

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre  
Erkrankungen

**Frühe Antagonisierung der  
Thrombozytenaggregationshemmung mit  
Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bei  
intrazerebralen Blutungen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Gerny, geb. Hadaschik, Katharina Anna

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Poli

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Roder

Tag der Disputation: 25.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik.....	1
1.2 Intrazerebrale Blutungen.....	3
1.2.1 Definition und Klassifikation .....	3
1.2.2 Symptomatik .....	5
1.2.3 Diagnostik .....	5
1.2.4 Therapie .....	6
1.2.5 Outcome und Prognose .....	10
1.3 Thrombozytenaggregationshemmer.....	12
1.4 Thrombozytenkonzentrate.....	14
1.5 Desmopressin .....	16
1.6 Zielsetzung und Hypothesen.....	17
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>20</b>
2.1 Studiendesign .....	20
2.2 Auswahlkriterien.....	20
2.2.1 Demographie.....	20
2.2.2 Blutungstyp .....	21
2.2.3 Vormedikation .....	21
2.2.4 Diagnostik und Therapie .....	22
2.2.5 Ätiologie .....	26
2.2.6 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen.....	26
2.2.7 Outcome.....	27
2.3 Messung der cCT Bilder.....	28

---

2.3.1	ITK-SNAP.....	28
2.3.2	Programmeinstellungen .....	28
2.3.3	Segmentierung.....	29
2.4	Statistische Auswertung .....	31
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
3.1	Baseline Patientenmerkmale.....	33
3.1.1	Alter und Geschlecht.....	33
3.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	33
3.1.3	Baseline Parameter.....	34
3.1.4	Thrombozytenaggregationshemmer.....	35
3.2	Blutungscharakteristika .....	38
3.2.1	Initiale Volumina .....	38
3.2.2	Blutungsätiologie .....	38
3.2.3	Blutungslokalisation.....	38
3.2.4	Zeiten der Bildgebung .....	39
3.3	Komplikationen.....	41
3.3.1	Hämatomexpansion .....	41
3.3.2	Hämatomexpansion $\geq 33\%$ .....	42
3.3.3	Hämatomexpansion bei initialem cCT $\leq 3$ Stunden nach Symptombeginn .....	44
3.3.4	Einflussgrößen auf die Blutungsexpansion .....	44
3.3.5	Invasive Therapie .....	47
3.3.6	Weitere neurologische Komplikationen .....	48
3.3.7	Thromboembolische und andere Komplikationen .....	48
3.4	Outcome.....	49
3.4.1	Modifizierte Rankin-Skala.....	49
3.4.2	Prädiktoren für ein schlechtes Outcome.....	50
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>51</b>
4.1	Zusammenfassung der Studie .....	51

---

4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	52
4.2.1	Einfluss von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin auf die Hämatomexpansion .....	52
4.2.2	Outcome.....	55
4.2.3	Zusätzliche Einflussfaktoren.....	56
4.2.4	Komplikationen.....	59
4.3	Diskussion der Methodik .....	60
4.3.1	Patientenzahl und Studiendesign .....	61
4.3.2	Medikation.....	61
4.3.3	Diagnostik .....	63
4.4	Schlussfolgerung.....	65
4.5	Ausblick.....	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>69</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....</b>	<b>XVII</b>
	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>XVIII</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>XIX</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkungsweise von Acetylsalicylsäure [91]. .....	13
Abbildung 2: Wirkungsweise von Clopidogrel ( [91] mit Modifikationen). .....	14
Abbildung 3: cCT-Schnittbild vor Segmentierung. Sichtbare parenchymale spontane intrazerebrale Blutung.....	30
Abbildung 4: cCT-Schnittbild nach Segmentierung mit dem Programm ITK- SNAP.....	30
Abbildung 5: Consort-Schema: Auswahlkriterien und Verlauf der Zusammenstellung des Patientenkollektivs.....	32
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren, die das Risiko einer intrazerebralen Blutung erhöhen.....	34
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer innerhalb von 7 Tagen vor Blutungsereignis in der untersuchten Patientenpopulation und differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe.....	36
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Blutungslokalisationen der intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung in der untersuchten Patientenpopulation differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe. ....	39
Abbildung 9: Box-Plot zur Hämatomexpansion. Die Hämatomexpansion ist unterteilt in das Gesamtvolumen sowie die parenchymalen und intraventrikulären Anteile und zusätzlich differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe. ....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NIHSS.....	23
Tabelle 2: Glasgow Coma Scale .....	24
Tabelle 3: ICH (Intracerebral Hemorrhage) - Score.....	25
Tabelle 4: ICH-Score und 30-Tage Mortalität.....	25
Tabelle 5: Modifizierte Rankin-Skala .....	27
Tabelle 6: Baseline Patientencharakteristika.....	37
Tabelle 7: Baseline Blutungscharakteristika .....	40
Tabelle 8: Hämatomexpansion.....	41
Tabelle 9: Hämatomexpansion $\geq 33\%$ .....	42
Tabelle 10: Hämatomexpansion bei initialem cCT $\leq 3$ h nach Symptombeginn.....	44
Tabelle 11: Hämatomexpansion bei Aspirin-Monotherapie und dTAH.....	45
Tabelle 12: Hämatomexpansion bei Lobärblutungen und ICB in der tiefen weißen Substanz .....	46
Tabelle 13: Korrelation initialer systolischer Blutdruck und Hämatomexpansion .....	47
Tabelle 14: Komplikationen nach intrazerebraler Blutung .....	49
Tabelle 15: Outcome 3 Monate nach ICB .....	50

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AVM	zerebrale arteriovenöse Malformation
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
Bzw	beziehungsweise
CAA	zerebrale Amyloidangiopathie
cCT	kranielle Computertomographie
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CPP	cerebral perfusions pressure
CTA	computertomographische Angiographie
CVR	zerebrovaskulärer Widerstand
DDAVP	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
dTAH	doppelte Thrombozytenaggregationshemmung
EKG	Elektrokardiogramm
EVD	Externe Ventrikeldrainage
FFP	Fresh Frozen Plasma
FU	Follow-Up
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde
HE	Hämatomexpansion
HEG	Gruppen der Hämatomexpansion
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH-Score	Intracerebral Hemorrhage Score
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie



---

KI	Konfidenzintervall
MAD	mittlerer arterieller Druck
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OP	Operation
OR	Odds Ratio
ORad	bereinigter Odds Ratio
PPSB	Prothrombinkonzentrat
ROI	Region of Interest
RR	Blutdruck („Riva-Rocci“)
syst.	systolisch
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TK	Thrombozytenkonzentrate
u.a.	unter anderem
VOI	Volume of Interest

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thematik

Eine interzerebrale Blutung (ICB) ist ein schwerwiegender neurologischer Notfall, der bereits innerhalb des ersten Monats nach dem Blutungsereignis bei bis zu der Hälfte aller Betroffenen zum Tode führt. Nach sechs Monaten leiden noch immer 80 % der Überlebenden an Folgeschäden, sodass ein uneingeschränktes Leben nicht mehr möglich ist [1]. Die Prävalenz zeigt sich zudem zunehmend bei gleichzeitiger demographischer Alterung [2]. Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses nehmen 20-60 % der von einer intrazerebralen Blutung betroffenen Personen Thrombozytenaggregationshemmer, wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel, ein [3-5]. Ob eine solche gerinnungshemmende Medikation dabei Einfluss auf das Blutungsereignis oder die Ausweitung der Blutung hat, ist umstritten [6]. Mehrere klinische Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns, Ausschlusskriterien sowie Anzahl an analysierten Patienten berichten widersprüchliche Ergebnisse. So weisen einige Studien auf die negative Auswirkung der Arzneimittelleinnahme zum Zeitpunkt der Hämorrhagie hin. In einer Metaanalyse der East Carolina University Brody School of Medicine im Frühjahr 2013 wurde festgehalten, dass eine spontane intrazerebrale Blutung unter thrombozytenaggregationshemmender Medikation mit einem schlechteren Outcome sowie einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Des Weiteren führt die thrombozytenaggregationshemmende Therapie laut der Studie zu einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen an sich. In Abhängigkeit der verwendeten Dosis kann es zudem zu einer Volumenzunahme der Blutung kommen [7]. Auch in einer anderen Studie wurde bei allen Patienten mit thrombozytenaggregationshemmender Therapie ein signifikant erhöhtes Volumen bzw. eine verstärkte Hirnblutung, eine erhöhte Sterberate zwischen dem 90. Tag und einem Jahr nach dem Blutungsereignis sowie eine höhere Rate des Funktionsverlustes nach Ablauf des ersten Jahres festgestellt [1]. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Untersuchungen von Sansing *et al.*, wonach die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern zum Zeitpunkt

einer intrazerebralen Blutung weder zu einem erhöhten Blutungsvolumen noch zu einer Expansion der Hämorrhagie führt. Auch zeigte sich in der Studie kein Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme bei Blutungsereignis und einem schlechteren klinischen Outcome nach 90 Tagen [6].

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine eindeutigen Evidenzen für wirksame Behandlungen bei akuten intrazerebralen Blutungen [8] und dementsprechend keinen sicheren Behandlungsalgorithmus bei dem Auftreten dieser unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern. Lediglich die frühzeitige intensive Blutdrucksenkung bei intrazerebralen Blutungen unter Hypertonie zeigte in Studien eine Verbesserung des funktionellen Outcomes [9]. Ebenso fehlen Nachweise für eine erfolgreiche Behandlung mit Thrombozytenkonzentraten oder Desmopressin, einem Vasopressinanalogen, welches auch Einfluss auf eine gestörte Thrombozytenfunktion nimmt und unter anderem in der Kardiochirurgie Anwendung findet, sowie deren Dosierung zur Antagonisierung dieser gerinnungshemmenden Medikation.

Unter diesen Aspekten stellt sich die Frage, ob und inwiefern die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin die Dynamik der Volumina von intrazerebralen Blutungen unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern reduziert. Hierfür wurden die Hämatomexpansionen eines Patientenkollektivs, welches sich zwischen 2006 und 2014 aufgrund von intrazerebralen Blutungen und besagter Vormedikation am Uniklinikum Tübingen in Behandlung befand, anhand kranialer Computertomographie-Bilder (cCT) gemessen und beurteilt. Weiterhin wurden hierbei die Auswirkungen unterschiedlicher Therapiemaßnahmen, mögliche beeinflussende Faktoren sowie das funktionelle Outcome der Patienten analysiert.

Zur besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet.

## 1.2 Intrazerebrale Blutungen

### 1.2.1 Definition und Klassifikation

Unter intrazerebralen Blutungen versteht man hämorrhagische Ereignisse, welche innerhalb des Hirngewebes auftreten und ca. 15 % der Schlaganfälle in Deutschland [10] sowie 11-22 % weltweit [11] ausmachen. So verzeichnete das statistische Bundesamt 2016 insgesamt 35.380 Personen, welche sich aufgrund einer intrazerebralen Blutung in stationärer Behandlung befanden [2]. Die hohe Sterblichkeitsrate von bis zu 50 % innerhalb von 3 Monaten und von bis zu 60 % innerhalb eines Jahres macht sie dadurch zu einem schwerwiegenden Krankheitsbild [12].

Laut dem statistischen Bundesamt verursachten intrazerebrale Blutungen im Jahr 2015 zusammen mit Subarachnoidalblutungen Kosten in Höhe von 1495 Millionen Euro in Deutschland, mit zunehmender Tendenz [13]. Des Weiteren starben 2018 in Deutschland insgesamt 7774 Menschen aufgrund einer intrazerebralen Blutung mit leicht größerem Anteil an Frauen [14], wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter und weltweit steigt [15, 16].

Intrazerebrale Blutungen werden je nach zugrundeliegender Ursache in primäre sowie sekundäre Blutungen differenziert. Primäre, auch spontane Blutungen genannt, machen 78-88 % aller intrazerebralen Blutungen aus und entstehen durch spontane Rupturen kleiner Blutgefäße aufgrund von zum Beispiel hypertensiven Entgleisungen sowie bei zerebraler Amyloidangiopathie (CAA) [17]. Sekundäre intrazerebrale Blutungen entstehen beispielsweise durch Traumata, Aneurysmen oder neoplastische Veränderungen und verursachen ca. 12-22 % der intrazerebralen Blutungen.

Je nach Lokalisation, Ausmaß der Blutung und Begleiterkrankungen kann es zu Komplikationen kommen. So treten bei ca. 45% der Patienten mit spontanen intrazerebralen Blutungen Einblutungen in das Ventrikelsystem auf [18]. Weitere Komplikationen können ein Hydrozephalus, eine Mittellinienverschiebung oder eine Ödembildung sein [19]. Häufig entstehen diese Komplikationen aufgrund

einer Hämatomexpansion. Eine Hämatomexpansion wurde hierbei meist definiert als eine relative Volumenzunahme von  $\geq 33\%$  im Vergleich zur initialen Blutungsgröße [9, 20, 21].

### **1.2.1.1 Ursachen und Risikofaktoren**

Zu den Ursachen und Risikofaktoren zählen die genetische Vorbelastung, die ethnische Zugehörigkeit, der Lebensstil sowie bestehende Vorerkrankungen [17]. So zeigte sich in Untersuchungen bei Hispaniern, Afroamerikanern und Asiaten eine höhere Inzidenz von intrazerebralen Blutungen im Vergleich zur weißen Bevölkerung [22, 23]. Zu den häufigsten Vorerkrankungen zählen die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, vorausgegangene Schlaganfälle, zerebrale Amyloidangiopathien, chronische Niereninsuffizienzen, angeborene Koagulopathien und psychosozialer Stress [5, 24]. Negativen Einfluss auf Blutungsereignisse und -dynamik in Bezug auf den Lebensstil haben Nikotinabusus, vermehrter Alkoholkonsum, Drogenabusus, Hypercholesterinämie, eine ungesunde Ernährung und Übergewicht sowie ein Bewegungsmangel [24]. Zudem wirken sich verschiedene Medikamente wie Marcumar, neue orale Antikoagulationen oder Heparin auf das Gerinnungssystem aus und erhöhen somit das Risiko eines Blutungsereignisses und dessen Volumenzunahme [25-28].

Auch bei der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern gilt das erhöhte Blutungsrisiko als eine relevante Nebenwirkung [29]. Bezogen auf intrazerebrale Blutungen wurde in Analysen festgestellt, dass es unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern häufiger zu einer frühen Volumenzunahme der Blutung [30] und somit einer Verschlechterung des Outcomes kommt [31]. Dieses Risiko ist zudem bei doppelter Thrombozytenaggregationshemmung signifikant erhöht, wie zum Beispiel in der MATCH-Studie aufgezeigt wurde [32].

### **1.2.2 Symptomatik**

Intrazerebrale Blutungen sind zumeist plötzliche Ereignisse (deshalb auch hämorrhagischer Schlaganfall genannt), die sich je nach Lokalisation und Ausmaß der Hämorrhagie unterschiedlich klinisch äußern können und deshalb klinisch nicht sicher von einem ischämischen Schlaganfall zu unterscheiden sind. Die Symptome entstehen zum einen durch direkte Störung der Hirnregion aufgrund der Blutung, zum anderen aufgrund des Drucks auf umliegende Hirnareale mit konsekutiver Minderversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen in diesen Bereichen sowie der Hirnhaut [33]. Meist manifestieren sich intrazerebrale Blutungen durch progrediente Bewusstseinsstörungen, Hemiparesen oder Hemiplegien, Hypästhesien, Dysphagien, Aphasien oder Dysarthrien sowie Einschränkungen des Sehvermögens. Begleitend können zudem Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Auch können plötzliche Verhaltensänderungen und Verwirrheitszustände die Folge eines Blutungsereignisses sein. Im Zuge von Kleinhirnläsionen kann es zudem zu Gleichgewichts- und Artikulationsstörungen kommen. Bei stark ausgeprägten Blutungen bzw. einer starken Hämatomexpansion kommt es oftmals zur Symptomzunahme, epileptischen Anfällen und einer Vigilanzminderung bis hin zur Ateminsuffizienz oder einem Herz-Kreislaufstillstand aufgrund von Einklemmungen [34, 35].

### **1.2.3 Diagnostik**

Eine intrazerebrale Blutung ist ein medizinischer Notfall und erfordert eine schnelle Diagnostik, eine zügige adäquate Therapie sowie eine Verlaufsbeobachtung des Patienten bei Verdacht auf ein Blutungsereignis oder nach Diagnosestellung, da es in den ersten Stunden nach dem Hämorrhagievorfall zu einer Verschlechterung des Patientenzustands kommen kann. So zeigte eine 2008 durchgeführte Studie bei 22 % der untersuchten Patienten mit intrazerebraler Blutung eine Abnahme der Glasgow Coma Scale (GCS) von durchschnittlich 6 Punkten zwischen initialer Erhebung durch den Rettungsdienst und erneuter Beurteilung in der Klinik [36]. Dies wird häufig durch

eine Hämatomexpansion verursacht, welche vornehmlich innerhalb von 24 Stunden, vor allem aber in den ersten Stunden nach Blutungsereignis auftreten kann [37, 38]. Die Verdachtserhebung eines Schlaganfalls verläuft primär anhand der Anamnese sowie des klinischen Befunds, jedoch ist eine Differenzierung zwischen einem ischämischen oder hämorrhagischen Geschehen dadurch nicht möglich, da die Symptomatik bei beiden Krankheitsbildern identisch sein kann. Die Differenzierung ist allerdings für das weitere therapeutische Vorgehen entscheidend. Eine Unterscheidung ist über die Bildgebung möglich, wobei eine cCT mit einer Sensitivität von 100 % [39] sowie schneller Durchführbarkeit, insbesondere in der Akutphase, das diagnostische Verfahren der Wahl ist. Blutungen erscheinen hierbei im nativen cCT als hyperdense Struktur. Eine weitere diagnostische Einordnung ist mittels kranialer Magnetresonanztomographie (cmRT), Kontrastmittel-CT, CT-Angiographie (CTA) und MR-Angiographie möglich. Zudem stellen CTA und Kontrastmittel-CT eine Möglichkeit dar, Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Hämatomexpansion aufgrund einer Kontrastmittelextravasation, dem sogenannten SPOT-Sign, zu identifizieren [40]. Grundsätzlich sollte jeder Patient regelmäßig neurologisch untersucht werden sowie eine kontinuierliche apparative Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter, wie Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und EKG erhalten. Des Weiteren werden Laborwerte, wie Gerinnungs-, Entzündungswerte und Blutzucker, Körpertemperatur, sowie bei entsprechender Symptomatik wie beispielweise einer Vigilanzminderung, der intrakranielle Druck mittels direkter Manometrie über eine Sonde im Seitenventrikel oder intraparenchymatöser Druckmessung kontrolliert [16, 41].

## **1.2.4 Therapie**

### **1.2.4.1 Allgemein**

Die Behandlung von Patienten mit intrazerebralen Blutungen erfolgt idealerweise auf neurologischen oder neurochirurgischen Überwachungsstationen. Nach Möglichkeit sollte ein schneller Transport zu oder die sofortige Einlieferung auf Neurointensivstationen oder Stroke Units, das heißt eine auf

Schlaganfalltherapien spezialisierte Einheit in Kliniken, angestrebt werden, da somit eine bessere Versorgung gegeben ist [42, 43]. Grundsätzlich sollte eine engmaschige Überwachung des Patienten erfolgen. Des Weiteren sind die Sicherung der Atemwege, eine Normalisierung des Blutdrucks sowie eine Kontrolle des intrakraniellen Drucks von Bedeutung. So ist bei 30 % der Patienten mit supratentoriellen Blutungen sowie der Mehrheit der von intrazerebralen Blutungen im Bereich des Cerebellums und des Hirnstamms Betroffenen eine Intubation erforderlich [44]. Die Lokalisation der Blutung ist zudem ein wichtiger Faktor für die Wahrscheinlichkeit eines intraventrikulären Blutungseinbruchs. Demnach brechen zum Beispiel Hämorrhagien des Thalamus häufiger in das Ventrikelsystem ein als Lobärblutungen [45-49].

Allgemein kann als präventive Therapiemaßnahme die Reduktion der bereits beschriebenen Risikofaktoren oder die optimale Behandlung bestehender Vorerkrankungen, welche in Zusammenhang mit intrazerebralen Blutungen stehen, genannt werden [50].

#### **1.2.4.2 Blutdruck**

Patienten mit intrazerebralen Blutungen weisen häufig einen chronisch erhöhten Blutdruck auf. Prädilektionsstellen für hypertensive intrakranielle Blutungen sind die Stammganglien (70 %), das Kleinhirn (8 %) und der Hirnstamm (4 %) [51]. Zahlreiche Studien benannten den erhöhten Blutdruck als einen der wichtigsten Risikofaktoren für sowohl erstmalig als auch wiederholt auftretende intrazerebrale Blutungen [52]. Zudem steht dieser in Zusammenhang mit einem schlechteren Outcome im Zuge einer solchen Blutung [53-56]. Ein erhöhter Blutdruck führt zu hydrostatischer Hämatomexpansion, Ödembildung im Umgebungsgebiet der Blutung sowie rezidivierenden Blutungen [31, 57]. Aktuell wird eine Blutdrucksenkung bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Hypertension empfohlen. So konnte in einer großen Studie die Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung durch die Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg erwiesen werden [9]. Jedoch legten sich sowohl die durchgeführten Studien als auch die aktuellen Leitlinien für die Therapie von



intrazerebralen Blutungen nicht auf definierte Medikamente und die entsprechenden Dosierungen zur Behandlung der Hypertonien fest.

#### **1.2.4.3 Intrakranieller Druck**

Bei vielen von Hirnblutungen betroffenen analgosedierten und intubierten Patienten, bei denen keine klinische Überprüfung mehr möglich ist, wird eine Messung des intrakraniellen Drucks durchgeführt. Der Normwert für erwachsene Personen liegt hierbei im Liegen bei  $< 10$  mmHg [41]. Die Messung erfolgt durch das Einführen einer Sonde in das Hirnparenchym oder in einen Seitenventrikel. Neben dem zerebrovaskulären Widerstand (CVR), der durch den jeweiligen Durchmesser der regulatorischen Widerstandgefäße gebildet wird, ist der zerebrale Perfusionsdruck (cerebral perfusions pressure (CPP)) entscheidend für die zerebrale Durchblutung [58]. Berechnen lässt sich der CPP aus der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck und dem intrakraniellen Druck mit der Formel  $CPP = MAP - ICP$ . Ursächlich für den erhöhten intrakraniellen Druck zeigen sich hauptsächlich die raumfordernde Wirkung der Blutung an sich, das perifokale Ödem sowie ein Begleithydrocephalus aufgrund eines möglichen Ventrikeleinbruch mit Verschluss der ableitenden Liquorwege (Hydrocephalus occlusus) oder durch Verklebung der Hirnhäute mit Störung der venösen Liquordrainage (Hydrocephalus malresorptivus) [59].

Die Entscheidung zur Behandlung von der Norm abweichender intrakranieller Drücke ist je nach zugrundeliegender Ursache zu treffen. So kann eine Osmotherapie bei Hirnödemen je nach klinischem Befund oder nach Messung des Drucks bei intrakraniellen Druckspitzen empfohlen werden, da in Analysen aufgezeigt werden konnte, dass diese Therapie eine kurzfristige Senkung des intrakraniellen Drucks bewirken kann [60-62]. Zu beachten ist hierbei jedoch das Nutzen-Risiko-Profil, da es unter besagter Therapie auch zu Komplikationen wie zum Beispiel einer Nierenschädigung oder einem Rebound-Effekt kommen kann [41].

Die im Allgemeinen potenteste Maßnahme zur Senkung des erhöhten intrakraniellen Drucks bei ausgedehnter intrakranieller Läsion stellt die operative

Entlastung dar. Indiziert ist diese ab einer gewissen Größe der Blutung, Blutungsart oder entsprechender klinischer Symptomatik sowie guter Erreichbarkeit des betroffenen Areals, jedoch unter Abwägung der operativen Risiken je nach Vorerkrankungen, Alter sowie klinischem Zustand der betroffenen Person [58, 59].

Liegt bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck ein Hydrocephalus vor, so kann schon mit dem Ablassen weniger Milliliter Liquor nach Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) eine Senkung des Drucks bewirkt werden.

Die Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Drucks kann weitere Maßnahmen wie eine tiefe Analgosedierung, eine entsprechende 30-Oberkörperhochlagerung zur Verbesserung des venösen Rückflusses oder eine Hyperventilation zur Reduktion des pCO<sub>2</sub> und damit verbundener kranialer Vasokonstriktion, welche zu einer Reduktion des intrakraniellen Blutvolumen führt, beinhalten. Grundsätzlich sollte das Ziel der Therapie einer intrakraniellen Druckerhöhung ein intrakranieller Druck < 23 mmHg sowie ein CPP > 60 mmHg sein [41].

#### **1.2.4.4 Operative Maßnahmen**

Die Entscheidung zur operativen Entlastung einer Blutung wird individuell entschieden und beinhaltet je nach Patientenprofil und Lokalisation unterschiedliche Kriterien wie zum Beispiel Zugänglichkeit und Alter der betroffenen Person. Dabei sind die Vorteile einer operativen Entlastung und des damit verbesserten Outcomes unter anderem abhängig von Lokalisation, Größe und Zugänglichkeit einer Blutung [47, 63].

#### **1.2.4.5 Gerinnungsaktive Medikamente**

Neben den bereits beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten ist die Gabe von Medikamenten zur Stabilisierung der Gerinnungssituation zu nennen. Jedoch gehört diese bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen nicht zu den standardisierten Therapiemaßnahmen. Zwar zeigten mehrere Studien eine Senkung des Volumens der Nachblutungen durch die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa [64-66], jedoch wurde gleichzeitig durch andere Untersuchungen

nachgewiesen, dass es durch die Gabe zu keiner Senkung von nachfolgenden körperlichen Einschränkungen und Letalität kommt [20]. Vielmehr war eine Zunahme thromboembolischer Ereignisse und ihrer Komplikationen erkennbar [64, 65, 67]. Einige Studien zeigten sogar keinerlei positiven Effekt einer hämostatischen Therapie auf die Hämatomexpansion oder das Outcome [20, 68], so auch bei Tranexamsäure, welche in einer internationalen randomisierten Studie zwar eine geringere Sterblichkeitsrate in der Frühphase nach Blutungsereignis zeigte, jedoch keine Verbesserung des funktionellen Outcomes im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten [69]. Bei Personen mit Blutungen unter Antikoagulation finden gerinnungsaktivierende Medikamente jedoch Verwendung. Klinische Studien konnten beispielsweise die Sicherheit und Wirksamkeit von Idarucizumab und Andexanet  $\alpha$  bei Blutungen unter Einnahme von direkten oralen Antikoagulantien zeigen [70, 71]. Zudem wird die Substitution von Gerinnungsfaktoren mit Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder, sofern kein PPSB vorhanden, von Fresh Frozen Plasma (FFP) und Vitamin K bei intrazerebralen Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten empfohlen [72].

### **1.2.5 Outcome und Prognose**

Je nach Lokalisation und Schwere der Blutung unterscheiden sich die Prognosen. Die Mortalitätsrate bei intrazerebralen Blutungen beträgt 50-60 % innerhalb eines Jahres nach Blutungsereignis, wobei die meisten Todesfälle innerhalb der ersten 3 Monate auftreten [12]. Den stärksten Prädiktor für die 30-Tage-Überlebensrate stellt hierbei das initiale Blutungsvolumen dar [73]. Weiterhin nimmt die Lokalisation der Blutung Einfluss auf die Überlebensrate. So beträgt diese zum Beispiel für lobäre intrazerebrale Blutungen 44 % gegenüber zerebellären mit 34 % [22].

Ein wichtiger Faktor in Bezug auf das Outcome des Patienten nach einem Blutungsereignis ist die Hämatomexpansion [74], welche ein häufiges Phänomen ist. Laut einer Studie des Department of Neurology des Massachusetts General Hospital entwickelten 73 % der Patienten eine Zunahme der initialen

Blutungsvolumen und sogar 30-40 % der Patienten eine Volumenzunahme von über 33 % [75]. Die Hämatomexpansion ist dabei unter anderem abhängig von der initialen Blutungsgröße. So besteht bei kleineren initialen Blutungsvolumina ein geringeres Risiko der Expansion [74, 76]. Eine Zunahme des initialen Blutungsvolumens ist zudem eng assoziiert mit einer frühen neurologischen Zustandsverschlechterung [77, 78], vermehrten Funktionseinschränkungen sowie einer erhöhten Sterblichkeitsrate [31, 79]. Beschrieben sind zudem ein schlechteres Outcome sowie eine erhöhte Mortalität sowohl bei Patienten mit primär intraventrikulären Hämorrhagien als auch bei sekundärer intraventrikuläre Blutungsexpansion [80-84].

Ebenso wie das Blutungsvolumen gelten klinische initiale Scores wie zum Beispiel die Glasgow Coma Scale (GCS), welche zur Beurteilung der Bewusstseinslage herangezogen wird oder die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) als weltweit am weitesten verbreitete Skala zur Beurteilung akuter Schlaganfälle, als wichtige prognostische Marker für das Outcome nach einem Blutungsereignis [85]. Neben dem NIHSS und der GCS wurde der Intracerebral Hemorrhage Score (ICH-Score) erstellt. Dieser findet vor allem im angloamerikanischen Raum Verwendung und dient der Einschätzung der Schwere bei Diagnosestellung.

Bezogen auf das funktionelle Outcome findet die modifizierte Rankin-Skala (mRS) weitreichend Verwendung. Sie dient hierbei als standardisierte Maßzahl um das Ausmaß der funktionellen Einschränkung nach einem Schlaganfall zu beschreiben. Vorteil dieser Skalierung ist die einfache Anwendbarkeit sowohl von medizinisch geschultem Personal als auch von Personen ohne Vorkenntnisse. Zudem zeigt sie eine starke Korrelation mit den Messungen der Schlaganfallpathologie sowie Übereinstimmungen bezüglich der Beurteilung des Outcomes mithilfe anderer Skalen auf [86].

### 1.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozyten sind die kleinsten Zellen des menschlichen Blutes und stellen aufgrund ihrer Funktionsweise einen wichtigen Teil des Gerinnungssystems dar. Sie verschließen Verletzungen mittels Adhäsion an subendothelialen Strukturen sowie die Bildung eines Pfropfs durch die Aggregation, wobei es zu einer Einbeziehung des plasmatischen Gerinnungssystems kommt. Ein gesunder Erwachsener besitzt ca. 150.000 - 400.000 Thrombozyten /  $\mu\text{l}$  mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 9 - 10 Tagen [87].

Thrombozytenaggregationshemmer wirken der Bildung von Gerinnseln entgegen und werden als prophylaktische Medikation zur Behandlung von Durchblutungsstörungen wie zum Beispiel Herzinfarkten und Schlaganfällen verwendet [88, 89]. Ihre Wirkungsweise ist dabei je nach Präparat unterschiedlich. So wirkt zum Beispiel die häufig verwendete Acetylsalicylsäure (ASS) über eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase-1, wodurch es wiederum zu einer geringeren Produktion von Thromboxan-A<sub>2</sub> kommt (vgl. Abbildung 1). Daraus resultiert eine Hemmung der Thrombozytenaggregation. Dieser Effekt tritt bereits wenige Minuten nach intravenöser Applikation ein und hält aufgrund der irreversiblen Wirkung für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten an [90]. Nach Absetzen von ASS klingt daher die Medikamentenwirkung in dem Maße ab, wie neu gebildete Plättchen in die Zirkulation gelangen.

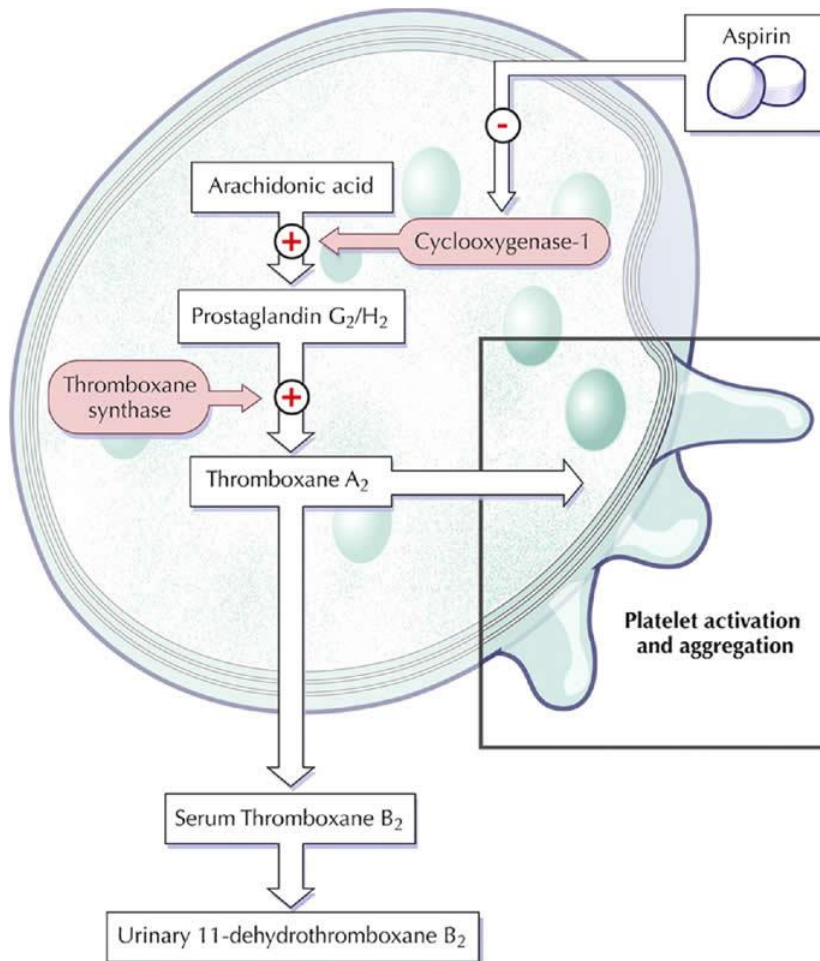


Abbildung 1: Wirkungsweise von Acetylsalicylsäure [91].  
 Irreversible Hemmung der Cyclooxygenase-1 und dadurch Hemmung der Produktion von Thromboxan A<sub>2</sub>, welches für die Aktivierung der Thrombozyten und der Thrombozytenaggregation zuständig ist.

Im Zuge der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (dTAH), das heißt der zeitgleichen Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern werden zwei unterschiedliche Wirkungsmechanismen, meistens die von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, kombiniert, um einen höheren prophylaktischen Effekt auf die Bildung von Blutgerinnseln zu erzielen. Clopidogrel wirkt dabei nach Aktivierung in der Leber durch die Blockierung der Bindung von Adenosinphosphat (ADP) an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor, wodurch die Aktivierung der Blutplättchen über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex und somit die Thrombozytenaggregation verhindert wird (vgl. Abbildung 2) [92-94]. Auch die Bindung des Metaboliten von Clopidogrel ist irreversibel, sodass seine

Wirkung ebenfalls erst durch Neubildung von Thrombozyten aufgehoben wird. Die duale Thrombozytenaggregationshemmung wird vor allem nach Stentimplantationen in arteriellen Gefäße verwendet [95].

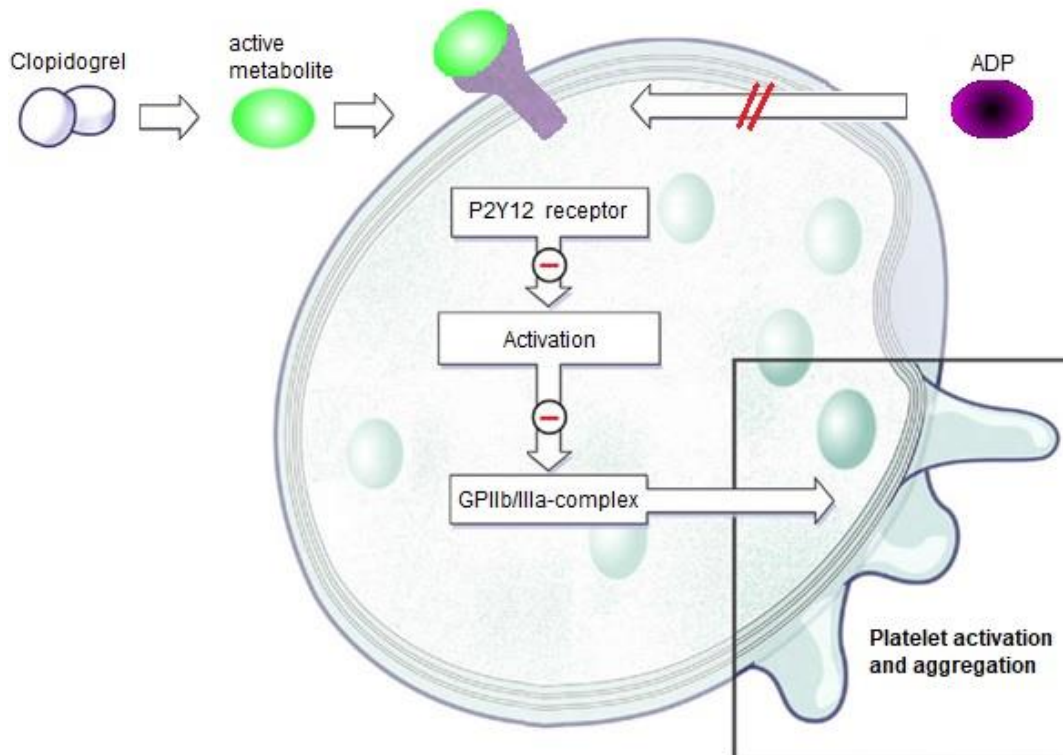


Abbildung 2: Wirkungsweise von Clopidogrel ( [91] mit Modifikationen). Bindung des Metaboliten von Clopidogrel an den P2Y12-Rezeptor. Dieser ist damit für ADP blockiert und die Aktivierung der Thrombozyten und der Thrombozytenaggregation durch den Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex gehemmt.

## 1.4 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate werden zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen eingesetzt, welche auf einen Mangel oder eine unzureichende Funktion der Thrombozyten zurückzuführen sind. Hierbei ist die Indikationsstellung von Blutungssymptomatik und -risiko, Thrombozytenfunktion und -zahl sowie den Nebenerkrankungen des zu behandelnden Patienten abhängig. Kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht nach aktueller Erfahrung bei einer Thrombozytenanzahl > 50.000/ $\mu$ l und normaler Thrombozytenfunktion [96].

Die Herstellung von Thrombozytenkonzentraten erfolgt sowohl aus Vollblutspenden als auch durch Thrombozytenapherese von gesunden Blutspendern, wodurch zwei unterschiedliche Präparate, welche sich in ihrer Zusammensetzung unterscheiden, zur Verfügung stehen. Sie enthalten funktionsfähige Thrombozyten, die sich nach der Transfusion im Körper des Empfängers verteilen und im Gerinnungssystem wirksam sind. Die in den Präparaten nur in geringer Menge vorkommenden Erythrozyten, Leukozyten, andere Blutbestandteile sowie im Zuge der Konzentratherstellung zugesetzte Stoffe, wie beispielsweise in geringer Menge vorkommende Antikoagulantien, haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Thrombozyten und führen zu keiner relevanten Antikoagulation [97].

Patienten mit einer isolierten Thrombozytopathie, bedingt durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure und/oder andere Thrombozytenaggregationshemmern wie Clopidogrel, haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Die Indikationsstellung zur Transfusion kann hierbei jedoch nicht über die Thrombozytenzahl erfolgen, sondern wird je nach individueller Blutungsneigung bemessen. Eine Möglichkeit zur notfallmäßigen Normalisierung der Thrombozytenfunktion stellen hierbei Thrombozytenkonzentrate dar [98, 99]. Aus diesem Grund empfiehlt zum Beispiel die Bundesärztekammer bei Patienten mit neurochirurgischen Eingriffen, welche zuvor mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, eine präoperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten [100]. Indiziert ist eine Thrombozytentransfusion zudem bei Gefährdung des Patienten durch akuten Blutverlust sowie einer Thrombozytenzahl  $< 100.000 / \mu\text{l}$  [101]. Die wichtigste Kontrolle des Therapieerfolgs besteht dabei in der Überprüfung der Blutstillung. Diese kann durch bildgebende Verfahren, Laborwerte sowie den klinischen Zustand des Patienten festgestellt werden.

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ist jedoch auch mit Risiken und Nebenwirkungen behaftet. So führte die Studie von Jaben *et al.* im Jahr 2015 als häufige Nebenwirkungen die transfusionsbedingte akute Lungeninsuffizienz, die transfusionsassoziierte Überlastung des Herzens (TACO) sowie septische und allergische Transfusionsreaktionen auf [102].



Im Zuge von intrazerebralen Blutungen setzen viele Kliniken die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zur Therapie ein. Bereits durchgeführte Studien zeigten eine durch Transfusion bedingte geringere Hämatomexpansion sowie ein verbessertes Outcome [87, 103]. Auch bei Patienten mit intrazerebraler Blutung unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern wird diese Therapie angewendet, jedoch ohne bisher festgestellte Evidenz. So führten verschiedene Studien, wie auch die internationale randomisierte PATCH-Studie, Untersuchungen zu dem positiven Einfluss der Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei intrazerebralen Blutungen unter der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern durch, konnten bisher jedoch keinen signifikant positiven Effekt auf die Hämatomexpansion und das klinische Outcome nach intrazerebraler Blutung feststellen [104].

## 1.5 Desmopressin

Desmopressin oder auch DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) ist ein Stoff der Arzneimittelgruppe der Antidiuretika und findet hauptsächlich Verwendung in der Behandlung des Diabetes insipidus. Bekannt ist es auch unter dem Handelsnamen (Minirin®). Es ist ein synthetisch hergestelltes Analogon des körpereigenen Hormons Vasopressin, welches die renale Wasserausscheidung aus dem Körper hemmt. Die Wirkung von Desmopressin entsteht durch Stimulation der Wasserdurchlässigkeit der Nierentubuluswände, was zu einer verstärkten Rückresorption von Wasser führt. Zusätzlich steigert es die Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität und die Freisetzung des von-Willebrand-Faktors aus den Endothelzellen, wodurch ein blutstillender Effekt hervorgerufen wird [105]. Aufgrund dieses gerinnungsaktivierenden Mechanismus sowie einem guten Sicherheitsprofil bei gleichzeitig relativ geringen Kosten [106] wurde die Wirksamkeit von Desmopressin bei der Therapie von Blutungen in verschiedenen Studien untersucht. In Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien zur Anwendung von Desmopressin bei chirurgischen Patienten konnte eine geringere Transfusionsrate sowie ein geringeres Risiko für erneute Eingriffe aufgrund von Blutungskomplikationen aufgezeigt werden [107, 108]. Weiterhin

wurden in Untersuchungen nach Gabe von Desmopressin eine Verbesserung der Thrombozytenfunktionsstörung bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern festgestellt [109, 110]. Jedoch erzielten Studien bezüglich der Verringerung einer Hämatomexpansion durch die Gabe von Desmopressin bisher unterschiedliche Ergebnisse und wiesen teils nur geringe Fallzahlen von lediglich 29 mit Desmopressin behandelten Patienten auf [111, 112].

## **1.6 Zielsetzung und Hypothesen**

Die Blutungsvolumina sowie die Hämatomexpansionen bei intrazerebralen Blutungen werden laut der eingangs erwähnten Literatur (zum Beispiel [30, 96] u.a.) durch die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern beeinflusst. Im Zuge dessen wurden bereits Mechanismen sowie Therapiemöglichkeiten zur Reduktion des negativen Einflusses bzw. der Antagonisierung von Thrombozytenaggregationshemmern mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin untersucht. Jedoch kamen bisherige Studien zu der Anwendung von Thrombozytenkonzentraten zu unschlüssigen Ergebnissen oder wiesen bei der Untersuchung des Effektes von Desmopressin nur geringe Fallzahlen auf, sodass diese Therapieansätze noch nicht ausreichend erforscht sind.

Aus diesem Grund ist das Ziel der vorliegenden Dissertation, die Zusammenhänge zwischen der Hämatomexpansion und der Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin sowie dem Einfluss verschiedener anderer Faktoren (Vorerkrankungen, Vitalparameter, weitere Therapiemaßnahmen) auf das Ausmaß der Hämatomexpansion näher zu untersuchen.

Eine wirksame Therapie bei diesem lebensbedrohlichen Krankheitsbild wird dringend benötigt, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Folgende Fragestellungen wurden mit diesem Hintergrund in der Dissertation behandelt:

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen und der Veränderung der Blutungsvolumina?

Gibt es Unterschiede des Einflusses von Vorerkrankungen, Vitalparametern, der Blutungsätiologie, -lokalisation sowie der Vormedikation auf die Hämatomexpansion unter Antagonisierung?

Treten bei Patienten, die eine Applikation von Antagonisten als Therapie erhalten, weniger Komplikationen wie sekundäre intraventrikuläre Blutungen, Mittellinienverlagerungen und Hydrocephalen auf?

Sind bei Patienten mit einer Therapie von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin seltener weitere Behandlungsmaßnahmen wie eine chirurgische Evakuierung, die Anlage einer externen Ventrikeldrainage und eine maschinelle Beatmung notwendig?

Zeigen Patienten nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bis zur Entlassung mehr Komplikationen wie unerwünschte thromboembolische Ereignisse?

Zeigen Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung ein verbessertes Outcome (mRS < 4) nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin im Vergleich zu Patienten ohne diese Therapiemaßnahme?

Aus diesen Fragestellungen leiten sich folgende Hypothesen ab, die in dieser Studie überprüft werden sollten:

Vor dem Hintergrund, dass die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern einen negativen Einfluss auf intrazerebrale Blutungen sowie ihren Verlauf haben, hat eine Antagonisierung dieser mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin einen positiven Einfluss auf die Dynamik der Blutung und verringert somit die Hämatomexpansion.

Patienten, welche Thrombozytenkonzentrate und Desmopressin als Therapie nach der Diagnosestellung einer intrazerebralen Blutung erhalten, haben in den Folgestunden bis zum Follow-Up cCT (FU-cCT) und danach weniger Komplikationen wie Ventrikelblutungen, Ventrikelkompressionen und ein besseres Outcome mit weniger funktionellen Einschränkungen als unbehandelte Personen.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der durchgeführten Studie handelt sich um eine retrospektive Untersuchung von erwachsenen Patienten des Universitätsklinikums Tübingen, welche sich zwischen 2006 und 2014 aufgrund einer spontanen intrazerebralen Blutung unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern in den Abteilungen der Neurologie oder Neurochirurgie in Behandlung befanden.

Die Auswertung der cCT-Bilder bezüglich Blutungsvolumina, -lokalisierung, Einbrüche in das Ventrikelsystem und Komplikationen wie Mittellinienverlagerung und Hydrocephalus erfolgte hierbei für den Untersucher verblindet, das heißt ohne Wissen über Ausgangscharakteristika wie Demographie und Vormedikation sowie die Therapie und klinische Situation der Patienten.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (Protokoll Nr. 628 / 2013R).

### **2.2 Auswahlkriterien**

Zur Ermittlung des in die Studie einfließenden Kollektivs wurden die Patienten zunächst mittels eines elektronischen Krankenhausinformationssystems, welches anhand der ICD-10 Codierung selektierte, identifiziert. Hierbei wurden nur Personen mit intrazerebralen Blutungen (ICD-10 I61) ausgewählt.

#### **2.2.1 Demographie**

In die Studie eingeschlossen wurden adulte Patienten über 18 Jahren mit einer Behandlung auf neurologischen sowie neurochirurgischen Stationen des Universitätsklinikums Tübingen. Eine Obergrenze des Patientenalters wurde nicht festgelegt. Nicht berücksichtigt wurden potenzielle Studienteilnehmer

aufgrund eines zu jungen Alters und einer Behandlung auf pädiatrischen Stationen. Zudem wurde das Geschlecht erfasst.

### **2.2.2 Blutungstyp**

Bei dem in der Studie untersuchten Blutungstyp handelt es sich um spontane intrazerebrale Blutungen. Traumatische oder sekundäre Blutungen (zum Beispiel durch Tumore) ebenso wie andere Blutungsarten wie zum Beispiel eine Subarachnoidal- oder Subduralblutung wurden ausgeschlossen. Die Blutungsarten wurden anhand der ICD10-Codierung, der Blutungsbeschreibungen in den Arztbriefen, den radiologischen Befunden der Patienten sowie den entsprechenden cCT-Bildern ersichtlich. Weiterhin erfolgte eine Differenzierung von Patienten, welche einen initialen, einen sekundären oder keinen Blutungseinbruch in das Ventrikelsystem hatten. Ausgemacht wurde dies anhand der Blutungsdarstellung in den Initial- und Follow-Up cCT-Bildern.

### **2.2.3 Vormedikation**

Der Schwerpunkt lag auf der Selektion von Patienten, welche innerhalb von 7 Tagen vor dem Blutungsereignis mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden. Zudem wurde zwischen einer einfachen und einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung unterschieden, da schwerwiegende intrazerebrale Blutungen unter Kombination von ASS und Clopidogrel signifikant häufiger auftreten [113]. Ferner führte keine Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern sowie eine gleichzeitige Einnahme von Medikamenten wie zum Beispiel Heparin, Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) oder direkten orale Antikoagulantien, welche ebenfalls einen Einfluss auf das Gerinnungssystem haben, zu einem Ausschluss aus der Studie. Auch führten Blutungen, welche infolge einer Lyse auftraten, zu einer Deselektion der Patienten [114].

## **2.2.4 Diagnostik und Therapie**

Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, welche kein initiales cCT oder kein Follow-UP cCT im Zeitraum von 12 - 36 Stunden erhielten oder bei denen eine neurochirurgische Intervention (Hämatomevakuuation oder Anlage einer externen Ventrikeldrainage) zwischen dem initialen und dem Follow-Up cCT erfolgte. Das Zeitfenster 12 - 36 Stunden der Follow-Up cCTs wurde dabei in Anlehnung an bereits durchgeführte Studien gewählt, da sich hier im Regelfall die maximale Hämatomexpansion zeigt [115, 116].

### **2.2.4.1 NIHSS**

Für jeden Patienten erfolgte initial, basierend auf den dokumentierten neurologischen Befunden, die Erhebung der National Institutes of Health Stroke Scale, die die weltweit am weitesten verbreitete Skala zur Beurteilung der Schlaganfallsymptomschwere in der Akutphasen ist [117]. Die NIHSS besteht aus insgesamt 11 Items, wobei maximal 42 Punkte zu vergeben sind und eine hohe Punktzahl für ein schwereres Krankheitsereignis steht (vergleiche Tabelle 1).

Tabelle 1: NIHSS

Item		komatös		Nicht komatös			
		min	max	intubiert		Nicht intubiert	
				min	max	min	max
1a	Bewusstseinszustand	3	3	0	2	0	2
1b	Fragen zum Bewusstseinszustand	2	2	1	1	0	2
1c	Aufforderungen	2	2	0	2	0	2
2	Blickbewegung	0	2	0	2	0	2
3	Gesichtsfeld	0	3	0	3	0	3
4	Faciale Parese	3	3	0	3	0	3
5a	Parese Arm rechts	4	4	0	4	0	4
5b	Parese Arm links	4	4	0	4	0	4
6a	Parese Bein rechts	4	4	0	4	0	4
6b	Parese Bein links	4	4	0	4	0	4
7	Ataxie	0	0	0	2	0	2
8	Sensibilität	2	2	0	2	0	2
9	Sprache	3	3	0	3	0	3
10	Dysarthrie	2	2	9	9	0	2
11	Neglect	2	2	0	2	0	2

Bewertungskriterien und Punkteverteilung der einzelnen Items des NIHSS vereinfacht dargestellt.  
 Abkürzungen: max.: maximal; min.: mindestens NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale



### 2.2.4.2 Glasgow Coma Scale

Zudem wurden die initialen Werte der Glasgow Coma Scale (GCS) für die untersuchten Patienten erhoben. Sie dient als einfaches Mittel zur Beurteilung der Bewusstseinslage und beinhaltet die in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien und Bewertungen. Je niedriger die vergebene Punktezahl des jeweiligen Patienten ist, desto kritischer ist seine Bewusstseinslage anzusehen. Vergeben können hierbei zwischen 3 – 15 Punkte werden.

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6	—	—	befolgt Aufforderungen
5	—	konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4	spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugesynergismen (abnormale Beugung)
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Strecksynergismen
1	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

*Bewertungskriterien der Punkteverteilung*

### 2.2.4.3 ICH-Score

Neben der NIHSS sowie der GCS wurde der ICH-Score herangezogen, um die Schwere der intrazerebralen Blutungen der untersuchten Patienten zu beurteilen. Dabei werden verschiedene Kriterien untersucht und bewertet (vergleiche Tabelle 3). Je höher die Punktzahl eines Patienten bei maximal möglichen 6 Punkte ist, desto höher ist die 30-Tage-Mortalität [118].

Tabelle 3: ICH (Intracerebral Hemorrhage) - Score

Faktoren		Punkte
Glasgow Coma Scale	3 - 4	2
	5 - 12	1
	13 - 15	0
Blutungsvolumen in cm <sup>3</sup>	30	1
	< 30	0
Intraventrikuläre Blutung	Ja	1
	Nein	0
Infratentorielle Blutung	Ja	1
	Nein	0
Alter in Jahren	80	1
	< 80	0

Bewertungskriterien der Punkteverteilung

Tabelle 4: ICH-Score und 30-Tage Mortalität

Punktezahl ICH-Score	30-Tage Mortalitätsrate
1	13 %
2	26 %
3	72 %
4	97 %
5	100 %
6	100 %

30-Tage Mortalitätsrate bezogen auf die einzelne erreichbare Punktezahl von 0 – 6 des ICH-Score [118]

Abkürzungen: ICH: Intracerebral Hemorrhage

#### **2.2.4.4 Baseline Parameter**

Zusätzlich wurden die Laborparameter INR, Thrombozytenanzahl und aPTT-Zeit bei Aufnahme ermittelt und dokumentiert. Ein INR-Wert von  $\geq 1,3$ , eine aPTT von  $\geq 42$  sowie eine Thrombozytenzahl  $\leq 100.000 / \mu\text{l}$  dienten dabei als Ausschlusskriterien. Des Weiteren wurde der initiale systolische Blutdruck ermittelt.

#### **2.2.4.5 Therapie und Komplikationen**

Eine durchgeführte Operation und/oder die Anlage einer externen Ventrikeldrainage nach Durchführung des Follow-Up cCTs wurden außerdem aus den Behandlungsverläufen herausgearbeitet sowie die Patientenakten auf unerwünschte thrombembolische oder allergische Reaktionen, welche im Zuge der Behandlung vor der Entlassung auftraten, überprüft.

Die Zuordnung in die Kontroll- oder Behandlungsgruppen erfolgte anhand der Tatsache, ob mit Desmopressin ( $0,4 \mu\text{g} / \text{kg}$ ) und Thrombozytenkonzentraten (2 Einheiten) behandelt wurde.

### **2.2.5 Ätiologie**

Im Rahmen der Studie wurden nur spontane primäre intrazerebrale Blutungen untersucht und zwischen den Blutungsursachen hypertensiv, dem Vorliegen einer CCA sowie atypischen Blutungen unbekannter Ursache differenziert. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten aufgrund von zerebralen arteriovenösen Malformationen (AVM) sowie Tumoren, da diese einer sekundären intrazerebralen Blutung entsprechen.

### **2.2.6 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen**

Zusätzlich wurden bestehende Vorerkrankungen, die in Zusammenhang mit dem Auftreten einer intrazerebralen Blutung stehen, aus den Patientendaten betrachtet [5, 17, 24]. Hierbei handelte es sich um die arterielle Hypertonie, den Diabetes Mellitus, die Hypercholesterinämie, die Adipositas mit einem Body

Mass Index (BMI) von über 30, die chronische Niereninsuffizienz sowie den Nikotinabusus.

## 2.2.7 Outcome

Die Bewertung des funktionellen Outcomes 3 Monate nach dem Blutungsereignis erfolgte über ein strukturiertes Telefoninterview unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens zur Erhebung der modifizierten Rankin-Skala (mRS) [119, 120]. Die Skala von 0 - 6 umfasst hierbei den Bereich der vollständigen Symptombefreiheit bis hin zum Tod (vgl. Tabelle 5). Ein schlechtes Outcome entsprach dem Tod oder einer schweren Behinderung (mRS-Werte von 4 – 6). Für überlebende (entlassene) Patienten mit fehlenden 3-Monats-mRS-Score wurde die letzte verfügbare Beobachtung verwendet.

*Tabelle 5: Modifizierte Rankin-Skala*

Punkte	Kriterien
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz geringer neurologischer Defizite uneingeschränkt Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne fremde Hilfe bzw. mit Hilfsmitteln (Gehstock, Rollator) gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge des Apoplex.

*Bewertungskriterien der Punkteverteilung*

## **2.3 Messung der cCT Bilder**

### **2.3.1 ITK-SNAP**

Die cCT Bilder wurden computergestützt mithilfe des Programms ITK-SNAP ausgemessen. Diese Software bietet die Möglichkeit anatomische Strukturen in 3D-Bildern teilautomatisiert oder manuell zu segmentieren und zu vermessen, wobei die Vermessung der hier untersuchten Patientenbilder manuell erfolgte. Vorrangig werden mithilfe des Programm CT- und MRT-Bilder ausgewertet. Zur Messung einzelner Strukturen werden nach Einstellung des gewünschten Kontrasts, die zu ermittelnden Bereiche/Flächen (Region of Interest (ROI)) markiert. Analog wird dies in jeder Schnittebene der Bilderserie durchgeführt. Aus den segmentierten Flächen der einzelnen Schnittbilder wird mithilfe des Programms das Volumen (Volume of Interest (VOI)) des markierten Bereichs errechnet und der Wert in der Maßeinheit Kubikmillimeter ausgegeben.

### **2.3.2 Programmeinstellungen**

Vor Beginn der Messung erfolgte eine lineare Kontrasteinstellung im Einvernehmen mit der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen und den gängigen Einstellungen bei der Sichtung von cCT-Bildern auf die Kontraststufe 36 sowie das Kontrastfenster von 80. Weiterhin wurden zur Differenzierung von parenchymalen und ventrikulären Blutungsanteilen unterschiedliche Labels in Form von unterschiedlichen Farben gewählt. Das Label 1 entsprach dabei einer parenchymalen Blutung, Label 2 dem ventrikulären Hämorrhagieanteil.

Die Differenzbetrachtung des im Follow-Up cCT gemessenen Volumens und dem Wert des initialen cCTs, ermöglichte schließlich die Feststellung der Hämatomexpansion.

### **2.3.3 Segmentierung**

Die Vermessung der cCT-Bilder erfolgte verblindet und manuell (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Hierfür wurden die einzelnen Blutungsanteile in vergrößerter Ansicht vollständig umfahren. Die Markierung erfolgte jeweils in allen Schnittebenen, sodass mithilfe des Programms die Blutungsvolumina in Kubikmillimeter berechnet wurden. Zur weiteren Verwendung wurde der Wert in Milliliter angegeben. Wie bereits beschrieben erfolgte bei der Segmentierung eine Differenzierung zwischen parenchymalen und ventrikulären Blutungsanteilen durch unterschiedliche Labels. Analog erfolgte die Blutungsmessung an den Initial-cCTs sowie einem Follow-Up-cCT nach einem Zeitraum von 12 - 36 Stunden.

Neben der Segmentierung wurden anhand der cCT-Bilder vorhandene Mittellinienverlagerungen der Patienten sowie die Lokalisation der Blutung wie lobär, in der weißen Substanz, dem Hirnstamm, dem Kleinhirn oder den Ventrikeln dokumentiert.

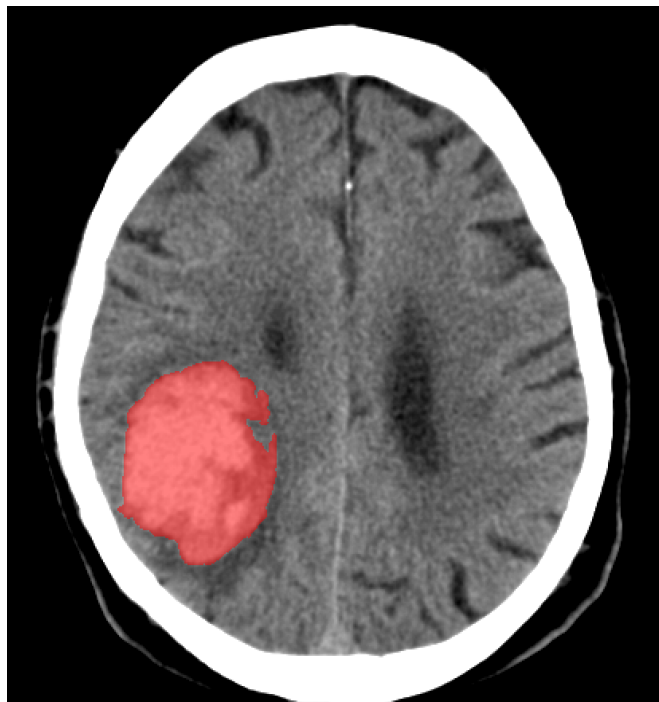


Abbildung 3: cCT-Schnittbild vor Segmentierung. Sichtbare parenchymale spontane intrazerebrale Blutung.



Abbildung 4: cCT-Schnittbild nach Segmentierung mit dem Programm ITK-SNAP. Die rote Fläche beschreibt den parenchymalen Blutungsanteil in der Schnittebene.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse wurde mithilfe des Softwareprogramms SPSS Version 23.0 (IBM, NY, USA) sowie nach Beratung durch Herrn Dr. Blumenstock vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Daten in tabellarischer Form verarbeitet.

Die Datenverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Die Unterschiede der Baseline- und klinischen Merkmale zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe wurden bei nicht vorhandener Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U- sowie dem Chi-Quadrat-Test für kontinuierliche bzw. kategoriale Daten untersucht. Korrelationen zwischen Variablen wurde mithilfe des Tests nach Pearson analysiert.

Die Analyse der absoluten Hämatomexpansion in Milliliter und relativen in Prozent bezogen auf die Gesamtblutung sowie die jeweiligen parenchymalen und intraventrikulären Blutungsvolumina wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests zwischen den beiden Gruppen durchgeführt. Unterschiede im Auftreten von relativen Hämatomexpansionen  $\geq 33\%$  wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bewertet. In einer Sekundäranalyse wurden Behandlungseffekte in Bezug auf die absolute sowie relative Hämatomexpansion in Untergruppen von Patienten mit einer Aspirin-Monotherapie oder einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Ein schlechtes funktionelles Outcome nach 3 Monaten, definiert als eine modifizierte Rankin-Skala von 4 – 6, wurde zudem für die Behandlung mit oder ohne Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin analysiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0.05$  festgesetzt.



### 3 Ergebnisse

4020 erwachsene Patienten, bei denen eine intrazerebrale Blutung unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern diagnostiziert wurde, wurden identifiziert. Von diesen mussten 2385 Patienten aufgrund der vordefinierten Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 5). Von den in der Studie untersuchten 140 Patienten wurden 72 mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin behandelt, während die Kontrollgruppe aus 68 Patienten bestand.

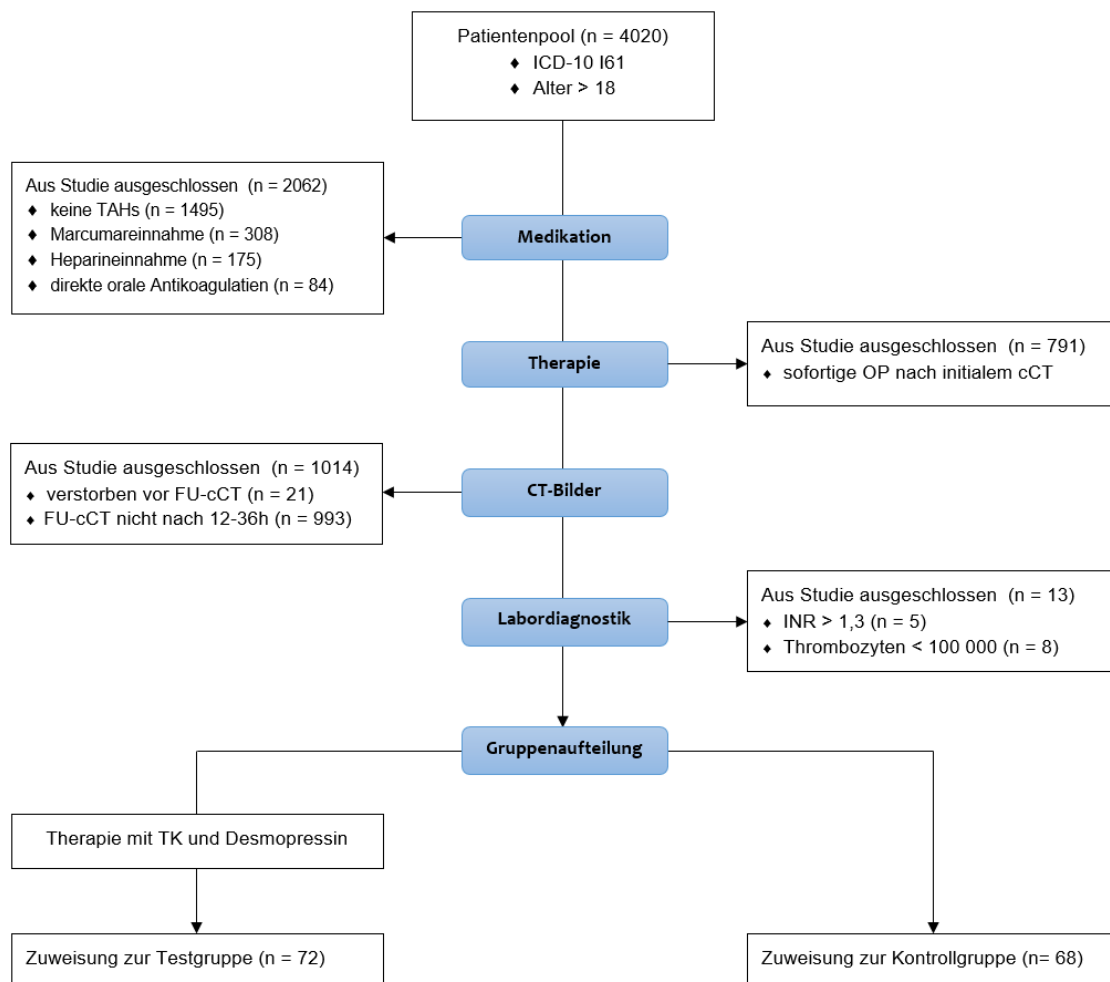


Abbildung 5: Consort-Schema: Auswahlkriterien und Verlauf der Zusammenstellung des Patientenkollektivs.

Abkürzungen: TAH: Thrombozytenaggregationshemmer; FU-cCT: Follow-Up kraniale Computertomographie; OP: Operation; cCT: kraniale Computertomographie; INR: International Normalized Ratio

## **3.1 Baseline Patientenmerkmale**

### **3.1.1 Alter und Geschlecht**

In die Studie eingeschlossen wurden 140 Patienten, aufgeteilt in eine Kontroll- (n = 68) sowie eine Behandlungsgruppe (n = 72). Das Alter der untersuchten Patienten lag in der Kontrollgruppe mit einem Median von 72 Jahren (Interquartilsabstand IQR 16,3) zwischen 25 und 89 Jahren sowie in der Behandlungsgruppe (Median 73 (IQR 15,5)) zwischen 40 und 88 Jahren, wobei kein signifikanter Altersunterschied zwischen den zwei Gruppen bestand ( $p = 0,684$ ).

Die Geschlechtsverteilung ergab, dass der Großteil der Patienten mit einem Anteil von 66,2 % (n = 45) in der Kontroll- und 44 von 72 Studienteilnehmern (61,1 %) in der Behandlungsgruppe Männer waren. Auch hierbei zeigte sich bei einem P-Wert von  $p = 0,524$  kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### **3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Wie bereits beschrieben stehen einige Krankheitsbilder im Zusammenhang mit dem Auftreten einer intrazerebralen Blutung bzw. stellen sich als Risikofaktor für diese dar. Die Ergebnisse zu den in der Studie untersuchten Vorerkrankungen sind in Abbildung 6 zu finden. Dabei fällt auf, dass bei 56 Personen (82,4 %) der Kontroll- sowie 59 Patienten (81,9 %) der Behandlungsgruppe und damit bei insgesamt 82,1 % (n = 115) aller Patienten mit intrazerebralen Blutungen eine arterielle Hypertonie bekannt war. Nach weiterer Analyse der einzelnen Variablen stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Behandlungsgruppe bezüglich der Vorerkrankungen dar. Die Häufigkeitsverteilung der bestehenden Risikofaktoren sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

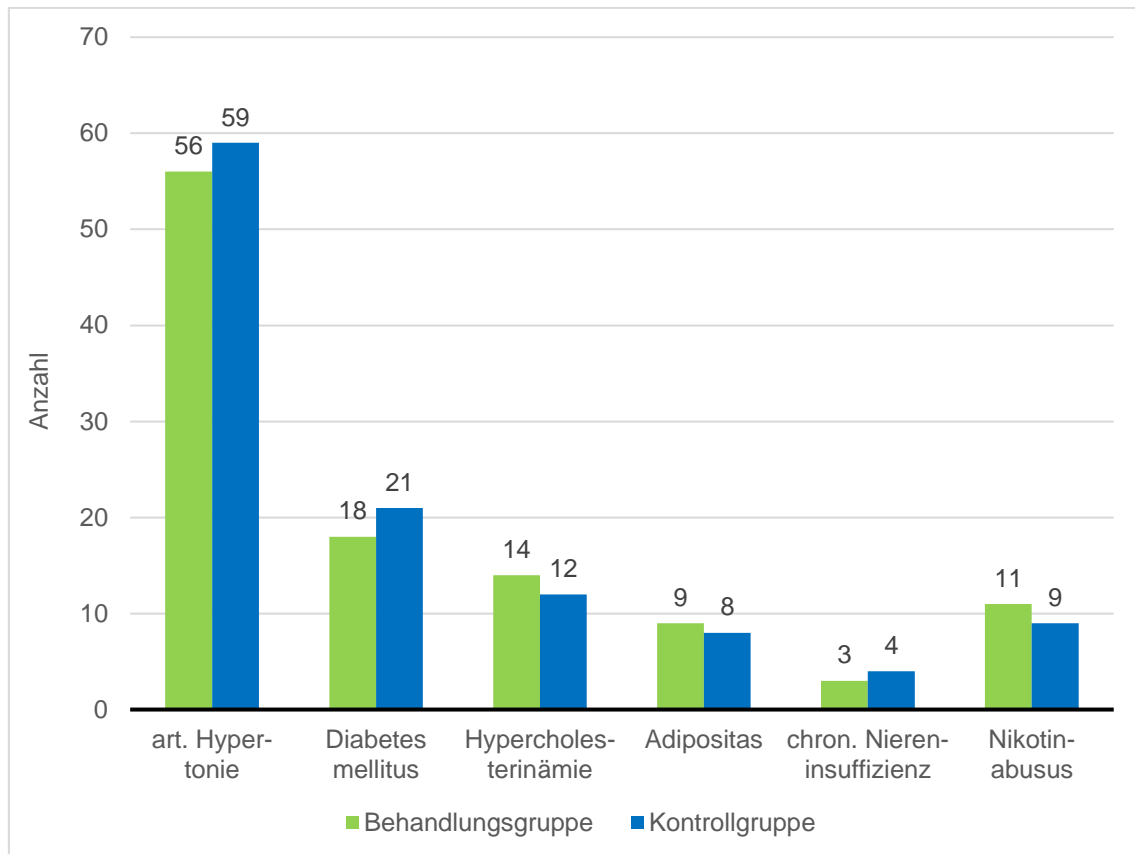


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren, die das Risiko einer intrazerebralen Blutung erhöhen.

Abkürzungen: Art. Hypertonie: arterielle Hypertonie. Chron. Niereninsuffizienz: chronische Niereninsuffizienz

### 3.1.3 Baseline Parameter

#### 3.1.3.1 NIHSS, GCS, ICH-Score

Die Erhebung des NIHSS ergab in der Behandlungsgruppe einen Median von 14 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 13 sowie in der Kontrollgruppe einen Median von 9 (IQR 11,8). Zwischen den jeweiligen Gruppen zeigte sich hierbei, mit einem P-Wert von  $p = 0,003$  für die Kontroll- und Behandlungsgruppen, ein signifikanter Unterschied der initial erhobenen Werte. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ausgangswerte für GCS und ICH-Score verzeichnet (GCS  $p = 0,802$ , ICH-Score  $p = 0,079$ ).

### 3.1.3.2 Blutdruck

Bei einem Median von 163 mmHg (IQR 62) und Werten zwischen 98 mmHg und 265 mmHg in der Kontrollgruppe im Vergleich zu einem Median von 169 mmHg (IQR 62) bei Blutdrücken zwischen 94 und 300 mmHg zeigte sich für den initial gemessenen systolischen Blutdruck bei einem P-Wert von  $p = 0,666$  kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### 3.1.3.3 Gerinnungsdiagnostik

In Bezug auf die initiale Gerinnungssituation der Studienteilnehmer wurden die Werte für den INR sowie die aPTT untersucht. Hierbei zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für den INR (Median (IQR): 1,0 (0,1) gegenüber 1,0 (0,1),  $p = 0,065$ ) sowie die aPTT (Median (IQR): Kontrollgruppe 26 (4) gegenüber Behandlungsgruppe 26 (5),  $p = 0,301$ ).

### 3.1.4 Thrombozytenaggregationshemmer

Die Auswertung der häuslichen Medikation der Patienten ergab, dass bei  $n = 133$  (95 %) untersuchten Personen des Gesamtkollektivs eine Therapie mit Aspirin (Behandlungsgruppe  $n = 69$ , Kontrollgruppe  $n = 64$ ) und nur bei einer geringen Fallzahl (Behandlungsgruppe  $n = 11$ , Kontrollgruppe  $n = 11$ ) eine Medikation mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb von 7 Tagen vor dem Blutungsereignis durchgeführt wurde (siehe Abbildung 7). Dabei zeigten sich jedoch in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe und den einzelnen Präparaten keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 6).

Nur bei einem geringen Anteil von  $n = 8$  (11,8 %) der Kontroll- sowie  $n = 8$  (11,1 %) der Behandlungsgruppe wurde eine duale Thrombozytenaggregationshemmung vor dem Blutungsereignis beschrieben. Hierbei konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,903$ ) in Bezug auf diese Anwendung zwischen den beiden untersuchten Gruppen festgestellt werden.

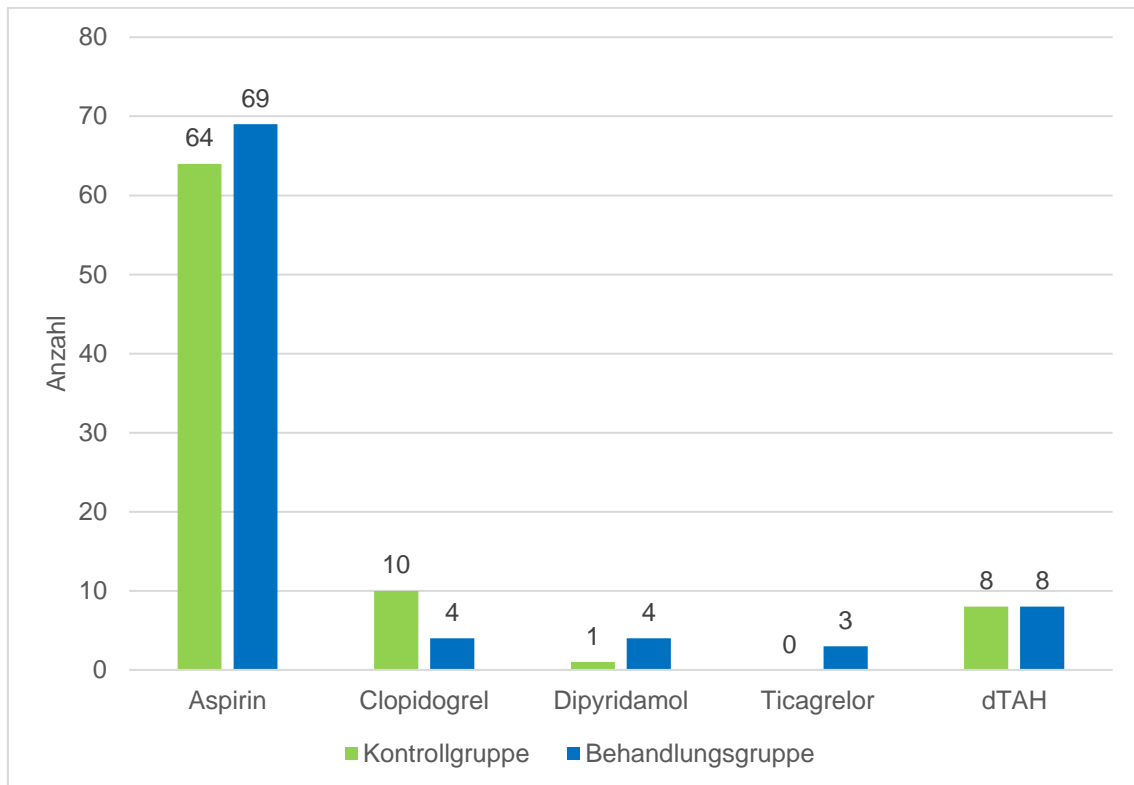


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer innerhalb von 7 Tagen vor Blutungsereignis in der untersuchten Patientenpopulation und differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: dTAH: duale Thrombozytenaggregationshemmer

Tabelle 6: Baseline Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Gesamtkollektiv (n=140)	Kontrollgruppe (n=68)	Behandlungsgruppe (n=72)	Statistik
<b>Geschlecht</b>				
Männlich, n (%)	89 (63,6)	45 (66,2)	44 (61,1)	0.534 <sup>#</sup>
Weiblich, n (%)	51 (36,4)	23 (33,8)	28 (38,9)	0.534 <sup>#</sup>
<b>Alter</b>				
Median (IQR)	73 (15,1)	72 (16,3)	73 (15,5)	0.684 <sup>§</sup>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Art. Hypertonie, n (%)	115 (82,1)	56 (82,4)	59 (81,9)	0.950 <sup>#</sup>
Diabetes mellitus, n (%)	39 (27,9)	18 (26,5)	21 (29,2)	0.722 <sup>#</sup>
Hypercholesterinämie, n (%)	26 (18,6)	14 (20,3)	12 (16,7)	0.551 <sup>#</sup>
Adipositas (BMI >30), n (%)	17 (12,1)	9 (13,2)	8 (11,1)	0.701 <sup>#</sup>
Chron. Niereninsuffizienz, n (%)	7 (5,0)	3 (4,4)	4 (5,6)	0.756 <sup>#</sup>
Nikotinabusus, n (%)	20 (14,3)	11 (16,2)	9 (12,5)	0.534 <sup>#</sup>
<b>Baseline Parameter</b>				
NIHSS, median (IQR)	13 (12,8)	9 (11,8)	14 (13,0)	0.003 <sup>*§</sup>
GCS, median (IQR)	13 (5,0)	13 (5,0)	13 (5,0)	0.802 <sup>§</sup>
ICH score, median (IQR)	2 (2,0)	2 (2,0)	2 (2,0)	0.079 <sup>§</sup>
Sys. RR (mmHg), median (IQR)	166 (62,0)	163 (62,0)	169 (62,0)	0.666 <sup>§</sup>
INR, median (IQR)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0.065 <sup>§</sup>
aPPT, median (IQR)	26 (5,0)	26 (4,0)	26 (5,0)	0.301 <sup>§</sup>
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>				
Aspirin, n (%)	133 (95,0)	64 (94,1)	69 (95,8)	0.642 <sup>#</sup>
Clopidogrel, n (%)	14 (10,0)	10 (14,7)	4 (4,8)	0.071 <sup>#</sup>
Dipyridamol, n (%)	5 (3,6)	1 (1,5)	4 (5,6)	0.193 <sup>#</sup>
Ticagrelor, n (%)	3 (2,1)	0 (0,0)	3 (4,2)	0.089 <sup>#</sup>
dTAH, n (%)	16 (11,4)	8 (11,8)	8 (11,1)	0.903 <sup>#</sup>

Ausgangswerte der Patientencharakteristika bei spontaner intrazerebraler Blutung unter Thrombozytenaggregationshemmung. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.

§ Mann-Whitney-U-Test; # Chi-Quadrat-Test, \* bezeichnet die Signifikanz  $p < 0,05$ .

Abkürzungen: aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; BMI: Body Mass Index; GCS: Glasgow Coma Scale; ICH Score: Intracerebral Hemorrhage (ICH) Score; INR: International Normalized Ratio; IQR: Interquartilsabstand; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; sys. RR: systolischer Blutdruck

## **3.2 Blutungscharakteristika**

### **3.2.1 Initiale Volumina**

#### **3.2.1.1 Blutungsvolumina und ventrikuläre Einbrüche**

Die Variablen der initialen Blutungsvolumina im Parenchym und den Ventrikeln entsprachen in der Behandlungs- sowie der Kontrollgruppe keiner Normalverteilung, woraufhin die Analyse der initialen Blutungsgröße in Zusammenhang mit einer durchgeführten Antagonisierung der Thrombozytenaggregationshemmung mittels des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt wurde. Hierbei ergab sich mit einem P-Wert von  $p = 0,632$  kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe für die initialen parenchymalen Blutungsvolumina. Gleiches zeigte sich für die initialen ventrikulären Hämorrhagiegrößen mit einem P-Wert von  $p = 0,442$ . Auf die Gesamtblutungsvolumina bezogen war mit einem P- Wert von  $p = 0,165$  bei einem Median von 36,1 ml (IQR 55,1) in der Kontroll- und einem Median von 45,4 ml (IQR 47) in der Behandlungsgruppe ebenfalls kein signifikanter Unterschied messbar.

### **3.2.2 Blutungsätiologie**

Die Differenzierung der Blutungsursachen ergab, dass die häufigste Ursache in beiden Gruppen bei  $n = 50$  (73,5 %) in der Kontroll- und einer Anzahl von  $n = 52$  (72,2 %) in der Behandlungsgruppe die hypertensive Genese war. Zwischen den beiden Gruppen war hierbei kein signifikanter Unterschied feststellbar ( $p = 0,862$ ). Gleiches zeigte sich bei Blutungen aufgrund von möglichen CAA ( $p = 0,214$ ) sowie anderer spontaner intrazerebraler Blutungen ( $p = 0,402$ ). Die genaue Verteilung der Ätiologien ist Tabelle 7 zu entnehmen.

### **3.2.3 Blutungslokalisation**

In Bezug auf die Lokalisation der Blutungen war auffallend, dass der Großteil der Blutungen sich in beiden Gruppen in der tiefen weißen Substanz befand (Kontrollgruppe 54,4 % gegenüber Behandlungsgruppe 43,1 %). Zwischen den

einzelnen Lokalisationen zeigte sich in den Chi-Quadrat-Tests im Gruppenvergleich lediglich bei den primären intraventrikulären Blutungen mit einem P-Wert von  $p = 0,006$  ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 7). Diese traten bei der Behandlungsgruppe ( $n = 41$ , 56,9 %) deutlich häufiger auf als in der Kontrollgruppe ( $n = 23$ , 33,8 %). Die genaue Verteilung der Lokalisationen ist in Abbildung 8 dargestellt.

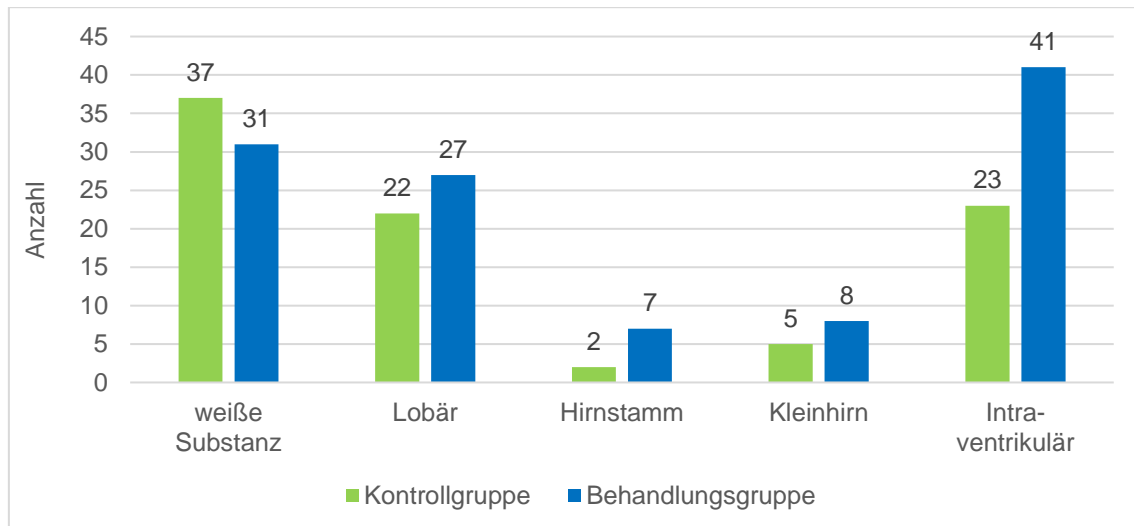


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Blutungslokalisationen der intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung in der untersuchten Patientenpopulation differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe.

### 3.2.4 Zeiten der Bildgebung

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, welche ein initiales cCT bis 24 Stunden nach Beginn der Blutungssymptomatik sowie 12 - 36 Stunden nach der ersten Bildgebung ein Follow-Up cCT erhielten. Bezüglich der einzelnen Zeiten wurden in Mann-Whitney-U-Tests im Gruppenvergleich P-Werte von  $p = 0,468$  für die Zeiträume zwischen Symptombeginn und erstem cCT sowie  $p = 0,352$  für den Abstand zwischen den cCTs errechnet. Dies entspricht keinen signifikanten Unterschieden (siehe Tabelle 7).

Auch in den Vergleichen der gesamten Hämatomexpansion, den parenchymalen sowie dem intraventrikulären Anteilen bei Patienten mit sehr frühem initialem cCT



innerhalb von nur 3 Stunden nach Symptombeginn, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Untersuchungen für die absoluten Volumina in Milliliter sowie für die relativen Hämatomexpansionen in Prozent zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Baseline Blutungscharakteristika

Blutungscharakteristika	Gesamtkollektiv (n=140)	Kontrollgruppe (n=68)	Behandlungsgruppe (n=72)	Statistik
<b>Initiale Blutungsvolumina in ml</b>				
Gesamt, median (IQR)	45,1 (47,4)	36,1 (55,1)	45,4 (47,0)	0.165 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	27,1 (50,0)	27,2 (59,7)	22,4 (49,4)	0.632 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	9,2 (11,8)	6 (14,0)	9,9 (11,0)	0.442 <sup>§</sup>
<b>Ätiologie</b>				
Hypertensiv, n (%)	102 (72,9)	50 (73,5)	52 (72,2)	0.862 <sup>#</sup>
V.a. CAA, n (%)	7 (5,0)	5 (7,4)	2 (2,8)	0.214 <sup>#</sup>
Andere Ursache, n (%)	31 (22,1)	13 (19,1)	18 (25,0)	0.402 <sup>#</sup>
<b>initiale Blutungslokalisation</b>				
Tiefe weiße Substanz, n (%)	68 (48,6)	37 (54,4)	31 (43,1)	0.179 <sup>#</sup>
Lobär, n (%)	49 (35,0)	22 (32,4)	27 (37,5)	0.523 <sup>#</sup>
Hirnstamm, n (%)	9 (6,4)	2 (2,9)	7 (9,7)	0.102 <sup>#</sup>
Kleinhirn, n (%)	13 (9,3)	5 (7,4)	8 (11,1)	0.444 <sup>#</sup>
Intraventrikulär, n (%)	64 (45,7)	23 (33,8)	41 (56,9)	0.006 <sup>#*</sup>
<b>Zeitpunkt der Bildgebung</b>				
Symptombeginn - initiales cCT, median (IQR)	4 (5,0)	3 (4,0)	5 (5,0)	0.468 <sup>§</sup>
Initiales - FU-cCT, median (IQR)	19 (13,0)	26 (18,0)	19 (12,0)	0.352 <sup>§</sup>

Ausgangswerte der Blutungscharakteristika spontaner intrazerebraler Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.

§ Mann-Whitney-U-Test; # Chi-Quadrat-Test, \* bezeichnet die Signifikanz  $p < 0,05$ .

Abkürzungen: CAA: cerebrale Amyloidangiopathie; cCT: kraniale Computertomographie; FU-cCT: Follow-Up kraniale Computertomographie; IQR: Interquartilsabstand; ml = Milliliter

### 3.3 Komplikationen

#### 3.3.1 Hämatomexpansion

Nach Messung des Blutungsvolumens im Follow-Up cCT erfolgte die Berechnung der Hämatomexpansion. Bezogen auf die absoluten Werte in Milliliter für das gesamte Blutungsvolumen ergaben sich für die Kontrollgruppe ein Median von 4,2 ml (IQR 9) sowie in der Behandlungsgruppe von 2,8 ml (IQR 10,1). Es stellte sich im Mann-Whitney-U-Test jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den mit und ohne Antagonisten therapierten Patienten dar ( $p = 0,537$ ). Gleiches zeigte sich bei den Untersuchungen der absoluten Volumenzunahmen der Blutungsanteile parenchymal ( $p = 0,755$ ) und intraventrikulär ( $p = 0,064$ ). In den entsprechenden Untersuchungen für die relativen Hämatomexpansionen in Prozent ergaben sich ebenso keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (Siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Hämatomexpansion

Hämatomexpansion	Gesamtkollektiv (n=140)	Kontrollgruppe (n=68)	Behandlungsgruppe (n=72)	Statistik
<b>Hämatomexpansion in ml</b>				
Gesamt, median (IQR)	2,8 (8,4)	4,2 (9,0)	2,8 (10,1)	0,537 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	2 (6,4)	2,5 (7,4)	1,8 (5,9)	0,755 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	4,19 (4,2)	0,4 (3,1)	0,8 (12,4)	0,064 <sup>§</sup>
<b>Relative Hämatomexpansion in %</b>				
Gesamt, median (IQR)	8,6 (16,7)	9,1 (16,5)	8,5 (12,4)	0,825 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	9,7 (21,4)	9,2 (20,7)	10,7 (23,1)	0,9 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	11,4 (47,1)	6,1 (40,4)	14,5 (63,2)	0,304 <sup>§</sup>

*Hämatomexpansionen ausgehend von der initialen spontanen intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.*

*§ Mann-Whitney-U-Test*

*Abkürzungen: IQR: Interquartilsabstand*

### 3.3.2 Hämatomexpansion $\geq 33\%$

Bei der Untersuchung hatten 31 der 140 Patienten eine Blutungszunahme von  $\geq 33\%$  zwischen der initialen Bildgebung und dem Follow-Up cCT. Dies entspricht einem Anteil von 22 % des Gesamtkollektivs. 15 Patienten (48 %) gehörten hierbei der Kontroll- und 16 Patienten (52 %) der Behandlungsgruppe an. Dabei war im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied in der Gruppenverteilung festzustellen ( $p = 0,981$ ). Gleiches zeigte sich bei der Verteilung der Hämatomexpansion  $\geq 33\%$  bei den Untersuchungen der gesamten Volumenzunahme in Milliliter ( $p = 0,401$ ), der parenchymalen Hämatomexpansion ( $p = 0,264$ ) sowie der intraventrikulären Hämatomexpansion mit einem P-Wert von  $p = 0,829$ . Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe für die relative gesamte intrazerebrale Hämatomexpansion in Prozent bei  $p = 0,892$  festgestellt sowie die parenchymale Zunahme der Blutungsvolumina  $\geq 33\%$  ( $p = 0,654$ ) und der intraventrikulären Anteil mit einem P-Wert von  $p = 0,057$  berechnet (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Hämatomexpansion  $\geq 33\%$

Hämatomexpansion $\geq 33\%$	Gesamtkollektiv (n=31)	Kontrollgruppe (n=15)	Behandlungsgruppe (n=16)	Statistik
<b>Hämatomexpansion <math>\geq 33\%</math> in ml</b>				
Gesamt, median (IQR)	19,3 (16,9)	26,3 (21,4)	17,2 (16,0)	0,401 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	12,9 (16,6)	18,2 (23,2)	12,4 (20,3)	0,264 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	4,8 (5,4)	4,4 (5,3)	5,5 (14,5)	0,829 <sup>§</sup>
<b>Relative Hämatomexpansion <math>\geq 33\%</math> in %</b>				
Gesamt, median (IQR)	41,4 (38,1)	33,9 (63,3)	48,4 (32,0)	0,892 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	40,8 (56,0)	26,1 (45,2)	51,5 (64,3)	0,654 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	64,2 (53,2)	80,2 (43,2)	42,6 (67,9)	0,057 <sup>§</sup>

*Hämatomexpansion  $\geq 33\%$  ausgehend von der initialen spontanen intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.*

*§ Mann-Whitney-U-Test*

*Abkürzungen: IQR: Interquartilsabstand*

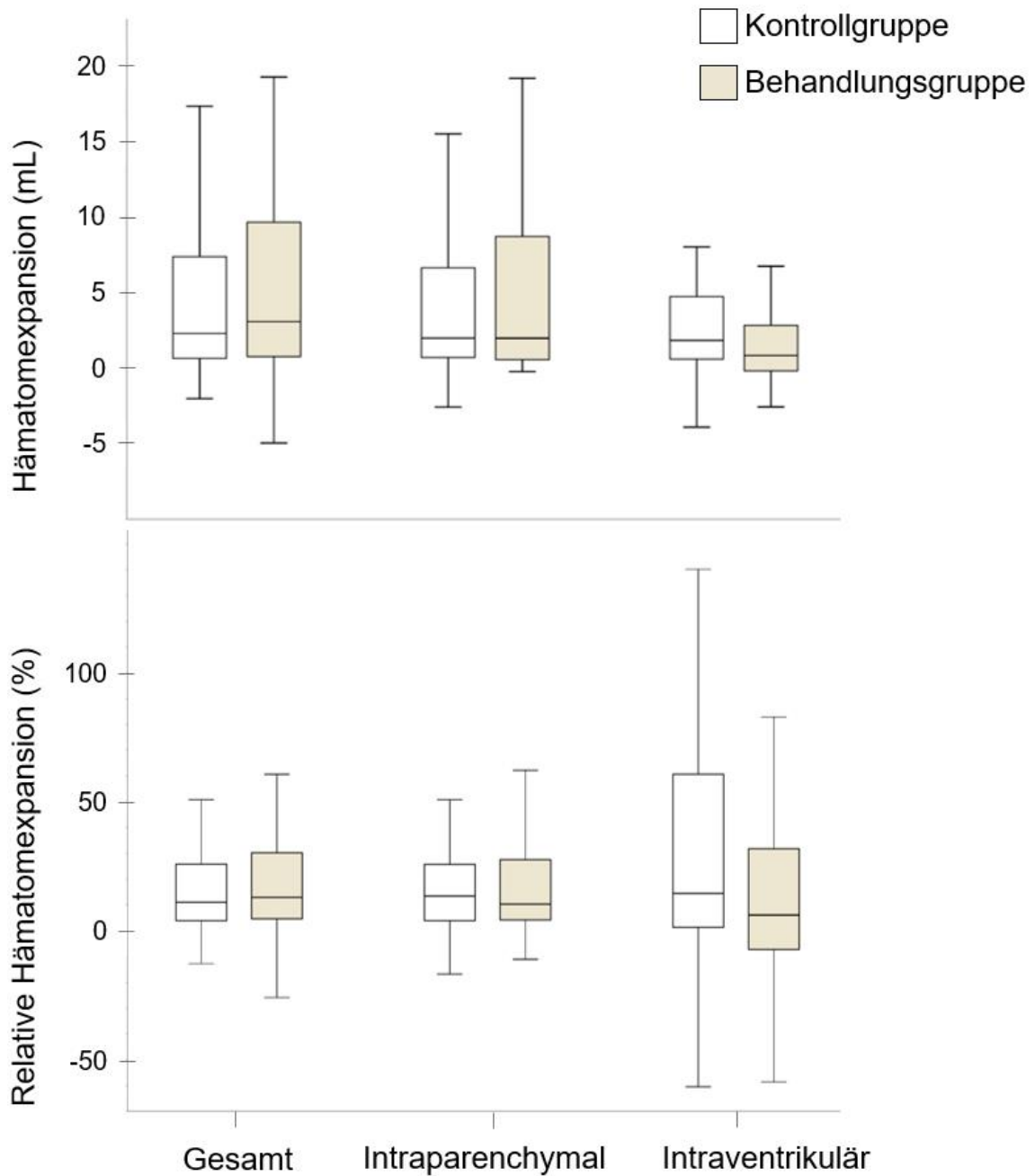


Abbildung 9: Box-Plot zur Hämatomexpansion. Die Hämatomexpansion ist unterteilt in das Gesamtvolumen sowie die parenchymalen und intraventrikulären Anteile und zusätzlich differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe.

### 3.3.3 Hämatomexpansion bei initialem cCT $\leq$ 3 Stunden nach Symptombeginn

Auch in den Vergleichen der gesamten Hämatomexpansion, dem parenchymalen sowie dem intraventrikulären Anteil bei Patienten mit sehr frühem initialem cCT innerhalb von nur 3 Stunden nach Symptombeginn, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Untersuchungen für die absoluten Volumina in Milliliter sowie für die relativen Hämatomexpansionen in Prozent zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Hämatomexpansion bei initialem cCT  $\leq$  3 h nach Symptombeginn

Initiale Bildgebung $\leq$ 3 h nach Symptombeginn	Gesamtkollektiv (n=27)	Kontrollgruppe (n=13)	Behandlungsgruppe (n=14)	Statistik
<b>Hämatomexpansion in ml</b>				
Gesamt, median (IQR)	4,53 (10,2)	2,9 (9,2)	5,3 (10,7)	0,209 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	2,18 (7,1)	1,9 (5,8)	3,1 (8,6)	0,390 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	0,74 (3,2)	0,7 (3,6)	0,5 (2,8)	0,206 <sup>§</sup>
<b>Relative Hämatomexpansion in %</b>				
Gesamt, median (IQR)	8,8 (15,2)	8,8 (16,2)	8,7 (15,2)	0,367 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	8,36 (13,8)	12,2 (15,5)	7,2 (13,8)	0,655 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	10,08 (71,1)	16,4 (73,9)	6 (64,6)	0,432 <sup>§</sup>

Hämatomexpansionen ausgehend von der initialen spontanen intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung bei initialem cCT  $\leq$  3 h nach Symptombeginn. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.

§ Mann-Whitney-U-Test

Abkürzungen: IQR: Interquartilsabstand

### 3.3.4 Einflussgrößen auf die Blutungsexpansion

#### 3.3.4.1 Aspirin und duale Thrombozytenaggregationshemmung

Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurden nach Analyse mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe für die gesamte intrazerebrale, parenchymale und intraventrikuläre Hämatomexpansion bezogen auf die Volumenzunahme in

Milliliter sowie die relative Expansion in Prozent bei Monotherapie mit Aspirin oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung festgestellt (Siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Hämatomexpansion bei Aspirin-Monotherapie und dTAH

Hämatomexpansion bei unterschiedlicher TAH	Gesamtkollektiv (n=117)	Kontrollgruppe (n=56)	Behandlungsgruppe (n=61)	Statistik
Monotherapie mit Aspirin				
Hämatomexpansion in ml				
Gesamt, median (IQR)	4,05 (9,2)	2,2 (8,3)	4 (9,6)	0,541 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	1,95 (6,1)	1 (4,4)	2,1 (5,5)	0,866 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	0,81 (3,5)	0,8 (4,8)	0,8 (14,5)	0,224 <sup>§</sup>
Relative Hämatomexpansion in %				
Gesamt, median (IQR)	8,83 (16,0)	8,2 (18,7)	9,8 (15,4)	0,731 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	9,3 (19,8)	12,2 (23,3)	8,3 (17,9)	0,815 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	10,09 (45,5)	18,5 (81,3)	6,1 (38,0)	0,419 <sup>§</sup>
Duale Thrombozytenaggregationshemmung				
Hämatomexpansion in ml				
Gesamt, median (IQR)	2,92 (11,7)	2,3 (4,0)	4,4 (19,6)	0,878 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	4,47 (6,0)	2 (3,5)	5 (8,6)	0,721 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	0,26 (8,0)	0,6 (1,8)	-0,1 (14,2)	0,421 <sup>§</sup>
Relative Hämatomexpansion in %				
Gesamt, median (IQR)	2,73 (27,1)	2,3 (2,7)	7,6 (49,6)	0,645 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	14,78 (34,5)	5,6 (19,3)	19,9 (41,6)	0,798 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	12,28 (100)	12,9 (24,9)	-0,9 (94,2)	0,905 <sup>§</sup>

Hämatomexpansionen ausgehend von der initialen spontanen intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit Aspirin-Monotherapie und dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.

§ Mann-Whitney-U-Test

Abkürzungen: dTAH: duale Thrombozytenaggregationshemmung; IQR: Interquartilsabstand

### 3.3.4.2 Lokalisation

In dem untersuchten Patientenkollektiv traten am häufigsten Lobärblutungen sowie Blutungen in der tiefen weißen Substanz auf. Die Lokalisation stand hierbei jedoch in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Ausmaß der Hämatomexpansion im Vergleich der Kontroll- sowie Behandlungsgruppe bezogen auf das gesamte Volumen der Hämatomexpansion, den parenchymalen Anteil sowie die Zunahme des intraventrikulären Blutungsvolumens (Siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Hämatomexpansion bei Lobärblutungen und ICB in der tiefen weißen Substanz

Hämatomexpansion bei unterschiedlicher Lokalisation	Gesamtkollektiv (n=49)	Kontrollgruppe (n=22)	Behandlungsgruppe (n=27)	Statistik
<b>Lobäre intrazerebrale Blutung</b>				
<b>Hämatomexpansion in ml</b>				
Gesamt, median (IQR)	5,37 (11,3)	6,7 (10,9)	4,7 (11,5)	0,644 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	1,93 (6,7)	2 (6,0)	1,7 (8,5)	0,688 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	2,14 (4,3)	3,9 (4,9)	2 (2,8)	0,415 <sup>§</sup>
<b>Relative Hämatomexpansion in %</b>				
Gesamt, median (IQR)	8,28 (17,0)	8,5 (14,4)	8 (17,3)	0,260 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	5,78 (15,9)	10 (19,9)	5,4 (15,1)	0,904 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	27,33 (62,9)	25,4 (74,8)	29,2 (60,0)	0,976 <sup>§</sup>
<b>ICB in tiefer weißer Substanz</b>				
<b>Hämatomexpansion in ml</b>				
Gesamt, median (IQR)	4,31 (8,7)	2,4 (11,7)	6,9 (7,7)	0,182 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	2,41 (8,3)	1,9 (6,7)	3,4 (8,0)	0,298 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	0,64 (3,4)	0,7 (5,7)	0,2 (3,3)	0,331 <sup>§</sup>
<b>Relative Hämatomexpansion in %</b>				
Gesamt, median (IQR)	9,09 (14,7)	7,9 (12,8)	14,7 (24,6)	0,716 <sup>§</sup>
Parenchymal, median (IQR)	14,05 (21,0)	13,7 (19,2)	14,8 (23,0)	0,744 <sup>§</sup>
Intraventrikulär, median (IQR)	5,7 (33,1)	12,9 (68,7)	3,8 (27,9)	0,388 <sup>§</sup>

Hämatomexpansionen ausgehend von der initialen spontanen intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit Lobärblutungen und Blutungen in der tiefen weißen Substanz. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.

§ Mann-Whitney-U-Tests

Abkürzungen: ICB: intrazerebrale Blutung, IQR: Interquartilsabstand

### 3.3.4.3 Initialer Systolischer Blutdruck

Die Ergebnisse der Analyse für die Korrelation des initialen systolischen Blutdrucks und dem Ausmaß der Hämatomexpansionen differenziert nach Kontroll- und Behandlungsgruppe ergaben keine Signifikanz. Somit besteht in der hier durchgeführten Studie kein Zusammenhang zwischen der Volumenzunahme der gesamten intrazerebralen Blutungen sowie den parenchymalen und intraventrikulären Anteilen und den initialen systolischen Blutdrücken. Die einzelnen Werte hierfür sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Korrelation initialer systolischer Blutdruck und Hämatomexpansion

Korrelation initialer systolischer Blutdruck und HE	Gesamtkollektiv (n=140)	Kontrollgruppe (n=68)	Behandlungsgruppe (n=72)
<b>Hämatomexpansion gesamt in ml</b>			
Korrelation r	0,004	0,067	-0,101
Sigifikanz p	0,96	0,586	0,4
<b>Hämatomexpansion parenchymal in ml</b>			
Korrelation r	-0,008	0,019	-0,04
Sigifikanz p	0,923	0,876	0,739
<b>Hämatomexpansion intravertrikulär in ml</b>			
	n = 83	n = 33	n = 50
Korrelation r	0,008	0,133	-0,189
Sigifikanz p	0,945	0,46	0,19

*Korrelation nach Pearson zwischen der Hämatomexpansionen ausgehend von der initialen spontanen intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung und dem initialen systolischen Blutdruck. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.*

*Abkürzungen: HE: Hämatomexpansion*

### 3.3.5 Invasive Therapie

Von den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erhielten 12 (17,6 %) der Kontroll- sowie 24 (33,3 %) der Behandlungsgruppe eine operative Entlastung nach dem Follow-Up cCT. Bei 7 Patienten (10,3 %) der Kontroll- und 24 (33,3 %) der Behandlungsgruppe war die Anlage einer externen



Ventrikeldrainage im weiteren Verlauf notwendig. Zudem wurden 14 (20,6 %) der in der Kontroll- sowie 34 (47,2 %) der in der Behandlungsgruppe untersuchten Personen im Zuge der Therapie der intrazerebralen Blutung maschinell beatmet. Für die Differenzierungen nach Kontroll- und Behandlungsgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl für die invasiven Therapien mittels operativer Ausräumung der Blutung ( $p = 0,034$ ) und Anlage einer externen Ventrikeldrainage ( $p = 0,001$ ) als auch in der Analyse für eine benötigte maschinelle Ventilation der betroffenen Patienten ( $p = 0,001$ ). (Vergleiche Tabelle 14).

### **3.3.6 Weitere neurologische Komplikationen**

Die Untersuchung der cCT-Bilder zeigte weitere Komplikationen im Zuge des Blutungsereignisses wie den sekundären Ventrikeleinbruch, eine Mittellinienverlagerung sowie einen Hydrozephalus. In Bezug auf die Häufigkeit der sekundären Ventrikeleinbrüche traten diese bei 9 Patienten der Kontroll- sowie 10 der Behandlungsgruppe auf. Hierbei ergab sich mit einem P-Wert von  $p = 0,703$  kein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Gleiches zeigte sich in den Analysen für die Mittellinienverlagerung ( $p = 0,055$ ) sowie den Hydrozephalus ( $p = 0,33$ ) als neurologische Komplikation. Die genaue Verteilung der Häufigkeiten sind Tabelle 14 zu entnehmen.

### **3.3.7 Thromboembolische und andere Komplikationen**

In den Untersuchungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (Lungenembolie,  $p = 0,152$ ; tiefe Venenthrombose,  $p = 0,283$ ; Myokardinfarkt,  $p = 0,943$ ) während und nach den Behandlungen (Siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Komplikationen nach intrazerebraler Blutung

Komplikationen nach ICB	Gesamtkollektiv (n=140)	Kontrollgruppe (n=68)	Behandlungsgruppe (n=72)	Statistik
<b>Invasive Maßnahmen</b>				
chirurgische Ausräumung, n (%)	36 (25,7)	12 (17,6)	24 (33,3)	0.034 <sup>#*</sup>
externe Ventrikeldrainage, n (%)	31 (22,1)	7 (10,3)	24 (33,3)	0.001 <sup>#*</sup>
maschinelle Beatmung	48 (34,3)	14 (20,6)	34 (47,2)	0.001 <sup>#*</sup>
<b>Neurologische Komplikationen</b>				
sek. Ventrikeleinbruch, n (%)	19 (13,6)	10 (14,7)	9 (12,5)	0.703 <sup>#</sup>
Mittellinienverlagerung, n (%)	61 (43,6)	24 (35,3)	37 (51,4)	0.055 <sup>#</sup>
Hydrocephalus, n (%)	51 (36,4)	22 (32,4)	29 (40,3)	0.330 <sup>#</sup>
<b>Thromboembolische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>				
Lungenembolie, n(%)	5 (3,6)	4 (5,9)	1 (1,4)	0.152 <sup>#</sup>
tiefe Venenthrombose, n (%)	4 (2,9)	3 (4,4)	1 (1,4)	0.283 <sup>#</sup>
Myokradinfarkt, n (%)	6 (4,3)	3 (4,4)	3 (4,2)	0.943 <sup>#</sup>

Komplikationen bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung unter Thrombozytenaggregationshemmung. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.

# Chi-Quadrat-Tests, \* bezeichnet die Signifikanz  $p < 0,05$ .

Abkürzungen: ICB: intrazerebrale Blutung; sek. Ventrikeleinbruch : sekundärer Ventrikeleinbruch

## 3.4 Outcome

### 3.4.1 Modifizierte Rankin-Skala

In der Bewertung des funktionellen Outcomes mithilfe der modifizierten Rankin-Skala zeigten sich bei 35 Personen (51,5 %) der Kontrollgruppe 3 Monate nach intrazerebralem Blutungsereignis keine schweren funktionellen Einschränkungen, entsprechend wurden in dieser Gruppe 30 Patienten (44,1%) mit  $\geq 4$  Punkten bewertet. In der Behandlungsgruppe hatten 23 Personen (31,9 %) ein günstiges funktionelles Outcome mit einem Wert von  $\leq 3$  Punkten und 44 (61,1 %) ein ungünstiges bei einer Bewertung  $\geq 4$  Punkten. Im Gruppenvergleich zwischen der Kontroll- und der Behandlungsgruppe zeigten, wie beschrieben, die Patienten der Behandlungsgruppe signifikant häufiger

( $p = 0,024$ ) ein ungünstiges funktionelles Outcome nach 3 Monaten (Vergleiche Tabelle 15).

Tabelle 15: Outcome 3 Monate nach ICB

Outcome 3 Monate nach ICB	Gesamtkollektiv (n=132)	Kontrollgruppe (n=65)	Behandlungsgruppe (n=67)	Statistik
günstiges Outcome (mRS $\leq 3$ ), median (IQR)	58 (41,4)	35 (51,5)	23 (31,9)	0.024*§
ungünstiges Outcome (mRS $\geq 4$ ), median (IQR)	74 (52,9)	30 (44,1)	44 (61,1)	0.024*§

Outcome 3 Monate nach spontaner intrazerebraler Blutung unter Thrombozytenaggregationshemmung gemessen mithilfe der modifizierten Rankin-Skala. Werte für Gesamtkollektiv und differenziert nach Behandlungsgruppe, d.h. Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten und nach Kontrollgruppe.

§ Mann-Whitney-U-Tests; \* bezeichnet die Signifikanz  $p < 0,05$ .

Abkürzungen: ICB: intrazerebrale Blutung; IQR: Interquartilsabstand; mRS: modifizierte Rankin-Skala

### 3.4.2 Prädiktoren für ein schlechtes Outcome

Das logistische Regressionsmodell zur Bewertung der Auswirkung von Alter, initialem systolischem Blutdruck, initialem NIHSS, Antagonisierung der Thrombozytenaggregationshemmer, chirurgischer Evakuierung und initialem Blutungseinbruch in das Ventrikelsystem auf die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes 3 Monate nach dem Blutungsereignis zeigte sich im Chi-Quadrat-Test mit einem P-Wert von  $p = 0,002$  als statistisch signifikant.

Ein hohes Alter (bereinigter OR (ORad) (95 % Konfidenzintervall KI): 1,048 (1,011-1,087),  $p = 0,010$ ) und das Auftreten eines initialen Ventrikeleinbruchs der Blutung (2,346 (1,055-5,217),  $p = 0,032$ ) waren signifikant mit der Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes nach stattgefundener intrazerebraler Blutung verbunden. Der NIHSS bei Aufnahme ( $p = 0,179$ ), der initiale systolische Blutdruck ( $p = 0,447$ ), eine chirurgische Evakuierung der Blutung ( $p = 0,594$ ) sowie die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin ( $p = 0,309$ ) stehen jedoch in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines schlechten Outcomes 3 Monate nach dem Blutungsereignis.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Studie

Laut der Literatur wird das Risiko für intrazerebrale Blutungen durch die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer erhöht sowie die Blutungen, ihre Expansion und das Outcome negativ beeinflusst [1, 7, 30, 31]. Die bisher durchgeführten Studien zeigten zudem keinen signifikant positiven Effekt der Antagonisierung mittels Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin für intrazerebrale Blutungen [104, 111, 112]. Jedoch kommt diese Therapiemaßnahme bei neurochirurgischen Interventionen sowie präoperativ bei gleichzeitiger Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bereits zum Einsatz [100, 107, 108]. Da diese Therapiemethode aufgrund mangelnder alternativer Therapieoptionen nach interdisziplinärer Fallbeurteilung durch die Abteilungen der Neurologie und Neurochirurgie dennoch am Universitätsklinikum Tübingen zum Einsatz kam, wurde in dieser Studie, soweit es eine retrospektive Analyse zulässt, die Effektivität der Antagonisierung in Bezug auf die Blutungsdynamik sowie das Outcome im Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe analysiert. Des Weiteren erfolgte die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren, welche bekanntermaßen in Zusammenhang mit intrazerebralen Blutungsereignissen stehen wie zum Beispiel die Vorerkrankungen der arteriellen Hypertonie und chronischen Niereninsuffizienzen [5, 24]. Ebenfalls analysiert wurden Folgetherapien wie eine operative Evakuation, die Anlage einer externen Ventrikeldrainage und die maschinelle Beatmung sowie Komplikationen wie zum Beispiel Ventrikeleinbrüche und thromboembolische Ereignisse.

In die Studie eingeschlossen wurden 140 Patienten im Alter von 25 – 89 Jahren, bei welchen innerhalb der letzten 7 Tage vor dem Blutungsereignis eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nachgewiesen werden konnte. Bis jetzt ist das die größte Analyse, welche die Wirkung von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin untersucht hat (vergleiche u.a. [109, 110]). Um einen Einfluss durch den Untersucher möglichst zu minimieren, wurden die Blutungsvolumina

sowohl in den initialen als auch in den im Verlauf erfolgten Bildgebungen verblindet, das heißt ohne Kenntnisse über die Gruppenzugehörigkeit ausgemessen und die jeweilige Blutungszunahme ermittelt.

Eine signifikante Reduktion der Blutungszunahme in der Patientengruppe mit durchgeführter früher Behandlung mit 2 Thrombozytenkonzentraten und 0.4 µg / kg Desmopressin unmittelbar nach Durchführung der initialen Bildgebung konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden. Auch ergab sich keine Verbesserung des Outcomes 3 Monate nach Blutungsereignis durch diese Therapiemaßnahme.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Einfluss von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin auf die Hämatomexpansion**

In dieser Dissertation wurde als erste Hypothese angenommen, dass die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin nach Diagnosestellung eine Zunahme des Blutungsvolumens einschränkt bzw. dieser entgegenwirkt, da bereits Studien eine Verbesserung der Thrombozytenfunktion nach Applikation aufzeigten hatten [98, 99, 110]. In der hier aufgeführten Untersuchung wurde zudem davon ausgegangen, dass ein relevanter Effekt der Therapie auf die hämostatische Wirksamkeit von Desmopressin zurückzuführen ist, da die Ergebnisse der PATCH-Studie darauf hinweisen, dass eine alleinige Transfusion von Thrombozytenkonzentraten im Vergleich zu keiner Gabe keine vorteilhaften Auswirkungen auf intrazerebrale Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung hat [104]. Die Blutungsvolumina wurden anhand der cCT-Bilder der betroffenen Patienten initial sowie nach einem definierten Zeitraum von 12 – 36 Stunden gemessen und die Hämatomexpansion berechnet. Die initiale Gesamtblutung sowie anteilige parenchymale und intraventrikuläre Volumina waren in der Kontroll- und Behandlungsgruppe ohne statistisch signifikanten Unterschied. Nach Untersuchung der Blutungsgröße im Follow-Up cCT ergab sich in beiden

Gruppen eine Zunahme im Vergleich zur initialen Bildgebung. Die Korrelationen von Hämatomexpansionen und Behandlung mit oder ohne Antagonisten zeigten jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Gleiches zeigte sich in den Untersuchungen der beiden Gruppen für Patienten mit einer Hämatomexpansion  $\geq 33\%$ . Somit konnte in dieser Studie kein positiver Einfluss der Medikation mit Thrombozytenkonzentraten auch in Kombination mit Desmopressin bei intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung festgestellt werden. Die erste Arbeitshypothese wurde demnach abgelehnt und die Nullhypothese beibehalten. Die Auswirkungen der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern zum Zeitpunkt einer intrazerebralen Blutung wurden bereits in mehreren Studien untersucht. Dabei wurden sowohl Evidenzen für eine verstärkte Hämatomexpansion und ein schlechteres Outcome aufgrund der Medikation [4, 121-124] als auch dagegen festgestellt [3, 6, 46, 125]. Neben Baharoglu *et al.* [104] kamen auch Ducruet *et al.* im Jahr 2010 zu dem Resultat, dass Thrombozytenkonzentrate keinen Vorteil für Patienten mit Hirnblutungen unter Behandlung mit Aspirin oder Clopidogrel bringen [126]. Wobei die relativ kleine Anzahl von nur 66 untersuchten Patienten nur geringe Rückschlüsse auf eine allgemeine Gültigkeit erlauben. Zusätzlich existieren weitere Studien, welche zu dem gleichen Ergebnis wie die bereits genannten und die hier aufgeführte Dissertation kommen (vgl. [121, 127]). Jedoch untersuchten diese nur die einfache Antagonisierung mit Thrombozytenkonzentraten und ohne Desmopressin [121, 127]. Zwar lag das Hauptaugenmerk der angeführten Untersuchungen auf dem Outcome der betroffenen Patienten, jedoch sind, wie bereits erwähnt, eine Expansion der Blutungsvolumina und ein schlechtes Outcome eng assoziiert [74]. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Studien konnten Naidech *et al.* und Vilahur *et al.* *in vitro* feststellen, dass die Transfusion von Thrombozyten zu einer Erhöhung ihrer Aktivität bei gleichzeitiger Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern führt [30, 99]. Allerdings wurden diese Studien *in vitro* durchgeführt und nur auf die Wirksamkeit der Blutplättchen, nicht aber auf spezielle Blutungstypen bezogen.

Eine mögliche Begründung für den fehlenden Vorteil einer Therapie mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bzw. die Zunahme des

Blutungsvolumens trotz der Medikation liefert die Studie von Stolla *et al.* aus dem Jahr 2015. Diese stellte in ihren Untersuchungen fest, dass die proinflammatorische Wirkung von Thrombozyten nach ihrer Applikation die Gefäßpermeabilität der intrazerebralen Gefäße verstärken und somit eine Blutungszunahme bewirken kann [128].

Eine weitere Ursache für einen ausbleibenden Effekt der antagonistischen Medikation kann die kurze Wirkungsdauer von Desmopressin und die hier nur einmalig durchgeführte Gabe des Medikaments sein. So zeigten Studien eine Normalisierung der Thrombozytenfunktion 30 Minuten nach der Gabe von Desmopressin, wobei ein erneuter Funktionsverlust der Blutplättchen 3 Stunden nach Applikation auffiel [110]. Zusätzlich hielt die hämostatische Wirksamkeit von Desmopressin durch Erhöhung des von Willebrand-Faktor-Spiegels nur eine Stunde nach der Verabreichung des Medikaments an [109]. Eine Lösung hierfür könnten wiederholte Gaben oder einer Dauerinfusion von Desmopressin in zukünftigen Untersuchungen bieten, um eine dauerhafte Wirkung zu gewährleisten. Dieses Vorgehen wurde bereits in anderen durchgeführten Studien, welche die Wirkung von Desmopressin bei Patienten mit Diabetes insipidus untersuchten, empfohlen [129, 130].

Eine weitere Erklärung für die fehlende Wirksamkeit der Antagonisierung von Thrombozytenaggregationshemmer bezogen auf das Blutungsvolumen kann die geringe Anzahl an Patienten der untersuchten Untergruppe mit einer intrazerebralen Blutung und einer Hämatomzunahme  $\geq 33\%$  ausgehend vom initialen Blutungsvolumen sein. Derzeit gibt es, wie in Studien bereits untersucht (vgl. [76]), keine klare Definition für eine Hämatomexpansion und noch weniger Hinweise auf die klinische Bedeutung von Schwellenwerten der Volumenzunahme. So wurden in verschiedenen Studien abweichende Definitionen und Grenzwerte für Hämatomexpansionen intrazerebraler Blutungen verwendet (vgl. [69, 104, 131, 132]). Da die Hämatomexpansion  $\geq 33\%$  in der hier aufgeführten Untersuchung als relative Änderung gegenüber dem initialen Blutungsvolumen definiert wurde, könnte ein ausbleibender positiver Behandlungseffekten mit Antagonisten teilweise auf das Einschließen

von Blutungen mit sehr geringen Ausgangswerten und einer eigentlich nur geringen absoluten Blutungszunahme zurückzuführen sein.

Die Hypothese, wonach die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung zu einer Reduktion der Hämatomausbreitung führt bzw. einen positiven Effekt auf die Blutungsdynamik hat, muss vor dem oben genannten Hintergrund widerlegt werden. Dennoch sind weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv in prospektivem und randomisiertem Design mit einer Optimierung sowohl der Auswahlkriterien als auch der Therapiemöglichkeiten, wie eine singuläre Therapie mit Desmopressin zur Antagonisierung der Thrombozytenaggregationshemmer oder eine Placebobehandlung, dringend erforderlich, um ein abschließendes Urteil über den Wert dieser Therapie bei spontanen intrazerebralen Blutungen zu ermöglichen.

#### **4.2.2 Outcome**

Die Annahme, wonach eine Behandlung mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten das Outcome der betroffenen Patienten verbessert, bestätigte sich in der hier durchgeführten Untersuchung nicht. Es zeigte sich sogar, dass mit Antagonisten behandelte Patienten 3 Monaten nach Blutungsereignis ein schlechteres funktionelles Outcome, gemessen an der modifizierten Rankin-Skala (mRS 4 - 6), im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten. Dabei waren jedoch auch das zunehmende Alter und das Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung zum Zeitpunkt des initialen cCTs signifikant mit der Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes verbunden. Da das Alter zwischen den beiden untersuchten Gruppen ähnlich war, jedoch bei den behandelten Patienten häufiger initiale Blutungseinbrüche in das Ventrikelsystem beobachtet wurden, könnte die primäre intraventrikuläre Blutung ein möglicher Grund für ein schlechteres Ergebnis bezüglich des Outcomes in der Behandlungsgruppe sein. Diese Annahme wird durch die Studie von Morgan *et al.* unterstützt, welche das Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung und



das intraventrikuläre Blutungsvolumen als starke Prädiktoren für die Mortalität und das Outcome beschreiben [133].

Den hier aufgeführten Ergebnissen steht die Studie von Naidech *et al.* gegenüber, welche einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Thrombozytenkonzentraten und einem verbesserten funktionellen Outcome bei Patienten mit erhöhten Risiken für eine Hämatomexpansion sowie einem schlechten Outcome feststellt [103]. Jedoch ist aufgrund des nicht-randomisierten Studiendesigns und einer geringen Anzahl von nur 45 untersuchten Personen eine allgemeine Gültigkeit dieser Studienergebnisse kaum anzunehmen [103].

### **4.2.3 Zusätzliche Einflussfaktoren**

Die vorliegende Studie analysierte des Weiteren den Einfluss von mehreren Faktoren auf die Blutungsdynamik und das Outcome. Die Auswirkungen, welche die beschriebenen und untersuchten Faktoren auf den Verlauf einer intrazerebralen Blutung haben, sollten gemäß der zweiten Hypothese je nach Gruppendifferenzierung unterschiedlich stark sein. Diese Annahme wurde in der Dissertation jedoch zum Großteil nicht bestätigt. Die wichtigsten Ergebnisse der untersuchten Variablen und der relevanten Korrelationen werden im folgenden Abschnitt diskutiert:

#### **4.2.3.1 Demographie**

Zwischen den einzelnen Gruppen war, wie in der Tabelle 6 dargestellt, kein signifikanter Unterschied des Alters feststellbar. Das ausgeglichene Altersspektrum der Kontroll- und Behandlungsgruppe kann im Zuge der Dissertation als Grundlage für eine gute Vergleichbarkeit der jeweiligen Gruppen gesehen werden. Die Untersuchung des Einflusses eines höheren Alters auf das Auftreten einer sekundären Komplikation zeigte jedoch eine Signifikanz in Bezug auf die Zunahme des gesamten Blutungsvolumens sowie des intraventrikulären Anteils auf. Wie bereits beschrieben, könnte dies jedoch in Zusammenhang mit häufigen initialen Blutungseinbrüchen in das Ventrikelsystem stehen und bedarf

in zukünftigen Studien einer von anderen Variablen unabhängigen Untersuchung.

Weiterhin konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung der Kontroll- und der Behandlungsgruppe nachgewiesen werden. Auffallend war ausschließlich, dass mit 63,6 % der Großteil der Patienten mit einem Blutungsereignis unter Thrombozytenaggregationshemmung Männer waren. Die geringe Ungleichheit der Geschlechtsverteilung zeigte sich bereits in anderen Studien, konnte jedoch nicht in Korrelation mit der Dynamik der intrazerebralen Blutungen gebracht werden [104, 126].

#### **4.2.3.2 Thrombozytenaggregationshemmer**

Um einen möglichen Einfluss einer Vormedikation herauszufinden, wurden in dieser Studie die Hämatomexpansionen der Patienten mit Aspirin-Monotherapie sowie dualer Thrombozytenaggregationshemmung in Subgruppenanalysen betrachtet. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- sowie Behandlungsgruppe. Gleiches wurde in der PATCH-Studie für die Antagonisierung mit Thrombozytenkonzentraten festgestellt [104]. Von einer Verallgemeinerung der Ergebnisse der Antagonisierung der Thrombozytenaggregationshemmer bei intrazerebraler Blutung bezogen auf die Subgruppen ist dennoch nicht sicher auszugehen, da 95 % der hier untersuchten Patienten Aspirin einnahmen und nur bei einer geringen Anzahl ADP-Inhibitoren als Vormedikation beschrieben waren. Ebenso ist die Gruppe der Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung zu klein, um auf eine allgemeine Gültigkeit der Ergebnisse für die Untersuchung der einzelnen Medikamente zu schließen. Um sichere Ergebnisse zum Einfluss der unterschiedlichen Thrombozytenaggregationshemmer auf deren Antagonisierung zu erhalten, ist die Untersuchung einer größeren ausgeglichenen Gruppe der jeweiligen Medikamente notwendig.

#### 4.2.3.3 Blutdruck

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer Hämatomexpansion innerhalb der jeweiligen Gruppen und den initial gemessenen Blutdruckwerten zeigte im Zuge der Studie keinen signifikanten Unterschied. Demnach war keine Korrelation zwischen einer Blutungszunahme, der Antagonisierung und dem Blutdruck nachzuweisen. Jedoch waren aus den dokumentierten Behandlungsverläufen eine mögliche antihypertensive Medikation, Dosierungen und Zeitpunkte der Applikation nicht ersichtlich bzw. wurde nicht deutlich, ob eine Blutdrucksenkung vor Messung des initialen Blutdrucks erfolgte oder nicht. Somit könnte eine bereits durchgeführte Behandlung des Blutdrucks, zum Beispiel im Rahmen der Erstversorgung durch den Rettungsdienst, zu einer Verzerrung der hier erhobenen Ergebnisse führen.

Der Einfluss des systolischen Blutdrucks auf das Auftreten und die Volumenzunahme bei intrazerebralen Blutungen wurde bereits in vielen Studien thematisiert und untersucht. So zeigten sich in einzelnen Untersuchungen bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen höhere initiale systolische Blutdruckwerte als bei Personen mit Ischämien [56, 134]. Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutdruck innerhalb der ersten Stunden nach einem Blutungsereignis und dem Risiko einer Hämatomexpansion konnte jedoch bisher nicht eindeutig bewiesen werden [31, 57]. Dem gegenüber stehen allerdings Forschungsergebnisse, wonach der initiale Blutdruck ein Prädiktor für das Outcome der betroffenen Patienten ist [55, 135-137]. Unterstützt wird die hier aufgeführte Annahme, wonach der initiale Blutdruck Einfluss auf eine Hämatomexpansion hat, zudem durch die Ergebnisse der Studie von Kuramatsu *et al.* aus dem Jahr 2015, wonach eine Senkung des initialen systolischen Blutdrucks unter 160 mmHg innerhalb der ersten vier Stunden, jedoch mit gleichzeitiger Normalisierung des INRs bei Blutungen unter Einnahme von oralen Antikoagulantien, zu einer Reduktion der Hämatomexpansion führt [138].

#### 4.2.3.4 Vorerkrankungen

Wie bereits in anderen Untersuchungen beschrieben (vgl. [72, 104]), stellt auch in dieser Studie die Hypertonie die mit Abstand häufigste Komorbidität beim

Auftreten intrazerebraler Blutungen dar. So wiesen auch in der hier beschriebenen Analyse 82,1 % des Gesamtkollektivs eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte auf. Dabei waren nur geringe Abweichungen zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe feststellbar. Es zeigte sich hierbei zudem kein Zusammenhang zwischen der Zunahme des Blutungsvolumens und der Hypertonie oder einer anderen Vorerkrankung, auch in Bezug auf die Wirksamkeit der Antagonisten. So scheinen die beschriebenen Vorerkrankungen zwar in Zusammenhang mit einer Risikoerhöhung für das Erleiden einer intrazerebralen Blutung (vgl. [5, 17, 24]) jedoch nicht mit dem Auftreten einer Hämatomexpansion zu stehen und zudem unabhängig von einer Antagonisierung der Thrombozytenaggregationshemmer zu sein. Wie bereits darauf hingewiesen, wirft die teils geringe Fallzahl einiger Komorbiditäten jedoch Zweifel an einer Verallgemeinerung der Ergebnisse auf. Eine größere Anzahl der untersuchten Patienten innerhalb der einzelnen Subgruppen wäre in zukünftigen Studien auch hier notwendig, um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Vorerkrankungen und einer Hämatomexpansion auszuschließen.

#### **4.2.4 Komplikationen**

Bezogen auf den Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem zeigte sich, wie bereits erwähnt, ein signifikanter Unterschied bezüglich der initialen intraventrikulären Blutungen zwischen den Gruppen. So hatten 56,9 % der Patienten der Behandlungsgruppe bei initialem cCT bereits Blutungen im Bereich der Ventrikel, wohingegen dies nur bei 33,8 % in der Kontrollgruppe sichtbar war. Dieses Ungleichgewicht könnte Einfluss auf die Dynamik der Blutungsvolumina sowie das Outcome genommen haben. Ebenso ergab die Untersuchung, dass bei Patienten, welche eine Therapie mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin erhielten, signifikant häufiger nach Durchführung des Follow-Up cCTs eine operative Ausräumung oder die Anlage einer externen Ventrikeldrainage als Therapie folgten. Dies kann jedoch, entgegen der Annahme einer häufigeren Indikation, der Tatsache geschuldet sein, dass die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin vorwiegend auf neurochirurgischen Stationen erfolgte und die Entscheidung zu einer invasiven

Entlastung in dieser Fachdisziplin schneller getroffen werden könnte. Weiterhin konnte im Zuge der Dissertation festgestellt werden, dass die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung im Kollektiv der Behandlungsgruppe deutlich höher war als in der Vergleichsgruppe. Ursächlich hierfür könnten jedoch sowohl die Blutungslokalisierung, der Allgemeinzustand des Patienten vor dem Blutungsereignis als auch die individuellen Indikationsstellung der behandelnden Ärzte sein. Auch könnte das bereits beschriebene signifikant häufigere Auftreten einer initialen intraventrikulären Blutung zu einem schlechteren klinischen Zustand und somit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung geführt haben. Um diese Komponenten als Fehlerquelle der Studie auszuschließen, wäre ein klares Konzept bezüglich der Aufnahme von Patienten mit oder ohne initialem Ventrikeleinbruch sowie ein definiter Algorithmus für die Behandlung der Patienten in zukünftigen prospektiven Untersuchungen notwendig.

Bezogen auf die sekundären Ventrikeleinbrüche war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe feststellbar. Gleiches zeigte sich bei den neurologischen und thromboembolischen Komplikationen der untersuchten Personen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die PATCH-Studie, welche ein häufigeres, wenn auch nicht signifikantes Auftreten von Komplikationen bei Patienten nach Applikation von Thrombozytenkonzentraten feststellte (vgl. [104]).

Die Hypothese wonach Patienten, welche Thrombozytenkonzentrate und Desmopressin als Therapie nach der Diagnosestellung einer intrazerebralen Blutung erhielten, in den Folgestunden bis zum Follow-Up cCT und danach weniger Komplikationen als unbehandelte Personen haben, konnte nicht bestätigt werden.

### **4.3 Diskussion der Methodik**

Die beschriebene Studie weist einige Stärken auf, darunter unter anderem die Größe der Studienpopulation sowie die Gleichheit der Gruppen bei Variablen wie dem Alter, welche Rückschlüsse auf eine allgemeine Gültigkeit erlauben sowie

eine manuelle softwaregestützte und somit exakte Messung der Blutungsvolumina, die zudem verblindet erfolgte. Dennoch weist die Dissertation diverse Nachteile auf, welche die Datenerhebung und Interpretation der Ergebnisse limitieren.

### **4.3.1 Patientenzahl und Studiendesign**

Die Patientenzahl der beschriebenen Dissertation lag mit einer Gesamtzahl von 140 Personen nur gering unter der Anzahl der bereits genannten PATCH-Studie mit 190 Patienten und weit über der Menge weiterer Studien zum Thema intrazerebraler Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung und einer Antagonisierung mit Thrombozytenkonzentraten und/oder Desmopressin (vgl. [72, 109, 126]). Grund für die starke Reduktion der Studienteilnehmer, bezogen auf die große Anzahl des ursprünglichen Studienkollektivs, sind neben den Auswahlkriterien der Studie die Unvollständigkeit einiger Patientendaten des zur Verfügung gestandenen Pools sowie eine stellenweise fehlerhafte Dokumentation. Geschuldet ist dies dem retrospektiven Studiendesign, welches zudem zu einer Abschwächung der Datenqualität aufgrund von daraus resultierenden Limitationen führt. Auch eine Randomisierung der Patienten bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit war nicht möglich, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinheit reduziert. Dem gegenüber steht das Studiendesign der PATCH-Studie, welches prospektiv-randomisiert gestaltet werden konnte. Jedoch weisen sowohl die hier beschriebene Dissertation als auch die Untersuchung von Baharoglu *et al.* keinen Vorteil der Behandlung mit Antagonisten von Thrombozytenaggregationshemmern bei intrazerebralen Blutungen auf.

### **4.3.2 Medikation**

#### **4.3.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer**

Die thrombozytenaggregationshemmende Behandlung der hier untersuchten Patienten erfolgte zu ca. 95 % mit Acetylsalicylsäure und nur zu einem geringen Anteil mit anderen Arzneimitteln. 16 Patienten des Gesamtkollektivs erhielten

gleichzeitig 2 Präparate dieser Medikamentengruppe. Dabei war weder ein signifikanter Unterschied der Blutungsdynamik zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe in Bezug auf das plättchenhemmende Medikament noch in Bezug auf die einfache oder duale Thrombozytenaggregationshemmung feststellbar. Jedoch reduziert die geringe Fallzahl der Patienten mit Einnahme von Clopidogrel, Dipyridamol oder Ticagrelor die Beurteilung der Ergebnisse bezüglich der allgemeinen Übertragung auf den Einfluss von dualer Thrombozytenaggregationshemmung auf die Antagonisierung dieser bei intrazerebralen Blutungen.

#### **4.3.2.2 Antagonisten**

Durch die Studie ließ sich keine positive Veränderung der Blutungsdynamik aufgrund der Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin feststellen. Jedoch ist eine Verallgemeinerung über die Wirksamkeit der einzelnen Präparate nicht erlaubt. So ist es möglich, dass ein positiver Effekt von Desmopressin durch die gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenkonzentraten maskiert wurde. Hierfür sprechen könnte eine Studie der Northwestern University of Chicago aus dem Jahr 2014, die eine verbesserte Thrombozytenaktivität durch die Gabe von Desmopressin nach einer akuten intrazerebrale Blutung feststellte [109]. Jedoch ist bei einer nur geringen Fallzahl von lediglich 14 Patienten die Aussagekraft der Untersuchung eingeschränkt. Dem gegenüber steht eine in Schweden durchgeführte Untersuchung aus dem Jahr 2012, wonach die Gabe von Desmopressin bei traumatischen Blutungen sowohl keine Änderungen des Blutungsvolumens und der Mortalität hervorruft, als auch keinen Einfluss auf eine erneute Hämorrhagie oder die Hämatomexpansion hat [139]. Ebenso zeigte die PATCH-Studie keine Wirksamkeit der singulären Therapie mit Thrombozytenkonzentraten bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern [104].

Resultierend aus dem retrospektiven Studiendesign ergaben sich erneut Limitationen. Die exakte Dosierung der Thrombozytenaggregationshemmer konnten aufgrund der teils unzureichenden Dokumentation nicht, wie bei anderen

Studien (vgl. [10, 109]), für jeden Patienten erarbeitet und der Studienanalyse zugeführt werden. Weiterhin war auch der zeitliche Abstand zwischen der Medikamentengabe und dem Beginn der intrazerebralen Blutung nicht eindeutig eruierbar. Bezogen auf die Antagonisten konnte jedoch anhand der bearbeiteten Datenlage des Universitätsklinikums Tübingen von einer Transfusion von 2 Thrombozytenkonzentraten sowie der Applikation von 0.4 µg / kg Desmopressin schnellstmöglich nach Durchführung des initialen cCTs ausgegangen werden. Im Vergleich hierzu erfolgte die Medikamentengabe entsprechender prospektiver Studien innerhalb von 90 min nach Diagnosestellung (vgl. [104]) bzw. nach einer Stunde (vgl. [72]).

#### **4.3.2.3 Lokalisation**

In der vorliegenden Studie wurden aufgrund des retrospektiven Designs und der begrenzten Anzahl von Fällen der einzelnen Blutungslokalisationen alle Arten von intrazerebralen Blutungen in der Untersuchung der Hämatomexpansion gemeinsam berücksichtigt. Jedoch wurden in anderen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lobärblutungen und intrazerebralen Blutungen des tieferen Hirngewebes bezogen auf die Hämatomexpansion festgestellt (vgl. [140]). Aus diesem Grund ist die Untersuchung der Wirkung von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bei einem größeren Patientenkollektiv der einzelnen Blutungslokalisation sinnvoll, um für die jeweiligen Subgruppen ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

### **4.3.3 Diagnostik**

#### **4.3.3.1 cCT-Bilder und Messung der Blutungsvolumina**

Die Messung der Blutungsgrößen erfolgte sowohl initial als auch im Verlauf anhand der cCT Bilder computergestützt mithilfe des Programms ITK-SNAP. Die Segmentierung wurde dabei manuell durchgeführt, erlaubte folglich eine Differenzierung zwischen parenchymalen sowie ventrikulären Blutungsanteilen. Die anschließende Berechnung der Volumina führte das Programm durch. Ein Vorteil dieses Programms ist die schnelle und genaue 3D Messung von Strukturen im menschlichen Körper ohne die Notwendigkeit weiterer



mathematischer Hilfsmittel [141]. Zusätzlich erfolgte die Messung der Blutungsvolumina verblindet, d.h. zum Zeitpunkt der Segmentierung war dem Untersucher unbekannt, ob eine Therapie mit Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten erfolgt oder nicht, wodurch eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Untersucher verhindert wurde.

In Bezug auf die Bildgebungen der intrazerebralen Blutungen gab es aufgrund des retrospektiven Studiendesigns Einschränkungen, welche zum Ausschluss aus der Studie und einer verringerten Fallzahl des zu untersuchenden Kollektivs führten. So gab es keinen vordefinierten Zeitraum für die initiale Bildgebung nach Einsetzen der Symptome, jedoch wurden, angelehnt an andere Studien (vgl. [79, 115]), nur Patienten in die Studie aufgenommen, welche innerhalb des gewählten Zeitraums von 12 - 36 Stunden nach initialem cCT ein Follow-Up cCT erhalten haben. Allerdings ist bekannt, dass Hämatomexpansionen innerhalb der ersten Stunden nach dem Entstehen einer intrazerebralen Blutung auftreten [8, 76] und weitere Studien das Auftreten von Volumenzunahmen der Blutung innerhalb von 3 und 4,5 Stunden nach Symptombeginn gezeigt haben [131]. Zusätzlich existieren weitere Studien, welche für ihre Analysen der intrazerebralen Blutung ein Zeitfenster von bis zu 8 Stunden zwischen initialer und Folgebildgebung zur Bemessung der Hämatomexpansion gewählt haben [37, 69]. Die Verwendung eines vordefinierten Zeitpunkts für die initialen und Follow-up cCTs in einer prospektiven Studie könnte mögliche Störfaktoren auf die Behandlungseffekte beseitigen. Auch ist die Durchführung mehrerer Kontroll-cCTs denkbar, um die Dynamik der Blutungen in Zusammenhang mit den Zeiten nach Symptom- und Blutungsbeginn genauer zu analysieren.

#### **4.3.3.2 Baseline Patientencharakteristika**

Wie bereits beschrieben hatte die Behandlungsgruppe in dieser Dissertation ein höheres NIHSS und die höhere Anzahl an primären intraventrikulären Blutungen, jedoch bei ähnlichem GCS und ICH-Score zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe. Obwohl diese Diskrepanzen in den Regressionsanalysen berücksichtigt wurden, sind prospektiv-randomisierte Studiendesigns erforderlich, um ein Ungleichgewicht in der Patientenpopulation und somit eine

Verzerrungen bei der Behandlungszuordnung zu vermeiden. Auf eine Selektionsverzerrung könnten die in der Behandlungsgruppe festgestellten höheren Raten an invasiven Eingriffen, wie die Anlage einer externen Ventrikeldrainage, die chirurgische Evakuation sowie die maschinelle Beatmung hindeuten. Da jedoch mögliche Indikationen für die Maßnahme invasiver Eingriffe wie ein sekundärer Ventrikeleinbruch der Blutung, das Auftreten eines sekundären Hydrozephalus sowie eine starke Expansion der intrazerebralen Blutung bei der Folgebildgebung keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigten, ist denkbar, dass bei den Patienten der Behandlungsgruppe bereits bei der Aufnahme von der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs ausgegangen wurde und diese im weiteren Verlauf nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin sowie der Folgebildgebung schließlich auch erfolgte. Darüber hinaus kann die individuelle Entscheidung der behandelnden Person zu einer Therapie mit Antagonisten der Thrombozytenaggregationshemmer, welche auf Einzelfallbasis erfolgte, zu einer Verzerrung der Behandlungszuordnung führen.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Die intrazerebrale Blutung ist ein schweres Krankheitsbild mit hoher Mortalität [12] und zunehmender Prävalenz [2] und stellt die Medizin vor enorme Herausforderungen. Die gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern erschwert die Behandlung der Betroffenen noch zusätzlich. Da bisher keine adäquate Behandlungsmethode dieses speziellen Patientenkollektivs existiert, jedoch verschiedene Ansätze im klinischen Alltag Anwendung finden, wurde diese spezielle Studie zur Untersuchung der Wirkung von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bei intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei der frühen hämostatischen Behandlung keine Wirksamkeit im Hinblick auf die Begrenzung der Hämatomexpansion. Es konnte sogar festgestellt werden, dass das Outcome nach 3 Monaten bei den

Patienten der Behandlungsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Therapie mit Antagonisten schlechter waren.

Aufgrund methodischer Einschränkungen im Zusammenhang mit dem retrospektiven, nicht randomisierten Studiendesign kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Nutzen von Desmopressin in Kombination mit Thrombozytenkonzentraten möglicherweise unterschätzt wurde. Weiterhin ist es möglich, dass die Werte der parenchymalen Blutungsvolumina sowohl initial als auch im Verlauf der Studienuntersuchung durch die intraventrikuläre Hämorrhagiebeteiligung verändert wurden und es somit zu einer Verzerrung des Effekts durch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin kam. Eine primäre Beteiligung des Ventrikelsystems diente so zum Beispiel in der PATCH-Studie als Ausschlusskriterium [104].

Zudem kann der Einfluss, den die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern auf die Dynamik der Blutung hat, zu gering sein, als dass er durch die Antagonisierung der Arzneimittel entscheidend verändert werden kann. Auch ist es möglich, dass die Gabe von Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten, welche unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgte, zu spät nach Auftreten der Blutung stattfand, da laut manchen Studien die größte Volumenzunahme der Blutung innerhalb der ersten 3 und 4,5 Stunden auftritt [131] und in der Dissertation ein Zeitfenster von bis zu 24 Stunden zwischen Symptombeginn und initialem cCT festgelegt wurde. Hierbei muss außerdem von einer Wirkung der Thrombozytenkonzentrate und Desmopressin als Antagonisten ausgegangen werden, was wiederum nicht gegeben sein muss. Auch ist denkbar, dass der Effekt von Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten auf die Thrombozytenaggregationshemmung abhängig von der Blutungslokalisation sowie der -größe ist und die Kategorie der intrazerebralen Blutungen nicht in das entsprechende Wirkungsspektrum fällt. Gute Effekte auf die Dynamik von Blutungen sowie die Thrombozytenaktivität bei Thrombozytopathie oder Thrombozytopenie wurden jedoch bereits in anderen Zweigen der Medizin durch die Antagonisierung festgestellt [142], weshalb eine weitere Untersuchung der Therapie von intrazerebralen Blutungen unter

Thrombozytenaggregationshemmung mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin angestrebt werden sollte.

## 4.5 Ausblick

Der Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern auf intrazerebrale Blutungen und deren Behandlung ist ein Thema, welches noch auf eine adäquate Lösung wartet. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zeigte in mehreren Studien keinen positiven Effekt und scheint somit kein Mittel zur Behandlung dieser Patientengruppe zu sein. Um eine standardisierte Behandlungsmöglichkeit des Krankheitsbildes zu entwickeln, bedarf es noch prospektiver, idealerweise auch randomisierter Studien und neuer Ansätze für Therapieoptionen. Da das Prinzip der Antagonisierung von Thrombozytenaggregationshemmern mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bereits im Rahmen von Notfalloperationen erfolgreich angewendet wird, schien diese Therapieform als Grundidee zur Behandlung von intrazerebralen Blutungen übertragbar zu sein. Eine optimale Therapie von Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmern könnte nicht nur die Überlebensrate und das Outcome dieses Patientenkollektivs verbessern, sondern auch in anderen Bereichen der Medizin und bei anderen Blutungsarten als Grundlage für eine Behandlung dienen. Auch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass damit Patienten die Angst vor der Einnahme dieser oft so dringend notwendigen Medikamente und ihren Auswirkungen auf Blutungsereignisse genommen werden kann.

Das Studiendesign sollte für weitere Studien folgendermaßen optimiert werden:

- Die Datenerhebung sollte prospektiv erfolgen, um die gewünschten Variablen vollständig erheben und analysieren sowie auch das Outcome der Patienten in die Studie vollständig integrieren zu können. Die Untersuchung des Outcomes kann hierbei ebenso mithilfe der modifizierten Rankin-Skala erfolgen.

- Die Gruppenzuordnung sollte randomisiert stattfinden, um Störfaktoren auszuschalten, Strukturgleichheit auch für nicht messbare und nicht bekannte Einflussfaktoren zu schaffen und somit eine systemische Verzerrung der Ergebnisse zu verhindern. Alternativ ist ein Matching der Kontroll- und Behandlungsgruppen anhand der möglichen Einflussfaktoren wie demographische Merkmale, Vorerkrankungen, Vormedikation sowie Laborwerte und Vitalparameter möglich, was jedoch eine erhebliche Anzahl an Patienten erfordert.
- Eine größere Fallzahl pro untersuchter Gruppe ist anzustreben, um verlässlichere Ergebnisse zu erhalten.
- Die Behandlung mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin sollte anhand eines klar definierten Regimes bezüglich Applikationszeitpunkt und Dosierung erfolgen.
- Die Kriterien für die Aufnahme in die Studie sollten in Bezug auf die häusliche Medikation, die Laborwerte, die Vorerkrankungen und weitere Therapiemaßnahmen standardisiert werden.
- Eine standardisierte Durchführung von initialem cCT, einschließlich des Zeitfensters zwischen Symptombeginn und initialer Untersuchung sowie Follow-Up cCTs nach definierten Zeiträumen sind notwendig, um eine möglichst starke Vergleichbarkeit unter den Gruppen zu erreichen und die Dynamik der Blutung genauer analysieren zu können.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde untersucht, inwiefern sich eine frühe Antagonisierung der Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin auf die Dynamik einer intrazerebralen Blutung und der angegebenen Therapie auswirkt. Zusätzlich wurden Variablen, welche Einfluss auf die Blutung sowie die Medikation haben könnten analysiert und das Outcome der untersuchten Patienten nach 3 Monaten untersucht.

In die Studie eingeschlossen wurden 140 Patienten im Alter von 25 – 89 Jahren, welche zum Zeitpunkt des Auftretens der Hirnblutung mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt waren und das Blutungsereignis bei erster Hirnbildgebung nicht länger als 24 Stunden zurücklag. Jeweils für die initialen als auch für die im Verlauf erfolgten Bildgebungen wurden die Blutungsvolumina verblindet ausgemessen und die jeweilige Hämatomexpansion ermittelt. Die Hämatomexpansion der mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin behandelten Patienten wurde schließlich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe betrachtet. Die Analyse weiterer Variablen erfolgte durch Differenzierung in die beschriebenen zwei Gruppen, Zusätzlich wurde das Outcome 3 Monate nach dem Blutungsereignis betrachtet.

Einen Zusammenhang zwischen der Antagonisierung mit Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin sowie einer Reduktion der Hämatomexpansion und einem verbesserten Outcome konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Auch zeigte sich hierbei kein Einfluss durch die jeweils untersuchten Variablen. Allerdings erfolgte bei Patienten nach Behandlung mit der antagonisierenden Medikation häufiger eine invasive Intervention (Hämatomevakuuation, Anlage einer externen Ventrikeldrainage oder maschinellen Beatmung). Dies könnte jedoch auch Folge der Lokalisation der Blutung oder dem häufigeren Vorhandensein von initialen Ventrikeleinbrüchen in der Behandlungsgruppe sein.

Die Frage, ob und wie eine wirksame Behandlung von Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden kann, bleibt weiterhin offen und sollte in zukünftigen prospektiven und idealerweise randomisierten Studien geklärt werden. Ein besseres Verständnis von Einflussfaktoren sowie der Wirksamkeit von Thrombozytenkonzentraten und Desmopressin bei Blutungen kann dabei als Grundlage, dienen die Behandlung der Patienten zu verbessern und möglicherweise die Entstehung von Folgeschäden sowie ein schlechtes Outcome verhindern.

## Literaturverzeichnis

1. Kuramatsu, J.B., et al., *Reported antiplatelet use influences long-term outcome independently in deep intracerebral hemorrhage*. Neurosurgery, 2012. **70**(2): p. 342-350.
2. Bundesamt, S., *Gesundheit, Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle)*. 2015.
3. Foerch, C., et al., *Pretreatment with antiplatelet agents is not independently associated with unfavorable outcome in intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2006. **37**(8): p. 2165-2167.
4. Toyoda, K., et al., *Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage*. Cerebrovascular Diseases, 2008. **27**(2): p. 151-159.
5. Woo, D., et al., *Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage Preliminary results of a population-based study*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1190-1196.
6. Sansing, L., et al., *Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH*. Neurology, 2009. **72**(16): p. 1397-1402.
7. James, R.F., et al., *The role of anticoagulants, antiplatelet agents, and their reversal strategies in the management of intracerebral hemorrhage*. Neurosurgical focus, 2013. **34**(5): p. E6.
8. Mayer, S.A., et al., *Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII?* Stroke, 2009. **40**(3): p. 833-840.
9. Hill, M.D. and K.W. Muir, *INTERACT-2 Should Blood Pressure Be Aggressively Lowered Acutely After Intracerebral Hemorrhage?* Stroke, 2013. **44**(10): p. 2951-2952.
10. Steiner, P.D.T. and M. Dichgans *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. 2012.
11. Feigin, V.L., et al., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review*. The Lancet Neurology, 2009. **8**(4): p. 355-369.
12. Sacco, S., et al., *Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry*. Stroke, 2009. **40**(2): p. 394-399.
13. Bundesamt, S. *Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen, (ICD-10)*. 2015; Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-I00-I99,ICD10-I10-I15,ICD10-I20-I25,ICD10-I21,ICD10-I22,Icd10-I30-I52,ICD10-I50,ICD10-I60-I69,ICD10-I60-I61,ICD10-I63,ICD10-I64,ICD10-I69,ICD10-I80-I89,ICD10-I83#abreadcrumb>.
14. (Destatis), S.B. *Todesursachen in Deutschland 2018*. 2020 19.05.2020 [cited 2020; 13: [Available from:



- [Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachenstatistik-5232101187015.html](#).
15. 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*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(2): p. 167-176.
  16. Huttner, H. and J. Kuramatsu, *Aktuelle Therapieziele bei intrazerebralen Blutungen*. Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2017. **112**(8): p. 695-702.
  17. Qureshi, A.I., et al., *Spontaneous intracerebral hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(19): p. 1450-1460.
  18. Hinson, H.E., D.F. Hanley, and W.C. Ziai, *Management of intraventricular hemorrhage*. Current neurology and neuroscience reports, 2010. **10**(2): p. 73-82.
  19. Gebel Jr, J.M., et al., *Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2002. **33**(11): p. 2636-2641.
  20. Mayer, S.A., et al., *Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(20): p. 2127-2137.
  21. Mayer, S.A., et al., *Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(8): p. 777-785.
  22. Flaherty, M.L., et al., *Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2005. **36**(5): p. 934-937.
  23. Ayala, C., et al., *Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995–1998*. American journal of epidemiology, 2001. **154**(11): p. 1057-1063.
  24. O'Donnell, M.J., et al., *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. The Lancet, 2010. **376**(9735): p. 112-123.
  25. Hylek, E.M., et al., *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(11): p. 1019-1026.
  26. Rosand, J., et al., *The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage*. Archives of internal medicine, 2004. **164**(8): p. 880-884.
  27. Flibotte, J., et al., *Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage*. Neurology, 2004. **63**(6): p. 1059-1064.
  28. Flaherty, M.L., et al., *Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas*. Neurology, 2008. **71**(14): p. 1084-1089.
  29. Samama, C.M., et al., *Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001—summary statement*. Can J Anaesth, 2002. **49**(6): p. S26-S35.
  30. Naidech, A.M., et al., *Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2009. **40**(7): p. 2398-2401.

31. Davis, S., et al., *Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage*. *Neurology*, 2006. **66**(8): p. 1175-1181.
32. Diener, H., et al., *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH)*, in *The Lancet*. 2004. p. 331-7.
33. Qureshi, A.I., et al., *Blood pressure-attained analysis of ATACH 2 trial*. *Stroke*, 2018. **49**(6): p. 1412-1418.
34. Herold, G., *Innere Medizin Innere Medizin*. Vol. 2014. 2014, Köln: Herold. 1001.
35. Poeck, K. and W. Hacke, *Neurologie*. Vol. 12. 2006: Springer. 839.
36. Moon, J.-S., et al., *Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage*. *Critical care medicine*, 2008. **36**(1): p. 172-175.
37. Brouwers, H.B., et al., *CTA spot sign predicts hematoma expansion in patients with delayed presentation after intracerebral hemorrhage*. *Neurocritical care*, 2012. **17**(3): p. 421-428.
38. Kazui, S., et al., *Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage incidence and time course*. *Stroke*, 1996. **27**(10): p. 1783-1787.
39. Smith, E.E., J. Rosand, and S.M. Greenberg, *Hemorrhagic stroke*. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2005. **15**(2): p. 259-272.
40. Ederies, A., et al., *Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients*. *Stroke*, 2009. **40**(5): p. 1672-1676.
41. Huttner, H.B. *Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2018; Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
42. Broessner, G., et al., *Prophylactic, Endovascularly Based, Long-Term Normothermia in ICU Patients With Severe Cerebrovascular Disease Bicenter Prospective, Randomized Trial*. *Stroke*, 2009. **40**(12): p. e657-e665.
43. Brouwers, H.B. and J.N. Goldstein, *Therapeutic strategies in acute intracerebral hemorrhage*. *Neurotherapeutics*, 2012. **9**(1): p. 87-98.
44. Gujjar, A., et al., *Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage Indications, timing, and outcome*. *Neurology*, 1998. **51**(2): p. 447-451.
45. Maas, M.B., et al., *Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage*. *Neurology*, 2013. **80**(14): p. 1295-1299.
46. Moussouttas, M., et al., *Impact of intraventricular hemorrhage upon intracerebral hematoma expansion*. *Neurocritical care*, 2011. **14**(1): p. 50-54.
47. Bhattathiri, P., et al., *Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial*, in *Brain Edema XIII*. 2006, Springer. p. 65-68.
48. Halleivi, H., et al., *Intraventricular hemorrhage Anatomic relationships and clinical implications*. *Neurology*, 2008. **70**(11): p. 848-852.
49. Steiner, T., et al., *Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and*

- effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII.* Neurosurgery, 2006. **59**(4): p. 767-774.
50. Neurologie, D.G.f., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Intrazerebrale Blutungen.* 2012.
51. Tübingen, N., *Neurochirurgie Universitätsklinikum Tübingen.* 2008.
52. Lawes, C.M., et al., *Blood pressure and stroke: an overview of published reviews.* Stroke, 2004. **35**(3): p. 776-785.
53. Robinson, T.G. and J.F. Potter, *Blood pressure in acute stroke. Age and ageing,* 2004. **33**(1): p. 6-12.
54. Willmot, M., J. Leonardi-Bee, and P.M. Bath, *High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review.* Hypertension, 2004. **43**(1): p. 18-24.
55. Ohwaki, K., et al., *Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement.* Stroke, 2004. **35**(6): p. 1364-1367.
56. Zhang, Y., et al., *Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China.* Journal of hypertension, 2008. **26**(7): p. 1446-1452.
57. Jauch, E.C., et al., *Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage.* Stroke, 2006. **37**(8): p. 2061-2065.
58. Häni, L., et al. *Intrakranieller Druck.* in *Swiss Medical Forum.* 2019. EMH Swiss Medical Publishers.
59. Bern, U. *Hydrocephalus.* 2020; Available from: <http://www.neurochirurgie.insel.ch/spezialgebiete-erkrankungen/neurochirurgische-erkrankungen/liquorstoerungen/hydrocephalus/>.
60. Andrews, P.J., et al., *Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(25): p. 2403-2412.
61. Wagner, I., et al., *Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution.* Stroke, 2011. **42**(6): p. 1540-1545.
62. Hauer, E.-M., et al., *Early continuous hypertonic saline infusion in patients with severe cerebrovascular disease.* Critical care medicine, 2011. **39**(7): p. 1766-1772.
63. Mendelow, A.D., et al., *Surgical trial in lobar intracerebral haemorrhage (STICH II) protocol.* Trials, 2011. **12**(1): p. 124.
64. Al-Shahi Salman, R., *Haemostatic drug therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage.* The Cochrane Library, 2009.
65. Yuan, Z., et al., *A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia.* Journal of Clinical Neuroscience, 2010. **17**(6): p. 685-693.
66. Yank, V., et al., *Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications.* Annals of Internal Medicine, 2011. **154**(8): p. 529-540.
67. Diringer, M.N., et al., *Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage results from the factor*

- seven for acute hemorrhagic stroke (FAST) trial. *Stroke*, 2010. **41**(1): p. 48-53.
68. Imberti, R., et al., *Intraoperative intravenous administration of rFVIIa and hematoma volume after early surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage: a randomized prospective phase II study*. *Minerva anesthesiologica*, 2012. **78**(2): p. 168-175.
69. Sprigg, N., et al., *Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial*. *The Lancet*, 2018. **391**(10135): p. 2107-2115.
70. Pollack Jr, C.V., et al., *Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(5): p. 431-441.
71. Connolly, S.J., et al., *Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **380**(14): p. 1326-1335.
72. 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*. *The Lancet Neurology*, 2016. **15**(6): p. 566-573.
73. 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. 987-993.
74. Cucchiara, B., et al., *Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 2008. **39**(11): p. 2993-2996.
75. H.B.Brouwers and J.N. Goldstein, *Therapeutic Strategies in Acute Intracerebral Hemorrhage*, in *Neurotherapeutics*. 2011.
76. Dowlathshahi, D., et al., *Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage Relationship with patient outcomes*. *Neurology*, 2011. **76**(14): p. 1238-1244.
77. Brott, T., et al., *Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage*. *stroke*, 1997. **28**(1): p. 1-5.
78. Leira, R., et al., *Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage predictors and associated factors*. *Neurology*, 2004. **63**(3): p. 461-467.
79. Delcourt, C., et al., *Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage The INTERACT1 study*. *Neurology*, 2012. **79**(4): p. 314-319.
80. Zia, E., et al., *Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 2009. **40**(11): p. 3567-3573.
81. Hanley, D.F., *Intraventricular hemorrhage severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 2009. **40**(4): p. 1533-1538.
82. Herrick, D.B., et al., *Determinants of external ventricular drain placement and associated outcomes in patients with spontaneous intraventricular hemorrhage*. *Neurocritical care*, 2014. **21**(3): p. 426-434.
83. Poon, M.T.C., A.F. Fonville, and R.A.-S. Salman, *Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2013: p. jnnp-2013-306476.

84. Godoy, D.A., et al., *Steps to consider in the approach and management of critically ill patient with spontaneous intracerebral hemorrhage*. World journal of critical care medicine, 2015. **4**(3): p. 213.
85. Ovesen, C., et al., *Prediction and observation of post-admission hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage*. Frontiers in neurology, 2013. **5**: p. 186-186.
86. Harrison, J.K., K.S. McArthur, and T.J. Quinn, *Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations*. Clinical interventions in aging, 2013. **8**: p. 201.
87. Luo, H., et al., *Transfusion of resting platelets reduces brain hemorrhage after intracerebral hemorrhage and tPA-induced hemorrhage after cerebral ischemia*. Frontiers in neuroscience, 2019. **13**: p. 338.
88. Mader, F.M. and R. Schwenke, *Schlaganfall, S3-Leitlinie*. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V., 2020. **8**.
89. Jung, C. and A. Elsaesser, *Update ESC Guideline 2017-Acute Myocardial Infarction (STEMI)*. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 2018. **143**(11): p. 797-801.
90. Patscheke, H., *Thrombozytenaggregationshemmer*. Hämostaseologie, 2003. **23**(4): p. 181-185.
91. Gasparyan, A.Y., T. Watson, and G.Y. Lip, *The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **51**(19): p. 1829-1843.
92. Murugappa, S. and S.P. Kunapuli, *The role of ADP receptors in platelet function*. Front Biosci, 2006. **11**: p. 1977-1986.
93. Hollopeter, G., et al., *Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs*. Nature, 2001. **409**(6817): p. 202-207.
94. Nicholas, R.A., *Identification of the P2Y<sub>12</sub> receptor: a novel member of the P2Y family of receptors activated by extracellular nucleotides*. Molecular Pharmacology, 2001. **60**(3): p. 416-420.
95. Scheller, B., et al., *Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter*. Der Kardiologe, 2011. **5**(6): p. 411-435.
96. Samama, C.M., et al., *Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSaPS) 2003*. Canadian Journal of Anesthesia, 2005. **52**(1): p. 30-37.
97. Streif, W., et al., *Therapie hereditärer Thrombozytopathien*. Hämostaseologie, 2014. **34**(4): p. 269-275.
98. Herbstreit, F. and J. Peters, *Spinal anaesthesia despite combined clopidogrel and aspirin therapy in a patient awaiting lung transplantation: effects of platelet transfusion on clotting tests*. Anaesthesia, 2005. **60**(1): p. 85-87.
99. Vilahur, G., et al., *Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007. **5**(1): p. 82-90.
100. Bundesärztekammer, *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie*. 2014.
101. Stainsby, D., S. MacLennan, and P. Hamilton, *Management of massive blood loss: a template guideline*. British journal of anaesthesia, 2000. **85**(3): p. 487-491.

102. Jaben, E.A., S.B. Mulay, and J.R. Stubbs, *Reversing the Effects of Antiplatelet Agents in the Setting of Intracranial Hemorrhage A Look at the Literature*. Journal of intensive care medicine, 2015. **30**(1): p. 3-7.
103. Naidech, A.M., et al., *Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage*. Neurocritical care, 2012. **16**(1): p. 82-87.
104. 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*. The Lancet, 2016.
105. Koscielny, J., *Desmopressin*. Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie, 2016: p. 185-196.
106. Vande Walle, J., et al., *Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review*. Current drug safety, 2007. **2**(3): p. 232-238.
107. Desborough, M., et al., *Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2017. **15**(2): p. 263-272.
108. Crescenzi, G., et al., *Desmopressin reduces transfusion needs after surgery a meta-analysis of randomized clinical trials*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2008. **109**(6): p. 1063-1076.
109. Naidech, A.M., et al., *Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2014. **45**(8): p. 2451-2453.
110. Kapapa, T., et al., *Desmopressin acetate in intracranial haemorrhage*. Neurology research international, 2014. **2014**.
111. Feldman, E.A., et al., *Retrospective Assessment of Desmopressin Effectiveness and Safety in Patients With Antiplatelet-Associated Intracranial Hemorrhage*. Critical Care Medicine, 2019. **47**(12): p. 1759-1765.
112. Schmidt, K.J., et al., *Cohort analysis of desmopressin effect on hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and documented pre-ictus antiplatelet use*. Journal of Clinical Neuroscience, 2019. **66**: p. 33-37.
113. Diener, H.-C., et al., *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2004. **364**(9431): p. 331-337.
114. Singer, O.C., et al., *Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. Annals of neurology, 2008. **63**(1): p. 52-60.
115. Brouwers, H.B. and S.M. Greenberg, *Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage*. Cerebrovascular Diseases, 2013. **35**(3): p. 195-201.
116. Delcourt, C., et al., *The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2)*. International Journal of Stroke, 2010. **5**(2): p. 110-116.

117. Meyer, B.C. and P.D. Lyden, *The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come*. International Journal of Stroke, 2009. **4**(4): p. 267-273.
118. Hemphill, J.C., et al., *The ICH score*. Stroke, 2001. **32**(4): p. 891-7.
119. Bruno, A., et al., *Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life*. Stroke, 2011. **42**(8): p. 2276-2279.
120. Van Swieten, J., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-607.
121. Creutzfeldt, C.J., et al., *Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2009. **18**(3): p. 221-228.
122. Yildiz, O.K., et al., *Previous antiplatelet use is associated with hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2012. **21**(8): p. 760-766.
123. Lacut, K., et al., *Antiplatelet drug use preceding the onset of intracerebral hemorrhage is associated with increased mortality*. Fundamental & clinical pharmacology, 2007. **21**(3): p. 327-333.
124. Sorimachi, T., et al., *Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control*. Journal of neurosurgery, 2007. **106**(2): p. 250-254.
125. Lauer, A., et al., *Anticoagulation with the oral direct thrombin inhibitor dabigatran does not enlarge hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage*. Circulation, 2011. **124**(15): p. 1654-1662.
126. Ducruet, A.F., et al., *Impact of platelet transfusion on hematoma expansion in patients receiving antiplatelet agents before intracerebral hemorrhage*. Neurological research, 2010. **32**(7): p. 706-710.
127. Downey, D.M., et al., *Does platelet administration affect mortality in elderly head-injured patients taking antiplatelet medications? The American surgeon*, 2009. **75**(11): p. 1100-1103.
128. Stolla, M., et al., *Platelet transfusion—the new immunology of an old therapy*. Frontiers in immunology, 2015. **6**: p. 28.
129. Henne, T., et al., *Perioperative management of central diabetes insipidus in kidney transplantation*. Pediatric Nephrology, 2001. **16**(4): p. 315-317.
130. Lee, Y.-J., et al., *Continuous infusion of vasopressin in comatose children with neurogenic diabetes insipidus*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 1995. **8**(4): p. 257-262.
131. Qureshi, A.I., et al., *Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(11): p. 1033-1043.
132. 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*. The Lancet, 2019. **393**(10175): p. 1021-1032.
133. Morgan, T.C., et al., *The Modified Graeb Score: an enhanced tool for intraventricular hemorrhage measurement and prediction of functional outcome*. Stroke, 2013. **44**(3): p. 635-641.

134. Qureshi, A.I., et al., *Prevalence of elevated blood pressure in 563704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States*. The American journal of emergency medicine, 2007. **25**(1): p. 32-38.
135. Okumura, K., et al., *Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke*. Journal of hypertension, 2005. **23**(6): p. 1217-1223.
136. Vemmos, K., et al., *U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke*. Journal of internal medicine, 2004. **255**(2): p. 257-265.
137. Fogelholm, R., S. Avikainen, and K. Murros, *Prognostic value and determinants of first-day mean arterial pressure in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage*. Stroke, 1997. **28**(7): p. 1396-1400.
138. Kuramatsu, J.B., et al., *Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage*. Jama, 2015. **313**(8): p. 824-836.
139. Heinius, G., A. Sondén, and R.G. Hahn, *Effects of different fluid regimes and desmopressin on uncontrolled hemorrhage during hypothermia in the rat*. Therapeutic hypothermia and temperature management, 2012. **2**(2): p. 53-60.
140. Roh, D., et al., *Hematoma expansion differences in lobar and deep primary intracerebral hemorrhage*. Neurocritical care, 2019. **31**(1): p. 40-45.
141. Yushkevich, P.A., et al., *User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability*. Neuroimage, 2006. **31**(3): p. 1116-1128.
142. Charlton, A., et al., *Where did platelets go in 2012? A survey of platelet transfusion practice in the North of England*. Transfusion Medicine, 2014. **24**(4): p. 213-218.
143. Mengel, A., et al., *Early Administration of Desmopressin and Platelet Transfusion for Reducing Hematoma Expansion in Patients With Acute Antiplatelet Therapy Associated Intracerebral Hemorrhage*. Read Online: Critical Care Medicine| Society of Critical Care Medicine, 2020.



## Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in dem Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Sven Poli und Dr. Martin Wolf durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. Sven Poli und Dr. Martin Wolf. Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Priv.-Doz. Dr. Sven Poli, Dr. Martin Wolf (Abteilung Neurologie) und Dr. Tobias Lindig (Abteilung Neuroradiologie) eigenständig von mir sowie teilweise in Zusammenarbeit mit Dr. Annerose Mengel und Maria-Ioanna Stefanou durchgeführt. Dabei erfolgte die Selektion des untersuchten Patientenkollektivs durch mich. Die Analyse der Patienten- und Blutungscharakteristika sowie der Komplikationen erfolgte in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. Sven Poli, Dr. Martin Wolf, Dr. Annerose Mengel und Maria-Ioanna Stefanou. Die Auswertung der CT-Bildgebungen erfolgte eigenständig nach Einarbeitung in die Methodik durch Dr. Tobias Lindig durch mich, kontrolliert durch Priv.-Doz. Dr. Sven Poli, Dr. Annerose Mengel und Dr. Martin Wolf. Die statistische Auswertung erfolgte (nach Beratung durch Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Biometrie) durch mich sowie in Zusammenarbeit mit Dr. Annerose Mengel und Maria-Ioanna Stefanou.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Priv.-Doz. Dr. Sven Poli und Dr. Martin Wolf verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Name: Katharina Gerny  
Matrikel-Nr.: 3571769  
Studiengang: Humanmedizin

---

Katharina Gerny

## Veröffentlichungen

Aus der hier vorgestellten Arbeit und der Mitarbeit der Promovendin in der Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtstörungen gingen die untenstehenden Publikationen hervor. Die Publikation [143] enthält im Wesentlichen die in dieser Arbeit vorgelegten Analysen. Identisch bzw. ähnlich zu den dort publizierten Ergebnissen sind somit die Tabellen 4 – 10, 12 und 13 sowie die Abbildungen 5 und 9.

Mengel A, Stefanou MI, **Hadaschik KA**, Wolf M, Stadler V, Poli K, Lindig T, Ernemann U, Grimm F, Tatagiba M, Ziemann U, Poli S (2020). Early Administration of Desmopressin and Platelet Transfusion for Reducing Hematoma Expansion in Patients With Acute Antiplatelet Therapy Associated Intracerebral Hemorrhage. Crit Care Med 48 (7) : 1009 – 1017; doi:10.1097/CCM.0000000000004348

## Danksagung

Die Dissertationsarbeit war eine intensive, lehrreiche und vielfältige Phase, die Höhen und Tiefen mit sich brachte, welche ich jedoch nie allein durchlaufen musste. Aus diesem Grund möchte ich einigen Personen an dieser Stelle besonders danken, aber auch den vielen anderen Wegbegleitern, die nicht alle genannt werden können, meinen Dank aussprechen.

Ein herzliches Dankeschön richtet sich an meinen Doktorvater Priv.-Doz. Sven Poli und den ärztlichen Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Herrn Prof. Dr. Ulf Ziemann, für die Möglichkeit die vorliegende Promotionsarbeit zu schreiben.

Meinem Doktorvater, Priv.-Doz. Dr. Sven Poli, und Herrn Dr. Martin Wolf als meinen Betreuern danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, immer neuen Anregungen und ihre tatkräftige Unterstützung mit ihrem Fachwissen.

Mein Dank gilt auch Dr. Gunnar Blumenstock für die Hilfe bei der Ergebnisanalyse und dem Nahebringen der Statistik.

Herzlich möchte ich auch meinen Eltern danken, die mir mein Medizinstudium und somit auch die Dissertation ermöglicht und mich jederzeit unterstützt haben.

Ein besonderes Dankeschön an meinen Ehemann Matthias, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, die schönen Momente und vor allem auch die Krisen während der Dissertation und des Studiums mit mir durchlebte und mir immer liebevoll den Rücken stärkte.

Als letztes danke ich meiner gesamten Familie und meinen Freunden, die immer für Motivation und das richtige Maß an Ablenkung sorgten und die mich treu durch die Zeit begleiteten.