

Intrazerebrale Blutungen

Was gibt es Neues?

- Ende März 2007 wurden die Ergebnisse der Phase-III-Studie (FAST, Factor VIIa for Acute Haemorrhagic Stroke) zur Wirksamkeit der hämostatischen Therapie mit rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven) bei spontanen intrazerebralen Blutungen (ICBs) vorgestellt: Die hämostatische Wirkung bestätigte sich. Allerdings hatte die Behandlung keine Auswirkung auf das klinisch-funktionelle Ergebnis nach 90 Tagen. Gegenwärtig wird geprüft, wie diese Diskrepanz zu erklären ist. Bezüglich der Sicherheit fanden sich ähnliche Ergebnisse wie in der Phase-IIb-Studie: Unter rFVIIa treten vermehrt arterielle thromboembolische Ereignisse auf.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Das primäre Ziel bei Verdacht auf eine ICB ist – nach Stabilisierung des Patienten – die Sicherung der Diagnose durch zerebrale Computertomographie (CT) oder zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) **(A)**.
- Die CT und die multimodale MRT sind gleichwertige Methoden zur Sicherung der Diagnose einer akuten ICB **(A)**.
- Patienten, die komatös sind oder/und an einer Schluckstörung mit Aspirationsgefahr leiden, sollen intubiert und maschinell beatmet werden **(A)**.
- Eine Blutdrucksenkung sollte erfolgen, wenn im Abstand von 15 Minuten zwei Blutdruckmessungen Werte über 180/105 mmHg (bei bekanntem Hypertonus) oder über 160/95 mmHg (bei nicht bekannter Hypertonie) ergeben haben **(B)**.
- Die Hämatomausräumung ist keine gesicherte Therapie. Sie kann im individuellen Fall bei oberflächlich gelegenen Lappenblutungen ohne Ventrikeleinbruch in Erwägung gezogen werden, wenn sich der klinische Zustand von initial nicht komatösen Patienten verschlechtert. Dabei sollte die Teilnahme an der STICH-II-Studie erwogen werden.
- Der hämostaseologische Effekt von rFVIIa bei spontanen ICBs wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien bestätigt. Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, dass der biologische Effekt auch zu einer Verbesserung des klinisch-funktionellen Ergebnisses führt. Die Therapie mit rFVIIa führt zu einer Erhöhung arterieller thromboembolischer Ereignisse. Derzeit kann eine Therapie mit rFVIIa nicht empfohlen werden **(B)**.
- Bei ICBs, die im Zusammenhang mit der Einnahme von oralen Antikoagulanzen auftreten, sollte eine Normalisierung der Gerinnung mittels PCC (Prothrombin-Komplex-Konzentrat) oder bei Vorliegen von Gegenanzeigen mit Gefrierfrischplasma erfolgen **(B)**.
- Bei erhöhtem intrakraniell Druck soll die Therapie nach den Richtlinien zur Behandlung des intrakraniellen Drucks beim akuten Schlaganfall erfolgen **(B)**.
- Bei intraventrikulärer Ausdehnung der Blutung und Zeichen einer Liquorabflussstörung sollte eine Ventrikeldrainage angelegt werden **(B)**.

Anmerkung: Bezüglich der Behandlung von Angiom-Blutungen verweisen wir auf die Leitlinien „zerebrale arteriovenöse Malformationen“.

Definition

Intrakranielle Blutungen (ICBs) werden nach anatomischen und ätiologischen Gesichtspunkten unterteilt. Anatomisch unterscheidet man parenchymatöse, subarachnoidale, sub- und epidurale sowie supra- und infratentorielle Blutungen. Ätiologisch unterscheidet man primäre (ohne klare Ursache) von sekundären Blutungen. Letztere sind z. B. traumatische, tumorassoziierte oder pharmakologisch (z. B. durch orale Koagulanzen, Kokain, Amphetamine) induzierte Blutungen. Diese Leitlinie befasst sich mit der Diagnose und Therapie von spontanen primären supra- und infratentoriellen und sekundären Antikoagulanzen-assoziierten Parenchymblutungen.

Ätiologie

Bestimmte anatomische Varianten werden mit ätiologischen Faktoren in Zusammenhang gebracht. Bei Patienten mit chronischem Hypertonus finden sich Blutungen besonders häufig in den Stammganglien, im Thalamus und infratentoriell. Bei Patienten mit einer zerebralen Amyloidangiopathie (CAA), die mit zunehmendem Alter gehäuft auftritt, sind Blutungen gehäuft lobär lokalisiert. Sowohl hypertone (50– 60%) als auch CAA-assoziierte (30%) intrazerebrale Blutungen werden zu den „ primären“ Blutungen gezählt, die etwa 80– 85% aller ICBs ausmachen (Greenberg et al. 1996).

Sekundäre Blutungen stellen etwa 15– 20% aller ICBs. Typische Ursachen sind orale Antikoagulanzen (4– 20%), Tumoren (~5%), vaskuläre Malformationen (1– 2%) und andere seltenere Ursachen (< 1%, u. a. Sinusvenenthrombose, zerebrale Vaskulitis, Drogen, Eklampsie) (Qureshi et al. 2001).

Epidemiologie

Intrazerebrale Blutungen verursachen 10– 17% aller Schlaganfälle (Broderick et al. 1993a, Kolominsky-Rabas et al. 1998, Sacco et al. 1998, Weimar et al. 2003). In der Europäischen Union erleiden jährlich etwa 90000 (in den Vereinigten Staaten etwa 67000) Menschen eine ICB (Weimar et al. 2003). Die Inzidenz von ICBs wird von ethnischen Faktoren beeinflusst. Bei Afroamerikanern, Hispaniern und Asiaten ist sie höher als in der weißen Bevölkerung (Ayala et al. 2001, Flaherty et al. 2005).

Prognose

Die 30-Tage-Mortalität hängt von Größe und Lokalisation der initialen Blutung ab (Brott et al. 1997, Fujii et al. 1998). Tief gelegene Blutungen haben eine hohe Mortalität, lobäre Blutungen gleicher Größe werden häufiger überlebt. Bei Patienten mit einem ursprünglichen Blutungsvolumen von mehr als 60 ml liegt die Mortalität für tief gelegene Blutungen bei 93% und für lobäre Blutungen bei 71%. Bei Patienten mit einem Volumen zwischen 30 und 60 ml beträgt die Mortalität 64% für tief gelegene Blutungen, 60% für lobäre Blutungen und 75% für Kleinhirnblutungen. Beträgt das initiale Volumen weniger als 30 ml, liegt die Mortalität nur noch bei 23% für tief gelegene Blutungen, 7% für lobäre und 57% für zerebelläre Blutungen. Retrospektive Studien zeigten, dass zwischen 35 und 52% der Patienten mit einer intrazerebralen Blutung innerhalb eines Monats versterben und nur 20% nach 6 Monaten funktionell unabhängig sind (Broderick et al. 1993).

Neben der Blutungsgröße und der Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme sind ein Alter über 80 Jahre, eine infratentorielle Blutungslokalisation und das Vorhandensein intraventrikulärer Blutungsanteile unabhängige Prädiktoren für die 30-Tages-Mortalität (Hemphill et al. 2001). Ein

weiterer wesentlicher Faktor zur Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit ist die Anordnung „do not resuscitate“ (Becker et al. 2001).

Risikofaktoren

Die **arterielle Hypertonie** ist der häufigste Risikofaktor für spontane intrazerebrale Blutungen. Epidemiologische Studien legen nahe, dass sich 70– 80% der ICBs auf dem Boden einer Hypertonie ereignen. Bei vielen Patienten mit ICB findet sich eine linksventrikuläre Hypertrophie als Ausdruck eines langjährigen Hypertonus. Allerdings gibt es auch klinische Serien, in denen sich nur bei 56% der ICB-Patienten anamnestische oder apparative (EKG, Röntgen-Thorax) Hinweise auf eine Hypertonie fanden (Brott et al. 1986).

Andere Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen umfassen neben Alter, Hypertonie und ethnischer Zugehörigkeit auch Zigarettenrauchen, Alkoholabusus und niedrige Cholesterinspiegel (Segal et al. 1999, Sturgeon et al. 2007). In einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie war eine **Hypercholesterinämie** mit einem niedrigeren ICB-Risiko assoziiert. Andererseits erhöhte die Statintherapie in dieser Studie (Woo et al. 2004) und in der HPS (Heart Protection Study), die die sekundärprophylaktische Wirkung von Atorvastatin (80 mg/d) untersuchte das Blutungsrisiko (Collins et al. 2004). Hingegen war die Inzidenz von ICBs in der SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) erhöht, in der die sekundärprophylaktische Wirkung von Simvastatin (40 mg/d) nachgewiesen worden war (Amarenco et al. 2006). Dennoch ist unklar, inwieweit ein erhöhtes Blutungsrisiko von der Größe des Effektes (Dosis der Statine bzw. Cholesterin-Spiegel) abhängig ist. Ein erhöhter **Body-Mass-Index (BMI)** ist mit einem größeren Blutungsvolumen verbunden (Zhou et al. 2003).

Das Blutungsrisiko ist bei **Rauchern** 2,5-fach erhöht (Abbott et al. 1986). Sowohl die Physicians' Health Study (Kurth et al. 2003a) als auch die Women' s Health Study (Kurth et al. 2003b) bestätigten die Rolle des Rauchens als Risikofaktor für ICB. Bei Männern beträgt das relative Blutungsrisiko bei Genuss von mindestens 20 Zigaretten pro Tag 2,06 (95%-Konfidenzintervall 1,08– 3,96) und für Frauen liegt es bei einem Genuss von mindestens 15 Zigaretten täglich bei 2,67 (95% CI 1,04– 6,90) (Kurth et al. 2003a, b). Zahlreiche Studien belegen ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen durch erhöhten **Alkoholkonsum** (Donahue et al. 1986, Juvela et al. 1995). Verschiedene **Drogen**, wie z. B. Amphetamine und Kokain, verursachen ein erhöhtes Blutungsrisiko. An diese Möglichkeit sollte vor allem gedacht werden, wenn andere sekundäre Ursachen wie arteriovenöse Malformationen oder Traumen ausgeschlossen wurden.

Auch **Gerinnungsstörungen** können zu intrazerebralen Blutungen führen. Eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen (OAT) ist je nach Studie für 4– 20% der ICBs verantwortlich. Eine OAT erhöht das ICB-Risiko 8- bis 11-fach im Vergleich zu gleich alten, nicht antikoagulierten Patienten (Steiner et al. 2006a). Die Thrombolysetherapie der akuten zerebralen Ischämie erhöht das Risiko für intrazerebrale Blutungen (Hacke et al. 2004, Khatri et al. 2007). Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien mit 55463 Patienten zeigte, dass auch die Behandlung mit ASS das ICB-Risiko erhöht (12 Ereignisse pro 10000 Patientenjahre). Das Risiko, eine ICB zu erleiden, wird jedoch vom Nutzen der Herzinfarktprophylaxe (Reduktion um 137/10000 Patientenjahre) bzw. der Rezidivprophylaxe einer zerebralen Ischämie (39 Ereignisse/10000 Patientenjahre) übertroffen (He et al. 1998). Das Hirnblutungsrisiko ist durch die Kombination von ASS und Clopidogrel deutlich höher als bei der alleinigen Gabe von ASS in der Sekundärprophylaxe bei Hoch-Risiko-Patienten mit kürzlichem zerebrovaskulärem Ereignis (Diener et al. 2004). Darüber hinaus publizierten Toyoda et al. (2005) eine retrospektive Studie, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme eines

Thrombozytenaggregationshemmers und der Zunahme der Blutungsgröße in den ersten 48 Stunden zeigte.

Die **zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)** ist eine häufige Ursache der Hirnblutung, vor allem in okzipitalen und parietalen Regionen, sowie insbesondere bei älteren Menschen (> 70 Jahre) (Rosand et al. 2000). **Apolipoprotein E4** wurde als unabhängiger Risikofaktor für lobäre, aber nicht für nichtlobäre ICBs beschrieben (Woo et al. 2005).

Hirntumoren, Vaskulitiden und verschiedene **Vaskulopathien** inklusive Sinusvenenthrombosen sind weitere wichtige Ursachen intrakranieller Blutungen.

Komplikationen

Die **Nachblutung** ist die wesentliche Komplikation der akuten Hirnblutung. Sie tritt bei fast 40% der Patienten mit spontaner primärer ICB innerhalb von 24 Stunden auf. Brott et al. (1997) zeigten, dass eine Größenzunahme von 33% und mehr bei 26% von 103 Patienten innerhalb der ersten 4 Stunden nach Symptombeginn im CCT nachgewiesen werden konnte. Weitere 12% zeigten eine Größenzunahme in den folgenden 20 Stunden. Diese war signifikant mit einer klinischen Verschlechterung assoziiert (Brott et al. 1997). Diese Beobachtungen werden von drei retrospektiven Untersuchungen bestätigt (Fujitsu et al. 1990, Fujii et al. 1994, Kazui et al. 1996). Der wichtigste Faktor zur Vorhersage einer Zunahme der Blutungsgröße ist die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem initialen CCT (Davis et al. 2006). Andere Faktoren umfassen das initiale Blutungsvolumen, die Zeit bis zur ersten CT-Untersuchung, eine unregelmäßige Oberfläche der Blutung, Hepatopathien, Hypertonie, Hyperglykämie, Alkoholabusus und Hypofibrinogenämie (Kazui et al. 1996, Fujii et al. 1998).

40– 50% der Patienten mit spontaner ICB erleiden eine zusätzliche **Einblutung in das Ventrikelsystem**. Tuhim et al. (1999) beziffern die 30-Tages-Mortalität dieser Patienten mit 43% im Vergleich zu 9% bei Patienten ohne intraventrikuläre Blutung. Das intraventrikuläre Blutvolumen war signifikant mit der Letalität an Tag 30 verbunden (Tuhim et al. 1999). Die Lokalisation der parenchymalen Blutung, die Verteilung des intraventrikulären Blutes und das gesamte Blutungsvolumen wurden als Prädiktoren für das Outcome von Patienten mit intrazerebraler Blutung mit Ventrikeleinbruch beschrieben (Young et al. 1990, Juvela 1995). Steiner und Mitarbeiter (2006b) stellten fest, dass die Lokalisation der Blutung im Thalamus und ein mittlerer arterieller Druck von mehr als 120 mmHg das Risiko eines Ventrikeleinbruchs und einer weiteren Volumenzunahme erhöhen.

Ein **Hirnödem** nach ICB wird sowohl in der akuten als auch in der subakuten Phase beobachtet und kann etwa bis zum 14. Tag an Volumen zunehmen (Zazulia et al. 1999, Gebel et al. 2002). Verschiedene Studien an Patienten mit spontaner ICB legen nahe, dass die Rolle einer perihämorrhagischen Ischämie vermutlich unbedeutend ist. MRT-Studien demonstrierten zwar eine Zone reduzierter Perfusion um das Hämatom, aber keine Ischämien (Schellinger et al. 2003, Butcher et al. 2004). Positronenemissionstomographische (PET-)Studien zeigten eine intakte Autoregulation im perihämorrhagischen Gewebe (Powers et al. 2001) und nur eine reaktive Reduktion des zerebralen Blutflusses, vereinbar mit einer Oligämie (Powers et al. 2001, Zazulia et al. 2001).

Diagnostik

Die Sensitivität des **CT** zur Diagnose einer intrazerebralen Blutung liegt bei 100% (Weisberg 1979, Broderick et al. 1990, Smith et al. 2005). Akute Blutungen sind mit Hounsfield-Einheiten (HU) zwischen 40 und 60 hyperdens. Einschränkungen finden sich bei Patienten mit einem niedrigen Hämatokrit. Durch die niedrige Hämoglobinkonzentration können Hirnblutungen unter solchen

Umständen isodens erscheinen (Boyko et al. 1991). Mit der Zeit – Abnahme von 2 HU pro Tag – werden Hämatome iso- und schließlich hypodens.

Das Aussehen einer ICB im **MRT** hängt von der verwendeten Technik, der Feldstärke, den Sequenzen und biologischen Variablen wie z. B. dem Alter der Blutung ab (Gomori u. Grossmann 1988). Als Daumenregel gilt bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla: Perakute Hämatome sind isointens auf T1-gewichteten und hyperintens auf T2-gewichteten Bildern. Während der Perakutphase sollte das MR-Protokoll immer eine T2*-Sequenz und/oder Protonen-gewichtete Sequenzen umfassen. Im Verlauf (nach dem 7. Tag) bildet sich das Methämoglobin sowohl im T1- als auch im T2-gewichteten Bild hyperintens ab. In der chronischen Phase kann typischerweise ein dunkler Hämosiderinsaum dargestellt werden, am besten mit T2- oder T2*-Sequenzen. Die Sensitivität und Spezifität der multimodalen MRT (diffusionsgewichtete, T2- und T2*-Sequenzen) zur Feststellung von Hirnblutungen liegen bei 100%, wenn die Technik von erfahrenen Untersuchern angewendet wird (Fiebach et al. 2004) (↑) (**B**).

Bei der Analyse der Schnittbilder sollte der Versuch unternommen werden, zwischen hypertensiver und nichthypertensiver Blutungsursache zu differenzieren, um das weitere diagnostische Prozedere festzulegen. Blutungen in Putamen, Globus pallidum, Capsula interna, periventrikulärer weißer Substanz, Pons oder Kleinhirn, insbesondere bei einem Patienten mit bekannter Hypertonie, sind oft durch eine hypertensive Erkrankung der kleinen Hirngefäße bedingt (Laissy et al. 1991). Bei diesen Patienten sind weitere bildgebende Verfahren zur Evaluation der zugrunde liegenden Gefäßpathologie nicht notwendig. Verlaufs-CT oder MRT können notwendig sein, insbesondere im Falle einer intraventrikulären Einblutung oder einer klinischen Verschlechterung.

Patienten mit einer ICB in typisch hypertensiver Lokalisation, die jung sind oder keine Hypertonie haben, benötigen eine **weiterführende diagnostische Abklärung**. Hierbei können MR-Angiographie (MRA), CT-Angiographie (CTA) und/oder digitale Subtraktionsangiographie (DSA) angewendet werden. Dasselbe trifft für Patienten mit lobärer Blutung zu. Multiple ältere kortikale und subkortikale Blutungen auf T2*-gewichteten MR-Bildern sind typisch für eine CAA (van Straaten et al. 2004).

Bei Patienten mit einer vermutlich nichthypertensiven Hirnblutung, die eine notfallmäßige neurochirurgische Intervention benötigen, bietet sich die CTA als schnelle und effektive Technik an, um eventuell zugrunde liegende Gefäßerkrankungen aufzudecken (Uysal et al. 2005). Alternativ kann auch eine MRA durchgeführt werden (Kouskouras et al. 2004). Unter Notfallbedingungen ist eine DSA oftmals nicht notwendig. Aneurysmen, die größer als 3 mm sind, und größere arteriovenöse Malformationen können gut mit den nichtinvasiven Angiographietechniken dargestellt werden (Dammert et al. 2004, Kouskouras et al. 2004, Uysal et al. 2005).

Die MRT ist die optimale Technik, um nach Gefäßmalformationen mit langsamem Fluss (kavernöse Hämangiome), hämorrhagischen Tumoren und anderen Gefäßerkrankungen zu suchen. CTA oder MRA sind die Methoden der Wahl, um eine Sinusvenenthrombose als Blutungsursache zu diagnostizieren. Sinus- oder Brückenvenenthrombosen können zu intrazerebralen Blutungen in Kombination mit venösen Infarkten führen. Zur Sicherung der Diagnose ist die Magnetresonanztomographie mit MR-Venographie besonders sensitiv. Eine DSA kann hilfreich sein, wenn die Diagnose weiterhin nicht sichergestellt werden kann (Stam 2005). Die DSA ist die optimale Technik, um Gefäßmalformationen mit hohem Fluss nachzuweisen. Größere Blutungen können die Hämodynamik von arteriovenösen Malformationen so verändern, dass ein Nachweis mittels CTA oder MRA nicht gelingt. Deshalb kann es sinnvoll sein, eine DSA zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen oder zu wiederholen.

Empfehlungen zur Diagnostik

- Die Sensitivität zum Nachweis einer akuten intrakraniellen Blutung – inklusive einer SAB – ist nahezu identisch bei CT und MR, wenn das MR-Protokoll T2*- und/oder protonengewichtete Sequenzen umfasst. Jedoch ist die Überwachung der Patienten im CT nach wie vor einfacher (A).
- Bei typischen hypertensiven Blutungen (Stammganglienblutung) und anamnestisch sicherer Hypertonie sind außer einer Verlaufsuntersuchung (nach 24– 48 Stunden) keine weiteren Kontrollen notwendig (B). In allen anderen Fällen sind Kontrolluntersuchungen nach 4 Wochen indiziert (B).
- Wenn eine frühzeitige neurochirurgische Entlastung einer nichthypertensiven Blutung indiziert ist, sollte die zugrunde liegende Gefäßerkrankung am ehesten mit einer CTA oder alternativ mit der MRA oder DSA untersucht werden (C).
- Wenn die neurochirurgische Entlastung einer vermutlich nichthypertensiven Blutung nicht dringend notwendig ist, sollte die zugrunde liegende Gefäßerkrankung in Abhängigkeit von der vermuteten Ursache mit folgenden Methoden untersucht werden:
 - MRT, wenn ein kavernoöses Hämangiom oder eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) vermutet wird (C),
 - CTA oder MRA, wenn eine Sinusvenenthrombose (SVT) vermutet wird (C),
 - DSA, wenn ein rupturiertes Aneurysma oder eine piale oder durale arteriovenöse Malformation vermutet wird.

Diese Untersuchungen können zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden, es sei denn es wird ein rupturiertes Aneurysma vermutet (C).

Konservative Therapie der Hirnblutung

Grundversorgung

Der Begriff „ Grundversorgung “ bezieht sich auf die klinische und apparative Überwachung sowie auf Behandlungsmaßnahmen, die darauf abzielen, den akut erkrankten Patienten zu stabilisieren. Die Grundversorgung soll nicht nur die optimale physiologische Basis für spezifische Therapiemaßnahmen bilden. Es besteht Konsens, dass die Behandlung allgemeiner medizinischer Probleme die Basis jeglicher Schlaganfallbehandlung darstellt (Adams et al. 1994, Hacke et al. 2003). Alle Patienten mit einer ICB sollten auf einer Stroke Unit oder ggf. auf einer Intensivstation behandelt werden. Die Behandlung auf einer speziellen Einheit (Stroke Unit) reduziert die Mortalität und erhöht die Chance auf ein gutes funktionelles Ergebnis aller Schlaganfallpatienten (Diringer u. Edwards 2001, Mirski et al. 2001, Candelise et al. 2007) (↑↑). Es besteht Grund zu der Annahmen, dass die funktionelle Prognose nach Hirnblutungen besser ist als nach ischämischen Infarkten, wenn die ICB überlebt wird (Paolucci et al. 2003) (↑).

Zur Grundversorgung von Schlaganfallpatienten und somit auch von Patienten mit ICB gehören die regelmäßige klinisch-neurologische Untersuchung und die apparative Überwachung der physiologischen Parameter. Der neurologische Status wird am besten mittels validierter **neurologischer Skalen** erfasst. Die NIH-Stroke Scale und die Glasgow Coma Scale werden am häufigsten verwendet. Andere Skalen wie die Scandinavian Stroke Scale oder die Unified Neurological Stroke Scale können ebenso verwendet werden. Der ICH-Score ist ein Instrument, das eine Risikostratifizierung von ICB-Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme erlaubt (Hemphill et al. 2001, Weimar et al. 2006) (↑).

Blutdrucksenkung

Eine Senkung des Blutdrucks mag die Vergrößerung der Blutung verhindern oder verlangsamen und auch das Risiko einer Rezidivblutung reduzieren. Andererseits könnte ein verringerter Perfusionsdruck wegen eines erhöhten intrakraniellen Druckes zu einer kritischen Senkung des zerebralen Blutflusses (CBF) führen. Qureshi et al. (2005) stellten in einer prospektiven Untersuchung den Blutdruck von 27 Patienten auf systolisch < 160 und diastolisch < 90 mmHg ein (\leftrightarrow). In dieser Kohorte kam es zu einem Hämatomwachstum von nur durchschnittlich 9%. Dies ist deutlich niedriger als die Zahl der Nachblutungen, die Brott et al. (1997) in ihrer prospektiven Studie gefunden hatten, in der eine Zunahme der Blutung bei 38% aller Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden beobachtet worden war ($\uparrow\uparrow$). Eine Post-hoc-Analyse der ventrikulären Blutungen in der prospektiven Studie (Phase 2b), die die Effektivität von rFVIIa bei Patienten mit spontaner ICB untersucht hatte, zeigte eine Zunahme des intraventrikulären Blutvolumens von mehr als 2 ml innerhalb von 24 Stunden, wenn der mittlere arterielle Blutdruck bei Aufnahme über 120 mmHg lag (Steiner et al. 2006b) (\uparrow).

Schlaganfallpatienten haben häufig chronisch erhöhte Blutdruckwerte. Die zerebrale Autoregulationskurve ist bei Hypertonikern nach rechts verschoben (Rose u. Mayer 2004). Der CBF bei normotensiven Menschen wird über einem Bereich des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) zwischen 80 und 140 mmHg konstant gehalten, wohingegen hypertensive Schlaganfallpatienten höhere MAP-Werte besser tolerieren und bei niedrigeren MAP-Werten von einer Minderperfusion bedroht sind.

Ausgehend von diesen wenigen Daten sollte bei Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie oder mit hypertensiven Organschäden (EKG, Retina) ab einer oberen Grenze des systolischen Blutdruckes von 180 mmHg und des diastolischen Blutdruckes von 105 mmHg mit einer Senkung des Blutdrucks unter 170/100 mmHg (entsprechend einem MAP von 125 mmHg) begonnen werden. Bei Patienten ohne vorbestehende Hypertonie sollte der Blutdruck bei Überschreiten von 160/95 mmHg auf unter 150/90 mmHg (MAP 110 mmHg) gesenkt werden. Diese Grenz- und Zielwerte sollten entsprechend angepasst werden, wenn eine invasive Hirndrucküberwachung eine Steuerung des Blutdrucks anhand des zerebralen Perfusionsdrucks ($CPP = MAP - ICP$) erlaubt. Der CPP sollte in diesen Fällen mindestens 70 mmHg betragen. Eine Senkung um mehr als 20% oder Werte unter 85 mmHg sollten jedoch vermieden werden (Morgenstern 2004) (\leftrightarrow).

Andere Indikationen für eine umgehende antihypertensive Therapie sind: akuter Myokardinfarkt (wobei eine extreme Senkung auch für Myokardinfarktpatienten gefährlich werden kann), Herzinsuffizienz, akutes Nierenversagen, akute hypertensive Enzephalopathie oder Aortendissektion.

Diese Empfehlungen sind erstellt worden bevor die Ergebnisse der INTERACT (Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial) und der ATACH-(Antihypertensive treatment of acute cerebral haemorrhage) Studie im Frühjahr 2008 vorgestellt wurden. Es handelt sich um Studien der Phase 2 mit 404 bzw. 60 Patienten. Die Studien haben gezeigt, dass eine Blutdrucksenkung bei akuter ICB (Einschlusszeitfenster 6 Stunden) auf unter 140 mmHg innerhalb 1 Stunde bzw. für 24 Stunden prinzipiell möglich und sicher ist. ($\uparrow\uparrow$) Der Nachweis einer klinischen Wirkung muss allerdings noch geführt werden. Phase-3-Studien werden in diesem Jahr beginnen.

Auch wenn es bislang keine überzeugenden Hinweise auf eine perihämorrhagische hypoxische Penumbra bei Hirnblutungen gibt, sollte die orale und intravenöse Gabe von **Kalziumantagonisten** wegen ihrer schnellen und ausgeprägten blutdrucksenkenden Wirkung vorsichtig erfolgen. Ähnliches gilt für die subkutane Applikation von **Clonidin**.

Orales **Captopril** (6,25– 12,5 mg) wurde als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Ringleb et al. 1998), aber es hat nur eine kurze Wirkungsdauer und kann ebenfalls einen abrupten blutdrucksenkenden

Effekt haben. In Nordamerika wird häufig intravenöses **Labetalol** (10 mg, in Europa nicht erhältlich) oder **Enalapril** empfohlen. Zunehmend häufiger wird **Urapidil** intravenös verwendet. Schließlich kann auch die Anwendung von **Nitroprussidnatrium** gelegentlich notwendig sein, trotz Nebenwirkungen wie Reflextachykardie, Angina pectoris und erhöhten intrakraniellen Drucks mit konsekutiver Abnahme des zerebralen Perfusionsdruckes (Bath et al. 2003).

Eine **intravenöse Blutdrucktherapie** sollte immer unter möglichst invasiver, kontinuierlicher Überwachung des Blutdrucks durchgeführt werden. Auf einer Intensivstation ist das invasive kontinuierlich Blutdruckmonitoring mit einem arteriellen Katheter ratsam. Intravenöse Antihypertensiva zur Behandlung von Patienten mit ICB sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Tabelle 1 Intravenöse Antihypertensiva zur Anwendung bei Patienten mit intrazerebraler Blutung (mod. nach Ringleb et al. 2003)

| Medikament | Dosierung | Wirklatenz | Wirkdauer | Kommentar |
|----------------------|---|------------|------------|---|
| Labetalol | 20– 80 mg als Bolus alle 10 min, bis zu 300 mg 0,5– 2,0 mg/min Infusion | 5– 10 min | 3– 6 h | Indiziert bei ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall Kontraindiziert bei akutem Herzversagen In Deutschland nicht erhältlich |
| Esmolol | 250– 500 µg/kg/min als Bolus, dann 50– 100 µg/kg/min Infusion | 1– 2 min | 10– 30 min | Indiziert bei Schlaganfall und Aortendissektion Kontraindiziert bei Bradykardie, AV-Block, Herzversagen und Bronchospasmus |
| Urapidil | 12,5– 25 mg als Bolus 5– 40 mg/h Infusion | 3– 5 min | 4– 6 h | Indiziert bei den meisten hypertensiven Notfällen, inkl. Schlaganfall Zu vermeiden bei koronarer Ischämie |
| Vasodilatoren | | | | |
| Nitroprussidnatrium | 0,25– 10 µg/kg/min als Infusion | Sekunden | 2– 5 min | Indiziert bei den meisten hypertensiven Notfällen, inkl. Schlaganfall, insbesondere wenn der diastolische Blutdruck > 140 mmHg CAVE: Kontraindiziert bei hohem intrakraniellm Druck |
| Nicardipin | 5– 15 mg/h Infusion | 5– 10 min | 0,5– 4 h | Indiziert bei Schlaganfallpatienten Kontraindiziert bei akutem |

| Medikament | Dosierung | Wirklatenz | Wirkdauer | Kommentar |
|------------------|-----------------------------|------------|-----------|--|
| | | | | Herzversagen, koronarer Ischämie und Aortenstenose |
| Enalapril | 1,25– 5 mg alle 6 h | 15– 30 min | 6– 12 h | Indiziert bei akuter linksventrikuläre Insuffizienz Zu vermeiden bei akutem Herzinfarkt und Hypotension |
| Hydralazin | 10– 20 mg als Bolus | 10– 20 min | 1– 4 h | Indiziert bei Eklampsie Zu vermeiden bei Tachykardie und koronarer Ischämie |
| Fenoldopam | 0,1– 0,3 µg/kg/min Infusion | < 5 min | 30 min | Indiziert bei den meisten hypertensiven Notfällen, inkl. Schlaganfall Zu vermeiden bei Glaukom, Tachykardie und portaler Hypertonie |
| Diuretika | | | | |
| Furosemid | 20– 40 mg als Bolus | 2– 5 min | 2– 3 h | Zu vermeiden bei Hypokaliämie, Eklampsie und Phäochromozytom |

Tabelle 2 Eskalationsschema zur Behandlung des erhöhten intrakraniellen Druckes

| Maßnahme | Kommentar |
|---|--|
| Vermeidung von Situationen, die zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes führen können, durch Gabe von Analgetika, Anxiolytika, Antiemetika, Antipyretika, Antihypertonika | Viele Medikamente haben eine sedative Wirkung, die zu einer Einschränkung der klinischen Beurteilbarkeit führen kann |
| Oberkörperhochlagerung bis zu 30 ° | CCP > 60 mmHg* |
| Mannitol (20%) i. v. als 100-ml-Bolus, bis zu 6x täglich | Serumosmolarität ≤ 320 mmol/l, oder nach osmolarer Lücke |
| Hyper-HAES (NaCl 7,5%; HAES 6%) i. v., 150-ml-Bolus | Serumnatrium ≤ 155 mmol/l |
| Muskelrelaxation (z. B. Vecuronium) | Dosierung nach Effekt |
| THAM Puffer i. v. (nur per ZVK!), 1 mmol/kg als Bolus, 0,25 mmol/kg als Infusion | pH-Wert ≤ 7,5– 7,55 CAVE: Kann Gewebenekrosen verursachen (ZVK notwendig) |
| Hämatomevakuierung mit oder ohne Hemikraniektomie in | |

| Maßnahme | Kommentar |
|--|---|
| Betracht ziehen | |
| Barbiturate (Thiopental) i. v., 250– 500 mg im Bolus | CAVE: Leberfunktionsstörungen, häufig deutliche Reduktion des mittleren arteriellen Druckes |
| Hyperventilation (Erhöhung des Tidalvolumens und der Atemfrequenz) | PaCO ₂ zwischen 30 und 35 mmHg (max. 12– 24 h) |

* Falls eine Hirndrucksonde platziert ist, sollte der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) über 70 mmHg gehalten werden.

Senkung des intrakraniellen Drucks

Im Zuge einer Hirnblutung kann es zu einer Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP) und zur Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) kommen. Ursache hierfür ist zum einen die intrakranielle Volumenzunahme, zum anderen ein perifokales Hirnödem. Eine Erhöhung des ICP kann zur Verlagerung von Mittellinienstrukturen und Hirnstammkompression führen und ist mit einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität assoziiert (Ropper 1986). Patienten, bei denen aufgrund einer klinischen Verschlechterung der Vigilanz und entsprechenden Zeichen im CT oder MRT eine intrakranielle Drucksteigerung vermutet wird, sollten mittels invasiver Druckmessung überwacht werden. Das Ziel der Behandlung des erhöhten ICP ist es, den CPP in einem Bereich zwischen 70 und 100 mmHg zu halten. Allerdings liegen hierzu keine klinischen Studien an Patienten mit Hirnblutung vor. Vielmehr wurden diese Werte aus Untersuchungen von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma abgeleitet (Rosner et al. 1995).

Die konservativen Therapiemaßnahmen zur Behandlung des erhöhten ICP werden in Form einer Stufen- oder Eskalationstherapie angewandt. Sie sind in **Tabelle 2** zusammengefasst und bestehen aus Maßnahmen, die einer Erhöhung des ICP vorbeugen sollen (Schmerztherapie, supportive Atemhilfen, Anxiolyse, Antiemetika), gefolgt von Osmotherapeutika (Glycerol, Mannitol, Hyper-HAES), kontrollierter Hyperventilation und intravenösen Barbituraten. Letztere Maßnahmen sind vor allem geeignet, um die Zeit bis zu einer evtl. geplanten neurochirurgischen Entlastung zu überbrücken.

Yu und Mitarbeiter (1992) verglichen das klinische Ergebnis und die Letalität von 107 Patienten mit ICB nach Gabe von **Glycerol** (500 ml, 10%) und 109 Patienten mit ICB, die NaCl-Lösung bekommen hatten, in einer prospektiven randomisierte Studie. Dabei fand sich kein Vorteil für die Behandlung mit Glycerol (↑). Die Wirkung von Glycerol wurde in einer Cochrane-Metaanalyse beim ischämischen Schlaganfall untersucht. Es fand sich eine nichtsignifikante Reduktion der Sterblichkeit bei Patienten, die Glycerol erhalten hatten (Righetti et al. 2004) (↑↑). Die Möglichkeit einer Hämolyse wurde in beiden Veröffentlichungen als einzige relevante Nebenwirkung beschrieben.

Mannitol führt zu einer schnellen Senkung des erhöhten ICP, ein Effekt, der oft innerhalb von 20 Minuten zu beobachten ist, was für einen über die diuretische Wirkung hinausgehenden Effekt spricht (Schwarz et al. 1998) (↑). Mannitol (20%) wird in einer Dosis von 0,75– 1 g/kg als Bolus, gefolgt von einer Infusion von 0,25– 0,5 g/kg, alle 3– 6 Stunden verabreicht, abhängig vom neurologischen Status, dem Flüssigkeitshaushalt und der Serumosmolalität. Die Serumosmolalität wird durch wiederholte Mannitolgaben erhöht und sollte Werte zwischen 300 und 320 mOsm/l erreichen. Mannitol kann Nierenversagen und Elektrolytstörungen verursachen (Kaufmann u. Cardoso 1992). Die Osmolalitätslücke korreliert besser als die Osmolalität mit der Serumkonzentration von Mannitol. Eine normale Osmolalitätslücke spricht für eine ausreichende renale Clearance und für weitere Mannitolgaben (Garcia-Morales et al. 2004) (↑).

Eine Untersuchung von Schwarz und Mitarbeitern (1998) zeigte, dass die Gabe von hypertoner **Hydroxyethylstärke** zu einer zuverlässigeren ICP-Senkung führte (↑).

Das Ziel der therapeutischen **Hyperventilation** ist das Erreichen eines arteriellen pCO₂ von 30– 35 mmHg. Der positive Effekt der kontrollierten Hyperventilation ist vorübergehend und oft nur wenige Stunden vorhanden. Das Ausbleiben einer Reduktion des ICP durch eine Hyperventilation ist ein prognostisch schlechtes Zeichen.

Wenn die intrakranielle Drucksteigerung mit Osmotherapie nicht zu beherrschen ist, kann eine Therapie mit **Barbituraten** (Broderick et al. 1999) oder **Trishydroxymethylaminomethan (THAM)** in Erwägung gezogen werden (Pfeffinger et al. 1989). Das Barbituratkoma sollte mit Pentobarbital (Loading Dose 3– 10 mg/kg, danach Dauerinfusion mit 1 mg/kg/min) oder Thiopental (Loading Dose 10 mg/kg), gefolgt von einer Dauerinfusion, durchgeführt werden. Die Therapie sollte mit einem kontinuierlichen Elektroenzephalogramm (EEG) überwacht werden. Dabei stellt das Therapieziel das Auftreten eines Burst-Suppression-Musters dar (Keller et al. 2005). Die Erfahrungen mit einer solch hochdosierten Barbiturattherapie bei Patienten mit ICB sind limitiert und weitere Studien hierzu sind notwendig.

Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Einsatz von **Kortikosteroiden** nicht empfohlen (Poungvarin et al. 1987, Qureshi et al. 2001) (↓↓). In einem kürzlich veröffentlichtem Review von 5 Studien mit 206 ICB-Patienten konnte kein statistisch signifikanter Einfluss von Kortikosteroiden bezüglich Tod oder klinischem Outcome gefunden werden (Feigin et al. 2005) (↓↓). Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Ergebnisse aufgrund von relevanten methodischen Unterschieden in den Studien vorsichtig interpretiert werden sollten.

Behandlung epileptischer Anfälle

Posthämorrhagische epileptische Anfälle sind häufiger als epileptische Anfälle nach ischämischen Hirninfarkten. 18 von 63 (28%) der Patienten mit ICB zeigten im EEG Krampfpotenziale, wohingegen diese nur bei 3 der 46 Patienten (6%) mit Hirninfarkt auftraten (Vespa et al. 2003) (↑↑). Epileptische Anfälle kommen bei 21% der Patienten mit einer subkortikalen Hirnblutung vor, sie sind häufiger bei lobärer Blutungslagerung. Sie sind mit einer Verschlechterung des neurologischen Status und einer Zunahme der Mittellinienverlagerung verbunden. Aus diesen Gründen sollten klinische apparente epileptische Anfälle immer behandelt werden. Wir verweisen hierzu auf die Leitlinie „ Status epilepticus im Erwachsenenalter“ .

In einer anderen prospektiven Beobachtungsstudie hatten 4,2% (32 von 761) einen ersten epileptischen Anfall innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn (Passero et al. 2002) (↑↑). Bei 25 Patienten (3,8%) trat der erstmalige epileptische Anfall innerhalb von 29 Tagen auf. Epileptische Anfälle wurden häufiger bei Patienten mit lobärer Blutungslagerung und mit kleinen Blutungen beobachtet. Frühzeitige epileptische Anfälle waren mit neurologischen Komplikationen, hauptsächlich Nachblutungen, assoziiert. In dieser Studie von Passero et al. reduzierte eine prophylaktische antiepileptische Medikation das Risiko eines epileptischen Anfalls nicht.

In einer älteren Studie ereigneten sich alle Krampfanfälle (19/112, 17%) zum Zeitpunkt der Blutung (Berger et al. 1988). In dieser Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und Blutungsgröße, es zeigte sich aber ein Zusammenhang mit einer Ausdehnung des Blutes in den zerebralen Kortex. Außerdem wurde bei 28% der soporösen oder komatösen Patienten ein nichtkonvulsiver Status oder Status epilepticus beobachtet (Varelas u. Mirski 2004, Vespa 2005, Mellado et al. 2007).

Die Entscheidung über eine prophylaktische Therapie kann deshalb bei einzelnen Patienten mit lobärer Lokalisation der Blutung in Erwägung gezogen werden.

Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen/Lungenembolien

Die Vorbeugung von Lungenembolien (LE) ist bei allen Schlaganfallpatienten von besonderer Bedeutung (Silver et al. 1984). Boer und Mitarbeiter (1991) veröffentlichten eine Studie über Patienten mit Hirnblutungen, die entweder niedrigdosiertes **Heparin** (5000 IE s. c.) an Tag 2 oder zwischen Tag 4 und 10 erhalten hatten. In der Gruppe mit früher Heparin-gabe fand sich eine signifikant niedrigere Häufigkeit von Lungenembolien, ohne dass die Rate intrazerebraler Nachblutungen anstieg (↑).

Die antithrombotische Prophylaxe sollte in Abhängigkeit von der verwendeten Substanz (Heparin, niedermolekulares Heparin) anhand der aPTT oder des anti-Xa-Spiegels kontrolliert werden. Der Gebrauch von **pneumatischen Kompressionsstrümpfen** zur Thrombose- und LE-Prophylaxe bei Patienten mit ICB wird von den Experten der 7. ACCP-Konferenz für antithrombotische und thrombolytische Therapie empfohlen (Albers et al. 2004). Dort wird auch empfohlen, bei neurologisch stabilen Patienten eine niedrigdosierte Heparin-gabe (oder niedermolekulare Heparine) ab dem zweiten Krankheitstag durchzuführen (Albers et al. 2004).

Empfehlungen zur konservativen Therapie

- Patienten mit intrazerebraler Blutung sollten auf einer Stroke Unit oder einer neurologischen oder neurochirurgischen Intensivstation behandelt werden. Die Stroke-Unit-Behandlung verringert die Mortalität und erhöht die Wahrscheinlichkeit auf ein unabhängiges Outcome (**A**). Eine kontinuierliche apparative Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter wird in den ersten 48– 72 Stunden empfohlen, diese insbesondere bei Patienten mit bekannten kardialen Vorerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, auffälligem EKG, schwankenden Blutdruckwerten oder bei einer Beteiligung des insulären Kortex (**A**).
- Eine umgehende antihypertensive Therapie ist im Falle einer ICB in Kombination mit Herzversagen, Aortendissektion, akutem Myokardinfarkt oder akutem Nierenversagen empfohlen. Sie sollte jedoch vorsichtig durchgeführt werden (**C**).
- Das routinemäßige Senken des Blutdrucks wird nicht empfohlen. Eine antihypertensive Behandlung wird empfohlen, wenn der Blutdruck folgende Grenzwerte übersteigt und diese durch wiederholte Messung bestätigt wurden (**C**):
 - Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie oder hypertensiven Organschäden (EKG, Retina): Wenn der systolische Blutdruck 180 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck > 105 mmHg übersteigt. Der Ziel-Blutdruck sollte unter 170/100 mmHg liegen (mittlerer arterieller Druck 125 mmHg).
 - Patienten ohne bekannte Hypertonie: Wenn der systolische Blutdruck 160 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck > 95 mmHg übersteigt. Der Ziel-Blutdruck sollte unter 150/90 mmHg liegen (mittlerer arterieller Druck 110 mmHg).
 - Eine Senkung des mittleren arteriellen Druckes um mehr als 20% sollte vermieden werden. (**C**).
 - Wenn eine invasive Hirndrucküberwachung durchgeführt wird, sollten die genannten Zielwerte dem CPP angepasst werden. Der CPP sollte mindestens 60– 70 mmHg betragen (**C**).

Empfohlene Medikamente zur Blutdrucksenkung: intravenöses Labetalol oder Urapidil, intravenöses Nitroprussidnatrium oder Nitroglycerin und Captopril (p. o.). Orales Nifedipin und drastische Blutdrucksenkungen sind zu vermeiden (vgl. **Tab. 1**).

- Eine kontinuierliche Überwachung des intrakraniellen Druckes (ICP) mittels Hirndrucksonden

sollte spätestens bei den Patienten in Betracht gezogen werden, die eine künstliche Beatmung benötigen (C).

- Eine medikamentöse Behandlung des erhöhten ICP sollte begonnen werden, wenn eine Verschlechterung auf ein Hirnödem (nach CCT oder MRT) zurückgeführt werden kann. (B). Die nichtoperative Behandlung des erhöhten ICP umfasst Glycerol, Mannitol, Hyper-HAES und kurzzeitige Hyperventilation (vgl. Tab. 2) (B).
- Kompressionsstrümpfe und intermittierende pneumatische Kompression zur Thromboseprophylaxe werden bei Patienten mit höhergradiger Beinparese empfohlen (B). Niedrigdosiertes subkutanes Heparin oder niedermolekulare Heparine sollten nach 24 Stunden in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko (B).
- Klinisch apparente epileptische Anfälle sollen behandelt werden (B). Wenn epileptische Anfälle auftreten, wird eine stufenweise antiepileptische Therapie empfohlen (vgl. hierzu die Empfehlungen zum „Status epilepticus beim Erwachsenen“), die für etwa 30 Tage fortgesetzt werden sollte. Nach dieser Zeit kann die Therapie reduziert und evtl. beendet werden. Ereignet sich ein Anfallrezidiv, sollten die Patienten dauerhaft antiepileptisch behandelt werden (B). Eine prophylaktische antiepileptische Therapie aller ICB-Patienten wird nicht empfohlen. Sie kann bei einzelnen Patienten mit lobärer Blutung erwogen werden (z. B. bei drohender Gefahr einer Hirndrucksteigerung oder bei instabilen Patienten).
- Die frühzeitige Mobilisation wird empfohlen, es sei denn es besteht eine Erhöhung des ICP (B).
- Eine Frührehabilitation wird wie auch bei anderen Patienten mit neurologischen Defiziten empfohlen und sollte den gleichen Prinzipien folgen wie bei Patienten mit zerebraler Ischämie (B).
- Bezüglich weiterer allgemeiner Behandlungsmaßnahmen zur Behandlung von Hyper- oder Hypoglykämien, Hyperthermie, Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes, Ernährung, Prophylaxe von Aspirationspneumonien und Vermeidung von Dekubitalgeschwüren liegen keine Daten oder nur kleinere Untersuchungen an Patienten mit Hirnblutungen vor. Deshalb wird hier zunächst auf die entsprechenden Empfehlungen zum ischämischen Hirninfarkt zurückgegriffen (Hacke et al. 2003, Toni et al. 2004) (B).

Hämostaseologische Therapie

Zwei prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudien zeigten die Sicherheit und Machbarkeit der Anwendung von rFVIIa bei 88 Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn (Mayer et al. 2005a u. b) (↑). In einer prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-IIb-Studie wurden 400 Patienten mit spontaner ICB mit rFVIIa (40, 80, 160 µg/kg) innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn behandelt. Patienten mit ischämischen Erkrankungen in der Anamnese waren ausgeschlossen. Die Diagnose einer ICB musste innerhalb von 3 Stunden bestätigt worden sein. Die Behandlung mit rFVIIa innerhalb von 4 Stunden reduzierte die Blutungsausdehnung und die Mortalität und verbesserte das klinisch-funktionelle Ergebnis nach 3 Monaten trotz einer signifikanten 5%igen Erhöhung arteriell-thromboembolischer Ereignisse in der höchsten Dosisgruppe (160 µg/kg) (Mayer et al. 2005a) (↑↑).

Das Design der Phase-III-Studie FAST (Recombinant Factor VIIa in Acute Hemorrhagic Stroke) war dem der Phase-IIb-Studie sehr ähnlich (Mayer et al. 2007): Die Diagnose musste innerhalb von 3 Stunden mittels CT gestellt und die Patienten innerhalb der kommenden Stunde mit dem Studienmedikament behandelt werden. Die Änderung des Volumens wurde mit dem CT nach 24 Stunden gemessen. Zwischen beiden Studien bestanden folgenden wesentlichen Unterschiede: Die Stichprobe war mit 816 Patienten doppelt so groß wie in der Phase-IIb-Studie, den primären Endpunkt bildete das klinisch-funktionelle Ergebnis an Tag 90 (gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala;

mRS: 0– 4 vs. 5– 6), es wurden 2 Verumdosen (20 und 80 µg/kg) gegen Plazebo getestet, Patienten mit ischämischen Ereignissen in der Vorgeschichte wurden eingeschlossen. FAST bestätigte den hämostatischen Effekt von rFVIIa. Es zeigte sich außerdem, dass dieser Effekt zeitabhängig ist: Je früher die Therapie gegeben wurde, desto größer war die Volumenreduktion. Die Reduktion des Volumens schlug sich jedoch nicht im klinischen Ergebnis nieder. Zwischen Verum und Plazebo fand sich an Tag 90 weder in der Mortalität noch im Grad der Behinderung ein Unterschied (Mayer et al. 2008) (↑↑). Bezüglich der Sicherheitsdaten der Therapie mit rFVIIa fanden sich ähnliche Ergebnisse wie in der Phase-IIb-Studie: In der höheren Dosisgruppe traten häufiger arteriell-thromboembolische Ereignisse auf als in der Plazebogruppe.

Empfehlung zur hämostaseologischen Therapie

- Der hämostaseologische Effekt von rFVIIa bei spontanen ICBs wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien bestätigt. Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, dass der biologische Effekt auch zu einer Verbesserung des klinisch-funktionellen Ergebnisses führt. Die Therapie mit rFVIIa führt zu einer Erhöhung arterieller thromboembolischer Ereignisse. Derzeit kann eine Therapie mit rFVIIa nicht empfohlen werden (**B**).

Therapie von Hirnblutungen nach oraler Antikoagulation

Das jährliche Risiko einer intrazerebralen Blutung unter Therapie mit oralen Antikoagulanzen (OAT) liegt zwischen 0,3% und 3,7%, wenn die Werte der International Normalized Ratio (INR) 2,0– 4,5 betragen (Steiner et al. 2006a). Das jährliche Risiko in Plazebogruppen maßgeblicher kontrollierter Studien betrug ca. 0,1– 1% (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators 1994, 1996a u. b) (↑↑). Jede Erhöhung der INR um 0,5 erhöht das Hirnblutungsrisiko um den Faktor 1,4 (The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial [SPIRIT] Study Group 1997) (↑↑). Die Rate thromboembolischer Ereignisse bei Risikopatienten (z. B. bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz), die keine OAT erhalten hatten, beträgt 5– 10%. Dies übersetzt sich in ein 2-Wochen-Risiko von 0,2– 0,4%, was wiederum relativ niedrig ist. Das Risiko für eine Embolie sollte im Verhältnis zu dem eher hohen Risiko einer Nachblutung gesehen werden. Dieses Risiko scheint bei Patienten mit einer ICB unter OAT noch größer zu sein als bei Patienten mit spontaner ICB. So hatten 54% (7/13) der antikoagulierten und 16% (9/75) der nicht antikoagulierten ICB-Patienten eine Nachblutung innerhalb der ersten 60 Stunden nach Aufnahme (Flibotte et al. 2004) (↑).

ICB-Patienten unter OAT haben zudem eine schlechtere Prognose mit größeren Blutungen im Vergleich zu ICB-Patienten ohne OAT (Neau et al. 2001, Flibotte et al. 2004) (↑). Die Einnahme von Warfarin ist mit einem schlechten Outcome bei ICB-Patienten assoziiert (Rosand et al. 2004) (↑↑). Es gibt keinen begründbaren Zweifel, dass diese Daten auf das im deutschen Sprachgebiet gebräuchlichere Phenprocoumon übertragen werden können.

Ausgehend von diesen Erfahrungen wird empfohlen, dass die INR bei Patienten mit einer ICB unter Antikoagulation umgehend normalisiert werden sollte. Dies kann durch die Zufuhr von Prothrombinkomplex (PCC), Frischplasma (FFP), Faktor-IX-Konzentraten, rFVIIa oder Vitamin K erreicht werden. Es existiert keine randomisierte Studie, die diese Alternativen verglichen hat. Es erscheint deshalb notwendig, PCC oder FFP mit Vitamin K zu kombinieren, da die Halbwertszeit von Phenprocoumon (bis 7 Tage) und Warfarin (ca. 2 Tage) wesentlich länger ist als die Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Huttner et al. (2006) fanden eine signifikante Reduktion der Nachblutungsrate bei Patienten, die mit PCC im Vergleich zu FFP oder Vitamin-K behandelt worden waren. Dieser Unterschied verschwand, wenn nur Patienten verglichen wurden, bei denen es gelang die INR innerhalb von 2 Stunden nach Blutungsbeginn zu normalisieren (Huttner et al. 2006)

(↑). Deshalb sollte eine rasche Normalisierung der INR angestrebt werden.

In zwei kleinen retrospektiven Studien bei Patienten mit OAT assoziierten ICBs wurde rekombinanter Faktor VIIa zu FFP gegeben, wenn FFP alleine keine ausreichende Wirkung auf die INR zeigte. Bei den Patienten, die die Kombination erhalten hatten, konnte eine schnellere Normalisierung der INR und ein reduzierter FFP-Bedarf beobachtet werden (Freeman et al. 2004, Brody et al. 2005). Allerdings sollte beachtet werden, dass die INR nicht den aktuellen Status aller Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren wiedergibt (O'Shaughnessy et al. 2004).

Sekundärprophylaxe mit oralen Antikoagulanzen nach primären Hirnblutungen

Überlegungen, ob und wann eine Antikoagulantientherapie nach einer ICB wieder aufgenommen werden kann, müssen berücksichtigen, ob sich die Blutung vollständig resorbiert hat, wie hoch das vermutliche Thromboembolierisiko ist und welche Pathophysiologie der Blutung zugrunde lag, weil dadurch das Blutungsrezidivrisiko bestimmt wird (Butler u. Tait 1998, Wijdicks u. Diringer 1998, Bertram et al. 2000, Hacke 2000, Phan et al. 2000, Ananthasubramaniam et al. 2001, Eckman et al. 2003). Die Indikation für eine prophylaktische Behandlung mit oralen Antikoagulanzen muss vor Wiederbeginn neu überdacht werden. Derzeit empfiehlt die EUSI die prophylaktische Antikoagulation bei Patienten nach einem embolischen Schlaganfall bei Vorhofflimmern, mechanischer Herzklappe oder anderen bewiesenen kardialen Emboliequellen (Toni et al. 2004). Das Risikomodell von Eckmann et al (2003) stellt das Risiko der Nachblutung aufgrund lobärer oder tiefer Lokalisation der Initialblutung dem zerebrovaskulären thromboembolischen Risikoprofil gegenüber.

Empfehlungen zur Therapie von Hirnblutungen im Rahmen einer oralen Antikoagulation

- Bei Patienten mit einer ICB im Rahmen einer Therapie mit oraler Antikoagulation (OAT) und einer INR über 1,4 sollte die OAT gestoppt und die INR mit PCC oder bei Vorliegen von Gegenanzeigen für PCC mit FFP normalisiert werden. Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzungen der Präparate, müssen die Dosierungsanleitungen der verschiedenen Hersteller berücksichtigt werden. Es sollte gleichzeitig Vitamin K intravenös in einer Dosierung von 10 mg verabreicht werden (C). Eine generelle Dosierungsempfehlung der Gerinnungsfaktoren wird aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzungen der Einzelpräparate nicht gegeben. Hierzu sollten die Empfehlungen der Hersteller beachtet werden.
- Bei Patienten mit niedrigem Thromboembolierisiko (z. B. Vorhofflimmern ohne vorhergehenden Infarkt) und hohem Risiko einer Zweitblutung (z. B. Patienten mit lobärer ICB, insbesondere bei Hinweisen auf eine CAA) sollte eine Schlaganfallprophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern eingeleitet werden. Bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko (z. B. Vorhofflimmern mit stattgehabtem Schlaganfall, Klappenprothesen) und niedrigerem Risiko einer Zweitblutung sollte die Schlaganfallprophylaxe mit oraler Antikoagulation begonnen werden. Wenn eine Schlaganfallprophylaxe mit oralen Antikoagulanzen indiziert ist, sollte diese nach 10– 14 Tagen unter strenger Kontrolle der INR wieder aufgenommen werden (C).

Neurochirurgische Therapie

Intrazerebrale Hämatomate erfordern in Bezug auf die neurochirurgischen Behandlungsoptionen eine differenzierte Betrachtung wegen der Vielzahl der potenziell zugrunde liegenden Ursachen. Die neurochirurgische Behandlung hängt davon ab, ob die Blutung infra- oder supratentoriell lokalisiert ist und ob ein Aneurysma zugrunde liegt oder nicht.

Supratentorielle nichtaneurysmatische Hirnblutung

Die bisher größte Studie zur neurochirurgischen Therapie der spontanen nichtaneurysmatischen

supratentoriellen Hämorrhagie war der Surgical Trial in Spontaneous Intracerebral Haemorrhage (STICH, Mendelow et al. 2005) ($\uparrow\uparrow$). Bei 1033 Patienten fand sich beim Vergleich von früher operativer Behandlung mit einem initial konservativen Vorgehen kein Unterschied in der Mortalität nach 90 Tagen (OR 0,89; 95% CI 0,66– 1,19). Die klinische Beobachtung (mit oder ohne ICP/CPP-Monitoring) erscheint daher eine angemessene Behandlungsstrategie in der Frühphase einer ICB. Prädefinierte Subgruppenanalysen von STICH zeigten, dass 2 Subgruppen – Vigilanzminderung (ausgehend von einem Wert auf der Glasgow Coma Scale [GCS] zwischen 9 und 12) und subkortikale Lokalisation (≤ 1 cm Tiefe) – einen signifikanten Benefit von der operativen Therapie hatten. Die Ergebnisse der STICH-Studie werden nach wie vor kontrovers diskutiert, unter anderem wegen des Einschlussverfahrens nach dem „ Unsicherheitsprinzip“ („ the clinical uncertainty principle“): Patienten wurden dann in die Studie eingeschlossen, wenn sich die behandelnden Ärzte nicht sicher waren, ob eine frühe konservative oder frühe operative Behandlung durchgeführt werden sollte. Es bleibt also offen, ob Patienten, bei denen sich die Ärzte bezüglich der anzuwendenden Technik „ sicher“ waren, auch tatsächlich von dieser Therapie profitierten – eine Frage, die die Studie eigentlich klären sollte.

Patienten mit tief liegenden Hämatomen profitieren nicht von der Kraniotomie; in diesen Fällen kann eine stereotaktische Aspiration in Betracht gezogen werden. Hierzu sind aber definitiv weitere Studien notwendig (Teernstra et al. 2003).

Nichtaneurysmatische Kleinhirnblutung

Kleinhirnblutungen führen zu 2 Komplikationen: 1. Zu einer Kompression von Funktionsgeweben des Kleinhirns und des Hirnstamms und 2. zu einer Liquorzirkulationsstörung mit konsekutivem Hydrozephalus. Eine Hämatomevakuierung sollte erwogen werden, wenn neurologische Symptome oder radiologische Zeichen auf eine Kompression der infratentoriellen Liquorräume hinweisen (Dunne et al. 1987). Erstaunlich gute Resultate wurden nach chirurgischer Evakuierung zerebellärer Hämatome berichtet. Aber der optimale Zeitpunkt für die Operation ist bisher nicht bekannt und es gibt keine prospektiven randomisierten Studien zu diesem Thema. Auf der anderen Seite besteht Konsens, dass eine Ventrikeldrainage zur Behandlung eines Hydrozephalus zu jedem Zeitpunkt gerechtfertigt ist (Salazar et al. 1986). Daher sollten eine Ventrikeldrainage und Hämatomevakuierung in Betracht gezogen werden, wenn das Hämatom mehr als 2– 3 cm im Durchmesser hat oder ein Hydrozephalus auftritt, auch wenn fortgeschrittenes Alter und Koma gegen ein günstiges Outcome sprechen (\leftrightarrow).

Intraventrikuläre Blutungen

Das Outcome nach einer intrazerebralen Blutung ist bei Vorliegen intraventrikulärer Blutungsanteile deutlich schlechter (Bhattathiri et al. 2005, Steiner et al. 2006b). Dies wurde bisher in den neurochirurgischen ICB-Studien nicht berücksichtigt (Mathew et al. 1995). Eine intraventrikuläre Blutung verursacht häufig einen Hydrozephalus mit dem Risiko, dass das Blutgerinnsel den Drainagekatheter blockiert. Aus diesem Grund werden zusätzliche Maßnahmen angewendet, um eine Verlegung der Katheter zu verhindern bzw. um die Drainage ventrikulären Blutes zu beschleunigen. Die intraventrikuläre Thrombolysen mit Urokinase oder rt-PA über die externe Ventrikeldrainage scheint effektiv zu sein (Naff et al. 2000, Naff et al. 2004). Weitere Studien hierzu sind notwendig und werden derzeit durchgeführt.

Hydrozephalus

Ein Hydrozephalus kann bei jeder Form einer intrakraniellen Blutung vorkommen. Bei Subarachnoidalblutungen ist es zumeist ein nichtobstruktiver oder „ kommunizierender “ Hydrozephalus, wohingegen bei intraparenchymalen oder intraventrikulären Blutungen die

obstruktiven oder „ nicht kommunizierenden“ Formen überwiegen. Bei Kleinhirnblutungen handelt es sich immer um einen obstruktiven Hydrozephalus.

Die Behandlungsmethode ist abhängig von der Hydrozephalusform. Alle Typen können mit einer externen Ventrikeldrainage versorgt werden. Eine lumbale Drainage ist bei allen nicht kommunizierenden Formen oder im Zweifelsfall eindeutig kontraindiziert. Die Behandlungsverfahren umfassen auch ein abwartendes Verhalten mit klinischer Beobachtung, wenn der Hydrozephalus nur gering ist und keine Vigilanzstörung verursacht. Eine interne Drainage kann mit einem ventrikuloperitonealen Shunt oder bei kommunizierendem Hydrozephalus auch mit einem lumboperitonealen Shunt erfolgen. Die endoskopische Ventrikulostomie des dritten Ventrikels ist bei akuten Blutungen selten erfolgreich (Siomin et al. 2002), außer eventuell bei Neugeborenen (Pikus et al. 1997). Günstige Ergebnisse sind in Fallserien mit intraoperativer Eröffnung der Lamina terminalis und der Lilliequist-Membran beschrieben worden (Sindou 1994, Andaluz u. Zuccarello 2004). Es gibt keine Studien zum Nachweis der Effektivität von Ventrikeldrainagen oder zum Vergleich der verschiedenen Drainagesysteme. Zum Vergleich verschiedener Shuntsysteme gibt es wenige Studien, die keinen relevanten Unterschied aufweisen konnten. Eine prophylaktische Antibiotikabehandlung bei Shunt-Operationen ist sinnvoll (Haines u. Walters 1994).

Empfehlungen zur neurochirurgischen Behandlung

- Die Kraniotomie und Hämtomausräumung kann bei supratentoriellen ICBs nicht generell empfohlen werden (A).
- Eine Kraniotomie und Hämatomevakuierung können in Erwägung gezogen werden, wenn es zu einer Verschlechterung der Vigilanz kommt (von GCS ≥ 9 zu ≤ 8) und wenn die Blutung oberflächennah (≤ 1 cm von der Hirnoberfläche) oder im Kleinhirn lokalisiert ist (C).
- Tief sitzende supratentorielle Hämatome profitieren nicht von einer Kraniotomie mit Evakuierung. Eine stereotaktische Aspiration kann in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn eine Massenverlagerung besteht (C).
- Kleinhirnblutungen sollten bei klinischer Verschlechterung nach Ausschluss anderer Ursachen umgehend evakuiert werden.
- Ein Hydrozephalus sollte mittels externer ventrikulärer oder lumbaler Drainage therapiert werden. Eine lumbale Drainage ist kontraindiziert bei allen Formen des nicht kommunizierenden Hydrozephalus (B).
- Bei intraventrikulären Blutungen kann eine thrombolytische Therapie im Rahmen der Studien zur intraventrikulären Thrombolyse in Erwägung gezogen werden, wenn die Applikation einer EVD notwendig wird (B).

Therapieabbruch

Als häufigste akute Todesursache in der initialen Phase von ICBs fand sich die Reduktion oder der Abbruch lebenserhaltender Maßnahmen in einer nordamerikanischen Studie (Zurasky et al. 2005). Becker und Mitarbeiter (2001) zeigten, dass die Anordnung „ keine Reanimation“ ein unabhängiger Prädiktor für die Letalität bei Hirnblutungen ist (\uparrow). Es kann also durchaus sein, dass die schlechte Prognose der Hirnblutungen zumindest zu einem gewissen Teil dadurch zustande kommt, dass die Anordnung „ keine Reanimation“ zu einer generellen Zurückhaltung bei der Therapie des betroffenen Patienten führt, obwohl sich die Anordnung eigentlich „ lediglich“ auf den Fall einer kardiopulmalen Reanimation bezieht.

Empfehlung zur Reanimation

Die Anordnung, einen Patienten mit Hirnblutung nicht kardiopulmonal zu reanimieren, sollte in den

ersten 24 Stunden nach dem initialen Blutungsereignis nicht getroffen werden. Diese Empfehlung bezieht sich nicht auf Patienten, bei denen eine solche Anordnung bereits vor der Hirnblutung getroffen wurde. Das medizinische Personal sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Anordnung, nicht kardiopulmonal zu reanimieren, keine Auswirkungen auf die Therapie hat, die sich auf die Behandlung der Hirnblutung richtet.

Prävention der Rezidivblutung: Risikofaktorenmodifikation

Antihypertensive Therapie

Neuere Berichte gehen von Rezidivraten zwischen 4,0 und 5,4% aus (Bae et al. 1999, Chen et al. 2001). Über 70% der Rezidivblutungen enden letal.

Es gibt gute Evidenz, dass der Blutdruck der ausschlaggebende Risikofaktor für die Schlaganfallentstehung ist, sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Menschen (Rodgers et al. 1996) (vgl. hierzu auch das Kapitel „Zerebrale Ischämie – Prävention“). Bis vor kurzem war nicht eindeutig bekannt, ob eine Blutdrucksenkung nach Schlaganfall die Häufigkeit neuer vaskulärer Ereignisse oder die Mortalität reduziert. Eine Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien mit verschiedenen antihypertensiven Medikamenten, in die auch eine kleine Anzahl von Schlaganfallpatienten eingeschlossen worden war, ergab eine relative Risikoreduktion für einen Schlaganfall von 29% (95% CI: 5– 47%) (Gueyffier et al. 1997). Diese Studien weisen allerdings eine Reihe von Einschränkungen auf. In den meisten Studien wurden ICB-Patienten entweder nicht eingeschlossen oder nicht prospektiv untersucht (z. B. PATS, HOPE) (PATS Collaborating Group 1995, Yusuf et al. 2001, Bosch et al. 2002). Die Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) war eine doppelblinde, randomisierte Studie, die Perindopril (4 mg/d) mit oder ohne Indapamid (2– 2,5 mg/d) mit Placebo bei Patienten nach einem nicht schwerwiegenden Hirninfarkt oder TIA bezüglich der Prävention erneuter ischämischer Schlaganfälle verglich (PROGRESS Collaborative Group 2001). Die antihypertensive Therapie wurde wenigstens 2 Wochen nach dem Indexereignis begonnen. 6105 Patienten wurden in PROGRESS aufgenommen. Eine Reduktion des Blutdruckes um im Schnitt 9/4 mmHg im Verumarm reduzierte das Schlaganfallrisiko gegenüber Placebo um 28%. Patienten, die sowohl mit Perindopril als auch mit Indapamid behandelt worden waren, zeigten eine Blutdrucksenkung von durchschnittlich 12/5 mmHg und eine 43%ige Reduktion des Schlaganfallrisikos. Interessanterweise war dieser Effekt unabhängig vom Blutdruck zu Beginn der Therapie. Dieser positive Effekt bestand für alle Schlaganfallsubtypen und war aber besonders ausgeprägt nach einer ICB (RRR: 50%; 95% CI: 33– 74%) und bei Asiaten. Um mit der kombinierten Therapie einen Schlaganfall zu verhindern, müssen 14 Patienten über 5 Jahre behandelt werden. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Übersicht über eine Blutdrucksenkung zur Schlaganfallprävention (inkl. ICB) ergab einen positiven Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Blutdrucksenkung und dem Risiko vaskulärer Ereignisse (Rashid et al. 2003).

Alkoholgenuss

Der Zusammenhang zwischen Alkoholgenuss und Schlaganfallrisiko ist komplex und scheint sich bei Kaukasiern und anderen ethnischen Gruppen, z. B. Japanern, zu unterscheiden. Im Honolulu Heart Program hatten exzessive Trinker ein dreifach erhöhtes Risiko einer intrakraniellen Blutung (SAB und ICB) gegenüber Nicht-Trinkern (Donahue et al. 1986). Eine Fall-Kontroll-Studie in einer multiethnischen Bevölkerung legt nahe, dass ein mäßiger Alkoholgenuss (bis zu 2 Drinks, 2 Dosen Bier, 2 Gläser Wein, entsprechend 20– 30 g Ethanol pro Tag) mit einer Reduktion des Schlaganfallrisikos einhergeht, wohingegen übermäßiger Alkoholgenuss mit einem erhöhten Risiko für ischämische Infarkte oder intrakranielle Blutungen verbunden war (Goldstein et al. 2001). Eine

Metaanalyse ergab ähnliche Ergebnisse und zeigte, dass übermäßiger Alkoholgenuss (mehr als 60 g/d) das Schlaganfallrisiko erhöht, wohingegen leichter oder mäßiger Genuss einen protektiven Effekt hat (Reynolds et al. 2003): Die Einnahme von weniger als 12 g Alkohol am Tag war mit einer Risikoreduktion für alle Schlaganfälle (RR= 0,83) und ischämische Hirninfarkte (RR= 0,80) verbunden; ein mäßiger Alkoholgenuss von 12– 24 g/d führte zu einer Reduktion des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall (RR= 0,72) (Reynolds et al. 2003). Es findet sich keine Evidenz dafür, dass der Konsum von Alkohol einen präventiven Wert in Bezug auf Hirnblutungen hätte.

Thrombozytenaggregationshemmer

Patienten mit einer ICB und einer früheren ischämischen Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder dem Risiko einer Ischämie (symptomatische Karotisstenose, zerebrale Mikroangiopathie) benötigen unter Umständen eine Sekundärprävention mit einem Thrombozytenaggregationshemmer. Viswanathan et al. (2006) veröffentlichten Daten einer prospektiven, longitudinalen, monozentrischen Kohortenstudie mit Patienten nach einer ICB. Von 207 Patienten erlitten 39 eine Rezidivblutung innerhalb einer medianen Beobachtungszeit von 19,5 Monaten. Es bestand kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Thrombozytenaggregationshemmer (\uparrow). Ferner ist bekannt, dass eine zerebrale Mikroangiopathie einen Risikofaktor sowohl für zerebrale Ischämien als auch für Hirnblutungen darstellt. Vor allem die CAA (zerebrale Amyloidangiopathie) ist ein Risikofaktor für eine ICB, insbesondere dann, wenn gleichzeitig oral Antikoagulanzen verabreicht werden (Rosand 2007). Einige Studien haben das Risiko einer sekundären Ischämie bei vorbestehender zerebraler Mikroangiopathie untersucht. Es war vermutet worden, dass eine zerebrale Mikroangiopathie und die Einnahme von ASS mit einem erhöhten Risiko für eine ICB verbunden sind (Gorter 1999). Dies konnte eine Analyse von 9 randomisierten klinischen Studien allerdings nicht bestätigen (Ariesen et al. 2004). Eine arterielle Hypertonie erhöhte das ICB-Risiko zusätzlich (Thrift et al. 1998), aber bei ASS-Patienten wurde keine Risikoerhöhung gefunden. Für andere Thrombozytenaggregationshemmer – wie Clopidogrel oder die Kombination von Dipyridamol und ASS – konnte ebenfalls ein präventiver Effekt vaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. Das Risiko, eine ICB zu erleiden, war für beide Substanzen nicht höher als für ASS (CAPRIE Steering Committee 1996, Diener et al. 1996). Allerdings zeigte sich in der MATCH-Studie, dass unter Kombination von ASS und Clopidogrel signifikant gehäuft schwerwiegende (vorwiegend intrazerebrale) Blutungen auftraten (Diener et al. 2004). Weiterhin wurde gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit ASS das Risiko einer ICB nach systemischer Thrombolysetherapie nicht erhöht, wenn die Selektionskriterien zur Lysetherapie beachtet werden (Schmulling et al. 2003).

Zusammenfassend liefern alle diese Studien nur indirekte Informationen. Das Risiko einer erneuten ICB bei Patienten unter ASS nach einer ICB ist nicht bekannt.

Empfehlungen zur Prävention der Rezidivblutung

- Die konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie nach einer ICB wird als effektivste Maßnahme zur Reduktion von Morbidität, Mortalität und Rezidivrisiko dringend empfohlen (**A**).
- Nach einer ICB sollte der Blutdruck unabhängig vom Ausgangswert mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer gesenkt werden (**A**). Die Effektivität anderer Antihypertensivaklassen wurde bisher nicht in kontrollierten Studien untersucht.
- Trotz fehlender Evidenz sollten Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index eine gewichtsreduzierende Diät einhalten. Patienten mit einer Hypertonie sollten eine salzarme Kost verwenden und Raucher sollten das Rauchen aufgeben (**C**).
- Exzessiver Alkoholgenuss sollte beendet werden (**C**).
- Nach einer ICB muss eine möglicherweise notwendige Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer individuell gestaltet werden. Das Risiko eines ischämischen

Ereignisses auf der einen Seite ist gegen das mögliche Risiko einer Rezidivblutung auf der anderen Seite abzuwägen (C).

Expertengruppe

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):

Prof. Dr. Martin Dichgans, Neurologische Universitätsklinik, München

Prof. Dr. Michael Forsting, Radiologische Universitätsklinik, Essen

Prof. Dr. Gerhard Hamann, Neurologische Klinik, Horst-Schmidt-Kliniken (HSK), Wiesbaden

Prof. Dr. Stefan Schwab, Neurologische Universitätsklinik, Erlangen

Prof. Dr. Thorsten Steiner, MME; Neurologische Universitätsklinik Heidelberg

Schweizer Gesellschaft für Neurologie:

PD Dr. Krassen Nedeltchev, Neurologische Universitätsklinik Bern

Österreichische Neurologische Gesellschaft:

Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Universitätsklinik für Neurologie – NICU Medizinische Universität Innsbruck

Federführend: *Prof. Dr. Thorsten Steiner, MME; Neurologische Universitätsklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg*

E-Mail: thorsten_steiner@med.uni-heidelberg.de

Literatur

Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717– 720.

Adams HP, Jr., Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901– 1914.

Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:483S-512 S.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph H, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549– 559.

Ananthasubramanian K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001;119:478– 484.

Andaluz N, Zuccarello M. Fenestration of the lamina terminalis as a valuable adjunct in aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2004;55: 1050– 1059.

Ariesen MJ, Algra A, Koudstaal PJ, Rothwell PM, van Walraven C. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with arterial versus cardiac origin of cerebral ischemia on aspirin or placebo: analysis of individual patient data from 9 trials. *Stroke* 2004;35:710– 714.

Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Donehoo RS, Giles WH, et al. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995– 1998. *Am J Epidemiol* 2001;154:1057– 1063.

Bae H, Jeong D, Doh J, Lee K, Yun I, Byun B. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:102– 108.

Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003;21:665– 672.

Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, et al. Withdrawal of support in intracerebral

- hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 2001;56: 766– 772.
- Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, Lantos G, Portenoy RK. Early seizures following intracerebral hemorrhage: implications for therapy. *Neurology* 1988;38:1363– 1365.
- Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 2000; 247:209– 214.
- Bhattathiri P, Manjunath Prasad K, Gregson B, et al. The effect of intraventricular haemorrhage (IVH) and hydrocephalus on outcome in spontaneous intracerebral haematoma – STICH data. In: Hoff JT, et al., eds. XIII International symposium on brain edema and tissue injury and intracerebral hemorrhage. Ann Arbor, Michigan: Springer, 2005.
- Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:466– 467.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699– 702.
- Boyko OB, Cooper DF, Grossman CB. Contrast-enhanced CT of acute isodense subdural hematoma. *Am J Neuroradiol* 1991;12: 341– 343.
- Broderick JP, Adams HP, Jr., Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:905– 915.
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987– 993.
- Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Barsan W, Spilker J. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1990; 72:195– 199.
- Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78:188– 191.
- Brody DL, Aiyagari V, Shackelford AM, Diringner MN. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;2:263– 267.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1– 5.
- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986;17: 1078– 1083.
- Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke* 2004;35:1879– 1885.
- Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 1998;12:35– 44.
- Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299– 305.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329– 1339.
- Chen CH, Huang CW, Chen HH, Lai ML. Recurrent hypertensive intracerebral hemorrhage among Taiwanese. *Kaohsiung J Med Sci* 2001;17:556– 563.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757– 767.
- Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, Ueffing E, Hans FJ, Willmes K, et al. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology* 2004;46:427– 434.
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringner MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66:1175– 1181.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, 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. *Lancet* 2004;364:331– 337.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1– 13.
- Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate

- after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2001;29:635– 640.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255:2311– 2314.
- Dunne JW, Chakera T, Kermode S. Cerebellar haemorrhage – diagnosis and treatment: a study of 75 consecutive cases. *Q J Med* 1987; 64:739– 754.
- Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003;34:1710– 1716.
- Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD 004583.
- Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35:502– 506.
- Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:934– 937.
- Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63:1059– 1064.
- Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen HG, Jr., Czervionke LF, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1495– 1500.
- Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1160– 1166.
- Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1994;80:51– 57.
- Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Inada Y, Kim I, Kuwabara T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage. Comparative study based on serial CT and time-course analysis. *J Neurosurg* 1990;73:518– 525.
- Garcia-Morales EJ, Cariappa R, Parvin CA, Scott MG, Diringner MN. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: Its normal value, calculation, and relationship with mannitol serum concentrations. *Crit Care Med* 2004;32:986– 991.
- Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, et al. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002;33:2636– 2641.
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280– 299.
- Gomori JM, Grossman RI. Mechanisms responsible for the MR appearance and evolution of intracranial hemorrhage. *Radiographics* 1988;8:427– 440.
- Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology* 1999;53:1319– 1327.
- Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, Kokoris GJ, Takis C, Kanter DS, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996;27:1333– 1337.
- Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997;28:2557– 2562.
- Hacke W. The dilemma of reinstating anticoagulation for patients with cardioembolic sources and intracranial hemorrhage: how wide is the strait between Skylla and Karybdis? *Arch Neurol* 2000;57:1682– 1684.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768– 774.
- Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311– 337.
- Haines SJ, Walters BC. Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a meta-analysis. *Neurosurgery*.1994;34:87– 92.
- He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930– 1935.
- Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:891– 897.
- Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Kohrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated

- neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006;37:1465– 1470.
- Juvela S. Risk factors for impaired outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 1995;52:1193– 1200.
- Juvela S, Hillbom M, Palomaki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:1558– 1564.
- Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992;77:584– 589.
- Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996;27:1783– 1787.
- Keller E, Krayenbuhl N, Bjeljac M, Yonekawa Y. Cerebral vasospasm: results of a structured multimodal treatment. *Acta Neurochir Suppl* 2005;94:65– 73.
- Khatiri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke* 2007;38:431 – 440.
- Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany—the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998;29: 2501– 2506.
- Kouskouras C, Charitanti A, Giavroglou C, Foroglou N, Selviaridis P, Kontopoulos V, et al. Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA. Correlation with DSA and intraoperative findings. *Neuroradiology* 2004;46:842– 850.
- Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003;34: 2792– 2795.
- Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003;34:1151– 1155.
- Laissy JP, Normand G, Monroc M, Duchateau C, Alibert F, Thiebot J. Spontaneous intracerebral hematomas from vascular causes. Predictive value of CT compared with angiography. *Neuroradiology* 1991;33:291– 295.
- Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:287– 292.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777– 785.
- Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, et al. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:74– 79.
- Mayer S, Brun N, Broderick J, Davis S, Diringer M, Skolnick B, Steiner T, for the FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127– 2137.
- Mellado P, Diedler J, Steiner T. Continuous electroencephalography monitoring in the ICU. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer, 2007:693– 704.
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387– 397.
- Mirski MA, Cherylee WJ, Cowan BR. Impact of a neuroscience intensive care unit on neurosurgical patient outcome and cost of care. Evidence-based support for an intensivist-directed specialty ICU model of care. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13:83– 92.
- Morgenstern LB. Medical therapy of intracerebral and intraventricular hemorrhage. In: Mohr JP, Choi DC, Grotta JC, et al., eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004:1079– 1087.
- Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-day survival. *Stroke* 2000;31:841– 847.
- Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, et al. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery* 2004;54:577– 583; discussion 583– 574.
- Neau JP, Couderq C, Ingrand P, Blanchon P, Gil R. Intracranial hemorrhage and oral anticoagulant treatment. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:195– 200.
- O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126: 11– 28.
- Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, et al. Functional outcome of ischemic and hemorrhagic stroke patients after inpatient rehabilitation: a matched comparison. *Stroke* 2003;34:2861– 2865.

- Passero S, Rocchi R, Rossi S, Olivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002; 43:1175– 1180.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710 – 717.
- Pfenniger E, Lindner K, Ahnefeld FW. Die Infusion von THAM (Trishydroxymethylaminomethan) als Therapie zur Senkung des erhöhten intrakraniellen Druckes beim akuten Schädel-Hirn-Trauma. *Anaesthesist* 1989;38:189– 192.
- Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000;57:1710– 1713.
- Pikus HJ, Levy ML, Gans W, Mendel E, McComb JG. Outcome, cost analysis, and long-term follow-up in preterm infants with massive grade IV germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997;40:983– 988; discussion 988– 989.
- Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316:1229– 1233.
- Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, Adams RE, Yundt KD, Aiyagari V, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;57:18– 24.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033– 1041.
- Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, Suarez JI, Siddiqui AM, Kirmani JF, et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2005;20:34– 42.
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001; 344:1450– 1460.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741– 2748.
- Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:579– 588.
- Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD 000096.
- Ringleb PA, Bertram M, Keller E, Hacke W. Hypertension in patients with cerebrovascular accident. To treat or not to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2179– 2181.
- Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *Br Med J* 1996;313:147.
- Ropper A. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with acute hemispherical mass. *New England Journal of Medicine* 1986;314:953– 958.
- Rosand J. Apolipoprotein E genotype and warfarin-related intracerebral hemorrhage. *International Stroke Conference* 2007.
- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:880– 884.
- Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947– 951.
- Rose JC, Mayer SA. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit Care* 2004;1:287– 299.
- Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *Journal of Neurosurgery* 1995;83:949– 962.
- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:259– 268.
- Salazar J, Vaquero J, Martinez P, Santos H, Martinez R, Bravo G. Clinical and CT scan assessment of benign versus fatal spontaneous cerebellar haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;79:80– 86.
- Schellinger PD, Fiebich JB, Hoffmann K, Becker K, Orakcioglu B, Kollmar R, et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke* 2003;34:1674– 1679.
- Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, Grond M, Schneweis S, Sobesky J, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic

- stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:183– 190.
- Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998;29:1550– 1555.
- Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM, Beiser A, Greenberg SM. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. *Neuroepidemiology* 1999;18:185– 193.
- Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 1984;15:492– 496.
- Sindou M. Favourable influence of opening the lamina terminalis and Lilliequist's membrane on the outcome of ruptured intracranial aneurysms. A study of 197 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;127:15– 16.
- Siomin V, Cinalli G, Grotenhuis A, Golash A, Oi S, Kothbauer K, et al. Endoscopic third ventriculostomy in patients with cerebrospinal fluid infection and/or hemorrhage. *J Neurosurg* 2002;97:519– 524.
- Smith EE, Rosand J, Greenberg SM. Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:259– 272.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791– 1798.
- Steiner T, Diringer M, Rosand J. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and open questions. *Stroke* 2006a;37:256– 262.
- Steiner T, Schneider D, Mayer S, Begtrup K, Broderick J, Diringer M, 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* 2006b;59:767– 774.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343:687– 691.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996a; 348:633– 638.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996b;156:409– 416.
- Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke* 2007;38:2718– 2725.
- Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003;34:968– 974.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857– 865.
- Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension* 1998;31: 1223– 1229.
- Toni D, Chamorro A, Kaste M, Lees K, Wahlgren NG, Hacke W. Acute treatment of ischaemic stroke. European Stroke Initiative. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 2:30– 46.
- Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:1000– 1004.
- Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999;27:617– 621.
- Uysal E, Yanbuloglu B, Erturk M, Kilinc BM, Basak M. Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:77– 82.
- van Straaten EC, Scheltens P, Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:9– 12.
- Varelas PN, Mirski MA. Management of seizures in critically ill patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:489– 496.
- Vespa P. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: „ to detect and protect“ . *J Clin Neurophysiol* 2005;22:99– 106.
- Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003;60: 1441– 1446.
- Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:206– 209.
- Weimar C, Roth M, Willig V, Kostopoulos P, Benemann J, Diener HC. Development and validation of a prognostic model to predict recovery following intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2006; 253(6):788– 793.

- Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW, et al. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. a cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:29– 36.
- Weisberg LA. Computerized tomography in intracranial hemorrhage. *Arch Neurol* 1979;36:422– 426.
- Wijdicks EF, Diringer MN. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. *Mayo Clin Proc* 1998;73:829– 836.
- Woo D, Kaushal R, Chakraborty R, Woo J, Haverbusch M, Sekar P, et al. Association of apolipoprotein E4 and haplotypes of the apolipoprotein E gene with lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:1874– 1879.
- Woo D, Kissela BM, Khoury JC, Sauerbeck LR, Haverbusch MA, Szaflarski JP, et al. Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Stroke* 2004;35:1360– 1364.
- Young WB, Lee KP, Pessin MS, Kwan ES, Rand WM, Caplan LR. Prognostic significance of ventricular blood in supratentorial hemorrhage: a volumetric study. *Neurology* 1990;40:616– 619.
- Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, et al. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo controlled, randomized trial. *Stroke* 1992;23:967– 971.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882– 1885.
- Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP, Powers WJ. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999;30:1167– 1173.
- Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:804– 810.
- Zhou JF, Wang JY, Luo YE, Chen HH. Influence of hypertension, lipometabolism disorders, obesity and other lifestyles on spontaneous intracerebral hemorrhage. *Biomed Environ Sci* 2003; 16:295– 303.
- Zurasky JA, Aiyagari V, Zazulia AR, Shackelford A, Diringer MN. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;64:725– 727.