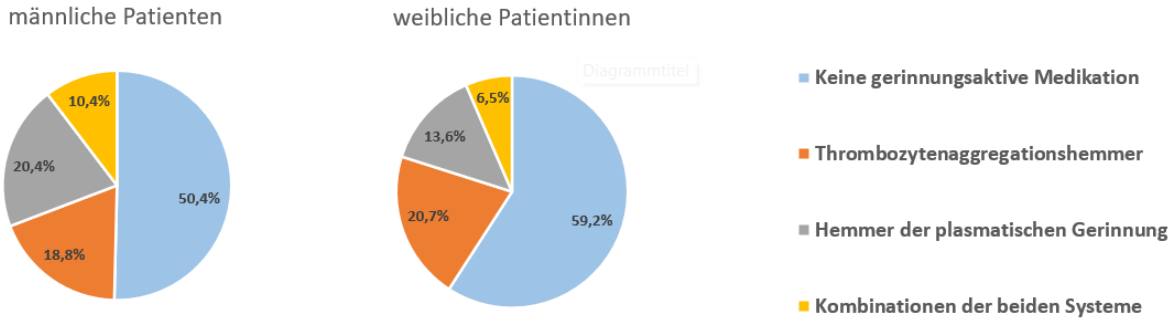


Abbildung 4: Gerinnungshemmende Medikation nach Geschlechtern

3.2.5 Bildmorphologische Charakteristika

Auf Basis der initial durchgeführten Schnittbildgebung (cCT / cMRT) konnten die vorgefundenen ICB wie folgt charakterisiert werden.

3.2.5.1 Lokalisation und Volumen

In unserem Kollektiv traten intrazerebrale Blutungen mit 181 Fällen (42,2%) am häufigsten im Bereich der Stammganglien auf. Nur wenig seltener wurden lobär lokalisierte Blutungen bei 160 Fällen (37,3%) gefunden. Mit einer Anzahl von 55 Fällen (12,6%) traten Blutungen im Bereich des Kleinhirns auf. Alle anderen Lokalisationen traten bei weniger als 5% des Patientenkollektivs auf. In der nachfolgenden Tabelle werden alle gefundenen Blutungslokalisationen samt zugehöriger Fallzahl und Prozentanteil gezeigt. Die teils großen Volumenunterschiede in der Beschreibung durch Mittelwert und Median ergeben hierbei den Hinweis, dass in unserem Kollektiv bei vielen Lokalisationen Ausreißer mit besonders großen Hämatomen enthalten waren.

Lokalisation	Fallzahl	Anteil in %	Volumen (MW)	Volumen (Median)
tief/ nicht lobär	**263**	**61,3%**	**34,7 (± 39,8 ml)**	**20,7 ml**
- Stammganglien	181	42,2%	41,7 ml (± 44,87 ml)	23,8 ml
- Hirnstamm	20	4,7%	12,6 ml (± 17,7 ml)	7,0 ml
- zerebellär	55	12,8%	22,8 ml (± 16,6 ml)	19,2 ml
- Thalamus	7	1,6%	9,2 ml (± 6,1 ml)	7,9 ml
lobär	**160**	**37,3%**	**64,4 ml (± 40,1 ml)**	**58,5 ml**
mehrfach	**6**	**1,4%**	**134,8 ml (± 90,1 ml)**	**121,2 ml**
Total	429	100,0%	47,3 ml (± 44,4ml)	36,9 ml

Tabelle 5: Blutungslokalisationen, Fallzahlen und Volumina

3.2.5.2 Blutungsvolumen

Der Mittelwert der nach Broderick genäherten Blutungsvolumina liegt bei 47,3 ml (± 44,4 ml), Median 36,9ml (IQR 13-70ml). Die Spannweite der Blutungsvolumina reicht von 1 ml bis 301,0 ml bei der größten vermessenen ICB. Der Mittelwert bei Frauen lag bei 42,7 ml (± 39,3 ml), der Mittelwert bei Männern lag bei 50,3 ml (± 47,3 ml)

3.2.5.3 Intraventrikuläre Einblutungen

Bei einer Anzahl von 276 Fällen (64,3%) lag eine Einblutung in die Liquorräume vor. In Bezug auf den relativen Anteil bei Frauen (64,5%) und Männern (64,2%) zeigte sich nur ein marginaler Unterschied zwischen den Geschlechtern.

3.2.5.4 Mittellinienverlagerungen

Die Mittellinienverlagerung wurde als stetige Variable in Millimeter erfasst. Der Mittelwert der vorgefundenen Mittellinienverlagerungen liegt bei 6 mm (± 5 mm). Die Spannweite reicht von 0 bis 25 mm. Der Durchschnittswert der Mittellinienverlagerung lag bei Frauen mit 5 mm (± 5 mm) wenig unterhalb dem der Männer mit 6 mm (± 5 mm)

3.2.6 Therapie

Die individuelle Entscheidung zwischen konservativer intensivmedizinischer Therapie und einer operativem Hämatomausräumung fiel bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten zu Gunsten der operativen Therapie aus. Somit wurde bei insgesamt 209 Patienten (48,7%) zeitnah eine operative Hämatomausräumung vorgenommen. Relativ wurde bei Frauen mit einem Anteil von 50,3% (n = 85) geringfügig häufiger eine Hämatomausräumung vorgenommen als bei Männern mit 47,7% (n = 124).

Ein konservatives Therapiekonzept mit intensivmedizinischer Behandlung kam bei 220 Patienten (51,3%) zum Einsatz.

3.2.7 Externe Ventrikeldrainagen

Zu einer Anlage von externen Ventrikeldrainagen kam es bei einer Anzahl von 188 Patienten (43,8%). Innerhalb der Geschlechter zeigte sich auch hier nur ein geringfügiger Unterschied, wobei bei 42,0% der Frauen und 45,0% der Männer eine externe Ventrikeldrainage angelegt wurde.

3.2.8 Akutes Nierenversagen und zerebrale Krampfanfälle

Im Verlauf der Heilbehandlung in unserer Klinik kam es bei 45 Patienten (10,5%) zu einem akuten Nierenversagen. Bei 27 Patienten (6,3%) wurden erstmals zerebrale Krampfanfälle beobachtet.

3.3 Outcome und Einflussfaktoren

3.3.1 Überblick

Das folgende Kapitel beschreibt die im Rahmen der Patientenkontaktierung erhobenen Ergebnisse zum Outcome der Patienten. Zudem enthält es die Ergebnisse von statistischen Testungen zu den Verhältnissen zwischen Einflussfaktoren und unterschiedlichen Betrachtungen der Outcomes. Die folgende Tabelle zeigt die zur Auswertung genutzten Outcome-Parameter, sowie die jeweilige Zahl der Fälle, die in die Analyse eingingen.

Outcome – Parameter (*Bezeichnung fortan*)	**Fallzahl n =**
- Versterben bis sechs Monate nach der ICB (Versterben-6M)	343
- Überleben bis sechs Monate nach der ICB (*Überleben-6M*)	343
- Überleben bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (*Überleben-heute*)	343
- Wert auf der Modified Rankin Scale sechs Monate nach der ICB (*mRS-6M*)	209
- Wert auf der Modified Rankin Scale zum Zeitpunkt Datenerhebung (*mRS-heute*)	149
- Veränderung auf der mRS zwischen den zwei Zeitpunkten (mRS-Differenz)	149
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*EQ-5D-5L*)	101

Tabelle 6: Outcome Parameter und jeweils erhebbare Fallzahlen

Zu allen beschriebenen Outcomes und unterschiedlichen Betrachtungen dieser wurden statistische Testungen vorgenommen. Neben univariaten Testungen der einzelnen Einflussfaktoren wurde für multivariate logistische Regressionsanalysen das folgende Modell erstellt, welches alle erhobenen Parameter enthält und in der folgenden Tabelle zusammengefasst ist.

Einflussfaktor	Dimension	Skalenniveau
Alter	[Jahre]	metrisch
Geschlecht (weiblich)	[ja/nein]	kategorial
Glasgow Coma Scale bei Einlieferung	[Punkte]	ordinal
Fehlregulation des Blutdrucks bei Einlieferung	[ja/nein]	kategorial
Lokalisation der ICB - *Stammganglien* - *Hirnstamm* - *Zerebellum* - *Thalamus* - *Lobär* - *mehrfach*	[ja/nein]	kategorial relativ zu Kategorie: *Stammganglien*
Volumen der ICB nach Broderick	[ml]	metrisch
Mittellinienverlagerung	[mm]	metrisch
Vorliegen einer intraventrikulären Einblutung	[ja/nein]	kategorial
Anamnestisch veränderte Blutgerinnung zum Ereigniszeitpunkt - *Keine gerinnungshemmende Dauermedikation* - *Einnahme von Hemmern der Thrombozytenaggregation* - *Einnahme von Hemmern der plasmatischen Gerinnung* - *Einnahme einer Kombinationstherapie beider Systeme*	[ja/nein]	kategorial relativ zu Kategorie: *keine gerinnungshemmende Dauermedikation*
Operative Hämatomausräumung	[ja/nein]	kategorial
Anlage einer externen Ventrikeldrainage	[ja/nein]	kategorial
Auftreten von Krampfanfällen im stationären Aufenthalt	[ja/nein]	kategorial
Auftreten eines akuten Nierenversagens im stationären Aufenthalt	[ja/nein]	Kategorial

Tabelle 7: Einflussfaktoren für die logistischen Regressionen

3.3.2 Überleben und Versterben

Zum Überleben wurden zwei Endpunkte als dichotome Merkmale definiert. Entsprechend wurde für alle Patienten ermittelt, ob sie die ersten sechs Monate nach dem Blutungsereignis überlebt haben (Überleben-6M.) und anschließend, ob sie bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Datenerhebung des Outcomes überlebt haben (Überleben-heute).

3.3.2.1 Versterben bis 6 Monate nach der ICB (Versterben-6M)

Für das Versterben nach dem Blutungsereignis zeigt sich, dass innerhalb der ersten sechs Monate 134 (39%) Patienten von den erreichten 343 Patienten verstorben waren. Im Vergleich zwischen Frauen und Männern fällt dabei auf, dass der relative Anteil der verstorbenen Frauen mit 33% ca 10% kleiner war als der relative Anteil der verstorbenen Männer nach sechs Monaten. Zur besseren Übersicht zeigt die folgende Tabelle alle Ergebnisse zum Versterben bis sechs Monate nach der ICB.

		weiblich		männlich		beide Geschlechter	
Versterben-6M		ja	nein	ja	nein	ja	nein
	n	44	90	90	119	134	209
	%	33%	67%	43%	57%	39%	61%

Tabelle 8: Fallzahlen und Prozentangaben zum Überleben und Versterben nach sechs Monaten

Multivariate Regressionsanalyse für das Versterben-6M

Mit dem zuvor beschriebenen Modell wurde eine multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss der einzelnen Variablen auf das Versterben bis sechs Monate nach der ICB durchgeführt.

Als stärkster signifikanter Prädiktor für das Versterben innerhalb der ersten 6 Monate zeigt sich hierbei eine im Hirnstamm gelegene Blutung gegenüber einer Blutung in den Stammganglien. Ein größeres Volumen des Hämatoms und steigendes Alter erhöhen ebenfalls die Chancen innerhalb von 6 Monaten nach dem Blutungsereignis zu versterben.

Der stärkste signifikante Prädiktor gegen ein Versterben innerhalb der ersten 6 Monate ist eine operative Hämatomausräumung. Zudem verringern eine lobär gelegene Blutung gegenüber einer Blutung in den Stammganglien, weibliches Geschlecht und eine bessere neurologische Ausgangssituation mit höherer Punktzahl auf der GCS die Chancen innerhalb der ersten 6 Monate zu versterben.

Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse zeigt die folgende Abbildung die Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) zu den signifikanten Einflussfaktoren auf das Versterben innerhalb der ersten 6 Monate.

Abbildung 5: Signifikante Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse zum Versterben-6M

Eine Tabelle mit den kompletten Ergebnissen der multivariaten Regressionsanalyse zum Versterben-6M findet sich im Anhang.

3.3.2.2 Überleben der ersten 6 Monate (Überleben-6M)

Umgekehrt zeigt sich für das Überleben nach dem Blutungsereignis, dass nach sechs Monaten noch 209 (61%) Patienten von den erreichten 343 Patienten lebten. Im Vergleich zwischen Frauen und Männern fällt dabei auf, dass der relative Anteil der überlebenden Frauen mit 67% ca. 10% größer ist als der relative Anteil der überlebenden Männer nach sechs Monaten. Zur besseren Übersicht zeigt die folgende Tabelle alle Ergebnisse zum Überleben von sechs Monaten nach der ICB.

		weiblich		männlich		beide Geschlechter	
Überleben-6M		**ja**	**nein**	**ja**	**nein**	**ja**	**nein**
	n	90	44	119	90	209	134
	%	67%	33%	57%	43%	61%	39%

Tabelle 9: Fallzahlen und Prozentangaben zum Überleben nach 6 Monaten

Multivariate Regressionsanalyse für das Überleben-6M

Als stärkste signifikante Prädiktoren für das Überleben von 6 Monaten zeigen sich hierbei eine operative Hämatomausräumung, eine lobär gelegenen Blutung gegenüber einer Blutung in den Stammganglien, und ein weibliches Geschlecht. Zudem war eine bessere neurologische Ausgangssituation mit höherer Punktzahl auf der GCS ein Prädiktor für das Überleben von 6 Monaten.

Der stärkste signifikante Prädiktor gegen ein Überleben von 6 Monaten ist eine Blutung im Bereich des Hirnstamms gegenüber einer Stammganglienblutung. Ein größeres Volumen des Hämatoms und steigendes Alter verringern ebenfalls die Chancen auf das Überleben von 6 Monaten.

Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse zeigt die folgende Abbildung die Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) zu den signifikanten Einflussfaktoren auf das Überleben der ersten 6 Monate.

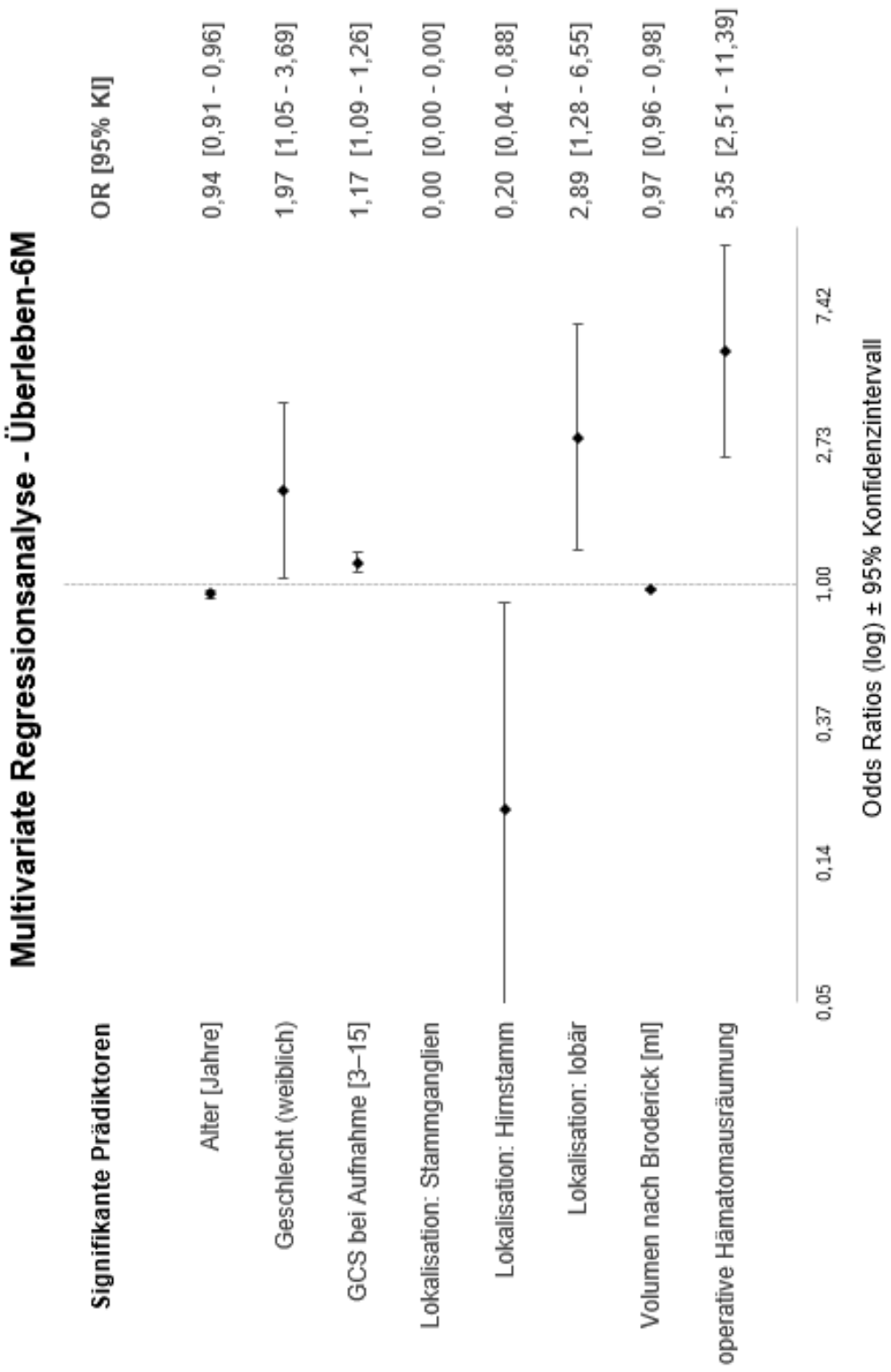


Abbildung 6: Signifikante Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse zum Überleben-6M

Eine Tabelle mit den kompletten Ergebnissen der multivariaten Regressionsanalyse zum Überleben-6M findet sich im Anhang.

3.3.2.3 Überleben-heute

Für das Überleben bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Überleben-heute) ist zu berichten, dass insgesamt noch 149 (43%) Patienten von ursprünglich 343 Patienten lebten. Auch hier fiel auf, dass der relative Anteil der überlebenden Frauen (47%) über dem der überlebenden Männer (41%) liegt. Der beobachtete Unterschied zwischen den Geschlechtern fällt mit ca. 6% jedoch geringer aus als bei den Ergebnissen zum Überleben der ersten sechs Monate. Zur besseren Übersicht zeigt die folgende Tabelle alle Ergebnisse zum Überleben der ICB bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

		weiblich		männlich		beide Geschlechter	
Überleben-heute		**ja**	**nein**	**ja**	**nein**	**ja**	**nein**
	n	63	71	86	123	149	194
	%	47%	53%	41%	59%	43%	56%

Tabelle 10: Fallzahlen und Prozentangaben zum Überleben-heute

Bedingt durch den Zeitraum der Datenerhebung zwischen August 2019 und März 2020 ergibt sich hierbei eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 3,9 (±1,63) Jahren zwischen dem Auftreten der spontanen intrazerebralen Blutung und dem Zeitpunkt der Datenerhebung bei den noch lebenden Patienten. Die minimale Beobachtungsdauer liegt bei 1,2 Jahren, die maximale bei 7,0 Jahren.

Multivariate Regressionsanalyse für das Überleben-heute

Als stärkste signifikante Prädiktoren für ein Überleben bis „heute“ zeigen sich eine lobäre Lokalisation der Blutung gegenüber Stammganglienblutungen und eine vorgenommene Hämatomausräumung. Ein weiterer signifikanter Prädiktor für ein Überleben bis heute ist ein höherer Ausgangswert auf der Glasgow Coma Scale.

Dem gegenüber zeigt sich, dass eine Lokalisation der ICB im Hirnstamm gegenüber Stammganglienblutungen, eine gerinnungshemmende Kombinationsmedikation gegen die Thrombozytenaggregation und die plasmatische Blutgerinnung, höheres Alter und ein größeres Blutungsvolumen Prädiktoren sind, die die Chancen auf ein Überleben bis „heute“ verringern.
Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse zeigt die folgende Abbildung die Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) zu den signifikanten Einflussfaktoren auf das Überleben bis heute.

Abbildung 7: Signifikante Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse auf das Überleben-heute

Eine Tabelle mit den kompletten Ergebnissen der multivariaten Regressionsanalyse zum Überleben-heute findet sich im Anhang.

3.3.3 Modified Rankin Scale nach 6 Monaten (mRS-6M)

Das funktionelle Outcome nach sechs Monaten auf der mRS liegt für beide Geschlechter bei einem Median von 4 Punkten mit einem Interquartilsbereich von 3 bis 5 Punkten. Zwischen den Geschlechtern fanden sich hierbei keine Unterschiede.

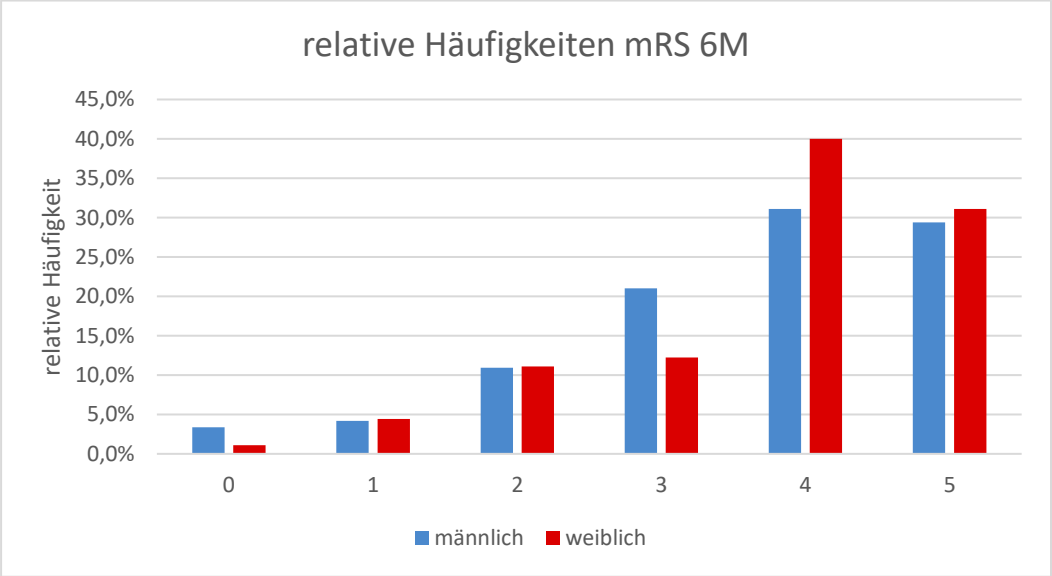


Abbildung 8: Relative Häufigkeiten zur mRS-6M nach Geschlecht

Wenn man das Outcome auf der modified Rankin Scale kategorial in ein gutes (mRS 0–2) und schlechtes Outcome (mRS 3–5) aufteilt, fällt auf, dass bei ca. 83% der Patienten ein schlechtes Outcome zu beobachten ist. Hierbei besteht annähernd kein Unterschied zwischen den Geschlechtern.

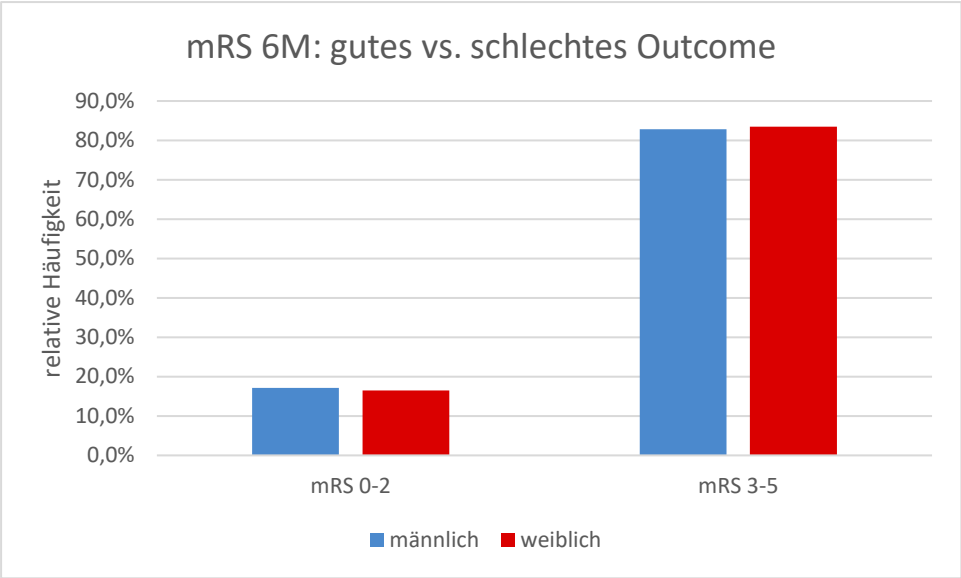


Abbildung 9: mRS-6M: gutes vs. schlechtes Outcome nach Geschlecht

3.3.3.1 Multivariate Regressionsanalyse zum Outcome nach 6 Monaten auf der mRS

Mit dem multivariaten Modell wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um Prädiktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf das Auftreten eines schlechten Outcomes auf der mRS nach sechs Monaten haben.

Prädiktoren für ein schlechtes Outcome (mRS-6M 3–5)

Signifikante Prädiktoren für ein schlechtes Outcome nach 6 Monaten sind eine vorliegende IVB und steigendes Alter.

Am stärksten sind die Chancen für ein schlechtes Outcome nach 6 Monaten durch eine intraventrikuläre Blutung mit einer OR von 2,83 (p = 0,029; 95%KI = 1,11 – 7,20) Steigendes Alter erhöht ebenfalls die Chance auf ein schlechtes Outcome nach 6 Monaten pro Zunahme um ein Jahr mit einer OR von 1,04 (p = 0,005; 95%KI = 1,01 – 1,08).

Prädiktoren für ein gutes Outcome (mRS-6M 0–2)

Signifikante Prädiktoren, die die Chance auf ein gutes Outcome nach 6 Monaten vermindern waren in unserem Modell das Vorliegen einer IVB mit einer OR von 0,35 (p= 0,029; 95%KI = 0,14 – 0,90) und steigendes Alter pro Zunahme um ein Jahr mit einer OR von 0,96 (p= 0,005; 95%KI = 0,93 – 0,99). Signifikante Prädiktoren, die die Chance auf ein gutes Outcome nach 6 Monaten erhöhen, ließen sich mit unserem Modell nicht finden.

3.3.4 Modified Rankin Scale zum Zeitpunkt der Datenerhebung (mRS-heute)

Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Blutungsereignis und dem Zeitpunkt der Datenerhebung betrug bei den noch lebenden 149 Patienten unserer Studie 3,9 (±1,6) Jahre bei einer minimalen Zeitspanne von 1,2 Jahren und einer maximalen Zeitspanne von 7 Jahren.

Der Median auf der mRS für die bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung überlebenden Patienten liegt bei 4 Punkten (Interquartilsbereich 3 – 4 Punkte). Im Vergleich der Geschlechter zeigt sich hierbei, dass zwar der Median für beide Geschlechter bei 4 Punkten liegt, jedoch das funktionelle Outcome bei einem größeren Anteil der Frauen (IQR: 3 – 5 Punkte) etwas schlechter ausfällt als bei Männern (IQR: 2 – 4 Punkte). Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der relativen Häufigkeiten des Outcomes für den Endpunkt mRS-heute getrennt nach Geschlechtern.

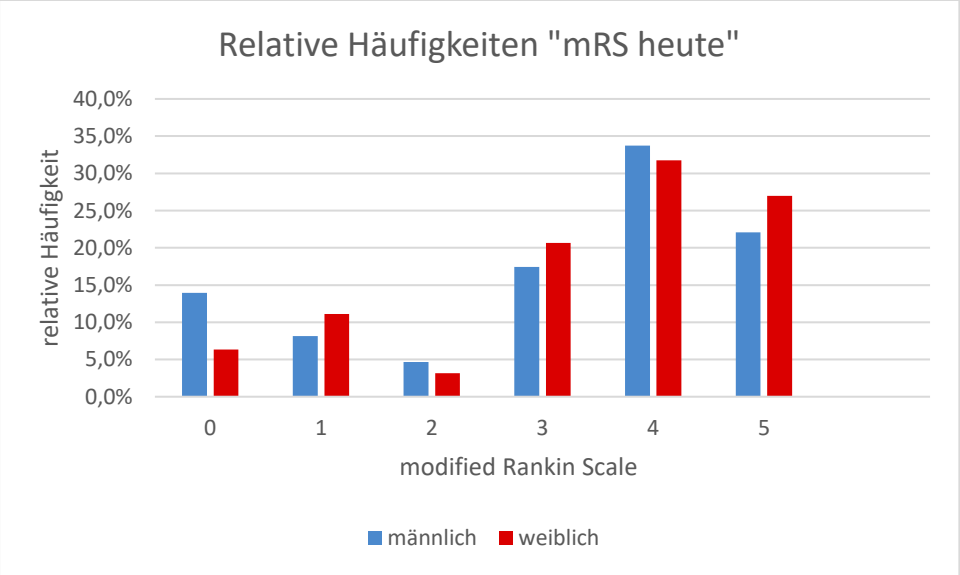


Abbildung 10: Relative Häufigkeiten zur mRS-heute nach Geschlecht

Wenn man auch hier das Outcome auf der modified Rankin Scale in ein gutes (mRS 0–2) und schlechtes Outcome (mRS 3–5) aufteilt, zeigt sich, dass bei 76% der Patienten ein schlechtes Outcome besteht, wobei der relative Anteil von Frauen mit einem schlechten Outcome (79%) etwas größer ausfällt der der Männer (73%).

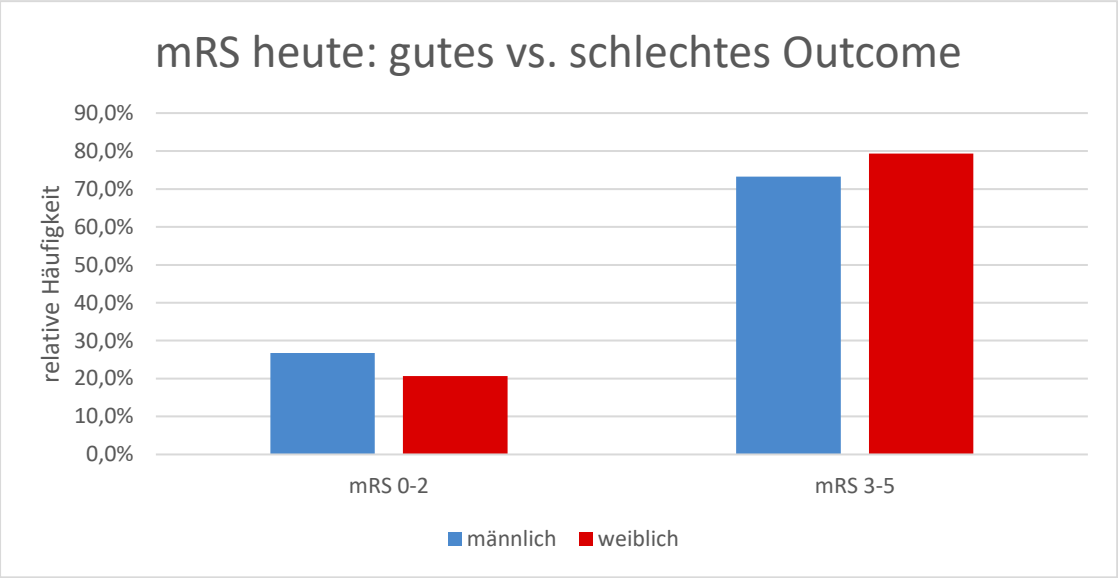


Abbildung 11: mRS-heute: gutes vs. schlechtes Outcome nach Geschlecht

3.3.4.1 Multivariate Regressionsanalyse für das Outcome zum Zeitpunkt der Datenerhebung (mRS- heute)

Mit dem multivariaten Modell wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um Prädiktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf das Auftreten eines schlechten Outcomes auf der mRS „heute“ haben.

Prädiktoren für ein schlechtes Outcome (mRS-heute 3–5)

Ein signifikanter Prädiktor für ein schlechtes Outcome „heute“ ist lediglich steigendes Alter. Für das Vorliegen einer IVB und ein größeres Volumen des Hämatoms zeigen sich lediglich Tendenzen ohne Signifikanz.

Pro Zunahme um ein Jahr erhöht das Alter die Chance auf ein schlechtes Outcome „heute“ mit einer OR von 1,06 (p = 0,004; 95%KI = 1,02 – 1,10). Als nicht signifikante Tendenzen könnten sich die Chancen auf ein schlechtes Outcome „heute“ durch das Vorliegen einer Volumenzunahme des Hämatoms pro Milliliter mit einer OR von 1,03 (p = 0,07; 95%KI = 1,0 – 1,06) und das Vorliegen einer IVB mit einer OR von 2,73 (p = 0,078; 95%KI 0,89 – 8,37) erhöhen.

Prädiktoren für ein gutes Outcome (mRS-heute 0–2)

Signifikante Prädiktoren, die die Chancen auf ein gutes Outcome „heute“ erhöhen, ließen sich mit unserem Modell nicht finden. Ein signifikanter Prädiktor gegen ein gutes Outcome „heute“ ist ebenfalls nur steigendes Alter. Für das Vorliegen einer IVB und ein größeres Volumen des Hämatoms zeigen sich ebenfalls nur Tendenzen ohne Signifikanz.

Pro Zunahme um ein Jahr vermindert steigendes Alter die Chance auf ein gutes Outcome „heute“ mit einer OR von 0,95 (p = 0,004; 95%KI = 0,91 – 0,98). Als nicht signifikante Tendenzen könnten sich die Chancen auf ein gutes funktionelles Outcome „heute“ durch das Vorliegen einer Volumenzunahme des Hämatoms pro Milliliter mit einer OR von 0,97 (p = 0,070; 95%KI = 0,94 – 1,00) und das Vorliegen einer IVB mit einer OR von 0,37 (p = 0,078; 95%KI 0,12 – 1,12) vermindern.

3.3.5 Veränderung auf der Modified Rankin Scale

Mit den erhobenen Werten mRS-6M und mRS-heute wurden Vergleiche vorgenommen, um Aussagen über mögliche Veränderungen über die mediane Beobachtungsdauer von ca. 3,3 Jahren treffen zu können. Hierbei fällt zuerst auf, dass bei einer Mehrheit der Patienten (53%) der Wert auf der mRS über die Zeit unverändert bleibt, wobei dies mit ca. 64% mehr Frauen betraf als Männern mit nur ca. 45%.

Zu einer Verschlechterung auf der mRS kommt es bei den wenigsten Patienten (17%), allerdings fällt der Anteil der Männer (23%), die sich verschlechterten mehr als doppelt so groß aus als der Anteil der Frauen (10%), bei denen es zu einer Verschlechterung kam. Das durchschnittliche Ausmaß einer Verschlechterung lag bei 1,19 (± 0,5) Punkte auf der mRS.

Zu einer Verbesserung auf der mRS kommt es bei ca. 30% der Patienten. Der Anteil der Männer, bei denen es zu einer Verbesserung kam, liegt bei 31%, der Anteil der Frauen bei 27%. Das durchschnittliche Ausmaß einer Verbesserung lag bei den betreffenden Patienten bei -1,36 (± 0,7) Punkten auf der mRS.

Im folgenden Diagramm ist die Verteilung der relativen Häufigkeiten bei der Veränderung auf der mRS zu sehen. Hierbei fällt auf, dass Veränderungen in beide Richtungen selten mehr als einen Punkt betragen.

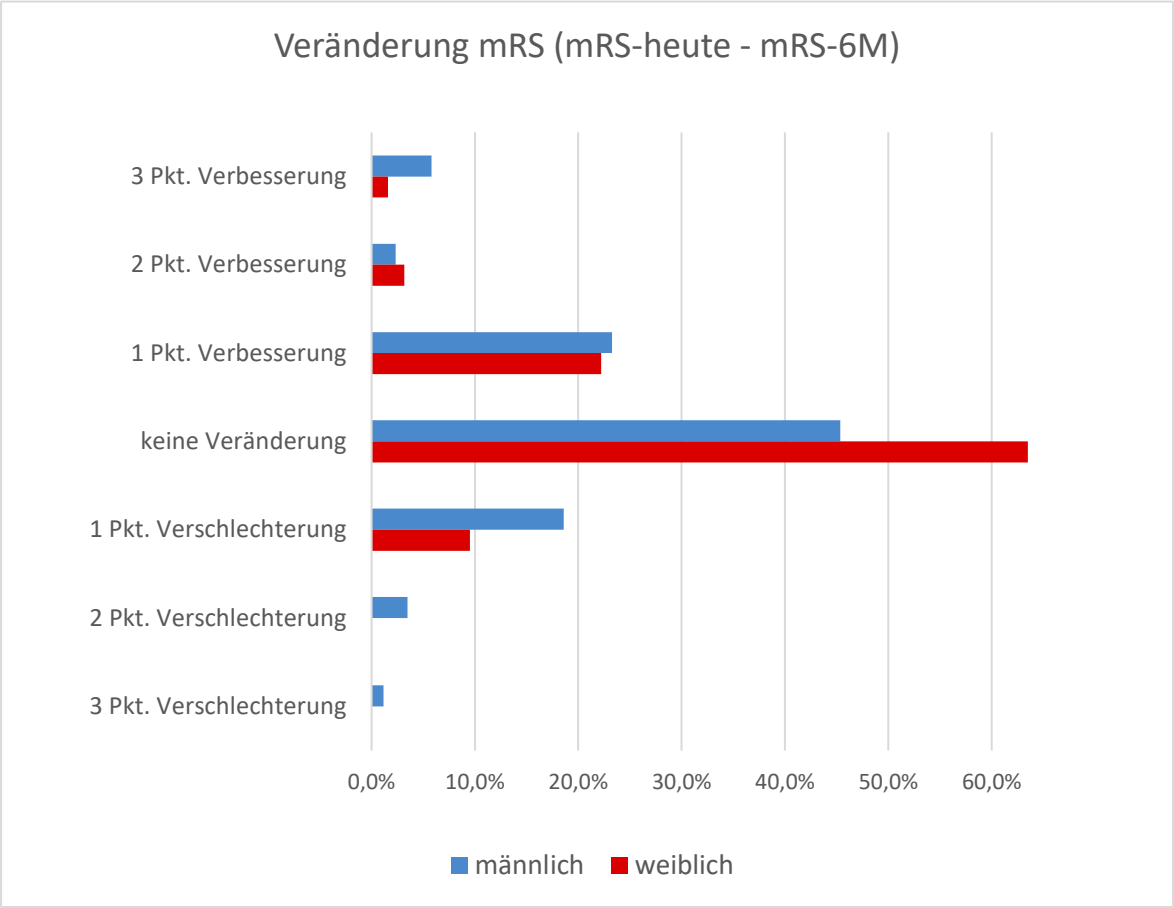


Abbildung 12: Veränderung mRS (mRS-Heute - mRS-6M) nach Geschlecht

Multivariate Regressionsanalyse Chance auf Verbesserung auf der mRS

Prädiktoren, die die Chance auf eine Verbesserung auf der mRS erhöhen, ließen sich mit unserem Modell nicht finden. Als signifikante Prädiktoren, die die Chancen für eine Verbesserung auf der mRS verringern, zeigen sich in unserem Modell steigendes Alter mit einer OR von 0,93 (p = 0,000; 95%KI 0,90 – 0,97). Als weiterer tendenzieller Prädiktor gegen eine Verbesserung auf der mRS kann das Volumen der ICB (p = 0,089; OR = 0,98 pro Änderung um 1 ml; 95%KI 0,95 – 1,00) in Frage kommen.

Multivariate Regressionsanalyse zur Chance auf Verschlechterung auf der mRS

Als signifikanter Prädiktor, der die Chancen für eine Verschlechterung auf der mRS erhöht, zeig sich in unserem Modell steigendes Alter mit einer OR von 1,05 (p = 0,048; 95%KI 1,00 – 1,10)

Als signifikanter Prädiktor, der die Chancen für eine Verschlechterung auf der mRS erniedrigt, zeigte sich in unserem Modell das weibliche Geschlecht mit einer OR von 0,02 (p = 0,013; 95%KI 0,06 – 0,71).

3.3.6 Lebensqualität zum Erhebungszeitpunkt

Mit dem EQ-5D-5L – Fragebogen wurden die Patienten auf dem Postweg gebeten, Auskunft über Ihre aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität zu geben. Als Voraussetzung hierfür war nötig, dass die Patienten in der Lage waren die vorgegebenen Fragen und Antworten selbst zu verstehen und hierdurch selbst die zutreffende Antwort aus den vorgegebenen auszuwählen und ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala einzuschätzen. Insgesamt erhielten wir den EQ-5D-5L Fragebogen von 101 der noch lebenden 149 Patienten bearbeitet zurück. Bei den übrigen 48 Patienten war eine kompetente Bearbeitung des Fragebogens nicht möglich.

Teil 1: Ergebnisse des deskriptiven Teils

Der Fragebogen bietet zu jeder abgefragten Dimension jeweils fünf aufsteigend graduierte Aussagen, aus denen die Patienten jeweils eine auswählen sollen, um das Level der aktuellen Schwierigkeiten in der jeweiligen Dimension zu beschreiben. Diese lauten:

Level	Beschreibung
1	Keine Schwierigkeiten
2	Leichte Schwierigkeiten
3	mäßige Schwierigkeiten
4	große Schwierigkeiten
5	extreme Schwierigkeiten / nicht fähig

Tabelle 11: Schwierigkeitslevel zu Angaben im EQ-5D-5L

Die folgende Grafik veranschaulicht im Vergleich der Geschlechter den Mittelwert des ausgewählten Schwierigkeitslevels. Hierbei zeigt sich, dass das Antwortverhalten zwischen den Geschlechtern keine größeren Unterschiede aufweist. Eine vergleichende Testung mittels des Chi-Quadrat Tests zu den beobachteten und den zu erwartenden Werten in der Verteilung zwischen Männern und Frauen ergab ebenfalls für keine der Dimensionen einen signifikanten Unterschied.

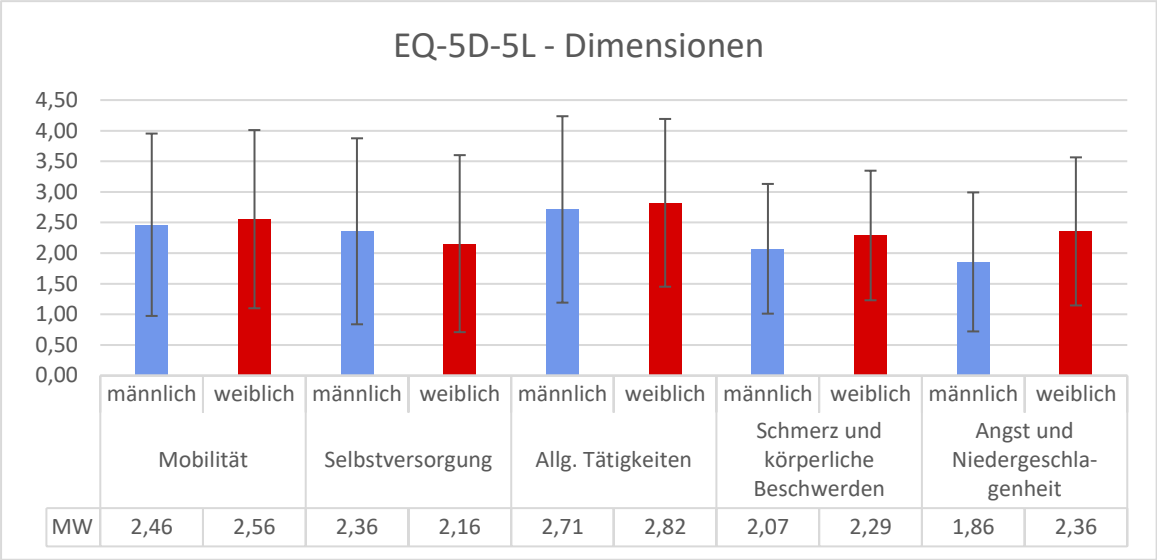


Abbildung 13: Verteilung und Mittelwerte zu Angaben im EQ-5D-5L nach Geschlechtern

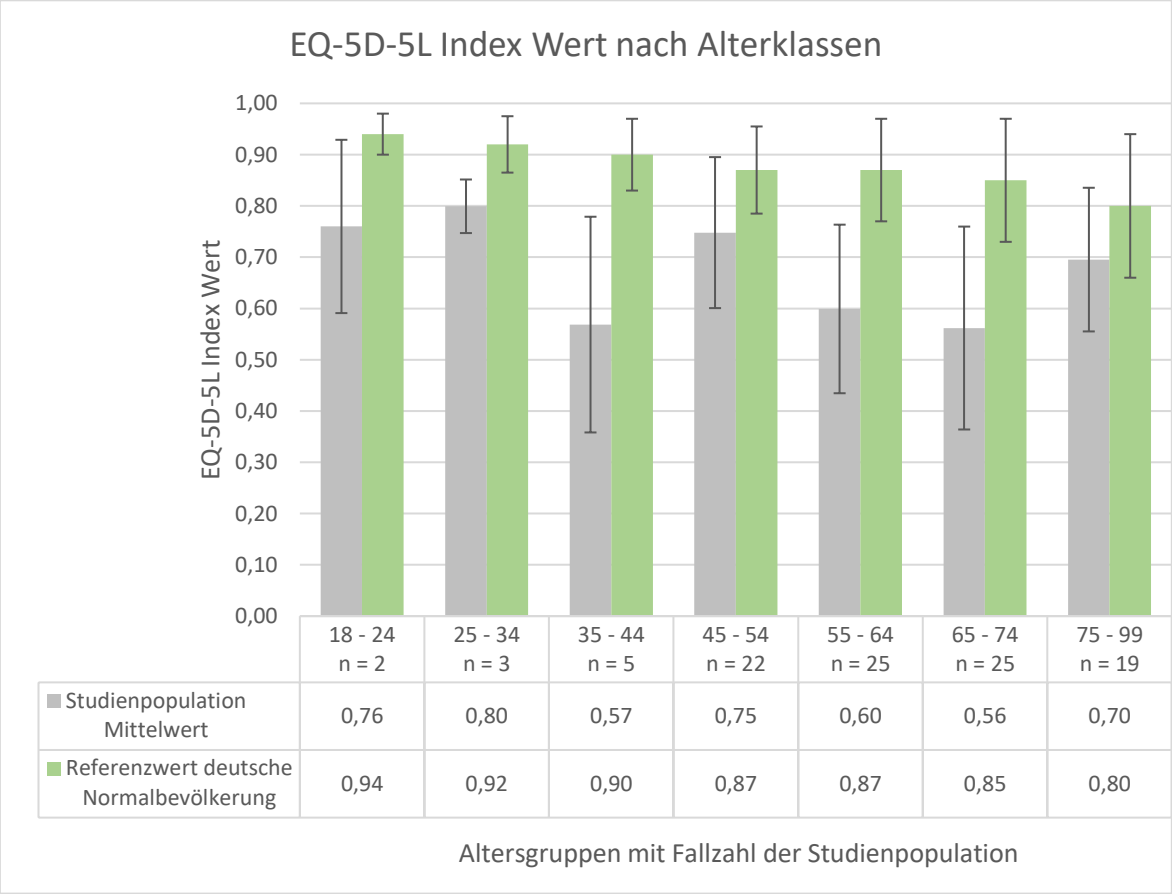
Gemäß den Vorgaben der EuroQol erfolgte die weitere Auswertung getrennt nach einer Aufteilung in Lebensjahrzehnte. Zur besseren Übersicht bei der Darstellung der jeweiligen Graduierungslevels wurden die gegebenen Antworten in drei farblich kodierte Kategorien zusammengefasst.

In den Darstellungen fällt auf, dass große bis extreme Schwierigkeiten lediglich in der Dimension „Angst und Niedergeschlagenheit“ bei allen Altersgruppen auftreten, bei allen anderen Dimensionen tritt dieses Ausmaß von Schwierigkeiten in der höchsten und in der niedrigsten Altersgruppe nicht auf. Weiterhin fällt auf, dass mindestens ein Drittel der Patienten in den Dimensionen „Mobilität“ und „Selbstversorgung“ keine Schwierigkeiten angeben, wobei der Anteil in den Altersklassen von 20-29 Jahren und von 80-89 Jahren noch höher liegt.

Abbildung 14: Farblich codierte Angaben zu den 5 Dimensionen des EQ-5D-5L nach Lebensjahrzehnten samt Legende der Farbcodierung

EQ-5D-5L – Index Wert

Mit dem EQ-5D-5L Index Wert werden die deskriptiven Angaben des Fragebogens mit Hilfe einer Formel in einem numerischen Wert zusammengefasst. Ein Index Wert von 1 besagt, dass im Fragebogen zu jeder der fünf Dimensionen jeweils die Antwort „Keine Schwierigkeiten“ angegeben wurden. Ein Wert von 0 besagt, dass zu jeder Dimension „Extreme Schwierigkeiten“ angegeben wurden. Der Index Wert kann dann mit einem landesspezifischen Datensatz von Referenzwerten der Normalbevölkerung[66] verglichen werden. Hierbei zeigt sich, dass der größte Unterschied zur Normalbevölkerung in der Altersklassen 35 – 44 Jahre besteht, wobei hier eine geringe Fallzahl vorlag. In der Altersklasse 75 – 99 Jahre ist der Unterschied am geringsten.



	18 - 24 n = 2	25 - 34 n = 3	35 - 44 n = 5	45 - 54 n = 22	55 - 64 n = 25	65 - 74 n = 25	75 - 99 n = 19
Studienpopulation Mittelwert	0,76	0,80	0,57	0,75	0,60	0,56	0,70
Referenzwert deutsche Normalbevölkerung	0,94	0,92	0,90	0,87	0,87	0,85	0,80

Abbildung 15: Mittelwerte des EQ-5D-5L–Index Wertes nach Altersgruppen mit Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung

Teil 2: Ergebnisse EQ-5 VAS

Mit der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L werden die Patienten aufgefordert ihre heutige Gesundheit auf einer Skala von 0 – 100 einzuschätzen, wobei die Zahl 100 dem besten Gesundheitszustand und die Zahl 0 den schlechtesten Gesundheitszustand entsprechen soll, den sich die Patienten vorstellen können. Beim Vergleich mit Referenzwerten der Euro-QoL für die deutsche Normalbevölkerung zeigt sich, dass sich die Angaben unserer Probanden vor allem im jüngeren Lebensalter stark unterscheiden und sich mit steigendem Alter den Referenzwerten annähern. Überwiegend liegen sie jedoch erwartungsgemäß unter denen der Normalbevölkerung. Im Vergleich der Geschlechter fällt auf, dass die Mittelwerte der Frauen unserer Kohorte eine größere Varianz haben und größere Unterschiede zu den Referenzwerten aufweisen. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet bei den Frauen die Altersgruppe von über 80-jährigen, die Ihren Gesundheitszustand sogar besser bewertete als die Normalbevölkerung. Die Mittelwerte der Männer zeigen insgesamt eine geringere Varianz, wobei der größte Unterschied zu den Referenzwerten in der jüngsten Altersgruppe liegt. In den darüber liegenden Altersgruppen sind die Werte gleichmäßiger verteilt und sind in der Altersgruppe der über 80-jährigen vergleichbar mit denen der Normalbevölkerung.

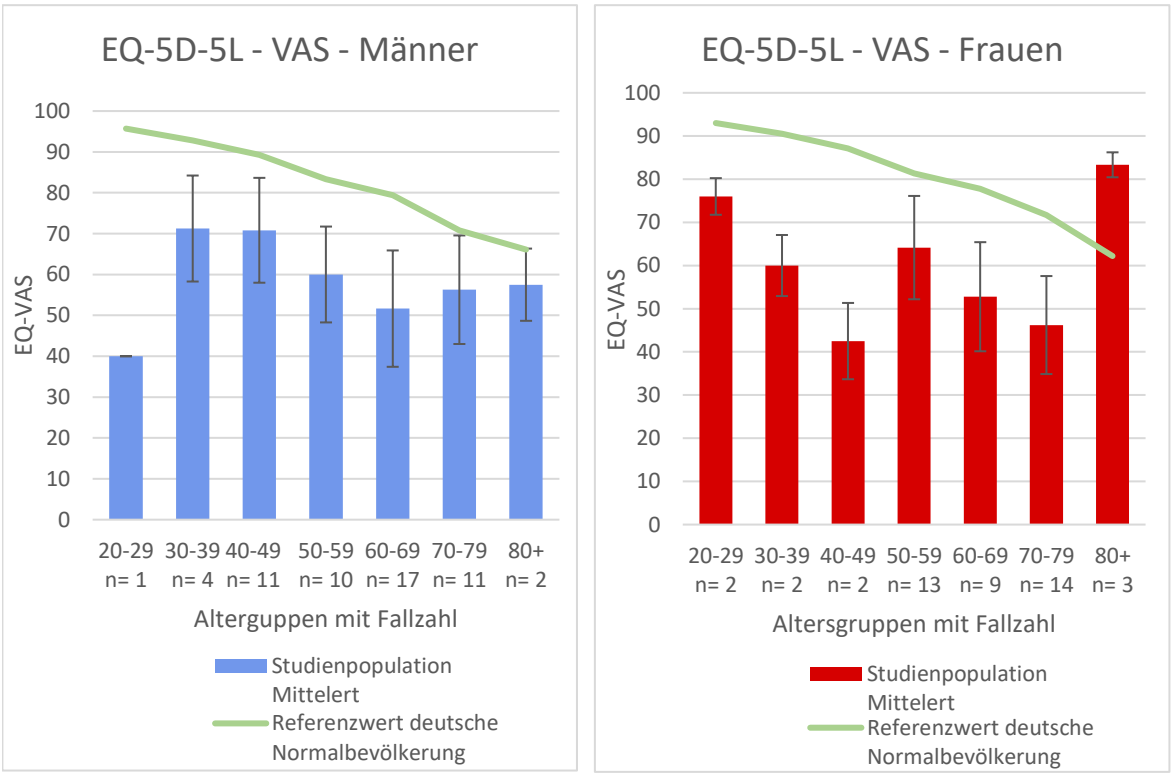


Abbildung 16: Angaben EQ-5D-5L-VAS nach Lebensjahrzehnten samt Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung für Männer und Frauen

Spearman Korrelation zu den Dimensionen des EQ-5D-5L

Mittels einer zweiseitigen Spearman Rangkoeffizienten-Korrelation wurde untersucht, ob es gerichtete Zusammenhänge zwischen den gemessenen Werten auf der mRS und den einzelnen Dimensionen des EQ-5D-5L gibt. Die Grenzwerte zur Interpretation von Spearman Korrelationskoeffizienten ρ (rho) werden in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Legt man die von Mukaka et al. für medizinische Forschung vorgeschlagenen Grenzwerte zur Interpretation von ρ (rho) zu Grunde[65] lassen sich folgende Aussagen, analog zu den in der folgenden Tabelle dargestellten Koeffizienten machen, die als zweiseitig anzusehen sind. Entsprechend gilt, dass sowohl die errechneten Assoziationen aus der Perspektive der Werte auf der mRS als auch aus der Perspektive der Schwierigkeitsgrade zu den einzelnen Dimensionen des EQ-5D-5L und der zugehörigen VAS gültig sind.

Dimensionen EQ-5D-5L	mRS-6M		mRS-Heute	
	ρ (rho)	*p*	*ρ (rho)*	*p*
Mobilität	0,72	0,000	0,77	0,000
Selbstversorgung	0,70	0,000	0,80	0,000
Allgemeine Tätigkeiten	0,66	0,000	0,82	0,000
Schmerzen und körperliche Beschwerden	0,37	0,000	0,45	0,000
Angst und Niedergeschlagenheit	0,31	0,002	0,40	0,000
Subjektiver Gesundheitszustand VAS	-0,55	0,000	-0,71	0,000

Tabelle 12: Spearman Rangkoeffizienten zu EQ-5D-5L für mRS-6M und mRS-Heute

Zwischen mRS-heute und den Angaben im EQ-5D-5L bestehen die deutlichsten Assoziationen. Hierbei zeigten sich hohe positive Assoziationen zwischen den ersten drei Dimensionen des EQ-5D-5L und hohe eine negative Assoziation zur EQ-5D-5L-VAS. Dies bedeutet, dass ein hoher Wert auf der mRS (höhergradige Behinderung) in hohem Maß mit der Angabe von größeren Schwierigkeiten in puncto Mobilität, Selbstversorgung und Allgemeine Tätigkeiten assoziiert ist, sowie umgekehrt. Die hohe negative Assoziation zwischen dem Abschneiden auf der mRS und der Angabe auf der visuellen Analogskala sagt aus, dass eine hohe Assoziation zwischen einem hohen Wert auf der mRS und einem geringen Wert in der Angabe auf der EQ-5D-5L-VAS besteht, sowie umgekehrt. Die entsprechenden Korrelationen zwischen den Dimensionen vier und fünf und den Werten auf der mRS sind als gering zu bewerten.

Zwischen mRS-6m und den Angaben im EQ-5D-5L bestehen ebenfalls Assoziationen. Hohe Assoziationen bestehen jedoch nur noch zwischen mRS-6m und den ersten beiden Dimensionen des EQ-5D-5L. Entsprechend kann ausgesagt werden, dass hohe Werte auf der mRS (höhergradige Behinderung) mit der Angabe von höheren Schwierigkeiten in den Dimensionen Mobilität und Selbstversorgung assoziiert waren und umgekehrt. Nur noch mäßig hohe Assoziationen existieren zwischen mRS-6m und der dritten Dimension (Allgemeine Tätigkeiten) sowie der EQ-5D-5L -VAS. Die Assoziationen zwischen mRS-6m und den Dimensionen 4 und 5 des EQ-5D-5L waren ebenso wie zur mRS-heute nur gering ausgeprägt.

4 Diskussion

4.1 Diskussion Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie konnten die Daten von 429 Patienten ausgewertet werden, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.08.2018 in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf mit einer spontanen intrazerebralen Blutung behandelt wurden. Die Nachverfolgung der weiteren Krankengeschichte gelang bei 80% der Patienten, sodass 343 Patienten in die Analyse eingingen. Die übrigen 20% wurden als *Lost-to-follow-up* gewertet und nicht mit in die Analyse einbezogen. Verglichen mit einer Studie zum funktionellen Langzeit-Outcome bei Patienten nach einem Schlaganfall, die im Jahr 2019 von Sennfält et al.[67] aus Schweden veröffentlicht wurde und nach drei Jahren eine *Lost-to-follow-up* Quote von 20,3% auswies, erscheint unsere Quote zunächst vergleichbar. Unter dem Gesichtspunkt, dass in der Studienpopulation von Sennfält et al. 87% (n=8968) der Patienten einem ischämischen Schlaganfall und nur 13% (n= 1330) Patienten einen hämorrhagischen Schlaganfall hatten, kann die von uns erreichte F*ollow-up* Quote als vergleichsweise hoch interpretiert werden, da Patienten nach einem hämorrhagischen Schlaganfall allgemein eine höhere Mortalität und ein schlechteres funktionelles Outcome haben, als Patienten nach ischämischen Schlaganfällen und die Erfolgsaussichten bei Nachverfolgung von Patienten nach einem hämorrhagischen Schlaganfall entsprechend geringer sein dürften.

4.2 Einflussfaktoren

Spontane intrazerebrale Blutungen treten weltweit mit einer Inzidenz von durchschnittlich 24,6 / 100.000 gleich häufig bei Frauen und Männern auf[6]. Das Risiko eine intrazerebrale Blutung zu erleiden, erhöht sich deutlich mit steigendem Lebensalter. Liegt die Inzidenz in der Altersgruppe von 45 – 54 Lebensjahren noch bei ca. 19,1 / 100.000 Patientenjahren, ist sie in der Altersklasse von über 85 Lebensjahren mit einer Inzidenz von 196 / 100.000 Personenjahren ca. 9,6-fach erhöht[6]. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche therapeutische Ansätze überprüft, ohne dass sich vergleichbare Fortschritte wie bei der Behandlung von ischämischen Schlaganfällen ergeben haben[31].

4.2.1 Alter und Geschlecht

Von 429 Patienten in unserer Studie waren 169 (39,4%) Frauen und 260 (60,6%) Männer, was einem Verhältnis von 1:1,5 entspricht. Zum Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz von sICB existieren unterschiedliche Erkenntnisse[68]. Einige Autoren beschreiben, dass es keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung gibt[6, 69], andere Autoren berichten, dass sICB häufiger bei Männern als bei Frauen auftreten[70, 71]. Das systematische Review von Apperlos et al. zu Geschlechtsunterschieden bei der weltweiten Inzidenz von Schlaganfällen zeigte bei der Inzidenz von ICB ein Geschlechterverhältnis, welches mit dem von uns beobachteten vergleichbar ist[72].

Weibliches Geschlecht zeigte sich in unserer Studie als positiver Prädiktor für das Überleben der ersten sechs Monate nach sICB, hatte jedoch keinen Vorhersagewert für das Überleben bis zur Datenerhebung oder für das funktionelle Outcome. Zum Einfluss des Geschlechts auf Mortalität existieren in der Literatur ebenfalls unterschiedliche Beobachtungen. Einige Autoren berichten von einer geringeren Mortalität bei Männern[73], andere fanden eine höhere Überlebensrate bei Frauen[74, 75]. Zudem existieren Berichte, die keine Abhängigkeiten zwischen dem Geschlecht und dem Überleben fanden[76, 77].

Zum Zusammenhang zwischen Geschlecht und funktionellem Outcome existieren weniger Daten, wobei sich im Vergleich der Studien zeigt, dass meist eine modifizierte Einteilung auf der mRS mit unterschiedlichen Grenzwerten (≤2 oder ≤3) für ein gutes oder schlechtes Outcome verwendet wird und eine große Heterogenität in Bezug auf die Zeitpunkte der Erhebung des Outcomes besteht[52]. Eine Arbeit aus China berichtet, dass ein schlechtes Outcome (mRS 3-6) nach drei und nach zwölf Monaten häufiger bei Frauen auftrat[78]. Eine Arbeit aus Deutschland konnte keine geschlechterspezifischen

Unterschiede für das funktionelle Outcome nach 3 und nach 12 Monaten finden[79]. Diese Aussage kann im Einklang mit unseren Rückschlüssen auf das funktionelle Outcome nach sechs Monaten gesehen werden.

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung in unserem Kollektiv lag bei 65,9 ± 13,5 Jahren, wobei das Alter von Frauen mit 67,84 (± 13,62) Jahren im Durchschnitt ca. 3 Jahre über dem von Männern mit 64,7 (± 13,3) Jahren lag. Die Inzidenz nahm mit steigendem Alter stetig zu und zeigte bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70- bis 80-Jährigen mit 30,9% bei Männern und 37,9% bei Frauen die höchste Inzidenz. In der Altersgruppe über 80 Jahren fanden sich wiederum nur noch 10,9% unserer Patienten. Im Vergleich hierzu fand eine andere Studie an einer deutschen Population im Zeitraum von 2007 - 2009 ein höheres medianes Alter bei Diagnosestellung von 72 (±13) Jahren, wobei der Anteil, der über 80-jährigen bei 34% lag[80]. Der Anstieg der Inzidenz mit steigendem Alter ist bekannt[81]. Zudem fand eine 2022 erschienene Metaanalyse, dass die Inzidenz ab einem Alter von >85 Jahren abnimmt und sich insgesamt ein zunehmender Trend für ein Auftreten von sICB bei jüngeren Patienten zeigt[82].

Steigendes Alter zeigte sich in unserer Population als signifikanter positiver Prädiktor für das Versterben binnen sechs Monaten, für ein schlechtes funktionelles Outcome nach sechs Monaten und für ein späteres schlechtes funktionelles Outcome, welches im Durchschnitt 4 (±1,6) Jahre nach dem Blutungsereignis gemessen wurde.

Diese Ergebnisse entsprechen den Feststellungen der Metaanalysen von Van Asch et al. und Poon et al., in denen steigendes Alter neben anderen Prädiktoren als signifikanter Prädiktor für das Versterben und ein schlechtes funktionelles Outcome ermittelt werden konnten[6, 7].

4.2.2 Klinische Präsentation

Glasgow Coma Scale bei Aufnahme

Der neurologische Zustand bei Aufnahme wurde auf der Glasgow Coma Scale gemessen und lag in unserem Kollektiv im Median bei 11 Punkten mit einem Interquartilsbereich von 4,5 bis 14 Punkten. Bei Frauen lag der Median bei 10 Punkten (IQR 3,5 – 14). Bei Männern lag der Median bei 11 Punkten (IQR 4,5 – 14). Im Vergleich hierzu berichten die populationsbasierten Studien Palm et al. mit einen medianen GCS-Wert 14 (IQR 11 – 15) bei allen Patienten und Samarasekera et al. mit einen medianen GCS-Wert 13 (IQR 9 – 14) bei Patienten mit lobär gelegenen Blutungen und einen medianen Wert von 14 (IQR 10 –

15) bei Patienten mit nicht-lobär gelegenen Blutungen von besseren neurologischen Zuständen bei Aufnahme[83, 84] .

Ein höherer Wert auf der GCS zeigte sich in unserer Analyse als signifikanter positiver Prädiktor für das Überleben von sechs Monaten und für das Überleben bis zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung. Für das funktionelle Outcome nach sechs Monaten und zum Zeitpunkt der Datenerhebung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Der neurologische Zustand von Patienten mit ICB bei Aufnahme ist ein etablierter prognostischer Faktor. Gemessen auf der Glasgow Coma Scale ist er Bestandteil von drei der vier am häufigsten verwendeten validierten Prognose-Scores nach ICB, die in einer von Gregório et al. im Jahr 2019 Metaanalyse verglichen wurden[85]. Der vierte der verglichenen Prognose-Scores ist der „mICH-Score“[86]. Er ist eine Modifikation des von der Metaanalyse als bevorzugt zu verwendendem „ICH-Score“[87] und verwendet anstelle der GCS die NIHSS Skala.

Fehlregulation des Blutdrucks bei Aufnahme

Zum Aufnahmezeitpunkt zeigten 381 (88,8%) der Patienten einen Blutdruck > 140/90 mmHg, oder wurden vom Rettungsdienst mit einer antihypertensiven Akutmedikation behandelt. In den multivariaten Regressionsanalysen zeigte sich hinsichtlich der verschiedenen Outcomes kein signifikanter Vorhersagewert.

Es wurden bereits zahlreiche Studien zum Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck bei Aufnahme mit verschiedenen Ansätzen der antihypertensiven Therapie und deren Auswirkungen auf verschiedene Endpunkte zu Überleben und funktionellem Outcome durchgeführt[35, 88]. Letztlich zeigten zwei Metaanalysen aus 2022, dass erhöhter Blutdruck und verschiedene Regime der akuten antihypertensiven Therapie keine Auswirkungen auf das Überleben oder das funktionelle Outcome haben, auch wenn gezeigt werden konnte, dass eine antihypertensive Therapie das Risiko für ein Wachstum des Hämatoms verringern kann, das als bekannter Risikofaktor für ein schlechtes Outcome gilt[89-92].

4.2.3 Veränderte Blutgerinnung zum Ereigniszeitpunkt

Bei 53,8% des Kollektivs fanden sich in den Falldokumentationen keine Hinweise auf eine bestehende Dauermedikation mit blutgerinnungshemmenden Medikamenten oder eine andere Störung der Blutgerinnung. Der Anteil der Frauen, die keine

Gerinnungshemmer einnahmen, lag mit 59,2% deutlich über dem Anteil der Männer mit 50,4%.

Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern lag bei 20,7% der Frauen und 18,8% der Männer vor, plasmatische Gerinnungshemmer wurden von 13,6% der Frauen und 20,4% der Männer eingenommen. Eine kombinierte Gerinnungshemmung aus Thrombozytenaggregationshemmern und Hemmern der plasmatischen Gerinnung erfolgte bei 6,5% der Frauen und 10,4% der Männer.

In unserer Analyse zeigte sich die gleichzeitige Einnahme von gerinnungshemmender Medikation gegen die thrombozytäre und plasmatische Gerinnung als signifikanter Prädiktor, der die Chance auf ein Überleben bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung verringert. Zudem verringerte die Einnahme von Gerinnungshemmern der plasmatischen Gerinnung die Chance auf eine Verbesserung auf der mRS zwischen dem Zeitpunkt der sICB und dem Zeitpunkt der Datenerhebung.

Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern liegt nach Schätzung eines systematischen Reviews bei ca. einem Viertel der Patienten mit sICB vor und ist ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität – eine signifikante Beziehung für ein schlechtes funktionelles Outcome konnte bisher nicht gezeigt werden[93].

Plasmatische Gerinnungshemmer werden laut einer populationsbasierten Studie aus Frankreich von ca. 15% der Patienten mit einer sICB eingenommen[94]. Eine 2019 erschienene Metaanalyse zeigte, dass die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten mit größeren Hämatomvolumina, einem höheren Risiko für die sekundäre Hämatomexpansion und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist[21]. Der Einfluss von DOACs auf die vorgenannten Größen wird als ähnlich beschrieben[95]. Eine andere Metaanalyse aus 2018 konnte zeigen, dass sowohl die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern als auch plasmatischen Gerinnungshemmern signifikante Prädiktoren für eine Hämatomexpansion sind[96]. Die Hämatomexpansion selbst wiederum gilt bereits lange als unabhängiger Risikofaktor für jein schlechtes Outcome[97].

Zur von uns vorgefundenen Assoziation zwischen der Einnahme von Gerinnungshemmern der plasmatischen Gerinnung, die die Chance auf eine längerfristige Verbesserung auf der mRS verringerte, ließen sich keine vergleichbaren Daten finden. Sie könnte beispielsweise als Surrogat-Parameter für eine höhere Last an Vorerkrankungen gewertet werden, welche eine überdurchschnittliche Rehabilitation erschwert.

4.2.4 Blutungscharakteristika

Lage des Hämatoms

In unserem Kollektiv war die Mehrheit der sICB tief/nicht-lobär (61,3%) gelegen, wobei sie am häufigsten im Bereich der Stammganglien (42,2%) und zerebellär (12,8%) lagen. Die zweite große Gruppe waren die lobär gelegenen Blutungen (37,3%). Alle anderen Lokalisationen traten bei weniger als 5% des Patientenkollektivs auf.

In der Gruppe der tiefen/nicht lobären ICB waren nach 6 Monaten 41,3% verstorben, 10,4% hatten ein gutes Outcome. Zum Zeitpunkt „heute“ waren 57,7% verstorben und 10,9% hatten ein gutes Outcome.

In der Gruppe der lobären ICB waren nach 6 Monaten 34,3% verstorben, 11,7% hatten ein gutes Outcome. Zum Zeitpunkt „heute“ waren 54,0% verstorben und 10,2% hatten ein gutes Outcome.

Signifikante prädiktive Faktoren ließen sich in unserer Analyse zum Überleben von sechs Monaten und zum Überleben „heute“ finden. Im Vergleich zu Stammganglienblutungen verringerten Hirnstamm-ICB deutlich die Wahrscheinlichkeit auf ein Überleben zu beiden Zeitpunkten. Lobäre Blutungen wiederum erhöhten im Vergleich zu Stammganglien-ICB die Chance auf ein Überleben für beide Zeitpunkte. Zum funktionellen Outcome auf der mRS ließen sich in Bezug auf die Lokalisation keine signifikanten Prädiktoren erheben.

Die Stratifizierung von ICB-Lokalisationen variiert in der verfügbaren Literatur. Die meisten Studien unterscheiden lobäre von nicht-lobären/tiefen ICB. Andere wiederum unterscheiden infratentorielle von supratentoriellen ICB oder verwenden noch andere Strata. [98]

Zum lokalisationsbezogenen Überleben beschrieb eine Metaanalyse aus 2014 Daten von zwei Arbeiten zum einjährigen Überleben, in denen sich keine Unterschiede zwischen lobären und nicht-lobären Blutungen zeigten. Für das langfristige Überleben zeigte sich eine negative Assoziation zu tiefen/nicht-lobären ICB[7]. Infratentorielle ICB zeigten eine vierfach erhöhte frühe Mortalität gegenüber supratentoriellen ICB.

Zum lokalisationsbezogenen funktionellem Outcome beschrieb eine Metaanalyse aus 2016, dass 20 von 21 einbezogenen Studien ein besseres funktionelles Outcome bei lobär gelegenen ICB zeigen als nicht-lobären ICB[98].

Volumen

Der Mittelwert der Hämatomvolumina lag in unserem Kollektiv bei 47,3 ml (± 44,4 ml), Median 36,9ml (IQR 13-70ml). Die Frauen hatten mit einem Mittelwert von 42,7 ml (± 39,3 ml) kleinere Hämatome als Männer mit 50,3 ml (± 47,3 ml). Tiefe/nicht lobäre ICB hatten ein mittleres Volumen von 34,7 (± 39,8 ml), bei Patienten mit lobärer ICB lag das Volumen im Mittel bei 64,4ml (± 40,1 ml).

Ein größeres Hämatomvolumen zeigte sich in unserer Analyse als signifikanter Prädiktor gegen das Überleben von 6 Monaten und das Überleben bis „heute“. Bezüglich des funktionellen Outcomes zeigten sich zu beiden Zeitpunkten lediglich nicht signifikante tendenzielle Assoziationen (p= 0,077), die jeweils die Chance auf ein schlechtes funktionelles Outcome erhöhen könnten.

Steigendes Volumen ist der robusteste und bereits seit langem bekannte radiologische Prädiktor für das Outcome nach sICB[52]. Es gilt als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage Mortalität[63]. In Bezug auf das Versterben binnen 3 Monaten nach ICB konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko pro Milliliter Größenzunahme um 1% erhöht[89].

Verglichen mit den berichteten Hämatomvolumina der großen Interventionsstudien zeigt sich, dass die von uns gemessenen Volumina im Bereich der Kohorten der STICH und STICH-II Studie, sowie etwas unter denen der MISTIE III Studie lagen. Die Volumina der INTERACT2 und der TICH-Studie waren verglichen mit denen unserer Kohorte weniger als halb so groß[42, 44, 45, 47, 88].

Intraventrikuläre Einblutungen

In unserer Studie lag bei einer Anzahl von 276 Fällen (64,3%) eine Einblutung in die Liquorräume vor. In unserer Regressionsanalyse zeigte sich das Vorliegen einer IVB als signifikanter prognostisch negativer Einflussfaktor, der die Chance auf ein schlechtes funktionelles Outcome nach sechs Monaten erhöhte. Zudem zeigte sich das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung auch als ein nicht signifikanter tendenzieller Prädiktor (p= 0,062), der die die Chance auf ein schlechtes funktionelles Outcome zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhöhen könnte.

Nach Angaben in der Literatur wird die Häufigkeit einer IVB unter Patienten mit einer spontanen ICB mit einem Anteil von 40-45% angegeben[48, 49, 99]. Zudem ist die IVB als eigenständiger negativer Prognosefaktor anerkannt und entsprechend Bestandteil der validierten prognostischen Scores für das Überleben nach ICB[87, 100]. Zudem berichteten

das systematische Review von Pinho et al., und die Metaanalyse von Hammerbeck et al., dass das Vorliegen einer IVB ein negativer prognostischer Faktor ist, der die Chance auf ein schlechtes funktionelles Outcome erhöht[52, 92].

Im Vergleich mit den vorgenannten Berichten kamen intraventrikulären Blutung in unserer Studienpopulation deutlich häufiger vor und könnten sich entsprechend auf die verschiedenen Outcomes ausgewirkt haben.

Mittellinienverlagerung

Die Mittellinienverlagerung wurde als stetige Variable in Millimetern erfasst und lag bei 321 Patienten unserer Studienpopulation vor. Der Mittelwert der vorgefundenen Mittellinienverlagerungen lag bei 6 mm (± 5 mm) und unterschied sich nur marginal für Männer und Frauen. Die Spannweite reicht von 0 bis 25 mm. Im Rahmen unserer Regressionsanalyse fand sich weder in Bezug auf das Outcome zum Überleben, noch auf das funktionelle Outcome ein signifikanter Einfluss.

In der Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Hammerbeck et al. zur hyperakuten Vorhersage des funktionellen Outcomes nach ICB wurde die Mittellinienverlagerung als Einflussfaktor aus Ermangelung adäquater Daten nicht mit in die Metaanalyse einbezogen. Dennoch zitiert der narrative Teil der Arbeit zwei Studien, die den Einflussfaktor der Mittellinienverlagerung mit berücksichtigt haben[92]: Asadollahi et al. berichteten in ihrer Arbeit zur Vorhersage von funktionellem Langzeit-Outcome durch CT-grafische Befunde, dass Mittellinienverlagerungen signifikante Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Outcome nach drei Jahren sind. Hierbei wurde im Gegensatz zu unserer Arbeit ein schlechtes funktionelles Outcome als Wert von 4 oder 5 auf der mRS definiert[101]. Zudem berichteten Palm et al. in ihrer Arbeit zu funktionellem Outcome und Mortalität nach einer ICB von einer Kohorte aus Ludwigshafen über eine Mittellinienverlagerung als signifikanten Prädiktor für die Mortalität und ein schlechtes funktionelles Outcome auf der mRS nach einem Jahr[83]. Im Vergleich zu unserer Arbeit zeigte sich in den Baseline-Charakteristika, dass das mediane Volumen der ICB in der Studie etwa bei fünf Millilitern lag, sodass hier nur eine sehr eingeschränkte Vergleichbarkeit besteht.

4.2.5 Therapie

In unserer Studienpopulation wurde nach Diagnosestellung bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten (48,7%) zeitnah eine operative Hämatomausräumung vorgenommen. In unseren Regressionsanalysen zeigte sich eine operative Hämatomausräumung als positiver Prädiktor, der die Chance auf das Überleben nach sechs Monaten und zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhöht. Bezüglich des funktionellen Outcomes zeigte sich kein Einfluss.

Das systematische Review von Rennert et al. von 2019 berichtete über die Ergebnisse der verfügbaren randomisierten und kontrollierten Studien zu verschiedenen chirurgischen Therapieoptionen nach ICB[102].

Zur klassischen chirurgischen Hämatomausräumung konnten die beiden größten randomisierten Interventionsstudien (STICH aus 2005 und STICH II aus 2013) keine Überlegenheit einer routinemäßigen operativen Therapie zeigen[44, 45]. In Bezug auf die stereotaktische Hämatomevakuierung berichteten Hattori et al. 2004 über Patienten mit putaminal gelegenen ICBs, dass es in der chirurgisch behandelten Gruppe eine geringere Mortalität nach einem Jahr gab. Bezüglich des funktionellen Outcomes zeigten sich keine Unterschiede[103]. Demgegenüber berichteten Wang et al. 2009 über stereotaktische Hämatomevakuierungen bei Patienten mit Stammganglienblutungen, dass es nach drei Monaten keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität gab, jedoch der Anteil von überlebenden Patienten, die funktionell abhängig waren, in der chirurgischen Gruppe kleiner war[104]. Die 2019 veröffentlichte MISTIE III Studie berichtete zu einer Kombinationstherapie aus minimalinvasiver Hämatomaspiration und späterer katheterapplizierter lokaler Thrombolysetherapie mittels Alteplase keine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie[47].

Unabhängig von der überprüften Operationsmethode zeigt sich, dass alle vorgenannten Studien durch ihre Ein- und Ausschlusskriterien besondere Patientengruppen untersucht haben, sodass eine Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen grundlegend in Frage zu stellen ist. Die STICH-Studie untersuchte Patienten mit einer supratentoriellen ICB und einem GCS von mehr als 5 Punkten bei Aufnahme. Patienten mit zerebellären oder Hirnstamm-ICB waren ausgeschlossen[44]. Die STICH-II-Studie untersuchte ebenfalls nur Patienten mit einer supratentoriellen ICB allerdings zusätzlich nur mit GCS von mehr als 7 Punkten bei Aufnahme. Patienten mit Stammganglienblutungen, zerebellären, thalamischen oder Hirnstamm-ICB waren ausgeschlossen[45]. Hattori et al. untersuchten

lediglich Patienten, die eine ICB im Bereich des Putamen hatten und keine gerinnungshemmenden Medikamente einnahmen[103]. Wang et al. untersuchten ausschließlich Patienten mit einer Stammganglien-ICB von 25 – 40ml, die einen Wert von mehr als neun Punkten auf der GCS hatten und zwischen 40 und 75 Jahre alt waren[104]. Hanley et al. untersuchten in der MISTIE III Studie lediglich Patienten mit einer supratentoriellen ICB mit CT-grafisch kontrollierter beschränkter sekundärer Hämatomexpansion, die keine DOAKs einnahmen[47].

In den systematischen Reviews und Meta-Analysen wurden bei Poon et al. 28 und bei Pinho et al. 30 populationsbasierte Arbeiten, erfasst[7, 52]. Bei insgesamt nur einer von diesen Arbeiten war die Variable einer operativen Hämatomausräumung mit die in die multivariate Regressionsanalyse aufgenommen worden: Hierzu berichteten Lee et al. 2010 in ihrer populationsbasierten Arbeit aus Korea, dass bei 35% der Patienten mit spontaner ICB eine operative Hämatomausräumung durchgeführt worden war. In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass unter anderen Einflussfaktoren auch eine operative Hämatomausräumung die Chance auf ein Überleben nach drei Monaten verbesserte[105].

Auch wenn an dieser Stelle wegen des oben dargestellten mutmaßlichen Selektionsbias der großen Interventionsstudien weitere populationsbasierte Studien wünschenswert wären, um unsere Erkenntnisse zum Einfluss der operativen Hämatomausräumung auf die Mortalität zu vergleichen, konnten wir diese leider nicht finden.

Als alternative Erklärung für den von uns vorgefundenen vermeintlichen Zusammenhang zwischen operativer Hämatomausräumung und Überleben kann auch noch an einen Selektionsbias in unserer Arbeit gedacht werden: Wegen des retrospektiven Ansatzes unserer Studie konnten Therapielimitationen nicht systematisch erfasst und gewürdigt werden, sodass unter Umständen in einigen Fällen auf ein operatives Vorgehen verzichtet wurde, obwohl dieses möglich und indiziert gewesen wäre.

Eine präzisere Beantwortung dieser Frage erscheint aus Sicht dieser Arbeit nicht möglich, sodass weitere Forschung nötig sein wird, um die Frage nach dem Stellenwert von operativen Therapieoptionen bei ICB zu beantworten.

4.3 Mortalität

Sechs Monate nach dem Blutungsereignis waren in unserem Kollektiv 39% der Patienten verstorben. Mit unserer multivariaten Regressionsanalyse konnten wir hierzu als prognostisch negative Einflussfaktoren, die die Chance innerhalb der ersten sechs Monate zu versterben erhöhten, eine Blutungslokalisation im Hirnstamm gegenüber einer Stammganglienblutung, ein größeres Volumen des Hämatoms und steigendes Alter identifizieren. Prognostisch positive Einflussfaktoren für das Überleben der ersten sechs Monate waren eine operative Hämatomausräumung, eine lobär gelegene Blutung gegenüber einer Blutung in den Stammganglien, weibliches Geschlecht und eine bessere neurologische Ausgangssituation mit höherer Punktzahl auf der Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,9 Jahren waren in unserem Kollektiv 56% der Patienten verstorben. Als prognostisch positive Einflussfaktoren, welche die Chance auf ein Überleben bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhöhten, zeigten sich eine lobäre Lokalisation der Blutung gegenüber Stammganglienblutungen, eine vorgenommene Hämatomausräumung und ein höherer Ausgangswert auf der Glasgow Coma Scale. Als negative Einflussfaktoren, die die Chance auf ein Überleben bis zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung verringerten, zeigten sich eine Lokalisation der ICB im Hirnstamm gegenüber einer Blutungslokalisation in den Stammganglien, eine gerinnungshemmende Kombinationsmedikation gegen die Thrombozytenaggregation und die plasmatische Blutgerinnung, höheres Alter und ein größeres Blutungsvolumen.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 berichtet Poon et al. über eine Mortalität von 54% nach einem Jahr und 71,8% nach fünf Jahren. In einer weiteren Metaanalyse aus 2019 berichten Pinho et al. über eine Mortalität von 50,7% nach einem Jahr und 69,2% nach zehn Jahren[7, 52].

Eine andere Arbeit von Sennfalt et. al. aus 2019, in der anhand von Daten eines schwedischen Schlaganfallregisters Langzeitoutcomes von Patienten mit ischämischen Schlaganfällen und intrazerebralen Blutungen verglichen wurden, berichtet nach einer ICB über eine Mortalität von 35% nach drei Monaten, 42% nach zwölf Monaten, 52% nach drei Jahren und 62% nach fünf Jahren[67].

Die kurzfristige Mortalität in unserer Studie wurde nach sechs Monaten gemessen und zeigt sich im Vergleich mit den Metaanalysen von Poon et al. und Pinho et al., die die Mortalität nach einem Jahr analysierten erwartungsgemäß kleiner[7, 52]. Im Vergleich mit

der Arbeit von Sennfalt et al. zeigt sich, dass die von uns nach sechs Monaten beobachtete Mortalität ebenfalls in einem erwartbaren Bereich liegt, nämlich größer als die dort berichtete Mortalität nach drei Monaten und kleiner als die dort berichtete Mortalität nach zwölf Monaten[67].

Der Messzeitpunkt zur längerfristigen Mortalität lag in unserer Studie im Median 3,9 Jahre nach dem Blutungsereignis und weicht somit im Vergleich mit den berichteten Messzeitpunkten der beiden vorgenannten Metaanalysen ebenfalls nach unten ab. Interessant erscheint jedoch schon im Vergleich der beiden Metaanalysen, dass die von Poon et al. berichtete 5-Jahres Mortalität geringfügig größer ist, als die von Pinho et al. berichtete 10-Jahres Mortalität. Die von uns beobachtete Mortalität nach medianen 3,9 Jahren liegt hierzu erwartungsgemäß geringer.

Im Vergleich mit den Ergebnissen zur längerfristigen Mortalität von Sennfalt et al. zeigt sich, erneut, dass sich unsere Beobachtungen sowohl zeitlich als auch quantitativ in die dort berichteten Ergebnisse nach drei und nach fünf Jahren einreihen lassen.

Als Einflussfaktoren, die das Risiko zu versterben erhöhen, konnten die beide Metanalysen von Poon et al. und Pinho et al. höheres Alter, schlechtere Ausgangswerte auf der GCS, größeres Hämatomvolumen, infratentorielle Blutungslokalisation und eine intraventrikuläre Hämatomausdehnung identifizieren[7, 52]. Diese Beobachtungen stimmen mit unseren überein.
Der in unserer Studie als negativ prädiktiv identifizierte Einflussfaktor einer gerinnungshemmenden Kombinationstherapie aus Thrombozytenaggregationshemmern und Hemmern der plasmatischen Gerinnung findet sich in der Literatur nicht, könnte jedoch als Surrogatparameter einer Belastung durch Vorerkrankungen gedeutet werden.

Der in unserem Kollektiv als Prädiktor für ein Überleben von sechs Monaten und bis zur Datenerhebung identifizierte Einflussfaktor einer operativen Hämatomausräumung ist kritisch zu bewerten. Einerseits konnten die bisherigen großen Interventionsstudien nur bei sehr ausgewählten Patientengruppen einen Überlebensvorteil einer operativen Hämatomausräumung finden [31], andererseits ergeben sich beim näheren Vergleich mit den großen Interventionsstudien durch Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Verschiedenheiten in den Baseline-Charakteristika mitunter Unterschiede zu unserem Kollektiv, die eine Vergleichbarkeit fraglich machen (vgl. Kapitel 4.2.5). Zudem bestehen auch in dieser Studie Limitationen zum Beispiel bei der Erfassung und Bewertung von Therapielimitationen, welche einen großen Einfluss haben können.

4.4 Funktionelles Outcome

Für die systematische Messung und Beschreibung von funktionellem Outcome bei Patienten nach einem Schlaganfall existieren zahlreiche etablierte Skalen, von denen die modified Rankin Scale bei Patienten mit spontanen intrazerebralen Blutungen nur eine ist, jedoch am häufigsten eingesetzt wird[106]. Zudem bestehen weitere Aspekte, die die direkte Vergleichbarkeit von Daten zum funktionellen Outcome nach Schlaganfällen erschweren. Einerseits besteht zwischen verschiedenen Autoren eine große Varianz hinsichtlich der Zeitpunkte, zu denen die Outcome-Messung auf der mRS erfolgt ist. Andererseits werden von verschiedenen Autoren verschiedene Cut-off Werte (≤2 / ≤3 Punkte) gewählt, um günstiges und ungünstiges Outcome hinsichtlich der resultierenden Schwere von Abhängigkeit im alltäglichen Leben der Patienten zu klassifizieren. Eine weitere Schwierigkeit besteht dadurch, dass von einigen Autoren der Umstand des Todes mit zu schlechten Outcomes gezählt wird und sich die berichteten Anteile von Patienten bei manchen Autoren auf die zu jenem Zeitpunkt Überlebenden bezieht und bei anderen auf die gesamte Studienpopulation[52, 106].

In dieser Studie erfolgten zwei Messungen des Outcomes auf der mRS, die sich zeitlich unterschieden. Für die erste Messung wurde retrospektiv das funktionelle Outcome der Patienten für den jeweiligen Zeitpunkt betrachtet, der sechs Monate nach dem Blutungsereignis lag. Für die zweite Messung wurde der aktuelle Tag der jeweiligen Patientenkontaktierung zur Datenerhebung im Rahmen dieser Studie gewählt, der im Durchschnitt 3.9 (±1,63) Jahre nach der ICB lag und interindividuell von 1,2 bis 7 Jahren nach dem Blutungsereignis reichte. Für die Analyse wurde das Outcome der Patienten anschließend als günstig klassifiziert, wenn eine Punktzahl von 0 - 2 auf der modified Rankin Scale vorlag. Als ungünstiges Outcome wurden Skalenwerte von ≥ 3 Punkten klassifiziert.

4.4.1 Modified Rankin Scale nach sechs Monaten

Ein gutes funktionelles Outcome (mRS ≤2) zeigte sich sechs Monate nach der ICB bei 17% der Überlebenden. Dies entspricht einem Anteil von 11% unserer gesamten Studienkohorte. Der Median auf der mRS lag bei 4 Punkten (IQR 3 – 5). Signifikante Prädiktoren, die die Chance auf ein gutes funktionelles Outcome erhöhen, ließen sich mit unserer multivariaten Regressionsanalyse nicht finden, allerdings konnten wir zwei

Einflussfaktoren identifizieren, die die Chance auf ein schlechtes Outcome nach sechs Monaten erhöhen – diese waren das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung und steigendes Lebensalter.

In einem systematischen Review aus 2014 beschrieben Poon et al. auf Basis von vier populationsbasierten Studien ein gutes funktionelles Outcome (mRS ≤2) nach sechs Monaten bei 32,8-42,4% der Patienten und bei 16,7-24,6% nach zwölf Monaten[7]. Im Vergleich hierzu war der Anteil von Patienten mit einem guten Outcome in unserer Studie deutlich geringer, wobei die eingeschlossenen Studien bei Poon et al. jeweils weniger als 100 Fälle mit spontanen ICB beobachteten und die Mortalität deutlich höher lag als in unserem Kollektiv.

In einem neueren systematischen Review aus 2019 berichten Pinho et al. zum funktionellen Outcome auf der mRS zu verschiedenen Zeitpunkten aus drei weiteren populationsbasierten Studien[52]. In einer Kohorte aus Italien wurde bei Entlassung aus der Klinik ein gutes Outcome (mRS ≤2) bei 15% der Patienten beobachtet, was einem Anteil von 22,8% der Überlebenden entsprach. In einer Kohorte aus Schottland wurde nach zwölf Monaten ein Anteil von 14% gesehen, der ein gutes Outcome (mRS ≤2) hatte, was einem Anteil von 37% der Überlebenden entsprach[84]. Von einer Kohorte aus Ludwigshafen wurde über einen Anteil von 36,4% berichtet, der zwölf Monate nach dem Ereignis eine Punktzahl von 0-3 auf der mRS erreichte[83]. Der entsprechende Anteil unserer Patienten mit einem Wert von 0-3 auf der mRS lag nach sechs Monaten bei 34,9%. Im Vergleich mit den von Pinho et al. zusammengefassten Daten zeigt sich, dass sowohl in der italienischen Kohorte bei Entlassung als auch in der schottischen Kohorte nach einem Jahr ein größerer Anteil der Patienten ein gutes Outcome hatte als in unserer Studie nach sechs Monaten. Einzig im Vergleich mit der Studie aus Ludwigshafen ergibt sich der Eindruck, dass in unserer Kohorte bereits nach sechs Monaten ein fast gleich großer Anteil von Patienten einen Wert von 0-3 auf der mRS hatte, wie in der Studie aus Ludwigshafen nach zwölf Monaten.

Zwei weitere populationsbasierte Studien berichten zu gutem funktionellem Outcome (mRS ≤2) aus Nordeuropa: Oie et al. berichten 2018 von einer Kohorte aus Norwegen einen Anteil von guten Outcomes bei 15,7% der Patienten nach drei Monaten, was einem Anteil von 11,6% der Überlebenden entsprach[107]. Sennfalt et al. berichten 2019 aus einer schwedischen Registerstudie über einen Anteil von gutem Outcome bei 23,2% der Patienten nach drei Monaten, was einem Anteil von 43,1% der Überlebenden entsprach. Zudem berichten Sennfalt et al. zum funktionellen Outcome nach zwölf Monaten, von einem

guten Outcome bei 20,3% der Patienten, was einem Anteil von 49,5% der Überlebenden entsprach[67].

Zusammengefasst zeigt sich schon im Vergleich der vorgenannten Reviews und Studien untereinander ein heterogenes Bild mit einigen Berichten, die ähnliche Anteile von gutem Outcome dokumentieren, jedoch auch solchen, die große Unterschiede zwischen den verschiedenen Studienpopulationen aufzeigen. Auch wenn in Bezug auf den von uns gewählten Zeitpunkt von sechs Monaten nach der ICB nur wenige direkte Vergleichsmöglichkeiten mit den vorgenannten Studien bestehen, kann aus der Betrachtung von den berichteten Outcomes nach drei und nach zwölf Monaten ausgesagt werden, dass der von uns beobachtete Anteil von Patienten mit einem guten funktionellen Outcome häufig im unteren Bereich des Vergleichsspektrums liegt.

Auf der Suche nach weiteren Erklärungen für die teils großen Unterschiede im funktionellen Outcome abseits der häufig geringeren Mortalität in unserer Studie, konnten lediglich für zwei der vorgenannten Arbeiten die Baseline-Charakteristika verglichen werden. In den Daten der schottischen Studie zeigte sich, dass dort das Hämatomvolumen wesentlich kleiner war, seltener intraventrikuläre Einblutungen vorlagen und der Median auf der GCS 2 Punkte höher lag[84]. In den Daten der Studien aus Ludwigshafen und aus Norwegen zeigte sich ebenfalls, dass das Hämatomvolumen erheblich kleiner war und seltener intraventrikuläre Einblutungen vorlagen[83, 107].

Als prädiktive Faktoren für ein schlechtes funktionelles Outcome berichtet das systematische Review von Pinho et al. höheres Alter, größeres Hämatomvolumen, niedrigere Werte auf der GCS, intraventrikuläre Blutungen und eine sekundäre Zunahme des Blutungsvolumens[52]. Im Vergleich hierzu fanden sich in unserer Studie lediglich höheres Alter und das Vorliegen einer IVB als signifikante Prädiktoren für ein schlechtes Outcome.

4.4.2 Modified Rankin Scale zum Erhebungszeitpunkt

Zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung zeigte sich nach der medianen Beobachtungszeit von 3,9 (±1,6) Jahren ein gutes funktionelles Outcome (mRS ≤2) bei 24% der überlebenden Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 10,5% unserer Studienpopulation. Der Median lag bei 4 Punkten (IQR 2 – 4). Als Ein signifikanter Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,9 Jahren zeigte

sich lediglich steigendes Alter. Für das Vorliegen einer IVB und ein größeres Volumen des Hämatoms zeigen sich lediglich Tendenzen ohne Signifikanz.

In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten, die das funktionelle Langzeit-Outcome von Patienten nach mehr als einem Jahr nach einer ICB untersuchen.

Tveiten et al. veröffentlichen 2014 eine Studie, in der sie eine norwegische Kohorte von 134 Patienten beobachteten, die eine ICB mehr als sechs Monate überlebt hatten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,8 Jahren bei einer Spanne von 2,7-5,6 Jahren wurde von 50 noch lebenden Patienten ein Anteil von 68% ermittelt, der ein gutes Outcome (mRS ≤2) hatte[108]. Im Vergleich hierzu hatten in unserer Studie nur 24% der Überlebenden zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein gutes Outcome (mRS ≤2). Beachtenswert hierbei ist, dass über den Beobachtungszeitraum bei Tveiten et al. 62% der Patienten verstorben waren, während dieser Anteil in unserer Kohorte lediglich bei 29% lag.

Asadollahi et al. veröffentlichen 2016 über eine iranische Kohorte nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren einen Anteil von 73%, die einen Wert von 0-3 auf der mRS hatten. Dies entsprach einem Anteil von 39% der gesamten Kohorte bei einer Mortalität von 54%[101]. Im Vergleich hierzu hatten in unserer Studie bei Datenerhebung nur 43% der Überlebenden einen Wert von 0-3 auf der mRS, was einem Anteil von 19% unserer gesamten Kohorte entsprach. Die Mortalität in unserer Kohorte lag jedoch nur bei 43%.

Sennfalt et al. veröffentlichen 2019 aus Daten einer schwedischen Registerstudie, dass 15,5% der Patienten nach drei Jahren und 13.7% der Patienten nach fünf Jahren einen Wert von 0-2 auf der mRS erreicht hatten. Bezogen auf die Überlebenden zum jeweiligen Zeitpunkt waren dies 51,6% nach drei Jahren und 55,5% nach fünf Jahren, wobei die Mortalität nach drei Jahren bei 51,6% und nach fünf Jahren 62,2% lag[67]. Im Vergleich hierzu war der Anteil unserer Patienten mit einem guten Outcome nach medianen 3,9 Jahren mit 24% der Überlebenden und entsprechenden 10,5% der gesamten Kohorte deutlich geringer. Allerdings war die Mortalität bei Sennfalt et al. ca. 10% höher.

Im Vergleich mit den vorgenannten Studien zeigt sich, dass diese über einen teils mehr als doppelt so hohen Anteil von Patienten mit einem vergleichbaren Outcome zu ähnlichen Zeitpunkten berichten. Auf der Suche nach weiteren Erklärungen für die ebenfalls teils großen Unterschiede beim funktionellen Langzeit-Outcome abseits der häufig geringeren Mortalität in unserer Studie, konnten lediglich für zwei der vorgenannten Arbeiten die Baseline-Charakteristika verglichen werden. Im Vergleich unserer Daten mit den Daten der

Arbeit von Tveiten et al. zeigte sich, dass unsere Patienten ca. doppelt so große Hämatomvolumina und mehr als doppelt so häufig eine intraventrikuläre Einblutung hatten[108]. Im Vergleich mit den Daten von Asadollahi et al. zeigte sich, dass unsere Patienten zwar annähernd gleich große Hämatomvolumina, jedoch doppelt so häufig eine intraventrikuläre Einblutung hatten[101].

Als prädiktive Faktoren, die die Chance auf ein schlechtes Outcome erhöhen, fanden sowohl Tveiten et al. als auch Sennfalt et al. steigendes Alter. Hierüberhinaus fanden Sennfalt et al. weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und eine schlechtere neurologische Ausgangssituation bei Aufnahme als negative Prädiktoren[67]. Die auf Bildgebungsfaktoren ausgerichtete Studie von Asadollahi et al. fand zusätzlich das Vorliegen einer IVB, Hämatomvolumen >30ml und einen Midline-Shift und Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern als prognoseverschlechterne Einflussfaktoren[101]. Im Vergleich hierzu fand sich mit unserer Regressionsanalyse lediglich höheres Alter als signifikanter Prädiktor mit negativem Einfluss. Als weitere nicht signifikante Tendenzen mit einem p-Wert < 0,1 fanden sich zudem ein größeres Hämatomvolumen und das Vorliegen einer IVB.

4.4.3 Veränderung auf der modified Rankin Scale

Nach Ablauf der ersten sechs Monate nach der ICB ergab sich über die weitere mediane Beobachtungsdauer von 3,3 Jahren bei gut der Hälfte (53%) unserer Patienten keine Veränderung mehr zum funktionellen Outcome auf der mRS. wobei dies mehr Frauen (64%) als Männer (20%) betraf. Bei 17% der Patienten kam es im Verlauf zu einer Verschlechterung wobei dies mit 23% doppelt so viele Männer wie Frauen mit 10% betraf. Bei 30% der Patienten kam es zu einer Verbesserung, wobei hier kein nennenswerter Unterschied zwischen den Geschlechtern auffiel.

Pasi et al. veröffentlichten 2020 eine Arbeit in der 174 Patienten, die die ersten sechs Monate mit einem Outcome von 0-3 Punkten auf der mRS überlebt hatten, über eine mediane Dauer von 9 Jahren beobachtet wurden. Ziel der Studie war es zu prüfen, bei wie vielen es im Verlauf zu einer Verschlechterung auf der mRS kam. Über eine Zeit von drei Jahren trat bei ca. 10% der Patienten eine Verschlechterung auf[109]. In unserem Kollektiv lag der Anteil von Patienten, die sich bei einem Ausgangswert von 0-3 auf der mRS weiter verschlechterten bei 14% (n = 9).

Pasi et al. konnten mit ihrer Arbeit höheres Alter, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und ein größeres Volumen der Blutung als Einflussfaktoren identifizieren, die die Chance auf eine Verschlechterung auf der mRS erhöhen[109]. Mit unserer Regressionsanalyse konnten wir ebenfalls steigendes Alter als Prädiktor identifizieren, der die Chance auf eine Verschlechterung auf der mRS erhöhen könnte. Als Prädiktor, der die Chance auf eine Verschlechterung auf der mRS verkleinern könnte, zeigte sich in unserer Analyse zudem ein weibliches Geschlecht.

Trotz der interessanten Beobachtung, dass sich das funktionelle Outcome bei 30% unserer Patienten nach Ablauf der ersten sechs Monate noch verbesserte, konnten wir hierzu keine vergleichbare Studie finden. Mit unserer Regressionsanalyse konnten wir keine Einflussfaktoren identifizieren, die die Chance auf eine Verbesserung des funktionellen Outcomes erhöhen könnten. Allerdings zeigten sich steigendes Alter und die Einnahme eines gerinnungshemmenden Medikamentes der plasmatischen Gerinnung gegenüber keinen Gerinnungshemmern als Prädiktoren, die die Chance auf eine Verbesserung der funktionellen Outcomes erhöhen könnten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zur Veränderung auf der mRS nach Ablauf der ersten sechs Monate noch einen großen Bedarf für klinische Forschung gibt, da hiervon aus unserer Sicht etwa die Hälfte der Patienten betroffen sein könnten und bisher wenig zu den Einflussfaktoren hierauf bekannt ist.

4.5 Lebensqualität zum Erhebungszeitpunkt

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung, welcher im Median 3,9 Jahre nach dem Blutungsereignis lag, konnten wir von 101 der noch lebenden 149 Patienten mit dem EQ-5D-5L Fragebogen Daten zur Lebensqualität ermitteln.

Für den deskriptiven Teil des Fragebogens wurde der EQ-5D-5L – Index Wert berechnet, zu dem ein Referenzdatensatz für die deutsche Normalbevölkerung zur Verfügung steht. Im Vergleich zu den Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung[66] zeigte sich, dass die Patienten unserer Studienkohorte in Bezug auf den Index Wert in allen Altersklassen im Durschnitt weit unter dem der Normalbevölkerung lagen. Für die drei Altersklassen von 18 bis 44 Jahren lagen insgesamt nur 10 Datensätze unserer Patienten vor, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse in diesen Altersklassen fraglich ist. In vier darüber liegenden Altersklassen von 45 – 99 lagen jeweils ca. 20-25 Datensätze vor. Bei

deren Vergleich mit den Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung zeigte sich, dass der Mittelwert unserer Patienten in den Altersklassen von 45 – 54 Jahren und von 75 – 99 Jahren ca. ein Siebtel unter dem jeweiligen Wert der Normalbevölkerung lag. In den beiden dazwischenliegenden Altersklassen von 55 – 64 und 65 – 74 lagen die Werte unserer Patienten sogar knapp ein Drittel unter dem jeweiligen Wert der Normalbevölkerung.

Beim Vergleich der EQ-5D-5L - VAS mit den von der Euro-QoL für die deutsche Normalbevölkerung benannten Referenzwerten zeigt sich, dass die Angaben in unserer Studienpopulation vor allem im jüngeren Lebensalter stark nach unten abweichen und sich in den höheren Altersklassen tendenziell wieder an die Referenzwerte annähern. Überwiegend liegen sie jedoch erwartungsgemäß unter denen der Normalbevölkerung. Gegenüber Männern waren bei Frauen in unserer Kohorte eine größere Varianz und größere Unterschiede zu den Referenzwerten zu beobachten. Dennoch waren die Fallzahlen in einzelnen Altersdekaden klein, sodass der Aussagewert in einzelnen Altersgruppen in Frage gestellt werden kann.

Mittels einer zweiseitigen Spearman Rangkoeffizienten-Korrelation wurde untersucht, ob es gerichtete Zusammenhänge zwischen den gemessenen Werten auf der mRS und den einzelnen Dimensionen des EQ-5D-5L und der EQ-5D-5L-VAS gibt. Hierbei zeigten sich hohe positive Assoziationen zwischen Werten auf der mRS-Heute und dem Grad der angegebenen Schwierigkeiten in den Dimensionen „Mobilität“, „Selbstversorgung“ und „allgemeine Tätigkeiten“. Eine hohe negative Assoziation zeigte sich zwischen den Werten auf der mRS-Heute und dem angegebenen Wert auf der EQ-5D-5L-VAS. Allenfalls geringe Assoziationen fanden sich zwischen den Werten auf der mRS-Heute und den Dimensionen „Schmerzen und körperliche Beschwerden“ sowie „Angst und Niedergeschlagenheit“. Über die große Zeitspanne zwischen den Werten auf der mRS nach sechs Monaten und den „heutigen“ Angaben in den Dimensionen „Mobilität“ und „Selbstversorgung“ zeigten sich ebenfalls positive Assoziationen. Zusammenfassend kann somit ausgesagt werden, dass es gerichtete assoziative Zusammenhänge zwischen den Werten auf der mRS-Heute in verschiedenen Bereichen des EQ-5D-5L gibt, außer in folgenden Dimensionen „Schmerzen und körperliche Beschwerden“ sowie „Angst und Niedergeschlagenheit“.

Im Hinblick auf das hohe Durchschnittsalter in unserer Studienpopulation kann als weiterer Vergleich ein ebenfalls von der Euro-QoL benannter Datensatz herangezogen werden, der lediglich Menschen über 65 Jahren berücksichtigt[110]. Vergleicht man die Mittelwerte des EQ-5D-5L – Index Wertes so zeigt sich, dass dieser in unserer Studienpopulation über 65

Lebensjahren mit 0,62 (±0,35) deutlich unter dem dort angegebenen Wert von 0,84 (± 0,22) liegt. Der Mittelwert der EQ-5D-5L – VAS lag in unserem Kollektiv über 65 Lebensjahren mit 53,3 (± 24,8) ebenfalls deutlich unter dem dort angegebenem Wert von 73,2 (±18,5).

Sallinen et al. veröffentlichen im Jahr 2019 eine Studie zu Lebensqualität und Depression drei Monate nach einer ICB. Bei einer Fallzahl von 124 Patienten konnten drei Monate nach der ICB für den EQ-5D-5L – Index Wert ein Median von 0,59 ermittelt werden. In der weiteren Analyse zeigte sich auch, dass höhere Werte auf der mRS das Risiko für geringere Werte des EQ-5D-5L – Index Wertes erhöhten.[111]. Der Median des EQ-5D-5L – Index Wertes in unserer Studienpopulation betrug 0,74. Auch wenn die Zeitpunkte nach drei Monaten bei Sallinen et al. und in unserer Studie im Median 3,9 Jahre nach der ICB einen direkten Vergleich ausschließen, ergibt sich die Frage, ob es über die Zeit zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität kommt. Vergleicht man die Baseline-Charakteristika der beiden Arbeiten erscheint diese Frage noch interessanter, da die Patienten in der Studie von Sallinen et al. wesentlich kleinere Volumina der Hämatome aufwiesen und höhere Werte auf der GCS bei Aufnahme hatten als unsere Patienten und somit von einer durchschnittlich geringeren Schwere des Schlaganfalls ausgegangen werden kann.

Delcourt et al. berichteten 2017 zur Lebensqualität nach drei Monaten aus den Daten der INTERACT-Studie. Bei einer Fallzahl von 2756 lag der Median des EQ-5D-5L – Index Wertes nach 90 Tagen bei einem Wert von 0,7. Die weitere Analyse fokussierte den Einfluss von Baseline-Charakteristika auf die Lebensqualität. Hierzu wurde das Outcome zur Lebensqualität durch Trennung am Median des Index Wertes in zwei Gruppen dichotomisiert. Es zeigte sich, dass die Chancen auf einen geringeren Index Wert und somit eine schlechtere Lebensqualität durch zahlreiche Baseline-Charakteristika erhöht waren. Hierzu zählten unter anderen die Kriterien Alter, klinischer Schweregrad (niedrigerer GCS und höherer NIHSS), größere und tiefe ICB, intraventrikuläre Ausdehnung der ICB, weibliches Geschlecht, Einnahme eines Antithrombotikums, hoher systolischer Ausgangsblutdruck und eine nicht-intensive Blutdrucksenkung (gemäß INTERACT-Protokoll)[112]. Der Median des EQ-5D-5L – Index Wertes unserer Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung war 0,74 und somit nahe an dem der Population von Delcourt et al. nach 3 Monaten. Auch wenn wir unsere weitere Analyse nicht auf den Zusammenhang zwischen Baseline-Charakteristika und Lebensqualität gelegt haben, kann ausgesagt werden, dass einige der von Delcourt et al. berichteten Einflussfaktoren, wie Alter, größeres Volumen und und tiefere Lage des Hämatoms, sowie das Vorliegen einer IVB anerkannte Risikofaktoren für ein schlechtes funktionelles Outcome auf der mRS sind und somit

gedanklich nicht im Wiederspruch zu den von uns festgestellten Assoziationen von Lebensqualität zu funktionellem Outcome auf der mRS stehen.

Zusammenfassend kann zur Lebensqualität nach spontaner ICB gesagt werden, dass diese von unseren Patienten im Mittel deutlich geringer eingeschätzt wurde als von einer repräsentativen Stichprobe der Normalbevölkerung. Im Vergleich mit einer Kohorte von Patienten, bei denen eine ICB drei Monate zurücklag, schätzten unsere Patienten ihre Lebensqualität nach medianen 3,9 Jahren besser ein. Im Vergleich mit Patienten, bei denen eine ICB sechs Monate zurücklag, schätzten unsere Patienten ihre Lebensqualität nach medianen 3,9 Jahren etwa gleich gut ein. Aus den wenigen verfügbaren Studien zur Lebensqualität nach ICB, sowie aus unserer Studie ergeben sich deutliche Korrelationen zwischen dem funktionellem Outcome, der Schwere des Schlaganfalls und der resultierenden Lebensqualität. Dennoch besteht zum Thema Lebensqualität und Einflussfaktoren darauf ein großer Bedarf für weitere Forschung.

4.6 Limitationen der Arbeit

Jede retrospektive Studie bezieht sich auf klinische Daten, die aus vorhandenen Unterlagen und gegebenenfalls der Erinnerung von Patienten oder Behandlern gewonnen werden und ist hierdurch fehleranfällig. Insofern existiert bei der Datenerhebung aus den vorhandenen Unterlagen und den Befragungen der Patienten eine gewisse Unsicherheit in Bezug auf die Vollständigkeit und Vergleichbarkeit der Informationen.

Im Rahmen der Datenerhebung zu Baseline-Charakteristika und individuellen Entscheidungen während der Behandlung war es daher im Nachhinein nicht möglich einige potenzielle *Confounder* für die von uns gemessenen Outcomes mit ausreichender Systematik und Sicherheit zu erfassen. Hierbei zu nennen sind zum Beispiel eine vorbestehende Behinderung oder Erkrankung, welche bereits vor der ICB zu funktionellen Einschränkungen geführt hat, oder eine direkt zu Beginn, oder im Verlauf getroffene Entscheidung zur Therapielimitation.

Im Rahmen der Datenerhebung zu den Endpunkten zu Mortalität und Morbidität waren wir bei den lebend entlassenen Patienten zunächst auf eine in der Akte vermerkte suffiziente Kontaktmöglichkeit angewiesen. Die telefonische Datenerhebung erfolgte dann durch ein standardisiertes Telefoninterview, welches den Einsatz des Fragebogens mRS-9Q zur Erhebung des Outcomes auf der mRS beinhaltete. Dieses *Tool* liefert reliable Ergebnisse,

sodass die Qualität der Daten zur Einschätzung auf der mRS für den Zeitpunkt der Datenerhebung (mRS-heute) gut sein sollte. Für die Datenerhebung zum Outcome auf der mRS nach 6 Monaten (mRS-6m) war es nötig, dass sich die Gesprächspartner an den klinischen Zustand zu diesem Zeitpunkt zurückerinnern, der bei den Patienten unserer Studie unterschiedlich lange zurück lag. Eine Studie zur retrospektiven Datenerhebung auf der mRS für den Zeitpunkt nach 90 Tagen zeigte, dass diese nach einem Jahr genaue Ergebnisse liefert[113]. Die Qualität der Daten zur Einschätzung des Outcomes über einen länger zurückliegenden Zeitraum wurde bislang nicht geprüft. Insofern besteht hierzu eine weitere Unsicherheit, da die Erhebung in dieser Studie für den Zeitpunkt nach 6 Monaten erfolgte, der im Mittel 4 Jahre (minimal 1,2 und maximal 7 Jahre) nach dem Blutungsereignis lag. Bezüglich der Analyse zur Veränderung des klinischen Outcomes über die Zeit muss deswegen auch angemerkt werden, dass sich die jeweiligen Zeiträume zwischen den Patienten teils erheblich unterschieden.

5 Erkenntnisse aus dieser Studie

Mortalität und Einflussfaktoren

Die Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung lag sechs Monate nach dem Ereignis bei 39% und zum Zeitpunkt der Datenerhebung, welcher im Median 3,9 (±1,6) Jahre nach dem Ereignis lag bei 43%.

Folgende prognostische Einflussfaktoren erhöhten signifikant die Chancen innerhalb der ersten sechs Monate und bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu versterben: Blutungen im Bereich des Hirnstamms gegenüber Stammganglienblutung, ein größeres Volumen der ICB und steigendes Lebensalter.

Folgende prognostische Einflussfaktoren verringerten signifikant die Chancen innerhalb der ersten sechs Monate und bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu versterben: lobär gelegene Blutungen gegenüber Stammganglienblutungen, höhere Punktzahlen auf der Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme und eine operative Hämatomausräumung.

Überdies zeigten sich signifikant geringere Chancen innerhalb der ersten sechs Monate zu Versterben durch weibliches Geschlecht und signifikant erhöhte Chancen bis zur Datenerhebung zu versterben durch die Einnahme von einer gerinnungshemmenden

Kombinationstherapie aus Thrombozytenaggregationshemmern und Hemmern der plasmatischen Gerinnung.

Funktionelles Outcome und Einflussfaktoren

Ein gutes funktionelles Outcome (mRS ≤2) zeigte sich nach sechs Monaten bei 11% und zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 10,5% unserer Studienpopulation.

Ein schlechtes funktionelles Outcome nach sechs Monaten war durch eine intraventrikuläre Blutung und steigendes Lebensalter signifikant wahrscheinlicher.

Eine schlechtes funktionelles Outcome zum Zeitpunkt der Datenerhebung war lediglich durch höheres Lebensalter signifikant wahrscheinlicher.

Signifikante Einflussfaktoren, die die Chance auf ein gutes Outcome nach sechs Monaten oder zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhöhen könnten, ließen sich mit unserem Modell nicht finden.

Veränderung des funktionellen Outcomes über die Zeit

Bei mehr als die Hälfte (53%) der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebten, war nach den ersten sechs Monaten nach dem Ereignis keine Veränderung des funktionellen Outcomes mehr eingetreten.

Zu einer Verbesserung des funktionellen Outcomes auf der mRS kam es bei 30% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebten. Die durchschnittliche Verbesserungen auf der mRS betrug -1,36 (± 0,7) Punkte.

Zu einer Verschlechterung des funktionellen Outcomes auf der mRS kam es bei 17% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebten. Die durchschnittliche Verschlechterung auf der mRS betrug 1,19 (± 0,5) Punkte.

Als signifikanter Einflussfaktor, der die Chance auf eine Verschlechterung des funktionellen Outcomes auf der mRS erhöht, zeigte sich lediglich steigendes Lebensalter. Einflussfaktoren, die die Chancen auf eine Verbesserung des funktionellen Outcomes erhöhen, konnten nicht identifiziert werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktionelles Outcome

Die mit dem EQ-5D-5L Fragebogen gemessene Lebensqualität zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag in allen Altersgruppen deutlich unter den Referenzwerten der Normalbevölkerung. Die meisten Schwierigkeiten berichteten Patienten hierzu in den Dimensionen „Allgemeine Tätigkeiten“, „Schmerzen und körperliche Beschwerden“ und Angst und Niedergeschlagenheit“.

Mittels Spearman Rangkoeffizienten-Korrelation konnten starke gerichtete Assoziationen zwischen dem funktionellen Outcome auf der mRS zum Zeitpunkt der Datenerhebung und Teilen des zeitgleich erhobenen EQ-5D-5L Fragebogens gesehen werden. Es zeigten sich starke positiv gerichtete Assoziationen zu und den Dimensionen „Mobilität“, „Selbstversorgung“ und „Allgemeine Tätigkeiten“ und eine starke negativ gerichtete Assoziation zur Visuellen Analogskala des EQ-5D-5L Fragebogens. Dies bedeutet, dass schlechtere Outcomes auf der mRS mit größeren Schwierigkeiten bei „Mobilität“, „Selbstversorgung“ und „Allgemeinen Tätigkeiten“ und geringeren Angaben auf der VAS assoziiert waren und umgekehrt.

6 Literaturverzeichnis

1. Aho, K., et al., *Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study.* Bull World Health Organ, 1980. **58**(1): p. 113-30.

2. Feigin, V.L., et al., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review.* Lancet Neurol, 2009. **8**(4): p. 355-69.

3. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2013. **44**(7): p. 2064-89.

4. Kasner, S., et al., *Implications of the AHA/ASA Updated Definition of Stroke for the 21st Century.* World Neurology 2013.

5. Aguilar, M.I., et al., *Spontaneous intracerebral hemorrhage.* Semin Neurol, 2010. **30**(5): p. 555-64.

6. van Asch, C.J., et al., *Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Neurol, 2010. **9**(2): p. 167-76.

7. Poon, M.T., et al., *Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(6): p. 660-7.

8. Warlow, C., et al., *Stroke Practical Management*. 2008: Wiley-Blackwell.

9. Fewel, M.E., et al., *Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review.* Neurosurg Focus, 2003. **15**(4): p. E1.

10. Gebel, J.M., et al., *Intracerebral hemorrhage.* Neurol Clin, 2000. **18**(2): p. 419-38.

11. Brott, T., et al., *Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage.* Stroke, 1986. **17**(6): p. 1078-83.

12. Pantoni, L., *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges.* Lancet Neurol, 2010. **9**(7): p. 689-701.

13. Qureshi, A.I., et al., *Spontaneous intracerebral hemorrhage.* N Engl J Med, 2001. **344**(19): p. 1450-60.

14. Itoh, Y., et al., *Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly.* J Neurol Sci, 1993. **116**(2): p. 135-41.

15. Roh, D., et al., *Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy.* Neurocrit Care, 2018. **29**(1): p. 77-83.

16. Carpenter, A.M., et al., *Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage.* Nat Rev Neurol, 2016. **12**(1): p. 40-9.

17. An, S.J., et al., *Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update.* J Stroke, 2017. **19**(1): p. 3-10.

18. Jackson, C.A., et al., *Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(11): p. 1244-52.

19. Qureshi, A.I., et al., *Intracerebral haemorrhage.* Lancet, 2009. **373**(9675): p. 1632-44.

20. Keep, R.F., et al., *Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets.* Lancet Neurol, 2012. **11**(8): p. 720-31.

21. Seiffge, D.J., et al., *Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use.* J Neurol, 2019. **266**(12): p. 3126-3135.

22. Boulouis, G., et al., *Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. **88**(4): p. 339-345.

23. Kidwell, C.S., et al., *Imaging of intracranial haemorrhage.* Lancet Neurol, 2008. **7**(3): p. 256-67.

24. Hawkins, G.C., et al., *Inadequacy of clinical scoring systems to differentiate stroke subtypes in population-based studies.* Stroke, 1995. **26**(8): p. 1338-42.

25. Kumral, E., et al., *Headache at stroke onset: the Lausanne Stroke Registry.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **58**(4): p. 490-2.

26. Foulkes, M.A., et al., *The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics.* Stroke, 1988. **19**(5): p. 547-54.

27. Shkirkova, K., et al., *Frequency, Predictors, and Outcomes of Prehospital and Early Postarrival Neurological Deterioration in Acute Stroke: Exploratory Analysis of the FAST-MAG Randomized Clinical Trial.* JAMA Neurol, 2018. **75**(11): p. 1364-1374.

28. Hacke, W., *Neurologie*. 14 ed. 2016: Springer Berlin, Heidelberg.

29. Broderick, J., et al., *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group.* Circulation, 2007. **116**(16): p. e391-413.

30. Hemphill, J.C., et al., *Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2015. **46**(7): p. 2032-60.

31. Broderick, J.P., et al., *The Story of Intracerebral Hemorrhage: From Recalcitrant to Treatable Disease.* Stroke, 2021. **52**(5): p. 1905-1914.

32. Steiner, T., et al., *European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage.* Int J Stroke, 2014. **9**(7): p. 840-55.

33. Langhorne, P., et al., *Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis.* Stroke, 2013. **44**(11): p. 3044-9.

34. Anderson, C.S., et al., *Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT).* Stroke, 2010. **41**(2): p. 307-12.

35. Qureshi, A.I., et al., *Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage.* N Engl J Med, 2016. **375**(11): p. 1033-43.

36. Khan, N.I., et al., *Association Between Previous Use of Antiplatelet Therapy and Intracerebral Hemorrhage Outcomes.* Stroke, 2017. **48**(7): p. 1810-1817.

37. Baharoglu, M.I., et al., *Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet, 2016. **387**(10038): p. 2605-2613.

38. Steiner, T., et al., *Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial.* Lancet Neurol, 2016. **15**(6): p. 566-73.

39. Tsivgoulis, G., et al., *Neuroimaging and clinical outcomes of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage.* Ann Neurol, 2018. **84**(5): p. 694-704.

40. Al-Shahi Salman, R., et al., *Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage.* Cochrane Database Syst Rev, 2018. **4**: p. CD005951.

41. Mayer, S.A., et al., *Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage.* N Engl J Med, 2008. **358**(20): p. 2127-37.

42. Sprigg, N., et al., *Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial.* Lancet, 2018. **391**(10135): p. 2107-2115.

43. Campbell, B.C.V., et al., *Stroke.* Lancet, 2020. **396**(10244): p. 129-142.

44. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial.* Lancet, 2005. **365**(9457): p. 387-97.

45. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial.* Lancet, 2013. **382**(9890): p. 397-408.

46. Scaggiante, J., et al., *Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage.* Stroke, 2018. **49**(11): p. 2612-2620.

47. Hanley, D.F., et al., *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, 2019. **393**(10175): p. 1021-1032.

48. Bhattathiri, P.S., et al., *Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial.* Acta Neurochir Suppl, 2006. **96**: p. 65-8.

49. Gaberel, T., et al., *Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage.* Neurosurg Rev, 2012. **35**(4): p. 485-94; discussion 494-5.

50. O'Carroll, C.B., et al., *Intracerebral Hemorrhage: A Common yet Disproportionately Deadly Stroke Subtype.* Mayo Clin Proc, 2021.

51. Hanley, D.F., et al., *Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial.* Lancet, 2017. **389**(10069): p. 603-611.

52. Pinho, J., et al., *Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update.* J Neurol Sci, 2019. **398**: p. 54-66.

53. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.* Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-7.

54. Mahoney, F.I., et al., *Functional Evaluation: The Barthel Index.* Md State Med J, 1965. **14**: p. 61-5.

55. Jennett, B., et al., *Assessment of outcome after severe brain damage.* Lancet, 1975. **1**(7905): p. 480-4.

56. Taylor-Rowan, M., et al., *Functional Assessment for Acute Stroke Trials: Properties, Analysis, and Application.* Front Neurol, 2018. **9**: p. 191.

57. Bath, P.M., et al., *Statistical analysis of the primary outcome in acute stroke trials.* Stroke, 2012. **43**(4): p. 1171-8.

58. Hunger, M., et al., *Validity, reliability and responsiveness of the EQ-5D in German stroke patients undergoing rehabilitation.* Qual Life Res, 2012. **21**(7): p. 1205-16.

59. Teasdale, G., et al., *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.

60. Ziegenfuß, T., *Notfallmedizin*. 8 ed. 2021: Springer Berlin, Heidelberg.

61. Patel, N., et al., *Simple and reliable determination of the modified rankin scale score in neurosurgical and neurological patients: the mRS-9Q.* Neurosurgery, 2012. **71**(5): p. 971-5; discussion 975.

62. Mielck, A., et al., *[Health status of adults in Germany: results from a representative survey using the EuroQol 5D (EQ-5D)].* Gesundheitswesen, 2010. **72**(8-9): p. 476-86.

63. Broderick, J.P., et al., *Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality.* Stroke, 1993. **24**(7): p. 987-93.

64. Morgan, T.C., et al., *The Modified Graeb Score.* Stroke, 2013. **44**(3): p. 635-641.

65. Mukaka, M.M., *Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research.* Malawi Med J, 2012. **24**(3): p. 69-71.

66. Grochtdreis, T., et al., *Health-related quality of life measured with the EQ-5D-5L: estimation of normative index values based on a representative German population sample and value set.* The European Journal of Health Economics, 2019. **20**(6): p. 933-944.

67. Sennfalt, S., et al., *Long-Term Survival and Function After Stroke: A Longitudinal Observational Study From the Swedish Stroke Register.* Stroke, 2019. **50**(1): p. 53-61.

68. Gokhale, S., et al., *Sex differences in incidence, pathophysiology, and outcome of primary intracerebral hemorrhage.* Stroke, 2015. **46**(3): p. 886-92.

69. Feigin, V., et al., *Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study, 2002-2003.* Lancet Neurol, 2006. **5**(2): p. 130-9.

70. Jolink, W.M., et al., *Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage.* Neurology, 2015. **85**(15): p. 1318-24.

71. Ariesen, M.J., et al., *Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review.* Stroke, 2003. **34**(8): p. 2060-5.

72. Appelros, P., et al., *Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review.* Stroke, 2009. **40**(4): p. 1082-90.

73. Nilsson, O.G., et al., *Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population.* J Neurosurg, 2002. **97**(3): p. 531-6.

74. Zia, E., et al., *Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage.* Stroke, 2009. **40**(11): p. 3567-73.

75. Sheikh, K., et al., *Effect of measurement on sex difference in stroke mortality.* Stroke, 2007. **38**(3): p. 1085-7.

76. Ganti, L., et al., *Female gender remains an independent risk factor for poor outcome after acute nontraumatic intracerebral hemorrhage.* Neurol Res Int, 2013. **2013**: p. 219097.

77. Fogelholm, R., et al., *Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(11): p. 1534-8.

78. Wang, W.J., et al., *Clinical characteristics, management, and functional outcomes in Chinese patients within the first year after intracerebral hemorrhage: analysis from China National Stroke Registry.* CNS Neurosci Ther, 2012. **18**(9): p. 773-80.

79. de Ridder, I., et al., *No sex differences in long-term functional outcome after intracerebral hemorrhage.* Int J Stroke, 2017. **12**(4): p. 416-420.

80. Stein, M., et al., *Intracerebral hemorrhage in the very old: future demographic trends of an aging population.* Stroke, 2012. **43**(4): p. 1126-8.

81. Broderick, J.P., et al., *Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg, 1993. **78**(2): p. 188-91.

82. Wang, S., et al., *Epidemiology of intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis.* Front Neurol, 2022. **13**: p. 915813.

83. Palm, F., et al., *Intracerebral haemorrhage in a population-based stroke registry (LuSSt): incidence, aetiology, functional outcome and mortality.* J Neurol, 2013. **260**(10): p. 2541-50.

84. Samarasekera, N., et al., *Influence of intracerebral hemorrhage location on incidence, characteristics, and outcome: population-based study.* Stroke, 2015. **46**(2): p. 361-8.

85. Gregório, T., et al., *Assessment and Comparison of the Four Most Extensively Validated Prognostic Scales for Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review with Meta-analysis.* Neurocrit Care, 2019. **30**(2): p. 449-466.

86. Cheung, R.T., et al., *Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage.* Stroke, 2003. **34**(7): p. 1717-22.

87. Hemphill, J.C., et al., *The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage.* Stroke, 2001. **32**(4): p. 891-7.

88. Anderson, C.S., et al., *Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage.* N Engl J Med, 2013. **368**(25): p. 2355-65.

89. Davis, S.M., et al., *Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage.* Neurology, 2006. **66**(8): p. 1175-81.

90. Delcourt, C., et al., *Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study.* Neurology, 2012. **79**(4): p. 314-9.

91. Moullaali, T.J., et al., *Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022. **93**(1): p. 6-13.

92. Hammerbeck, U., et al., *Hyperacute prediction of functional outcome in spontaneous intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis.* Eur Stroke J, 2022. **7**(1): p. 6-14.

93. Thompson, B.B., et al., *Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review.* Neurology, 2010. **75**(15): p. 1333-42.

94. Bejot, Y., et al., *Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study.* Brain, 2013. **136**(Pt 2): p. 658-64.

95. Wilson, D., et al., *Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants.* Neurology, 2017. **88**(18): p. 1693-1700.

96. Al-Shahi Salman, R., et al., *Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.* Lancet Neurol, 2018. **17**(10): p. 885-894.

97. Dowlatshahi, D., et al., *Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes.* Neurology, 2011. **76**(14): p. 1238-44.

98. Sreekrishnan, A., et al., *Intracerebral Hemorrhage Location and Functional Outcomes of Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis.* Neurocrit Care, 2016. **25**(3): p. 384-391.

99. Hanley, D.F., *Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage.* Stroke, 2009. **40**(4): p. 1533-8.

100. Weimar, C., et al., *Development and validation of the Essen Intracerebral Haemorrhage Score.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(5): p. 601-5.

101. Asadollahi, S., et al., *CT imaging for long-term functional outcome after spontaneous intracerebral haemorrhage: A 3-year follow-up study.* Brain Inj, 2016. **30**(13-14): p. 1626-1634.

102. Rennert, R.C., et al., *Surgical management of spontaneous intracerebral hemorrhage: insights from randomized controlled trials.* Neurosurg Rev, 2019.

103. Hattori, N., et al., *Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study.* J Neurosurg, 2004. **101**(3): p. 417-20.

104. Wang, W.Z., et al., *Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China.* Int J Stroke, 2009. **4**(1): p. 11-6.

105. Lee, S.H., et al., *White matter lesions and poor outcome after intracerebral hemorrhage: a nationwide cohort study.* Neurology, 2010. **74**(19): p. 1502-10.

106. Massicotte, S., et al., *How outcomes are measured after spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic scoping review.* PLoS One, 2021. **16**(6): p. e0253964.

107. Oie, L.R., et al., *Functional outcome and survival following spontaneous intracerebral hemorrhage: A retrospective population-based study.* Brain Behav, 2018. **8**(10): p. e01113.

108. Tveiten, A., et al., *Functioning of long-term survivors of first-ever intracerebral hemorrhage.* Acta Neurol Scand, 2014. **129**(4): p. 269-75.

109. Pasi, M., et al., *Long-term functional decline of spontaneous intracerebral haemorrhage survivors.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020.

110. Marten, O., et al., *EQ-5D-5L reference values for the German general elderly population.* Health Qual Life Outcomes, 2021. **19**(1): p. 76.

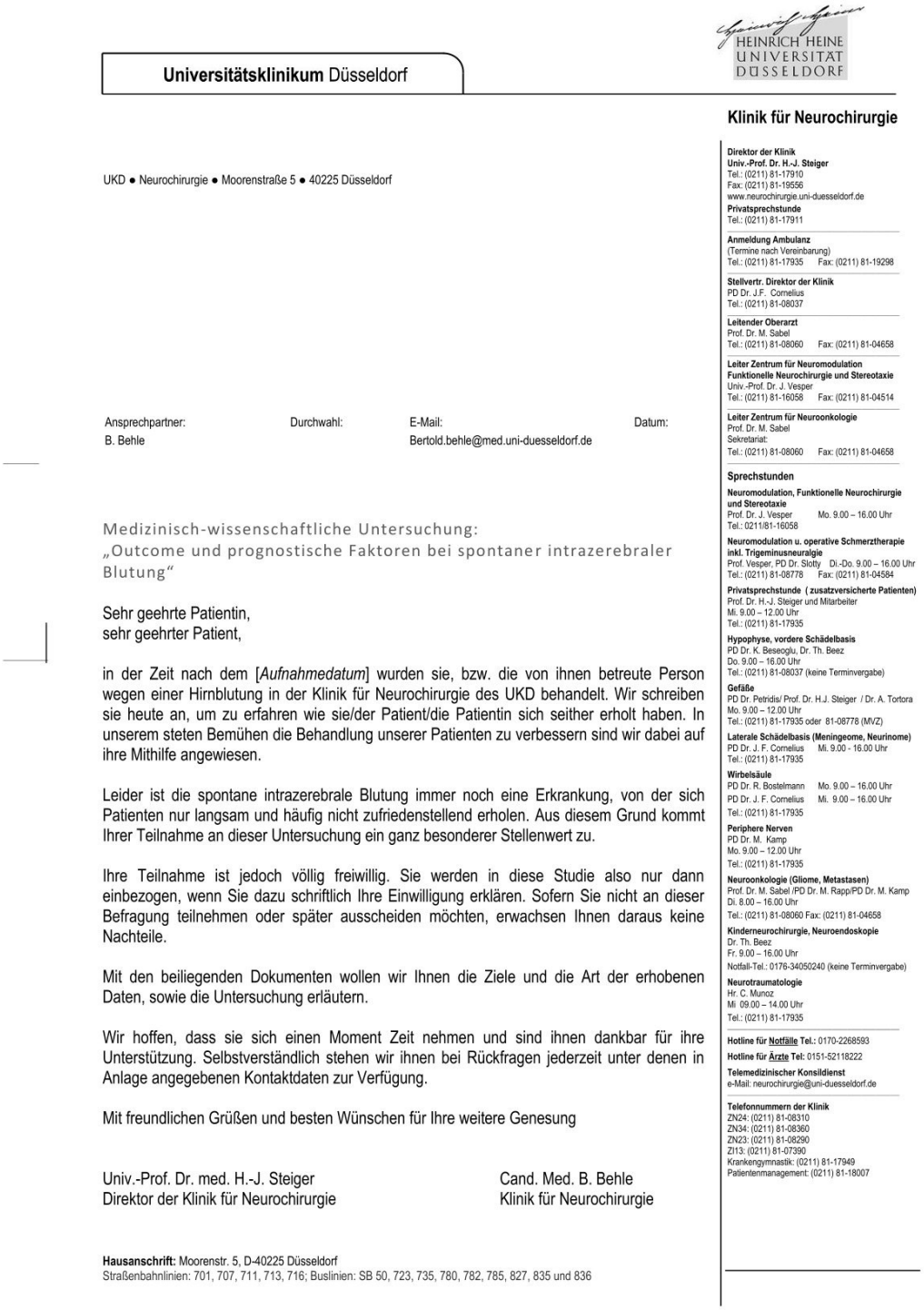
111. Sallinen, H., et al., *Quality of life and depression 3 months after intracerebral hemorrhage.* Brain Behav, 2019. **9**(5): p. e01270.

112. Delcourt, C., et al., *Associations with health-related quality of life after intracerebral haemorrhage: pooled analysis of INTERACT studies.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. **88**(1): p. 70-75.

113. Wang, M., et al., *Retrospective collection of 90-day modified Rankin Scale is accurate.* Clin Trials, 2020. **17**(6): p. 637-643.

7 Anhang

7.1 Patientenanschreiben, Patientenaufklärung, Information und Einwilligungen, Fragebogen zu Heilbehandlern, EQ-5D-5L



Universitätsklinikum Düsseldorf

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Klinik für Neurochirurgie

UKD ● Neurochirurgie ● Moorenstraße 5 ● 40225 Düsseldorf

Direktor der Klinik
Univ.-Prof. Dr. H.-J. Steiger
Tel.: (0211) 81-17910
Fax: (0211) 81-19556
www.neurochirurgie.uni-duesseldorf.de
Privatsprechstunde
Tel.: (0211) 81-17911

Anmeldung Ambulanz
(Termine nach Vereinbarung)
Tel.: (0211) 81-17935 Fax: (0211) 81-19298

Stellvertr. Direktor der Klinik
PD Dr. J.F. Cornelius
Tel.: (0211) 81-08037

Leitender Oberarzt
Prof. Dr. M. Sabel
Tel.: (0211) 81-08060 Fax: (0211) 81-04658

Leiter Zentrum für Neuromodulation
Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Univ.-Prof. Dr. J. Vesper
Tel.: (0211) 81-16058 Fax: (0211) 81-04514

Leiter Zentrum für Neuroonkologie
Prof. Dr. M. Sabel
Sekretariat:
Tel.: (0211) 81-08060 Fax: (0211) 81-04658

Sprechstunden

Neuromodulation, Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Prof. Dr. J. Vesper Mo. 9.00 – 16.00 Uhr
Tel.: 0211/81-16058

Neuromodulation u. operative Schmerztherapie inkl. Trigeminusneuralgie
Prof. Vesper, PD Dr. Slotty Di.-Do. 9.00 – 16.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-08778 Fax: (0211) 81-04584

Privatsprechstunde (zusatzversicherte Patienten)
Prof. Dr. H.-J. Steiger und Mitarbeiter
Mi. 9.00 – 12.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-17935

Hypophyse, vordere Schädelbasis
PD Dr. K. Beseoglu, Dr. Th. Beez
Do. 9.00 – 16.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-08037 (keine Terminvergabe)

Gefäße
PD Dr. Petridis/ Prof. Dr. H.J. Steiger / Dr. A. Tortora
Mo. 9.00 – 12.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-17935 oder 81-08778 (MVZ)

Laterale Schädelbasis (Meningeome, Neurinome)
PD Dr. J. F. Cornelius Mi. 9.00 - 16.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-17935

Wirbelsäule
PD Dr. R. Bostelmann Mo. 9.00 – 16.00 Uhr
PD Dr. J. F. Cornelius Mi. 9.00 – 16.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-17935

Periphere Nerven
PD Dr. M. Kamp
Mo. 9.00 – 12.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-17935

Neuroonkologie (Gliome, Metastasen)
Prof. Dr. M. Sabel /PD Dr. M. Rapp/PD Dr. M. Kamp
Di. 8.00 – 16.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-08060 Fax: (0211) 81-04658

Kinderneurochirurgie, Neuroendoskopie
Dr. Th. Beez
Fr. 9.00 – 16.00 Uhr
Notfall-Tel.: 0176-34050240 (keine Terminvergabe)

Neurotraumatologie
Hr. C. Munoz
Mi 09.00 – 14.00 Uhr
Tel.: (0211) 81-17935

Hotline für Notfälle Tel.: 0170-2268593

Hotline für Ärzte Tel: 0151-52118222

Telemedizinischer Konsildienst
e-Mail: neurochirurgie@uni-duesseldorf.de

Telefonnummern der Klinik
ZN24: (0211) 81-08310
ZN34: (0211) 81-08360
ZN23: (0211) 81-08290
ZI13: (0211) 81-07390
Krankengymnastik: (0211) 81-17949
Patientenmanagement: (0211) 81-18007

Ansprechpartner:	Durchwahl:	E-Mail:	Datum:
B. Behle		Bertold.behle@med.uni-duesseldorf.de	

Medizinisch-wissenschaftliche Untersuchung:
„Outcome und prognostische Faktoren bei spontaner intrazerebraler Blutung“

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

in der Zeit nach dem [*Aufnahmedatum*] wurden sie, bzw. die von ihnen betreute Person wegen einer Hirnblutung in der Klinik für Neurochirurgie des UKD behandelt. Wir schreiben sie heute an, um zu erfahren wie sie/der Patient/die Patientin sich seither erholt haben. In unserem steten Bemühen die Behandlung unserer Patienten zu verbessern sind wir dabei auf ihre Mithilfe angewiesen.

Leider ist die spontane intrazerebrale Blutung immer noch eine Erkrankung, von der sich Patienten nur langsam und häufig nicht zufriedenstellend erholen. Aus diesem Grund kommt Ihrer Teilnahme an dieser Untersuchung ein ganz besonderer Stellenwert zu.

Ihre Teilnahme ist jedoch völlig freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an dieser Befragung teilnehmen oder später ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Mit den beiliegenden Dokumenten wollen wir Ihnen die Ziele und die Art der erhobenen Daten, sowie die Untersuchung erläutern.

Wir hoffen, dass sie sich einen Moment Zeit nehmen und sind ihnen dankbar für ihre Unterstützung. Selbstverständlich stehen wir ihnen bei Rückfragen jederzeit unter denen in Anlage angegebenen Kontaktdaten zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen und besten Wünschen für Ihre weitere Genesung

Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Steiger
Direktor der Klinik für Neurochirurgie

Cand. Med. B. Behle
Klinik für Neurochirurgie

Hausanschrift: Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf
Straßenbahnlinien: 701, 707, 711, 713, 716; Buslinien: SB 50, 723, 735, 780, 782, 785, 827, 835 und 836

Abbildung 17: Patientenanschreiben

Patientenaufklärung zur Medizinisch-wissenschaftlichen Studie:

„Outcome und prognostische Faktoren bei spontanen intrazerebralen Blutungen“

Für _____
(Patientenname und Vorname, Geburtsdatum)

Aufklärender Arzt _____
(Name)

Die Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf unternimmt eine rückblickende wissenschaftliche Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, die zwischen 2013 und 2018 an unserer Klinik wegen einer spontanen intrazerebralen Blutung behandelt wurden.

Hintergrund und Ziel der Studie

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICB) sind mit einem Anteil von etwa 15% die zweithäufigste Ursache von Schlaganfällen in Deutschland. Es handelt sich dabei um direkte Einblutungen in das Hirngewebe, die von zuführenden Blutgefäßen ausgehen.
Die Einblutungen verursachen durch Verdrängung und Minderdurchblutung von Hirngewebe meist schwerwiegende Schäden am zentralen Nervensystem.

Die Therapie der Erkrankung muss individuell gestaltet werden. An die Akutbehandlung im Krankenhaus schließt sich in der Regel ein langer und schwieriger Rehabilitationsprozess an, in dem selten die vollständige Ausheilung aller erlittenen Defizite gelingt.

Das erste Jahr überleben nur etwas weniger als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit einer intrazerebralen Blutung. Zurück in ein unabhängiges Leben finden von denen, die das erste Jahr überlebt haben, deutlich weniger als die Hälfte.

Diese leider immer noch unzufriedenstellende Prognose für Patientinnen und Patienten mit einer intrazerebralen Blutung motiviert uns nach Verbesserungsmöglichkeiten in der Heilbehandlung sowie bei der Prognose-Abschätzung zu forschen.

Abbildung 18: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 1 von 6

Das Rehabilitationsergebnis wollen wir bei unserer Untersuchung aus zwei verschiedenen Perspektiven betrachten. Neben der Messung möglicher verbliebener Defizite wollen wir ebenfalls die aktuelle gesundheitsabhängige Lebensqualität messen.

Mit unserer Untersuchung wollen wir dann herausfinden, ob es therapieabhängige Faktoren gibt, die sich besonders günstig, oder besonders ungünstig auf einen, oder beide Aspekte des Rehabilitationsergebnisses auswirken.

Ablauf der Studie

Da wir um den Umstand wissen, dass viele Pateinten nach einer intrazerebralen Blutung versterben ist Ihre Teilnahme für eine aussagekräftige Analyse von sehr hohem Wert.

Im Rahmen dieser Studie wollen wir aus den Krankheitsverläufen und Rehabilitationsprozessen von Patientinnen und Patienten Daten erheben und auswerten.

Um diese Daten zu erheben, würden wir gerne relevante Dokumenten, die im Verlauf Ihrer Heilbehandlung bei beteiligten Akteuren entstanden sind, auswerten. Hierzu zählen vor allem Berichte und Untersuchungsbefunde von Ärzten und Psychologen, aber auch Dokumentationen der Krankenpflege, Physiotherapie und Ergotherapie. Mit Hilfe dieser Dokumente wollen wir feststellen, welches Rehabilitationsergebnis Sie bisher erreichen konnten und welche therapeutischen Gegebenheiten bei Ihrer Heilbehandlung eine Rolle spielten.

Durch den beiliegenden einheitlichen Fragebogen möchten wir gerne den Effekt des bisherigen Rehabilitationserfolges auf ihre aktuelle Lebensqualität einschätzen.

Wir freuen uns Ihnen nach Abschluss unserer Untersuchung die entstandenen Ergebnisse zukommen zu lassen, sodass Sie sich ein Bild vom entstandenen Fortschritt machen können.

Studienteilnahme

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an dieser Studie teilnehmen oder später ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Falls Sie noch weitere Fragen zu unserer Studie haben, bevor Sie sich zur Teilnahme entscheiden wollen, bitten wir Sie darum, uns über folgende Wege zu kontaktieren:

Postalisch	Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik Düsseldorf Sekretariat für klinische Studien Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf
Per E-Mail	Bertold.behle@med.uni-duesseldorf.de

Abbildung 19: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 2 von 6

Telefonisch	+49 172 9797808

Sofern Sie sich zur Teilnahme an unserer Studie entscheiden, benötigen wir von Ihnen die folgenden beiliegende Unterlagen ausgefüllt zurück:

- Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme samt Schweigepflichtsentbindung
- Einwilligungserklärung zum Datenschutz
- Fragebogen zu Ihren weiteren Heilbehandlern
- Gesundheitsfragebögen EQ-5D-5L

Wir würden uns sehr freuen Sie, als eine der wenigen Personen, die wir noch zur ihrer Erkrankung befragen können, für die Teilnahme an unserer Untersuchung gewinnen zu können.

Informationen zum Datenschutz

Während dieser Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihr Name oder andere Identifikationsmerkmale durch einen Code ersetzt werden, um die Feststellung Ihrer Identität auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel" (Verbindung zwischen Ihrem Namen bzw. Ihren Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von Ihren übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich Oberarzt PD Dr. med. Kerim Beseoglu. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Für die Zwecke der Studie ist es notwendig, auch Daten aus Ihrer Krankenakte bei Ihren behandelnden Ärzten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Pflegekräften sowie Ihrem Hausarzt einzubeziehen. Wir möchten Sie daher bitten, einer auszugsweisen Weitergabe nachfolgend näher spezifizierten Daten an die Studienleitung zuzustimmen und Ihre behandelnden Ärzte/Ihren Hausarzt insoweit von der Schweigepflicht zu entbinden.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur, wenn Sie von der Teilnahme an der Studie zurücktreten, zum Zweck der Datenvernichtung. Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert, d.h. in der Weise verändert, dass eine Identifizierung Ihrer Person nicht mehr oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand möglich sein wird.

Abbildung 20: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 3 von 6

Die während der Studie erhobenen Daten werden nach Studienabschluss für 10 Jahre aufbewahrt und danach vernichtet. Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet.

Wir weisen darauf hin, dass bereits anonymisierte Daten/Proben/Aufnahmen und Daten, die in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind, nicht mehr auf Wunsch gelöscht/vernichtet werden können.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist der Studienleiter: Univ.-Prof. Dr. med Hans Jakob Steiger (Direktor der Klinik für Neurochirurgie), Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf. Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wenden Sie sich bitte zunächst an den Studienleiter.

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stellen wenden:

> Datenschutzbeauftragte/r des Universitätsklinikums Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei der zuständigen Aufsichtsbehörde zu beschweren:

> Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
> Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf, E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Abbildung 21: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 4 von 6

Medizinisch wissenschaftliche Studie der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik Düsseldorf

„Outcome und prognostische Faktoren bei spontaner intrazerebraler Blutung“

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Patientenname/Vorname, Geburtsdatum: _____

Aufklärender Arzt: _____

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

Durch das beiliegende Anschreiben und die darin enthaltene Information fühle ich mich ausführlich und verständlich über die Studie, deren Bedeutung und Tragweite aufgeklärt. Ich habe den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden.
Sofern meinerseits Fragen aufgetreten sind, wurden mir diese verständlich und ausreichend vom Studienarzt beantwortet.
Für die Durchführung der Studie ist die nachfolgende Schweigepflichtsentbindung erforderlich.

Ich behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung an der Studie jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Schweigepflichtsentbindung

Zum Zweck des Datenaustausches mit dem Studienzentrum entbinde ich meinen Hausarzt und Behandler, die an der Heilbehandlung meiner Intrazerebralblutung beteiligt waren von ihrer Schweigepflicht.
Zu diesen Behandlern gehören Ärzte, Pflegekräfte, Psychologen, Physiotherapeuten und Ergotherapeuten, die an der bisherigen Heilbehandlung meiner am Intrazerebralblutung beteiligt waren.

_____	_____
Ort, Datum	Unterschrift des Patienten/der Patientin
_____	_____
Ort, Datum	Unterschrift aufklärender Arzt/Ärztin

Abbildung 22: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 5 von 6

Medizinisch wissenschaftliche Studie der Klinik für Neurochirurgie
der Uniklinik Düsseldorf über

„Outcome und prognostische Faktoren bei spontanen Intrazerebralblutungen“

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik Düsseldorf pseudonymisiert aufgezeichnet und gespeichert werden. Die erhobenen Daten dürfen nicht weitergegeben werden.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3) Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Name Studienteilnehmer/in (Druckbuchstaben)	Datum	Unterschrift

Abbildung 23: Patientenaufklärung und Einwilligungen Seite 6 von 6

Fragebogen zur Erfassung der beteiligten Behandler an Ihrer weiteren Heilbehandlung

Hintergrund

Wie zuvor beschrieben wollen wir im Rahmen dieser Studie aus den individuellen Krankheitsverläufen und Rehabilitationsprozessen von Patientinnen und Patienten Daten erheben und auswerten.

Hierzu würden wir gerne relevante Dokumente, die im Verlauf Ihrer Heilbehandlung bei beteiligten Ärzten, Psychologen, Krankenpflegern, Physiotherapeuten und Ergotherapeuten entstanden sind, auswerten.

Im Folgenden möchten wir Sie freundlich bitten, uns die beteiligten Akteure und Einrichtungen zu nennen:

Rehabilitationseinrichtung

(ambulante oder stationäre Rehabilitationseinrichtung in der Sie nach dem Aufenthalt in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf weiterbehandelt wurden)

Name der Klinik: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Abteilung/Station: _____

Hausarzt im ersten Jahr nach dem Blutungsereignis

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Abbildung 24: Patientenfragebogen Seite 1 von 2

aktueller Hausarzt ***(falls abweichend)***

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Physiotherapiepraxis im ersten Jahr nach dem Blutungsereignis

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Weitere Behandler ***(falls vorhanden)***

Name/Beruf/Einrichtung: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Name/Beruf/Einrichtung: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Abbildung 25: Patientenfragebogen Seite 2 von 2

Gesundheitsfragebogen zur eigenständigen Beantwortung

Germany (German) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Abbildung 26: Gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität Seite 1 von 3 (Quelle: EuroQol Group)

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

Ich habe keine Probleme herumzugehen ❑
Ich habe leichte Probleme herumzugehen ❑
Ich habe mäßige Probleme herumzugehen ❑
Ich habe große Probleme herumzugehen ❑
Ich bin nicht in der Lage herumzugehen ❑

FÜR SICH SELBST SORGEN

Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN *(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)*

Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden ❑
Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden ❑
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden ❑
Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden ❑
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden ❑

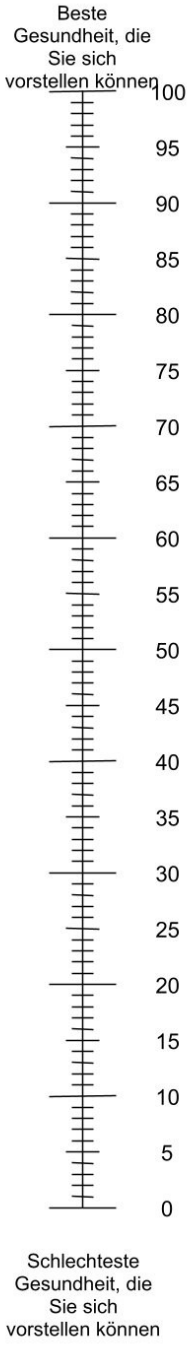
ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert ❑
Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert ❑
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert ❑
Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert ❑
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert ❑

Abbildung 27: Gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität Seite 2 von 3 (Quelle: EuroQol Group)

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE = ☐



3

Gesundheitsfragebogen EQ 5D-5L für [Name, Vorname, Geburtsdatum]

Abbildung 28: Gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität Seite 3 von 3 (Quelle: EuroQol Group)

7.2 Tabellen der logistischen Regressionen

7.2.1 Versterben 6M

			95% Konfidenzintervall für OR	
	p =	OR	untere Grenze	obere Grenze
Alter [Jahre]	0,000	1,06	1,03	1,10
Geschlecht (weiblich)	0,035	0,45	0,25	0,84
Glasgow Coma Scale bei Aufnahme [3–15]	0,000	0,85	0,79	0,91
Blutdruck-Fehlregulation bei Aufnahme	0,520	0,75	0,30	1,82
Lokalisation: Stammganglien	0,016			
Lokalisation: Hirnstamm	0,033	5,00	1,14	25
Lokalisation: zerebellär	0,215	0,51	0,17	1,49
Lokalisation: Thalamus	0,999	####	0,00	
Lokalisation: lobär	0,011	0,35	0,15	0,78
Lokalisation: mehrfach	0,135	0,11	0,01	2
Volumen nach Broderick [ml]	0,000	1,03	1,02	1,04
Mittellinienverlagerung [mm]	0,750	1,01	0,93	1,10
Intraventrikuläre Einblutung [j/n]	0,233	1,54	0,76	3,13
Gerinnungshemmung: Keine	0,915			
Gerinnungshemmung: TAHs	0,897	0,95	0,43	2,08
Gerinnungshemmung: plasmatische	0,537	1,32	0,55	3,13
Gerinnungshemmung: TAH + plasmatisch	0,951	1,03	0,37	2,86
operative Hämatomausräumung [j/n]	0,000	0,19	0,09	0,40
extraventrikuläre Drainage [j/n]	0,603	0,82	0,39	1,72
Krampfanfälle [j/n]	0,728	0,77	0,18	3,33
akutes Nierenversagen [j/n]	0,265	1,64	0,68	4

Tabelle 13: Logistische Regression zum Versterben innerhalb der ersten sechs Monate

7.2.2 Überleben 6M

			95% Konfidenzintervall für OR	
	p =	OR	untere Grenze	obere Grenze
Alter [Jahre]	0,000	0,94	0,91	0,96
Geschlecht (weiblich)	0,035	1,97	1,05	3,69
Glasgow Coma Scale bei Aufnahme [3–15]	0,000	1,17	1,09	1,26
Blutdruck-Fehlregulation bei Aufnahme	0,520	1,34	0,55	3,29
Lokalisation: Stammganglien	0,016			
Lokalisation: Hirnstamm	0,033	0,20	0,04	0,88
Lokalisation: zerebellär	0,215	1,98	0,67	5,82
Lokalisation: Thalamus	0,999	####	0,00	
Lokalisation: lobär	0,011	2,89	1,28	6,55
Lokalisation: mehrfach	0,135	9,48	0,50	180,31
Volumen nach Broderick [ml]	0,000	0,97	0,96	0,98
Mittellinienverlagerung [mm]	0,750	0,99	0,91	1,07
Intraventrikuläre Einblutung [j/n]	0,233	0,65	0,32	1,32
Gerinnungshemmung: Keine	0,915			
Gerinnungshemmung: TAHs	0,897	1,05	0,48	2,31
Gerinnungshemmung: plasmatische	0,537	0,76	0,32	1,82
Gerinnungshemmung: TAH + plasmatisch	0,951	0,97	0,35	2,67
operative Hämatomausräumung [j/n]	0,000	5,35	2,51	11,39
extraventrikuläre Drainage [j/n]	0,603	1,22	0,58	2,54
Krampfanfälle [j/n]	0,728	1,30	0,30	5,59
akutes Nierenversagen [j/n]	0,265	0,61	0,25	1,46

Tabelle 14: Logistische Regression zum Überleben-6M

7.2.3 Überleben Heute

	p =	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
			untere Grenze	obere Grenze
Alter [Jahre]	0,000	0,91	0,88	0,94
Geschlecht (weiblich)	0,246	1,41	0,79	2,52
Glasgow Coma Scale bei Aufnahme [3–15]	0,004	1,11	1,03	1,19
Blutdruck-Fehlregulation bei Aufnahme	0,883	1,07	0,45	2,54
Lokalisation: Stammganglien	0,003			
Lokalisation: Hirnstamm	0,016	0,10	0,02	0,65
Lokalisation: zerebellär	0,214	1,87	0,70	5,04
Lokalisation: Thalamus	0,089	7,57	0,73	77,88
Lokalisation: lobär	0,009	2,92	1,31	6,52
Lokalisation: mehrfach	0,053	17,93	0,96	335,19
Volumen nach Broderick [ml]	0,000	0,97	0,96	0,99
Mittellinienverlagerung [mm]	0,580	0,98	0,91	1,06
Intraventrikuläre Einblutung [j/n]	0,962	0,98	0,51	1,89
Gerinnungshemmung: Keine	0,113			
Gerinnungshemmung: TAHs	0,302	1,47	0,71	3,03
Gerinnungshemmung: plasmatische	0,894	0,94	0,40	2,21
Gerinnungshemmung: TAH + plasmatisch	0,049	0,36	0,13	0,99
operative Hämatomausräumung [j/n]	0,003	2,87	1,43	5,72
extraventrikuläre Drainage [j/n]	0,912	1,04	0,52	2,09
Krampfanfälle [j/n]	0,115	0,39	0,12	1,26
akutes Nierenversagen [j/n]	0,548	0,77	0,32	1,83

Tabelle 15: Logistische Regression zum Überleben-heute

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Beseoglu bedanken, der mir seit der Anfangszeit dieses Projektes zunächst als Betreuer und inzwischen als Doktorvater mit wertvollen Anregungen und stets hilfreichem Rat zur Seite stand. Zudem danke ich meinem inzwischen emeritierten und vorherigen Doktorvater Herrn. Univ.-Prof. Dr. med. Steiger, dem ich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen, die Bereitstellung des Themas, sowie die ebenfalls stets wertvolle Unterstützung danken möchte. Auch meinem Co-Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Kindgen Milles, möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme der Co-Betreuung und die konstruktiven Vorschläge danken.

Ein weiterer besonderes herzlicher Dank geht an meine Frau Dr. med. Johanna Behle, die in allen Lebenslagen hinter mir steht und mich mit größter Geduld und viel Verständnis für dieses Projekt unterstützt hat. Zudem danke ich Ihr für das Korrekturlesen meiner Dissertationsschrift.

Ein weiterer sehr herzlicher Dank geht an meine Schwester Dr. med. Valeria Behle-Stein, die mich bei dieser Arbeit mit vielen motivierenden Worten und dem Korrekturlesen unterstützt hat.

Mein besonders herzlicher Dank gilt meinen Eltern Ursula Reuter-Behle und Friedrich Wolfgang Behle, die seit jeher und in jeder erdenklichen Situation für mich da sind, immer an mich geglaubt haben und mich über meinen gesamten Ausbildungsweg sowohl menschlich als auch finanziell unterstützt haben. Ihnen widme ich diese Arbeit.