

Diplomarbeit

**Rezidivrisiko und Mortalität im Langzeitverlauf
intrazerebraler Blutungen**

eingereicht von

Lena Obergottsberger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von Betreuer

Priv.-Doz. DDr. Simon Fandler-Höfler

Graz, 31.10.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.10.2023

Lena Obergottsberger eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Betreuer, Priv.-Doz. DDr. Simon Fandler-Höfler, in aller Herzlichkeit bedanken. Er unterstützte mich mit seinem herausragenden klinischen und wissenschaftlichen Wissen bei jeder Gelegenheit und beantwortete meine Fragen präzise und schnell. Es ist wirklich bewundernswert mit welchem großen Engagement er mir tagtäglich zur Seite stand. Ich hätte mir keinen besseren Betreuer wünschen können und bin deshalb wirklich sehr dankbar dafür, dass ich die Gelegenheit bekam an dieser Studie mitarbeiten zu dürfen.

Großer Dank gilt auch Ass.-Prof. Priv.-Doz. DDr. Thomas Gattringer, welcher ebenfalls jederzeit für Rückfragen zur Verfügung stand.

Allgemein will ich auch die Unterstützung, die ich in der gesamten Universitätsklinik für Neurologie von unterschiedlichsten Personen bekommen habe, als außerordentlich positiv herausheben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract	11
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	13
1. Einleitung	14
1.1 Epidemiologie	14
1.2 Diagnostik	16
1.3 Ätiologie	22
1.4 Risikofaktoren	27
1.5 Klinik	30
1.6 Therapie	31
1.7 Rezidivrisiko	39
1.8 Mortalität	42
2. Material und Methoden	46
3. Ergebnisse	48
3.1 Rezidivereignisse	51
3.2 Mortalität	56
4. Diskussion	59
4.1 Rezidivrisiko	59
4.2 Mortalität	60
4.3 Limitationen	61
Literaturverzeichnis	63

Abkürzungen

APOE	-	Apolipoprotein E
BMI	-	Body Mass Index
DALYs	-	Disability-Adjusted-Life-Years
CAA	-	Cerebral Amyloid Angiopathy
CI	-	Confidence Interval/ Konfidenzintervall
CT	-	Computertomographie
CTA	-	computertopographische Angiographie
CADASIL	-	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
ECCITING	-	Edinburgh Criteria for CAA- associated ICH Training
EEG	-	Elektroenzephalogramm
EVD	-	extraventrikuläre Drainage
FEIBA	-	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
FFP	-	Fresh Frozen Plasma
GCS	-	Glasgow Coma Score
HDL	-	High Density Lipoprotein
ICD	-	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	-	Intracerebral Hemorrhage
INR	-	International Normalised Ratio
IPC	-	Intermittent Pneumatic Compression
NIHSS	-	National Institutes of Health Stroke Scale
mL	-	Milliliter

mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	-	Magnetresonanzangiographie
MRI	-	Magnetic resonance imaging
MRT	-	Magnetresonanztomographie
mRS	-	Modified Rankin Scale
NOAK	-	Neue orale Antikoagulation
OAK	-	Orale Antikoagulation
OR	-	Odds Ratio
PCC	-	Prothrombin complex concentrate
PP	-	Pulse Pressure/Blutdruckamplitude
SPSS	-	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	-	Selective-Serotonin-Reuptake- Inhibitoren
SVD	-	Small Vessel Disease
TAH	-	Thrombozytenaggregationshemmer
z.B	-	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit für moderate oder schwere CAA	22
Abbildung 2: SMASH-U-Klassifikationsschema für ICH Ätiologie	26
Abbildung 3: Altersverteilung nach Geschlecht	48
Abbildung 4: Verteilung der Nebendiagnosen	49
Abbildung 5: Verteilung der Medikamenteneinnahme	49
Abbildung 6: Auftreten von Ereignissen nach der Indexblutung	51
Abbildung 7: Verteilung der Todesursachen	52
Abbildung 8: Kaplan-Meier bezogen auf die Lokalisation der ICH	55
Abbildung 9: Kaplan-Meier bezogen auf die Edinburgh-Kriterien	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bestandteile der Anamnese und der körperlichen Untersuchung in der Notaufnahme	18
Tabelle 2: ICH-Score	19
Tabelle 3: GRAEB Score für intraventrikuläre Blutungen	50
Tabelle 4: Univariable Untersuchung bezogen auf das Rezidivrisiko einer ICH	53
Tabelle 5: Multivariable Untersuchung bezogen auf das Rezidivrisiko einer ICH	54
Tabelle 7: Univariable Untersuchung bezogen auf die Mortalität	57
Tabelle 8: Multivariable Untersuchung bezogen auf die Mortalität	58

Zusammenfassung

Einleitung: Dem Auftreten von spontanen intrazerebralen Blutungen (ICH) liegen verschiedene Ätiologien zugrunde, wobei die meisten durch zerebrale Mikroangiopathien verursacht werden. Nach einer intrazerebralen Blutung ist das Risiko von Rezidiven deutlich erhöht – eine individuelle Risikoabschätzung ist entscheidend, um die Prognose adäquat einzuschätzen und Entscheidungen hinsichtlich der Verordnung antithrombotischer Therapien zu treffen. Die vorliegende Arbeit setzt sich daher das Ziel, die Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern, Bildgebung und dem Rezidivrisiko intrazerebraler Blutungen zu untersuchen. Zudem wird die Auswirkung dieser Parameter auf die Langzeitmortalität untersucht.

Methoden: Über eine Datenbankabfrage identifizierten wir alle Patient*innen, welche zwischen 01.01.2008 und 31.12.2021 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz aufgrund einer spontanen intrazerebralen Blutung behandelt wurden. Neben demographisch und klinischen Daten wurde das Auftreten von Outcomeereignissen (Rezidivblutungen sowie Mortalität) mittels elektronischer Patient*innenakten erhoben. Die anatomische Lokalisation der Hirnblutungen und Charakteristika der intrazerebralen Blutungen (wie z.B. finger-like-projections und begleitenden Subarachnoidalblutungen) wurden in den durchgeführten CT-Untersuchungen festgestellt. Mittels Cox-Regressionsanalyse wurden mögliche Prädiktoren von Outcomeereignissen untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 1303 Patient*innen in diese Studie eingeschlossen werden. Ihr Altersdurchschnitt lag bei 70,3 Jahren (Standardabweichung: 14,5 Jahre), 48,3% waren weiblich. Die häufigsten Blutungslokalisationen waren die Stammganglien (40%) sowie lobär (39.1%). Bei 95 (7,3%) der Patient*innen trat im Beobachtungszeitraum von median 2,5 Jahren (IQR = 7 Jahre) zumindest eine Rezidivblutung auf. Ein erhöhtes Risiko für eine Rezidivblutung zeigte sich bei lobärer Lokalisation der Blutung (Odds Ratio 1.87, 95% Konfidenzintervall 1.51-2.31, $p < .001$) sowie bei begleitender Subarachnoidalblutung (Odds Ratio 3.44, 95% Konfidenzintervall 2.23-5.32, $p < .001$). Patient*innen mit einer lobären ICH, die die Edinburgh-Kriterien für

eine wahrscheinliche zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) erfüllten, hatten ebenfalls ein erhöhtes Rezidivrisiko (Odds Ratio 2.33, 95% Konfidenzintervall 1.25-4.33, $p = .008$). Im Gegensatz zeigten Patient*innen mit Stammganglienblutungen ein geringeres Rezidivrisiko (Odds Ratio 0.34, 95% Konfidenzintervall 0.21-0.56, $p < .001$). Hinsichtlich der Mortalität waren in einem multivariablen Modell das Alter, eine vorbestehende Thrombozytenaggregationshemmung, orale Antikoagulation und Hirnstammb Blutungen mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert.

Diskussion: Computertomographische und klinische Faktoren sind in der Einschätzung des Rezidivrisikos von Patient*innen mit einer intrazerebralen Blutung hilfreich, wobei Patient*innen mit einer lobären und insbesondere CAA-assoziierten intrazerebralen Blutung ein deutlich erhöhtes Risiko für Rezidivblutungen aufweisen. Hier sind in der Einschätzung die Edinburgh-CT-Kriterien hilfreich.

Abstract

Introduction: Various etiologies underlie the occurrence of spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH), although most of them are caused by cerebral small vessel disease. After an intracerebral hemorrhage, the risk of recurrence is significantly elevated. However, an individual risk assessment is crucial for prognosis and decisions regarding the prescription of antithrombotic drugs. This study aims to investigate the relationships between clinical and neuroimaging parameters and the recurrence risk of intracerebral hemorrhage. Additionally, the impact of these parameters on long-term mortality will be examined.

Methods: All patients treated for spontaneous ICH at the Department of Neurology at the University Hospital of Graz between January 1, 2008 and December 31, 2021 were identified through a database query. In addition to outcome events (recurrence of hemorrhage and mortality), a range of clinical and radiological data was collected. The anatomical location of brain hemorrhages and other bleeding parameters (such as finger-like projections and accompanying subarachnoid hemorrhages) were determined using CT scans. Possible predictors of outcome events were examined using Cox regression analysis.

Results: A total of 1303 patients were included in this study. Their mean age was 70.3 years (SD: 14.5 years), 48.3% were female. The most common ICH locations were deep (40%) and lobar (39.1%).

During a median observation period of 2,5 Jahren years (IQR = 7 Jahre), at least one recurrence of hemorrhage occurred in 95 (7.3%) of the patients. An increased risk of recurrence was observed in patients with lobar ICH (Odds Ratio 1.87, 95% confidence interval 1.51-2.31, $p < .001$) and concomitant subarachnoid hemorrhage (Odds Ratio 3.44, 95% confidence interval 2.23-5.32, $p < .001$). Patients with lobar ICH who met the Edinburgh criteria for probable cerebral amyloid angiopathy (CAA) also had an increased recurrence risk (Odds Ratio 2.33, 95% confidence interval 1.25-4.33, $p = .008$). In contrast, patients with deep intracerebral hemorrhages had a lower recurrence risk (Odds Ratio 0.34, 95% confidence interval 0.21-0.56, $p < .001$).

Regarding mortality, a multivariate model showed that age, pre-existing platelet aggregation inhibition, oral anticoagulation, and brainstem hemorrhages were associated with increased long-term mortality.

Discussion: Computed tomography and clinical factors are helpful in assessing the recurrence risk of patients with intracerebral hemorrhage, with patients with lobar and particularly CAA-associated intracerebral hemorrhages having a significantly increased risk of recurrence. In addition to hematoma location, the Edinburgh CT criteria are helpful in determining patients with particularly high risk of recurrence.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Fandler-Höfler, A. et al. (2023) ‘Association of the Presence and Pattern of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease With Recurrent Intracerebral Hemorrhage’, *Neurology*, p. 10.1212/WNL.0000000000207510. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207510>.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

In einer Gesellschaft mit einer zunehmenden Zahl an älteren Menschen ist die spontane intrazerebrale Blutung ein relativ häufiger Notfall (Nilsson *et al.*, 2000). Basierend auf der *Global Burden of Disease*-Studie fanden in Jahr 2019 12,2 Millionen Schlaganfälle und 6,55 Millionen Todesfälle durch einen Schlaganfall statt. Damit ist der Schlaganfall weltweit gesehen die zweithäufigste Todesursache. 27,9% der neu auftretenden Schlaganfälle waren 2019 intrazerebrale Blutungen (Feigin *et al.*, 2021). Die jährliche Inzidenzrate für intrazerebrale Blutungen betrug in der Studie von Sacco *et al.* (2009) 36,9 pro 100.000 (95 % CI 33,8-40,0), in Europa wurde die Inzidenzrate auf 32,9 pro 100.000 geschätzt. Die Inzidenz war bei Patient*innen über 85 Jahren ca. sieben mal höher als bei der Personengruppe 55-64 Jahre und etwa dreimal höher als bei Menschen, die zwischen 65 und 74 Jahre alt waren.

Von 1990 bis 2019 gab es einen signifikanten Anstieg der Prävalenz und Inzidenzraten bei Menschen, die jünger als 70 Jahre sind, wobei der Anstieg im Zeitraum 2010-2019 noch schneller war (Feigin *et al.*, 2021). Die Inzidenz für intrazerebrale Blutungen ist fast dreimal so hoch wie für Subarachnoidalblutungen (Nilsson *et al.*, 2000).

In Studien, die die Veränderung der Inzidenzrate intrazerebraler Blutungen im Zeitraum von 1980-2008 analysierten, wird beschrieben, dass die Inzidenz in diesen drei Jahrzehnten stabil geblieben ist (Feigin *et al.*, 2009; Bejot *et al.*, 2013). Es wird vermutet, dass die Verbesserung in der Primärprävention und der damit einhergehende Rückgang der Inzidenz durch den deutlich erhöhten Einsatz von Antikoagulantien in der alternden Bevölkerung ausgeglichen wird. Die Häufigkeit der Nutzung von Antikoagulantien ist sowohl bei Patient*innen mit lobären Blutungen als auch mit Stammganglienblutungen in diesem Zeitraum gestiegen, insbesondere bei Patient*innen ≥ 75 Jahren. Es kam zu einem Anstieg des Durchschnittsalters beim Auftreten einer intrazerebralen Blutung von 1985 zu 2008 von 67,3 auf 74,7 Jahren (Bejot *et al.*, 2013). Die absolute Anzahl an Schlaganfällen stieg in dem Zeitraum 1990 bis 2019 weltweit um 70% . Weiters interessant ist die Zunahme der Todesfälle durch Schlaganfälle um 43% und der Anstieg der verlorenen disability-adjusted-

life-years (DALYs) durch Schlaganfälle von 32% (Feigin *et al.*, 2021). Während sich die altersstandardisierten Inzidenzraten zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschieden, konnte bei den altersstandardisierten Sterberaten ein Unterschied festgestellt werden. Hierbei unterscheiden sich die Sterberaten mit 96,4 pro 100.000 bei den Männern von den Frauen mit 73,5 pro 100.000. Die Mortalität von intrazerebralen Blutungen ist aber in den letzten drei Jahrzehnten deutlich gefallen (Feigin *et al.*, 2021).

Bei einer Metaanalyse von 119 Studien von Krishnamurthi *et al.* (2013) über die Veränderung der Inzidenz von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen im Zeitraum von 1990-2010 wurden sowohl Länder mit hohem Einkommen, als auch solche mit niedrigem oder mittlerem Einkommen eingeschlossen. Die absolute Zahl an Menschen, die Schlaganfälle erlitten haben, ist gestiegen. In Ländern mit hohem Einkommen ist die Inzidenz für hämorrhagische Schlaganfälle signifikant um 19%, die Mortalität um 38% und die verlorenen disability-adjusted-life-years (DALYs) um 39% gesunken. In Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen wurde ein signifikanter Anstieg der Inzidenz intrazerebraler Blutungen um 22% (95 % CI 5-30) und ein signifikanter Anstieg von 19% bei diesen Menschen unter 75 Jahren erfasst. Der größte Teil der Belastung ist in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen. Denn auch das Durchschnittsalter eines akuten oder tödlichen Schlaganfalls ist in diesen zwanzig Jahren gestiegen, besonders aber bei Personen aus Ländern mit höherem Einkommen. Dieser Personengruppe widerfährt ein Schlaganfall drei bis fünf Jahre später als Menschen aus Ländern mit mittlerem oder niedrigem Einkommen (Krishnamurthi *et al.*, 2013). Auch in der Studie von Feigin *et al.* (2021) konnte in dem untersuchten Zeitraum von 1990-2019 große Unterschiede bezüglich alterstandardisierter Inzidenz, Prävalenz, Mortalität und DALY-Raten zwischen verschiedenen Ländern festgestellt werden. Es kam in diesem Zeitraum zu einem fast doppelt so hohen Anteil an intrazerebralen Blutungen in Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen. Auch die Zahl an DALYs hat sich in den dreißig Jahren von 91,5 Millionen auf 125 Millionen vergrößert, wobei ein Anstieg bei den Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen und ein Abfall bei den Ländern mit hohem Einkommen stattfand. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass eine 3,6-fach höhere

Mortalitätsrate in Länder mit niedrigen Einkommen im Gegensatz zu Ländern mit hohem Einkommen besteht (Feigin *et al.*, 2021).

Es wurde zudem ein Anstieg der Inzidenz primärer intrazerebraler Blutungen und Subarachnoidalblutungen zwischen 1990 und 1999 festgestellt. Dies lässt sich wahrscheinlich mit der verbesserten Diagnose über die weltweite Verbreitung von zerebralen bildgebenden Untersuchungen mittels CT und MRT in der klinischen Praxis in diesem Zeitabschnitt erklären (Feigin *et al.*, 2009). In den letzten drei Jahrzehnten hat die weltweite Gesamtzahl der durch Risikofaktoren verlorenen DALYs für Schlaganfälle erheblich zugenommen (von 91,5 Millionen auf 125 Millionen). Die fünf wichtigsten spezifischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall bedingten Tod oder Behinderung im Jahr 2019 waren ein erhöhter systolischer Blutdruck, ein erhöhter BMI-Wert, erhöhte Nüchternplasmaglukose, Feinstaubbelastung und Rauchen. Der starke Anstieg der weltweiten Schlaganfallbelastung ist sehr wahrscheinlich aber nicht nur auf die Alterung der Bevölkerungen und dem Bevölkerungswachstum zuzuschreiben, sondern kann mit einem Expositionsanstieg der oben erwähnten Risikofaktoren (erhöhter BMI, Feinstaubbelastung, Rauchen, Alkoholkonsum, erhöhter Nüchtern-Plasmazucker, erhöhter systolischer Blutdruck, geringe körperliche Aktivität, Nierenfunktionsstörung und erhöhter Temperatur) in Verbindung gebracht werden (Feigin *et al.*, 2021).

1.2 Diagnostik

Eine intrazerebrale Blutung ist ein medizinischer Notfall, der umgehend diagnostiziert und behandelt werden sollte. Es kann häufig einige Stunden nach dem Auftreten von intrazerebralen Blutungen zu einer frühzeitigen klinischen Verschlechterung, häufig aufgrund einer Hämatomausdehnung, kommen (Moon *et al.*, 2008).

Bei akuten intrazerebralen Hirnblutungen ist deshalb der Merksatz “time is brain” ebenso wie beim ischämischen Schlaganfall gültig. Das Überleben und das Therapieergebnis sind von der sofortigen Behandlung der Blutung und potenzieller Ursachen einer Hämatomausdehnung, wie einem massiv erhöhten Blutdruck oder eine bestehenden Antikoagulation abhängig. Deshalb sollten solche Faktoren so rasch wie möglich erfasst

und behandelt werden. Beim Eintreffen des*der Patient*in im Krankenhaus ist eine bildgebende Untersuchung zur Diagnose der intrazerebralen Blutung und potenziell intraventrikulären Ausweitung mit Hydrozephalus sowie zur Identifizierung möglicher makrovaskulärer Blutungsquellen notwendig (in der Regel eine CT des Gehirnschädels mit CT-Angiographie) (Hostettler, Seiffge and Werring, 2019).

Die Guidelines der American Stroke Association (2015) und (2022) empfehlen im Rahmen der Diagnose von intrazerebralen Blutungen, dass auch der Schweregrad durch Scores bewertet werden soll. Hierbei ist das Vorgehen in der Notaufnahme für eine intrazerebrale Blutung dem Vorgehen bezüglich eines ischämischen Schlaganfalls ähnlich. Es beinhaltet eine neurologische Untersuchung, einschließlich einer Erfassung der Glasgow-Coma-Scale und der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), und die allgemeine Untersuchung von Atemweg, Blutdruck und Kreislauf (Josephson *et al.*, 2014). In der Primärdiagnostik sollte zudem ein vollständiges Blutbild inklusive Elektrolyt-, Kreatinin-, und Glukosewerte durchgeführt werden. Ebenfalls ist eine Untersuchung der Blutgerinnung und Erhebung einer bestehenden Antikoagulationstherapie wichtig (Morotti and Goldstein, 2016). In der folgenden Abbildung werden die wesentlichen Bestandteile der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der diagnostischen Untersuchungen in der Notaufnahme aufgelistet.

Table 4. Integral Components of the History, Physical Examination, and Workup of the Patient With ICH in the Emergency Department

	Comments
History	
Time of symptom onset (or time the patient was last normal)	
Initial symptoms and progression of symptoms	
Vascular risk factors	History of stroke or ICH, hypertension, diabetes mellitus, and smoking
Medications	Anticoagulant drugs, antiplatelet agents, antihypertensive medications, stimulants (including diet pills), sympathomimetic drugs
Recent trauma or surgery	Carotid endarterectomy or carotid stenting, because ICH may be related to hyperperfusion after such procedures
Dementia	Associated with amyloid angiopathy
Alcohol or illicit drug use	Cocaine and other sympathomimetic drugs are associated with ICH, stimulants
Seizures	
Liver disease	May be associated with coagulopathy
Cancer and hematologic disorders	May be associated with coagulopathy
Physical examination	
Vital signs	
A general physical examination focusing on the head, heart, lungs, abdomen, and extremities	
A focused neurological examination	A structured examination such as the National Institutes of Health Stroke Scale can be completed in minutes and provides a quantification that allows easy communication of the severity of the event to other caregivers. GCS score is similarly well known and easily computed.
Serum and urine tests	
Complete blood count, electrolytes, blood urea nitrogen and creatinine, and glucose	Higher serum glucose is associated with worse outcome ^{16,17}
Prothrombin time (with INR) and an activated partial thromboplastin time	Warfarin-related hemorrhages are associated with an increased hematoma volume, greater risk of expansion, and increased morbidity and mortality ^{18,19}
Cardiac-specific troponin	Elevated troponin levels are associated with worse outcome ^{20,21}
Toxicology screen to detect cocaine and other sympathomimetic drugs of abuse	Cocaine and other sympathomimetic drugs are associated with ICH
Urinalysis and urine culture, as well as a pregnancy test in a woman of childbearing age	
Other routine tests	
Neuroimaging	CT or MRI; consider contrast-enhanced or vascular imaging
ECG	To assess for active coronary ischemia or prior cardiac injury; ECG abnormalities can mark concomitant myocardial injury ^{22,23}

CT indicates computed tomography; GCS, Glasgow Coma Scale; ICH, intracerebral hemorrhage; INR, international normalized ratio; and MRI, magnetic resonance imaging.

(Hemphill *et al.*, 2015)

Tabelle 1: Bestandteile der Anamnese und der körperlichen Untersuchung in der Notaufnahme

Skalen und Scores:

Eine sehr bekannte Skala zur objektiven Beschreibung der Bewusstseinsstörung ist die Glasgow-Koma-Skala. Diese bewertet drei Aspekte der Reaktionsfähigkeit der Patient*innen: Augenöffnung, motorische und verbale Reaktionen. Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten werden zu einer Gesamtpunktzahl zusammengezählt (Jain and Iverson, 2023). Spezifisch für intrazerebrale Blutungen ist der ICH-Score der meistgenutzte Score (Hemphill *et al.*, 2015). Er ist eine klinische Skala, bestehend aus dem Bewusstseinsniveau (bewertet anhand der Glasgow Coma Scale), dem Alter der Patient*innen und Parametern einer früh durchgeführten Bildgebung. Ziel des ICH Scores ist die Einschätzung der 30-Tage-Mortalität von Patient*innen mit einer intrazerebralen Blutung. Der ICH-Score ergibt sich aus der Summe der Punkte von fünf verschiedenen Merkmalen. Die Glasgow Coma Skala wird beim ICH-Score im Gegensatz zu den anderen Merkmalen (Volumen der intrazerebralen Blutung, intraventrikuläre Blutung,

infratentorieller Ursprung der Blutung und Alter der Patient*innen) mehr gewichtet, da die Glasgow Coma Skala am stärksten mit dem weiteren Ausgang der Erkrankung assoziiert ist. Hierbei wird die Glasgow-Coma-Skala in drei Gruppen (3-4, 5-12, 13-15 Punkte) eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass der ICH Score sowohl bei supratentoriellen als auch infratentoriellen intrazerebralen Blutungen sehr gut mit der 30-Tages-Mortalität korreliert (Hemphill et al., 2001).

ICH-Score	Aspekt	Punkte
GCS Score	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
ICH Volumen in cm³	≥ 30	1
	< 30	0
Intraventrikuläre Blutung	Ja	1
	Nein	0
Infratentorielle ICH	Ja	1
	Nein	0
Alter in Jahren	≥ 80	1
	<80	0
Total ICH Score		0-6

(Hemphill et al., 2001)

Tabelle 2: ICH-Score

Die NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), welche häufig bei ischämischen Schlaganfällen zur Bestimmung der Ausprägung des Schlaganfalls verwendet wird, kann ebenso bei intrazerebralen Blutungen zum Einsatz kommen. Durch das Miteinbeziehen der NIHSS wird die Vorhersagegenauigkeit erheblich verbessert (Smith *et al.*, 2013). Trotz allem sollten diese Skalen nicht als alleinige Indikatoren für eine Prognose verwendet werden (Hemphill *et al.*, 2015).

Eine frühe umfassende diagnostische Abklärung bezüglich der Ätiologie von intrazerebralen Blutungen ist nicht nur für den akuten Notfall von großem Interesse, sondern ist auch für das Langzeitüberleben der Patient*innen nutzbringend (Biffi *et al.*, 2015).

Bildgebung:

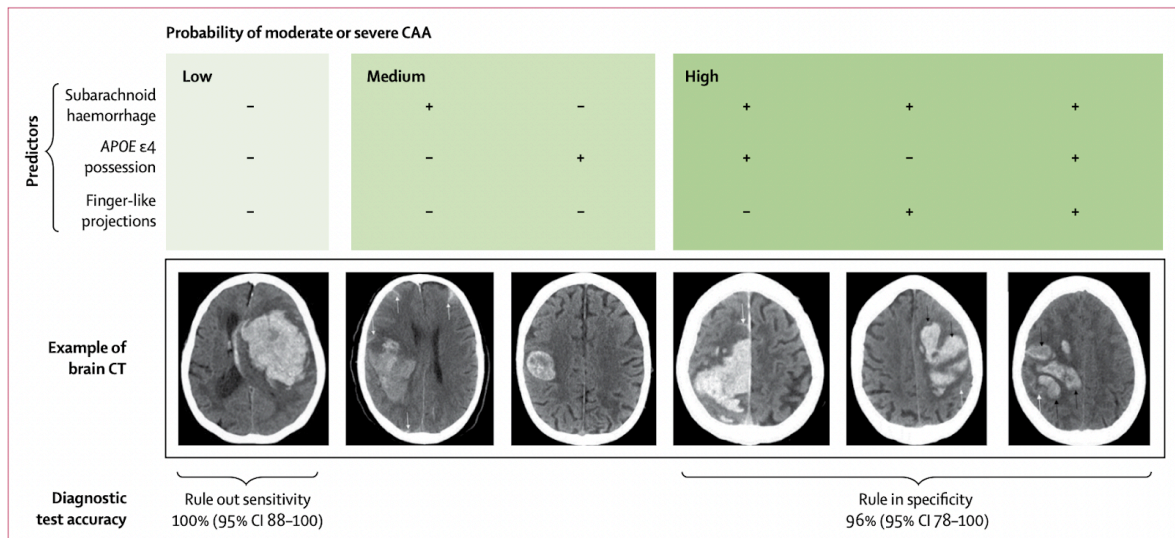
Eine zerebrale Bildgebung sollte rasch nach dem Auftreten der Symptomatik durchgeführt werden, da man dadurch Differentialdiagnosen wie einen ischämischen Schlaganfall, primäre Hirntumore oder zerebrale Metastasen, welche ebenfalls zu einer Hirnblutung führen können, in aller Regel ausschließen kann (Goldstein, 2005). Die Computertomographie ohne Kontrastmittel ist die Methode der Wahl, um bei einem akuten Schlaganfall die Lokalisation und das Volumen zu identifizieren. Weiters können intraventrikuläre und subarachnoidale Blutungen erkannt werden, welche weitere Hinweise auf das Vorliegen eines Aneurysmas oder einer Amyloidangiopathie geben können (Rodrigues *et al.*, 2018). Zur zuverlässigen Unterscheidung eines hämorrhagischen von einem ischämischen Schlaganfall ist eine Computertomographie äußerst hilfreich, da dieses sehr sensitiv für intrakranielle Blutungen ist (Josephson *et al.*, 2014). Die Formel ABC/2 wird für das Abschätzen von intraparenchymalen Blutungsvolumina in CT-Bildern verwendet. Dabei ist ein besonderer Vorteil, dass die Schätzung sehr schnell durchführbar ist. Bei verschiedenen CT-Bildgebungen kann die ABC/2 Formel auf die verschiedenen Schichtdicken der CT-Bilder angepasst werden (Kothari *et al.*, 1996).

Um makrovaskuläre Ursachen wie Gefäßfehlbildungen zu identifizieren, eignet sich die CT-Angiographie, welche unmittelbar an das native CT angeschlossen werden kann. Ergänzend kann bei verbleibendem Verdacht trotz unauffälliger CT-Angiographie eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt werden, welche den Goldstandard für die

Diagnose beispielsweise einer arteriovenösen Malformation darstellt (Van Asch *et al.*, 2015). In einer prospektiven Studie, in der 22 Krankenhäuser der Niederlande teilnahmen, konnte festgestellt werden, dass der Nachweis makrovaskulärer Ursachen sowohl durch die Kombination aus einer CT-Angiographie und einem MRT/MRA als auch durch die Kombination von CT-Angiographie, MRT/MRA und Subtraktionsangiographie gegenüber einer alleinigen CT-Angiographie erhöht werden konnte. Besonders arteriovenöse Malformationen und durale arteriovenöse Fisteln, welche in MRT/MRA-Voruntersuchungen und einer vorangegangenen CT-Angiographie nicht diagnostiziert werden konnte, können durch eine anschließende Subtraktionsangiografie diagnostiziert werden (Van Asch *et al.*, 2015). Das MRT ist das bevorzugte bildgebende Verfahren in der subakuten Phase, da dadurch aufgrund der detaillierten Darstellung des Hirnparenchyms die zugrunde liegende Ursache beziehungsweise ein mögliches Erkrankungsmuster von kleinen Hirngefäßen häufig identifiziert werden kann. In der Akutphase wird es häufig aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit und längeren Untersuchungszeit nicht als erstes bildgebendes Verfahren genutzt (Smith *et al.*, 2010). Die Entscheidung, ob eine ausführliche vaskuläre Bildgebung mittels CT-Angiographie, MRT-Angiographie oder intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt werden soll, sollte aufgrund von mehreren Faktoren getroffen werden. Das Alter der Patient*innen, die Lokalisation der intrazerebralen Blutung, das Vorhandensein einer zerebralen Kleingefäßerkrankung und eine Hypertonie als Vorerkrankung sind hier ausschlaggebende Kriterien (Cordonnier *et al.*, 2018).

Bei einer prospektiven Studie der Universität Edinburgh untersuchten zwei Neuroradiologen unabhängig voneinander CT-Bilder bei Patient*innen mit einer lobären intrazerebralen Blutung. Hierbei beurteilten sie Blutungen in subarachnoidalen, subduralen und intraventrikulären Räumen. Weiters wurden die intrazerebralen Blutungen hinsichtlich Ausläufern, sogenannten “finger-like-projections” untersucht. “Finger-like-projections” werden als längliche Ausläufer eines Hämatoms definiert, wobei es essentiell ist, dass ihre Ausbreitung länger als breit ist, unabhängig davon, ob sie die Hirnrinde erreichen oder nicht. Als weiteres Merkmal der Patient*innen wurde der APOE-Genotyp auf das Vorliegen eines APOE-ε2-Allels oder APOE-ε4-Allels analysiert. Diese untersuchten Faktoren definieren heute die Edinburgh CT-Kriterien für die zerebrale

Amyloidangiopathie. Bei kombiniertem Vorliegen von Finger-like-projections und eines subarachnoidalen Blutungsanteils besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine zugrundeliegende zerebrale Amyloidangiopathie (ebenfalls bei Vorhandensein eines APOE-ε4-Allels und einer der beiden bildgebenden Veränderungen, siehe Abbildung 2) (Rodrigues *et al.*, 2018).



Rodrigues et al, 2018

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit für moderate oder schwere CAA

Die Edinburgh-Kriterien werden als einfach einsetzbar in der klinischen Routine angesehen, besonders bei Patient*innen mit lobären intrazerebralen Blutungen, die keine zusätzliche Bildgebung mittels MRT aufweisen (Ornello *et al.*, 2021).

1.3 Ätiologie

Die spontane intrazerebrale Hirnblutung ist eine heterogene Erkrankung. Intrazerebrale Blutungen werden häufig anhand ihrer anatomischen Lokalisation unterschieden. Blutungen in einem Hirnlappen werden als lobäre Blutungen bezeichnet, während Blutungen in tiefen Gehirnstrukturen als nicht-lobär und das Vorliegen unterhalb des Tentorium cerebelli als infratentoriell beschrieben werden. Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ist das Zuordnen der intrazerebralen Blutungen anhand vermuteter

Mechanismen. Rund 80% der intrazerebralen Blutungen werden durch eine zerebrale Kleingefäßerkrankung (Mikroangiopathie) verursacht. Dieser Erkrankung liegt meist entweder eine Vaskulopathie der tiefen Performatoren (auch Arteriolosklerose oder früher hypertensive Mikroangiopathie genannt) oder eine zerebrale Amyloidangiopathie zugrunde. Intrazerebrale Blutungen, welche eine Kleingefäßerkrankung aufweisen, werden meist als spontane intrazerebrale Blutungen angesehen, während makrovaskuläre Ursachen den sekundären intrazerebralen Blutungen zugeordnet werden (Puy et al., 2023).

Zu den makrovaskulären Ursachen zählen arteriovenöse Malformationen, intrakranielle Aneurysmata, durale arteriovenöse Fisteln und kavernöse Malformationen. Auch eine hämorrhagische Transformation eines Hirninfarkts, eine schwere Gerinnungsstörung, Hirntumore, Vaskulitiden, intrakranielle Venenthrombosen, infektiöse Endokarditiden oder ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom können zu einer sekundären intrazerebralen Blutung führen (Puy et al., 2023).

Wie bereits erwähnt sind die zwei häufigsten Ursachen der intrazerebralen Blutung einerseits die Arteriolosklerose und andererseits die zerebrale Amyloidangiopathie (Pantoni, 2010).

Arteriolosklerose:

Die Vaskulopathie der tiefen Perforatoren wird als häufigste Ursache intrazerebraler Blutungen angesehen (Puy et al., 2023). Die Arteriolosklerose ist als Erkrankung bekannt, welche mit erhöhten vaskulären Risikofaktoren (insbesondere der arteriellen Hypertonie) und hohem Alter assoziiert wird. Die Gefäße zeichnen sich besonders durch einen Verlust von glatten Muskelzellen in der Tunica media, Ablagerung von fibrohyalinem Material und einer dadurch einhergehenden Verdickung der Gefäßwand und Verengung des Lumens aus. Die Arteriosklerose wird wie bereits erwähnt besonders mit fortgestrittenem Alter, aber auch einem Vorliegen eines Bluthochdruckes und einer Diabetes mellitus Erkrankung in Verbindung gesetzt (Furuta et al., 1991). Aufgrund des meist als wichtigen Risikofaktor bestehenden Bluthochdruckes wurde die Arteriolosklerose früher häufig als hypertensive Mikroangiopathie bezeichnet. (Pantoni, 2010).

Zerebrale Amyloidangiopathie:

Die sporadische zerebralen Amyloidangiopathie ist eine Erkrankung kleiner Gehirngefäße, welche eine derzeit nicht behandelbare Ursache für intrazerebrale Blutungen darstellt und die häufigste Ursache für lobäre intrazerebrale Blutungen ist.

Sie zeichnet sich durch einzelne fokale Läsionen, wie Mikroblutungen, kortikale oberflächliche Siderose und Mikroinfarkte, aber auch durch großflächige Veränderungen, einhergehend mit Hyperintensität der weißen Substanz in der Bildgebung, aus (Charidimou et al., 2017). Es kommt zu einer fortschreitenden Anhäufung von β A4 immunreaktivem Amyloidprotein in den Wänden von Arteriolen und kleinen bis mittelgroßen Arterien. Diese Arteriolen und Arterien befinden sich vorwiegend im leptomeningealen Raum und der Hirnrinde. Ist die zerebrale Amyloidangiopathie stark ausgeprägt, kommt es zu erweiterten Gefäßen mit oder ohne mikroaneurysmatischer Dilatation, fokalen Wandfragmentierungen oder luminalen Verschlüssen (Pantoni, 2010). Greenberg et al. (2009) stellte fest, dass die Gefäßwanddicke bei der zerebralen Amyloid-Angiopathie einen Einfluss auf das Blutungsvolumen hat. Somit kann eine erhöhte Gefäßwanddicke die Bildung von Mikroblutungen im Vergleich zu Makroblutungen begünstigen.

Makrovaskuläre Ursachen:

Arteriovenöse Malformationen sind eine weitere wichtige Ursache intrazerebraler Blutungen (Ruíz-Sandoval, Cantú and Barinagarrementeria, 1999). In einer retrospektiven Studie, welche das Ziel hatte die Ursachen für intrazerebrale Blutungen im jungen Erwachsenenalter festzustellen, wurden bei 49% der Patient*innen im Alter zwischen 15 und 40 Jahren intrazerebrale Blutungen durch eine rupturierte vaskulären Fehlbildung ausgelöst (Ruiz-Sandoval et al., 1999). Intrazerebrale Blutungen aufgrund von arteriovenösen Malformationen zeichnen sich dadurch aus, dass sie häufig eine lobäre oder infratentorielle Lokalisation aufweisen und gehäuft bei jungen Menschen auftreten (Ruíz-Sandoval, Cantú and Barinagarrementeria, 1999; Van Beijnum et al., 2008). Gerade in der hinteren Schädelgrube sind Kavernome häufige Ursachen intrazerebraler Blutungen (Ruíz-Sandoval, Cantú and Barinagarrementeria, 1999).

Es kann zudem im Rahmen einer zerebralen Venenthrombose zu einer intrazerebralen Blutung kommen, welche dann häufig lobär lokalisiert ist. Diese zerebralen

Venenthrombosen treten gehäuft bei jungen Frauen und in Assoziation mit einer Schwangerschaft und dem Wochenbett auf. Mit zunehmendem Patient*innenalter verringert sich die Wahrscheinlichkeit einer makrovaskulären Ursache für spontane intrazerebralen Blutungen (Van Asch et al., 2015).

Genetische Ursachen:

Genmutationen können ebenfalls einen Beitrag zum Auftreten von intrazerebralen Hirnblutungen leisten. Intrazerebrale Hämorrhagien treten nämlich sowohl sporadisch als auch im Rahmen von familiären Syndromen auf. Zum Beispiel sind Mutationen in KRIT1 und Malcavernin für eine Mehrzahl der familiären kavernösen Hirnfehlbildungen verantwortlich. Neben diesen Erkrankungen, welche zu makroskopischen Gefäßfehlbildungen führen, gibt es jedoch auch familiäre Erkrankungen, welche die kleinen Hirngefäße betreffen. Hierbei sind die familiäre zerebrale Amyloidangiopathie, CADASIL und die COL4A1-bedingte zerebrale Gefäßerkrankung Beispiele für Gefäßerkrankungen für kleine Hirngefäße, welche eine intrazerebrale Blutung verursachen können (Rost, Greenberg and Rosand, 2008).

Der wichtigste genetische Risikofaktor für eine intrazerebrale Blutung stellt die Epsilon-Variante von APOE dar. APOE ε 2 und 4 wurden in mehreren Studien als deutliche Risikofaktoren für erste, aber auch für wiederkehrende intrazerebrale Blutungen angeführt. Sie erhöhen das Risiko für intrazerebrale Blutungen erheblich (Woo *et al.*, 2002). APOE codiert das Apolipoprotein E, ein 299 Aminosäuren langes Protein, welches Lipoproteine, fettlösliche Vitamine und Cholesterol sowohl in die Blutbahn als auch in das Lymphsystem transportiert (Phillips, 2014).

2012 wurden die SMASH-U-Kriterien zur ätiologischen Einordnung intrazerebraler Blutungen publiziert. Hierbei wurden bei 20% die Amyloidangiopathie und bei 35% eine „Hypertonie“ als Ursache identifiziert. Ein Viertel der Ätiologie der Patient*innen setzt sich außerdem aus strukturellen Läsionen (5%), systemischen Erkrankungen (5%) und einer Therapie mit Antikoagulanzen (14%) zusammen. Zu den strukturellen Läsionen und systemischen Erkrankungen gehören vor allem Kavernome, arteriovenöse Malformationen, Hepatopathien und Thrombozytopathien. Aber auch seltene Erkrankungen wie zum

Beispiel eine zerebrale Venenthrombose, ein intravenöser Amphetaminnachweis, eine Koagulopathie aufgrund einer Krebserkrankung, ein Hyperperfusionssyndrom in Folge einer Karotidenendarterektomie, zerebrale Vaskulitiden ohne Infarkt, eine hämorrhagische Meningitis, eine Staphylococcus aureus bedingte Sepsis, eine Wernicke Enzephalopathie, ein zerebrales Vasokonstriktionssyndrom und ein hereditärer Faktor VII Mangel sind seltene systemische bzw. strukturelle Ursachen einer intrazerebralen Blutung.

Bei 21% der intrazerebralen Blutungen konnte allerdings keine Ursache festgestellt werden (Meretoja *et al.*, 2012).

Bezugnehmend auf diese Studie wird sichtbar, dass eine intrazerebrale Blutung eine komplexe Erkrankung ist und nicht durch einen einzelnen Risikofaktor ausgelöst wird (siehe Abbildung 2). Es besteht ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Risikofaktoren und Ätiologien (Meretoja *et al.*, 2012).

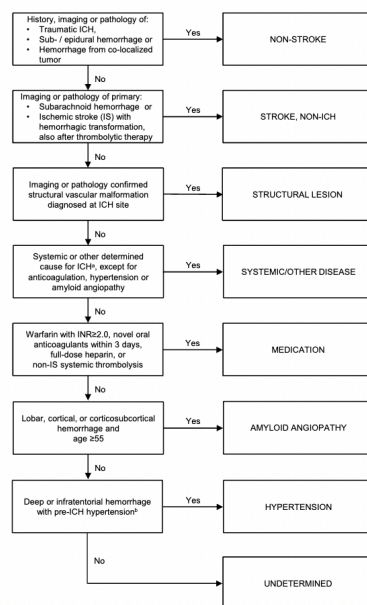


Figure 1. Classification scheme for the SMASH-U ICH etiology. ICH indicates intracerebral hemorrhage; SMASH-U, Structural lesion, Medication, Amyloid angiopathy, Systemic/other disease, Hypertension, Undetermined.

³ Liver cirrhosis implicated when known liver disease combined with spontaneously elevated INR or liver enzymes >3 x upper limit of the reference range, and thrombocytopenia when thrombocyte count <50 E9/L.

³ Hypertension defined as: a) most recent pre-ICH blood pressure ≥160/100 mmHg, either on or off antihypertensive therapy or, when pre-ICH blood pressure was not known, either b) mention of pre-ICH elevated blood pressure by patient, relative, or medical records together with a left ventricular hypertrophy as a biomarker of hypertension, or c) any pre-ICH use of blood pressure medication.

Abbildung 2: SMASH-U-Klassifikationsschema für ICH Ätiologie

1.4 Risikofaktoren

Alter:

Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen der Inzidenz von primären intrazerebralen Blutungen und den Faktoren Alter und männliches Geschlecht. Das Alter der Patient*innen steht besonders mit dem Auftreten von lobären intrazerebralen Blutungen in Verbindung (RR pro Jahr: 1.08, 95% CI [1.03, 1.14]). Ein sehr hohes Alter ist somit mit der lobären Lokalisation von Hirnblutungen verbunden (Nilsson *et al.*, 2000; Zia *et al.*, 2007).

Hypertonie:

In einer kanadischen Fall-Kontrollstudie wurde ein von den Patient*innen angegebener Bluthochdruck als stärkster Risikofaktor für Schlaganfälle, besonders für hämorrhagische Schlaganfälle angesehen (O'Donnell *et al.*, 2010).

Es wurde eine Zunahme des Schlaganfallrisikos mit dem Grad des Bluthochdrucks festgestellt. Bei einem Bluthochdruck Grad 3 ($\geq 180/110$) betrug die Inzidenz für eine primäre intrazerebrale Blutung 0,46 pro 1000 Personenjahren für lobäre Blutungen und 1,63 pro 1000 Personenjahren für nicht-lobäre Lokalisationen. Hierbei ist sowohl der erhöhte systolische als auch der erhöhte diastolische Blutdruckwert ein Risikofaktor (Zia *et al.*, 2007). In einer großen randomisierten Studie wurde nachgewiesen, dass das Risiko für eine intrazerebrale Blutung bei Erwachsenen zwischen 45 und 74 Jahren bei einer vorliegenden arteriellen Hypertonie um 3,9 mal höher ist. Dieses Risiko wird bei Vorhandensein von Kardiomegalie oder einer linksventrikulären Hypertrophie noch zusätzlich erhöht. Bei Patient*innen mit Bluthochdruck kann das intrazerebrale Blutungsrisiko durch adäquate Therapie der Hypertonie um 49% gesenkt werden. Weitere Begleiterkrankungen erhöhen ebenfalls das Risiko für eine intrazerebrale Blutung. Hierbei hat ein in der Vergangenheit stattgefundenen Schlaganfall die stärkste Assoziation mit der nachfolgenden Hirnblutung (Brott, Thalinger and Hertzberg, 1986). Zusammengefasst ist eine arterielle Hypertonie der dominierende Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen in den Stammganglien und im Hirnstamm und das relative Risiko für intrazerebrale

Blutungen in nicht-lobären Regionen bei arterieller Hypertonie am höchsten (Flaherty *et al.*, 2005; Zia *et al.*, 2007).

Medikamente:

Zur Verringerung des Schlaganfallrisiko zum Beispiel bei Patient*innen mit Vorhofflimmern wurden historisch Cumarinderivate wie z.B. Warfarin als optimale gerinnungshemmende Therapie angesehen. Durch Warfarin kommt es zu einer Hemmung der Vitamin-K-abhängigen posttranslationalen Modifikation von bestimmten Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und Protein S) in der Leber. Dadurch wird Thrombin, welches für die Fibrinbildung benötigt wird, vermindert gebildet. Warfarin führt infolgedessen zu einem deutlich reduziertem Risiko ischämischer Schlaganfälle, aber auch zu einem erhöhten extra- und intrakraniellen Blutungsrisiko, besonders bei älteren Patient*innen und Personen mit zusätzlichen Blutungsrisikofaktoren (Elkind and Sacco, 2004). Die Behandlung mit oralen Antikoagulanzen wurde als wichtiger Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen identifiziert (Nilsson *et al.*, 2000). Die Inzidenz von Antikoagulanzen-assoziierten intrazerebralen Blutungen hat sich in den 1990er Jahren verfünffacht. Einen Großteil dieser Veränderung kann man durch den zunehmenden Einsatz von Antikoagulantien erklären, denn es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Antikoagulationsbehandlung und dem Auftreten von intrazerebralen Blutungen festgestellt (Juvela, Hillbom and Palomäki, 1995; Flaherty *et al.*, 2007). Bei Patient*innen, die Warfarin einnahmen, wurden größere Hämatome bei der Aufnahme festgestellt als bei Personen, die das Medikament nicht einnahmen. Die jährliche Inzidenz und die Todesfälle nach intrazerebralen Blutungen im Zusammenhang mit Warfarin nahmen jedoch in den letzten Jahrzehnten ab. Zudem nahmen die Personen mit INR-Werten oberhalb des therapeutischen Bereichs (2,0 bis 3,0) während des Beobachtungszeitraums ebenfalls ab. Dies lässt darauf schließen, dass die Antikoagulationstherapie im Laufe der Zeit besser kontrolliert wurde (Huhtakangas *et al.*, 2011). Heutzutage werden in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmerarrhythmie in erster Linie neue orale Antikoagulantien eingesetzt, welche ein deutlich geringer erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen aufweisen.

Neben Antikoagulanzen werden bei Patient*innen mit (kardio)vaskulären Erkrankungen auch häufig Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Eine Aspirineinnahme in der Dosierung für die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, also in niedriger bis mittlerer Dosierung, löst wenn überhaupt nur eine geringe Risikoerhöhung für intrazerebrale Blutung aus. Hingegen besteht bei höheren Aspirindosierungen, z.B. eine regelmäßige Einnahme von 750mg, die Möglichkeit, dass es zu einem stärkeren Risikoanstieg kommen könnte (OR, 1.67; 95% CI [0.97, 2.88]). Bei einer gleichwertigen Einnahme von NSAR konnte ebenfalls eine Risikoerhöhung festgestellt werden. Hierbei ist aber zu beachten, dass eine nur kürzlich eingenommene NSAR-Dosis mit keiner Risikoerhöhung in Verbindung steht, sondern eine unregelmäßige Einnahme sogar mit einer Verminderung des Risikos assoziiert wird. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva führt ebenfalls zu keiner Risikoerhöhung (Thrift *et al.*, 1996, 1999).

Body-Mass-Index (BMI):

Der größte Anstieg im Zeitraum 1990-2019 im Bezug auf altersstandardisierte Schlaganfälle betraf Patient*innen mit einem hohen BMI-Wert. Im Gegensatz ist regelmäßige körperlichen Aktivität mit einem reduzierten Risiko für Schlaganfälle assoziiert. Für hämorrhagische Schlaganfälle alleine führt bereits regelmäßiges Spaziergehen zu einer signifikanten Risikoverminderung (Hu, 2000). Dies bestätigte eine Studie von Sattelmair *et al.* (2010). Bei dieser wurde festgestellt, dass Frauen, die mehr als 2 Stunden pro Woche zu Fuß gingen, um 57% ein geringeres Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle hatten. Weiters hatte das Gehtempo einen Einfluss, da Frauen, die mit einem Gehtempo von > 4,8km/h gingen, ein um 68% geringeres Risiko aufwiesen (Sattelmair *et al.*, 2010).

Bezüglich des allgemeinen Lebensstils stellten mehrere Studien fest, dass ein vermehrter Konsum von rotem Fleisch, Eiern, frittierten Lebensmitteln und salzhaltigen Nahrungsmittel das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ebenfalls erhöhen könnten (Thrift *et al.*, 1996; O'Donnell *et al.*, 2010). Zudem wurden Patient*innen mit primären intrazerebralen Blutungen neben höheren Blutdruckwerte und einem fortgeschrittenen Alter, auch ein signifikant erhöhter BMI-Indexwert und eine höhere Diabetesprävalenz nachgewiesen (Zia *et al.*, 2007). Während eine Studie von O'Donnell *et*

al. (2010) und Thrift et al. (1996) keinen relevanten Zusammenhang zwischen der Angabe von Patient*innen bezüglich einer Diabetes-Erkrankung und einem erhöhten Hirnblutungsrisiko angeben, wird in der Studie von Zia et al. (2007) eine Diabeteserkrankung als signifikanter Risikofaktor für nicht-lobäre Hirnblutungen angesehen.

Alkoholkonsum:

Bei einem leichten Alkoholkonsum in der frühen Vergangenheit (1-40 g Ethanol innerhalb 24h oder 1-150 g Ethanol innerhalb einer Woche) wurde keine Risikoerhöhung bezüglich intrazerebraler Blutungen festgestellt. Hingegen beeinflussten moderate bis hohe Alkoholtrinkgewohnheiten das Risiko dosisabhängig. Die innerhalb von 24h oder innerhalb von einer Woche konsumierte Alkoholmenge und der Bluthochdruck wurden als unabhängige Risikofaktoren für die Erhöhung des Blutungsrisiko bei Männern identifiziert. Bei Frauen wurde hingegen nur die innerhalb von 24 Stunden konsumierte Alkoholmenge und die Hypertonie als unabhängige Risikofaktoren anerkannt. Weiters war ein positiver CAGE-Wert (=problematischer Alkoholumgang) im Vergleich zu einem negativen Ergebnis beeinflussend auf die Erhöhung des Blutungsrisikos. Einem Alkoholkonsum in der Vergangenheit, welcher in der letzten Zeit nicht praktiziert wurde, konnte hingegen kein Einfluss nachgewiesen werden (Juvela, Hillbom and Palomäki, 1995; Saloheimo, Juvela and Hillbom, 2001).

Dass Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen häufiger eine hohe Menge an Alkohol trinken und häufiger Raucher sind, konnte auch eine große retrospektive Studie aus Dänemark festgestellt werden. Die Faktoren hoher Alkoholkonsum und Nikotinkonsum sind die Risikofaktoren, die einen hämorrhagischen Schlaganfall gegenüber einem ischämischen Schlaganfall begünstigen (Andersen *et al.*, 2009).

1.5 Klinik

Alleine anhand der Symptomatik ist eine intrazerebrale Blutung schwer von einem akuten ischämischen Schlaganfall abzugrenzen. Schnell fortschreitende Symptome wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen können auf

einen Massendefekt durch ein zugrunde liegendes Hämatom hinweisen (Cordonnier *et al.*, 2018). Verständlicherweise haben rezidivierende intrazerebrale Hirnblutungen eine signifikant schlechtere Prognose als nicht-rezidivierende Hirnblutungen, da es zu einer vermehrten Schädigung des Gehirns kommt (Yen *et al.*, 2007). Brott *et al.* (1997) beschäftigten sich in ihrer Studie ebenfalls mit der Volumenzunahme nach intrazerebralen Blutungen, wodurch sie zu dem Ergebnis kamen, dass eine Volumenzunahme der Blutung bis zum 1-Stunden-CT mit einer signifikanten klinischen Verschlechterung in Verbindung gebracht werden konnte.

1.6 Therapie

Intrazerebrale Blutungen bergen ein hohes Risiko für eine frühzeitige neurologische Verschlechterung und eine hohe Rate an schlechten Langzeitergebnissen, wenn keine frühzeitige Intervention stattfindet (Moon *et al.*, 2008). Aufgrund dessen empfiehlt die Guideline der American Stroke Association (2015) eine frühzeitige aggressive Therapie.

Behandlungseinheiten:

Ganesh *et al.* (2016) und Diringer and Edwards (2001) konnten eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit von Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen feststellen, wenn diese auf einer Stroke Unit versorgt wurden. Auch die Anzahl der insgesamt therapierten Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen pro Jahr und die allgemeine Größe von Intensivstationen spielt eine Rolle (Diringer and Edwards, 2001). Pflegekräfte einer Intensivstation sollten auf die Behandlung von Patient*innen mit intrazerebralen und/oder subarachnoidalen Blutungen, erhöhten intrazerebralen Druck und externen Ventrikeldrainagen spezialisiert sein. Es wird auch empfohlen, dass das Pflegepersonal die detaillierte Bewertung und Einteilung des klinischen Zustandsbildes der Patient*innen mittels des Glasgow Coma Scales oder des NIH Stroke Scales versteht (Alberts *et al.*, 2005).

Antikoagulation:

Die Guidelines der American Stroke Association (2015) und (2022) geben einige Empfehlungen bezüglich der Hämostasetherapie ab. Die Therapie sollte je nach Ätiologie der Koagulopathie angepasst werden.

Bei Patient*innen mit antikoagulantien-assoziierten spontanen intrazerebralen Blutungen sollte sofort die Antikoagulation beendet und die Antagonisierung dieser eingeleitet werden sollte (Greenberg *et al.*, 2022). Bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten konnte durch die Verwendung von Prothrombinkomplexkonzentraten (PCC) eine erhöhte Überlebensrate festgestellt werden, wobei die Überlebensrate höher war, wenn es frühzeitig verabreicht wurde (Hanger *et al.*, 2013).

Bei einer INR-Erhöhung aufgrund der Einnahme von Vitamin K-Antagonisten sollten möglichst rasch Prothrombinkomplexkonzentrate (PCC) zur Normalisierung der Gerinnung eingesetzt werden. Das Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC) sei dem “fresh frozen plasma” (FFP) vorzuziehen (Hemphill *et al.*, 2015; Greenberg *et al.*, 2022), da Prothrombinkomplexkonzentrate zu einer schnelleren INR-Normalisierung im Vergleich zu „fresh frozen plasma“ zu führen, was wiederum mit einer geringeren Hämatomausdehnung assoziiert ist (Steiner *et al.*, 2016). Patient*innen mit Vitamin-K-Antikoagulantien-assoziierten intrazerebralen Blutungen sollten zudem intravenös Vitamin K erhalten (Hemphill *et al.*, 2015; Greenberg *et al.*, 2022). Bei Patient*innen, welche unter Vitamin-K-Antagonisten eine intrazerebrale Blutung erlitten, konnte durch eine Normalisierung des INR-Werts innerhalb von vier Stunden und eine konsequente Blutdrucksenkung <160 mmHg konnte eine geringere Hämatomvergrößerung erreicht werden (Kuramatsu *et al.*, 2015).

Bei Patient*innen mit einer intrazerebralen Blutung, die NOAK einnehmen, wird von Greenberg *et al.* (2022) empfohlen, die Faktor-Xa-Inhibierung mit Prothrombinkomplexkonzentraten oder Andexanet alfa bzw. bei der Einnahme von Dabigatran, dieses mit Idarucizumab zu antagonisieren (Demchuk *et al.*, 2021). Wenn eine intrazerebrale Blutung unter Therapie mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin auftritt, wird empfohlen, diesen Effekt mit der intravenösen Gabe von Protamin zu antagonisieren (Greenberg *et al.*, 2022). Bei niedermolekularem Heparin ist dies mit Protamin nur partiell möglich (Van Veen *et al.*, 2011). Patient*innen, die vor dem

intrazerebralen Blutungsereignis eine Thrombozytenaggregationshemmung erhalten haben, sollten im Laufe der Therapie keine Thrombozytentransfusion erhalten. In einer randomisierte Studie mit 200 Teilnehmer*innen konnte festgestellt werden, dass eine Thrombozytentransfusion das Mortalitätsrisiko erhöht (Baharoglu *et al.*, 2016). Da laut CLOTS Trials Collaboration (2013) der Einsatz von intermittierender pneumatischer Kompression (IPC) eine wirksame Methode zur Verringerung des Thromboserisiko und zur Verbesserung des Überlebens ist, wird die IPC ab dem Tag der Krankenhausaufnahme empfohlen (Greenberg *et al.*, 2022).

Blutdrucktherapie:

Generell bei Patient*innen mit einer intrazerebralen Blutung und hypertensiven Blutdruckwerten eine rasche Blutdrucksenkung mit einem Zielwert von <140 mmHg systolisch empfohlen. Die Guideline der American Stroke Association (2022) empfiehlt eine sorgfältige Titration, um Spitzenwerte und große Blutdruckschwankungen zu vermeiden (Moullaali *et al.*, 2019). Eine große randomisierte Studie (ATACH-2) zeigt keinen Nutzen einer besonders intensiven Blutdrucksenkung. Es wurde zudem festgestellt, dass Patient*innen mit einer intensiveren antihypertensiven Therapie eine höhere Rate an neurologische Verschlechterungen in den ersten 24h aufweisen, während kein Nutzen bezüglich einer Hämatomreduzierung nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wird in aktuellen Leitlinien empfohlen, dass bei Patient*innen mit einem systolischen Blutdruck von >150 mmHg eine Senkung auf mehr als unter <130 mmHg potentiell schädlich ist und somit nicht empfohlen wird, es wird eine Blutdrucksenkung auf Werte zwischen 130 und 150 mmHg empfohlen. Zielwerte sollten möglichst rasch erreicht werden, um funktionelle Ergebnis zu verbessern (Li *et al.*, 2020). Während bei wiederkehrenden lakunären ischämischen Schlaganfällen ein (langfristig) angestrebter Blutdruck von <130mmHg nicht zu einer signifikanten Verringerung aller Schlaganfällen führt, verringert sich aber deutlich die Zahl der intrazerebralen Blutungen (Benavente *et al.*, 2013).

Blutzuckereinstellung:

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel bei der Aufnahme mit einer intrazerebralen Blutung ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Ein hoher Blutzuckerwert bei der Aufnahme ist auch der Schlaganfallschwere assoziiert, wobei dieser in erster Linie durch intrinsische Stressreaktionen ausgelöst werden dürfte. Demnach ist ein hoher Blutzucker eher Ergebnis als Ursache einer schweren intrazerebralen Blutung (Fogelholm *et al.*, 2005a). Da man sowohl Hypoglykämie als auch Hyperglykämie vermieden werden sollte, wird dazu geraten, auch den Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren (Hemphill *et al.*, 2015). Durch die Behandlung von Fieber, Hyperglykämie und Dysphagie konnte in einer Studie mit einer gemischten Kohorte von Patient*innen mit ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen eine vermindertes Risiko festgestellt werden, innerhalb von 90 Tagen zu versterben oder eine (mittel-)schwere Behinderung (mRS > 2) zu erlangen. Die Ergebnisse zeigten sich dabei unabhängig von der Schwere des Schlaganfalls (Middleton *et al.*, 2011). Die Leitlinie der American Stroke Association (2022) empfiehlt daher, die Serumglukosekonzentration zu überwachen. Das Mortalitätsrisiko von Patient*innen mit Hypoglykämie (< 40-60 mg/d) kann durch die Behandlung minimiert werden (Finfer *et al.*, 2009). Bei Patient*innen mit moderaten bis schweren Hyperglykämien (>180 mg/dl, >200 mg/dl) wird ebenso eine Behandlung angeraten (Wu *et al.*, 2017). Weiters ist es wichtig zu beachten, dass ein Blutzuckerziel von ≤ 180 mg/dl zu einer geringeren Sterblichkeit führt als ein Zielwert von 81 bis 108 mg/dl (Finfer *et al.*, 2009).

Behandlung der intrakraniellen Hypertonie:

Intrakranielle Hypertonie ist häufig nach intrazerebralen Blutungen, besonders bei jungen Patient*innen mit supratentoriellen Blutungen. Bei aktiver Behandlung des erhöhten Hirndrucks scheint die intrakranielle Hypertonie jedoch nicht mit langfristigen Folgen in Verbindung zu stehen, was darauf hindeutet, dass ein erhöhter Hirndruck nicht unbedingt eine schlechte Prognose bedeutet (Kamel and Hemphill, 2012).

In der Studie von Wagner *et al.* (2011) wurde festgestellt, dass die frühe kontinuierliche Gabe von hypertonen Kochsalzlösungen einen positiven Effekt bei schweren intrazerebralen Blutungen und damit assoziierten perihämatösen Ödemen hat. Sowohl das absolute als auch das relative ödematöse Volumen ist durch die Therapie signifikant kleiner

als bei Patient*innen, die die Therapie nicht erhalten haben. Intrakranielle Druckkrisen traten zudem seltener auf. Bei Patient*innen mit einer spontanen intrazerebralen Blutung ist der Einsatz von Kortikosteroiden für die Behandlung von einem erhöhten intrakraniellen Druck nicht empfohlen (Greenberg *et al.*, 2022).

Beeinflussung von Hypo-/Hyper-/Normothermie:

Nach supratentoriellen intrazerebralen Blutungen ist die Inzidenz für Fieber hoch. Schwere und Dauer von Fieber stellt bei dieser Patientengruppe einen unabhängigen (negativen) prognostischen Faktor dar (Schwarz *et al.*, 2000).

Eine therapeutische Hypothermie war in eine Studie mit einer längeren Sedierungs- und Beatmungsdauer assoziiert. Weiters zeigte sich eine höhere Rate an Tracheostomien im Gegensatz zu Patient*innen, welche nicht mit einer therapeutischen Hypothermie behandelt wurden – im Outcome zeigte sich keine Verbesserung (Lord *et al.*, 2014).

In einer kanadischen Beobachtungsstudie welche an Ratten durchgeführt wurde, zeigte signifikante Störungen der Motorik aufgrund der intrazerebralen Blutungen. Diese Defizite wurden weder durch eine Normothermie noch durch eine Hypothermie beeinflusst. Es kam durch die Hypothermie zwar zu einer Ödemverringerng, aber nicht zu einem direkten neuroprotektiven Effekt (Fingas, Clark and Colbourne, 2007). Eine Hypothermiebehandlung führt zu einer verringerten Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke und zu einer geringeren Infiltration von Entzündungszellen. Während es zu einer Ödemreduzierung kommt, wird das Läsionsvolumen jedoch nicht beeinflusst (Kawai *et al.*, 2001; MacLellan *et al.*, 2006). Ebenso wie die bereits erwähnten Studien gibt auch die Guideline von Greenberg *et al.* (2022) an, dass der Nutzen von therapeutischer Hypothermie zur Reduzierung von perifokalen Ödemen bei intrazerebralen Blutungen unklar ist und diese daher in der Routine angewandt werden sollte.

Antiepileptikatherapie:

Der Status epilepticus ist ein bedeutender Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität nach einer intrazerebralen Blutung (Mehta *et al.*, 2018).

Die Guidelines der American Stroke Association (2015) und (2022) empfehlen zur Behandlung von klinischen Krampfanfällen den Einsatz von Antiepileptika. Dadurch

könne man die funktionellen Ergebnisse verbessern und weitere Hirnschäden aufgrund von anhaltenden, wiederkehrenden Krampfanfällen verhindern. Ebenfalls sollten Patient*innen mit Vigilanzänderungen und Anfallsmustern im EEG Antiepileptika erhalten. (Hemphill *et al.*, 2015; Greenberg *et al.*, 2022). Eine präventive Behandlungen mit Valproinsäure bei Patient*innen mit spontanen intrazerebralen, nicht-aneurysmatischen Blutungen erscheint das Risiko für Frühanfälle zu reduzieren, allerdings nicht die Rate von späteren epileptischen Anfällen sowie das klinische Outcome. Daher wird derzeit nicht empfohlen, Patient*innen prophylaktisch mit Antikonvulsiva zu behandeln (Gilad *et al.*, 2011, p. 20; Hemphill *et al.*, 2015; Angriman *et al.*, 2019).

Ventrikeldrainage:

Patient*innen mit geringem Glasgow-Coma-Wert, einer größeren intraventrikulären Blutung und einem geringeren ICH-Volumen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür, dass bei ihnen eine extraventrikuläre Drainage (EVD) angelegt werden muss. Eine EVD geht bei einem ICH-assoziierten Hydrozephalus mit einer geringeren Sterblichkeit und besseren Kurzzeitergebnissen einher (Herrick *et al.*, 2014). Deshalb sollte bei einer spontanen intrazerebralen bzw intraventrikulären Blutung und einem Hydrozephalus mit Bewusstseins Einschränkung eine Ventrikeldrainage gelegt werden (Greenberg *et al.*, 2022). Bei Patient*innen, die eine supratentorielle intrazerebrale Blutungen mit einem Volumen zwischen 20 - 30 ml und einem Glasgow-Coma Wert zwischen 5-12 aufweisen, wird die Evaluierung einer minimal invasive Hämatomentleerung durch eine endoskopische oder stereotaktische Aspiration empfohlen (Greenberg *et al.*, 2022). Diese Eingriffe können zu einer Reduktion der Mortalität führen (Akhigbe *et al.*, 2015). In einer retrospektiven Schweizer Studie und einer Metaanalyse von Yao *et al.* (2018) wird beschrieben, dass eine dekompressive Kraniektomie die Sterblichkeit für Patient*innen mit spontanen intrazerebralen Blutungen senkt und die funktionellen Ergebnisse in bestimmten Personengruppen verbessert werden (Fung *et al.*, 2016). Bei Patient*innen mit signifikanter Mittellinienverschiebung, einem therapieresistenten erhöhtem intrakraniell Druck oder komatösen Patient*innen wird von den Guidelines empfohlen eine dekompressiven Kraniektomie und/oder einer Hämatomevakuierung durchzuführen, um die Mortalität zu vermindern (Hemphill *et al.*, 2015; Greenberg *et al.*, 2022).

Weitere Maßnahmen:

Eine standardisierte Schluckuntersuchung (Dysphagiescreening) wird bei allen Patientinnen mit intrazerebralen Blutungen empfohlen (Greenberg *et al.*, 2022). Eine multidisziplinäre Umsetzung von evidenzbasierten Protokollen für das Management von Fieber, Hyperglykämie und Schluckstörungen führt zu besseren Ergebnissen nach der Entlassung von der Stroke Unit (Middleton *et al.*, 2011). Da Dysphagie ein kritischer Faktor für eine Aspirationspneumonie und die Mortalität darstellt, kann man durch die frühzeitige Erkennung und Intervention von Dysphagie die Möglichkeit einer Entstehung von Aspirationspneumonie verringern (Feng *et al.*, 2019).

Wiedereinführung von Antikoagulantien:

In einer kanadischen Studie, welche Patient*innen mit Warfarin-assoziierten Hirnblutungen untersuchte, wurde bei einem Drittel der Patient*innen eine Warfarin-Therapie wieder eingeführt. Die Warfarintherapie wurde besonders bei Patient*innen mit einem Herzklappenersatz oder bei kleinen intrazerebralen Blutungen wieder eingeleitet. Bei diesen Patient*innen wurde keine Assoziation zwischen einem erhöhten Risiko für rezidivierende intrazerebrale Blutungen und der wieder eingeführten Warfarintherapie gefunden (Yung *et al.*, 2012). Nach dem Wiedereinführen von Warfarin wurde eine rezidivierende intrazerebrale Blutung als weniger häufig vorkommende Komplikation festgestellt wie ein rezidivierendes thromboembolisches Ereignis bei Patient*innen, die keine Warfarintherapie erneut eingenommen hatten (Claassen *et al.*, 2008).

Das Rezidivrisiko für eine erneute intrazerebrale Blutung nach dem Wiedereinführen von oralen Antikoagulantien wurde auch in der Studie von Ottosen *et al.* (2016) untersucht. 6,1% der Patient*innen, welche nach der intrazerebralen Blutung eine antithrombotische Therapie erhielten, erlitten eine rezidivierende intrazerebrale Blutung, wohingegen 7,6% der Patient*innen ohne antithrombotische Therapie nach der Primärblutung ebenfalls eine Rezidivblutung erlitten. Jedoch war die Anwendung von oralen antithrombotischer Therapeutika nach der Entlassung bei Patient*innen mit Indikation für diese Medikation mit einem signifikant erniedrigten Risiko für thromboembolische Ereignisse und letalen Ereignissen verbunden. Es führte zudem zu keinem erhöhten Risiko für schwere Blutungen oder rezidivierende intrazerebrale Blutungen (Ottosen *et al.*, 2016). Dies konnte auch eine

Studie, welche die Folgen der Wiedereinführung von Antikoagulantien bei Patient*innen mit bekanntem Vorhofflimmern untersuchte, feststellen (Nielsen et al., 2015). Kritisch muss aber festgestellt werden, dass bei diesen Beobachtungsstudien mit hoher Wahrscheinlichkeit ein signifikanter Selektionsbias vorlag (Patient*innen in besseren Allgemeinzustand, mit hohem Risiko für thromboembolische und geringem Risiko für Blutungen wurden wohl eher erneut auf eine Antikoagulation eingestellt), weshalb hier noch keine allgemeine Aussage getroffen werden kann, sondern das individuelle (Blutungs- und Embolierisiko) aufgewogen werden sollte.

Stationäre Versorgung:

Wie bereits oben erwähnt, ist ein grundlegender Aspekt der Patient*innenversorgung die Versorgung auf einer Stroke Unit. Die Patient*innen weisen dadurch eine signifikante Reduzierung bezüglich der Mortalität und der Pflegebedürftigkeit auf (Langhorne *et al.*, 2013). Es konnte bezüglich der Mobilisierung nach intrazerebralen Blutungen festgestellt werden, dass eine sehr frühe intensive Mobilisierung (innerhalb der ersten 24 Stunden) mit keinem verbesserten Outcome, aber einer höheren Rate an klinischer Verschlechterung einherging (Bernhardt, 2015; Bernhardt *et al.*, 2021).

In der postakuten Phase des hämorrhagischen Schlaganfalls wird empfohlen, Screeningtests bezüglich psychiatrischer Krankheitsbilder durchzuführen. Besonders eine post-stroke Depression, Angststörungen, Demenz und kognitive Beeinträchtigungen können nach der intrazerebralen Blutung auftreten (Greenberg *et al.*, 2022). Die Einnahme von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) kann bei Patient*innen mit moderater oder schwerer Depression nach einer intrazerebralen Blutung zu einer Besserung bzw. zu einer Remission führen (Kubiszewski *et al.*, 2021). Eine Therapie von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren kann zwar zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik führen, jedoch sollte man die negativen Faktoren bezüglich des Rezidivrisikos für intrazerebrale Blutungen beachten. Bei der Nachbeobachtung konnte bei der Einnahme von SSRIs ein erhöhtes Rezidivrisiko für intrazerebrale Blutungen festgestellt werden. Dabei sind hochdosierte SSRIs mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden als niedrigere Dosierungen (Kubiszewski *et al.*, 2021). In der Studie von Kubiszewski et al. (2021) wurde für Patienten*innen aus der Hochrisikogruppe für ein

Hirnblutungsrezidiv eine Rezidivrate von 3,8% pro Jahr festgestellt. Zu den Hochrisikopatient*innen zählten Überlebende einer lobären intrazerebralen Blutung, Patient*innen, die vor der aktuellen intrazerebralen Blutung schon eine Hirnblutung erlitten hatten, Menschen, welche APOE ε2- und ε4 Genträger sind und schwarze und hispanische Menschen mit intrazerebralen Blutungen. Diese Rezidivrate erhöhte sich bei dieser Patient*innengruppe auf 6,1% pro Jahr, wenn SSRIs eingenommen wurden. Aufgrund dieser Ergebnisse wird empfohlen bei Patient*innen mit depressiver Symptomatik besonders auf die klinische Anamnese, genetische Biomarker und die Bildung zu achten. Dadurch können die Patient*innen identifiziert werden, welche selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren am ehesten sicher vertragen.

1.7 Rezidivrisiko

Bereits in einer systematischen Studie im Jahr 2001 wurde festgehalten, dass rezidivierende intrazerebrale Blutungen keine Seltenheit sind, besonders im Vergleich zu ischämischen Schlaganfällen. Bei Überlebenden einer primären intrazerebralen Blutung tritt eine rezidivierende Hirnblutung doppelt so häufig auf wie ein ischämischer Schlaganfall (Bailey et al., 2001). In einer großen randomisierten Studie wurde hingegen festgestellt, dass außer bei Patient*innen mit einer zerebralen Amyloidangiopathie das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten höher war als das Risiko für eine erneute Blutung (Goeldlin et al., 2022). In der Studie von Hanger et al. (2007) konnte gegensätzlich festgestellt werden, dass das Rezidivrisiko für intrazerebrale Blutungen im ersten Jahr mit 2,1/100 pro Jahr am höchsten ist. Nach dem ersten Jahr sinkt die Gesamtrate auf 1,2/100 pro Jahr und ist damit mit dem Risiko eines ischämischen Schlaganfalls (1,3/100 pro Jahr) vergleichbar.

In einer taiwanesischen Studie, welche die Inzidenzrate von Rezidivblutungen analysierte, konnte festgestellt werden, dass 5,8% der Patient*innen eine rezidivierende primäre ICH erlitten. Dabei trat bei 61,7% der Patient*innen innerhalb von drei Jahren die zweite intrazerebrale Blutung auf. Die Blutungen befanden sich bei der überwiegenden Mehrheit von 91,2% auf einer anderen Stelle als die erste Blutung, wobei die Hauptlokalisation bei

50% der Personen die Basalganglien war (Yen et al., 2007). Im Gegensatz dazu waren bei der Studie von Hanger et al. (2007) fast die Hälfte aller Indexblutungen lobär lokalisiert und die Mehrzahl der Rezidivblutungen konnte dem Typ “lobär-lobär” zugeordnet werden. Die Rate rezidivierender Hirnblutungen variiert sehr zwischen den unterschiedlichen Studien, abhängig von der Ätiologie der ICH und dem Risiko für thromboembolische Ereignisse. Da tiefe intrazerebrale Blutungen häufig mit einem erhöhten Blutdruck in Verbindung stehen, kann das Rezidivrisiko für diese durch regelmäßige Blutdruckkontrolle vermindert werden (Yen *et al.*, 2007; Weimar *et al.*, 2011). Im Gegensatz dazu gibt es für die zerebrale Amyloidangiopathie, welche häufig mit lobären intrazerebralen Blutungen assoziiert ist, keine bekannte Behandlung (Weimar *et al.*, 2011). Dass Patient*innen mit lobären Blutungen ein erhöhtes Risiko für erneute intrazerebrale Blutungen im Gegensatz zu nicht-lobären Blutungen aufweisen, gibt auch die Studie von Hill et al. (2000) und Poon, Fonville and Al-Shahi Salman (2014) an, welche ein 3,8-fach erhöhtes Risiko für Patient*innen mit lobären Blutungen aufzeigten.

In einer Studie, die die Auswirkungen von Hypertonie auf das Rezidivrisiko untersuchte, konnte weiters gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Rezidivrisiko und inadäquater Blutdruckkontrolle besteht. Dieser Einfluss wurde sowohl bei lobären als auch bei nicht-lobären Hirnblutungen nachgewiesen. Bei lobären Hirnblutungen und unzureichender Blutdruckkontrolle betrug die Rezidivrate 84 pro 1000 Personenjahren im Vergleich zu 49 pro 1000 Personenjahre bei Patient*innen mit adäquater Blutdruckkontrolle. Patient*innen mit nicht-lobären hämorrhagischen Schlaganfällen und einer adäquaten Hypertonietherapie erlitten in 27 pro 1000 Personenjahren eine Rezidivblutung, während die Rate auf 52 pro 1000 Personenjahren bei ungenügender Blutdruckversorgung stieg (Biffi *et al.*, 2015). Aufgrund dieser Ergebnisse wird nahegelegt, dass eine wirksame blutdrucksenkende Therapie bei allen Patient*innen nach einer intrazerebralen Blutung routinemäßig in Betracht gezogen werden sollte. Ein gut behandelter Bluthochdruck ging in der Studie von Huhtakangas et al. (2013) ebenfalls mit einer Risikoreduzierung tödlicher intrazerebrale Hirnblutungen einher.

In einer Reihe von Studien konnte die zerebrale Amyloidangiopathie mit einem erhöhten jährlichen Rezidivrisiko in Zusammenhang gebracht werden. Hierbei konnte auch der

Einfluss von zerebralen Mikroblutungen identifiziert werden. Die bei CAA-assoziierten Hirnblutungen gehäuft auftretenden zerebrale Mikroblutungen konnte eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos nachgewiesen werden (Charidimou et al., 2017).

In der Studie von Tsai et al. (2021) konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Patient*innen mit einer sogenannten gemischten zerebralen Mikroangiopathie (d.h. Zeichen einer zerebralen Amyloidangiopathie und einer Arteriosklerose) ein höheres Risiko hatten, als Patient*innen, welche nur Zeichen einer Arteriosklerose aufwiesen. Ebenso wie bei zerebralen Amyloidangiopathie assoziierten Hirnblutungen, wurde auch bei gemischten Mikroangiopathien ein starker Zusammenhang zwischen kortikaler superfizieller Siderose und einem ICH-Rezidiv, aber auch ischämischen Schlaganfällen gezeigt.

Patient*innen, welche nach einer intrazerebralen Blutung wieder eine Antikoagulation mit Warfarin erhielten, erlitten weniger (fatale) thrombotische Ereignisse als jene, die nur Trombozytenaggregationshemmer einnahmen. Jedoch traten erneute intrakranielle Blutungen nach der Wiederaufnahme der Antikoagulation häufiger auf. Hierbei war die intrazerebrale Blutung die häufigste Form, gefolgt von Subarachnoidal- und Subduralthämatomen (Cho *et al.*, 2019). Bezüglich eines Anstiegs des Rezidivrisikos konnte sowohl in der Studie von Hanger et al. (2007) als auch in der Studie von Leasure et al. (2020) ein Unterschied bezüglich des Alters festgestellt werden. Patient*innen mit einem Alter >70 hatten ein signifikant höheres 1-Jahres-Risiko gegenüber Personen unter 70 Jahren. Die Rezidivrate steigt also mit zunehmendem Alter. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für eine Rezidivblutung, ein vaskuläres Ereignis oder den vaskulären Tod bei Personen über 65 Jahre verdoppelt (Vermeer et al., 2002).

Während ältere Studien ein höheres Rezidivrisiko bei Männern mit intrazerebraler Blutung zeigten, war das Rezidivrisiko für eine erneute intrazerebrale Blutung in einer großen dänischen Registerstudie zwischen den Geschlechtern ähnlich (Skajaa *et al.*, 2022).

Die Ethnie konnte ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für rezidivierende ICH identifiziert werden. Sowohl bei schwarzen Patient*innen als auch bei hispanischen und asiatischen Personen treten intrazerebrale Rezidivblutungen häufiger auf als bei weißen Patient*innen (Chen *et al.*, 2017; Leasure *et al.*, 2020).

Während ein starker Alkoholkonsum signifikant mit einem erhöhten nicht-lobären Rezidivblutungsrisiko in Verbindung steht, konnte bei seltenem und mäßigem Alkoholkonsum ein geringeres Risiko für lobäre und nicht-lobäre Rezidivblutungen festgestellt werden (Chen *et al.*, 2017). Zur Vorhersage der Prognose von intrazerebralen Blutungen kann die Verteilung von zerebralen Mikroblutungen herangezogen werden (Charidimou *et al.*, 2017).

1.8 Mortalität

Primäre intrazerebrale Blutungen haben eine schlechte Kurz- und Langzeitprognose (Fogelholm *et al.* 2005). In einer finnischen retrospektiven Studie starben 50,6% der Patient*innen innerhalb der ersten 28 Tage. Patient*innen, die jene 28 Tage überlebten, hatten ein 4,5-fach erhöhtes jährliches Risiko im ersten Jahr nach der intrazerebralen Blutung zu versterben. In den folgenden fünf Jahren waren sie noch immer einem 2,2-fach erhöhten Risiko ausgesetzt. Die als für den Tod innerhalb der ersten vier Wochen signifikanten unabhängigen Prädiktoren waren Bewusstlosigkeit, ein Mittellinienshift in der zerebralen Bildgebung, außerordentlich hohe Blutdruckwerte, Hyperglykämie, ventrikuläre Extrasystolen und eine Behandlung mit Antikoagulantien. Für einen späteren Tod wurden ein hohes Alter, männliches Geschlecht und Herzinsuffizienz als Prädiktoren identifiziert (Fogelholm *et al.*, 2005).

Dass primäre intrazerebrale Blutungen eine hohe 30-Tage-Mortalitätsrate haben, zeigt auch eine Studie von Hill *et al.* (2000). 27,4% der Patient*innen starben innerhalb der ersten 30 Tage. Intrazerebrale Blutungen weisen ein höheres Sterblichkeitsrisiko auf als ischämische Schlaganfälle. Das Risiko ist anfangs um das Vierfache höher, nimmt aber mit der Zeit allmählich ab und entspricht nach drei Monaten dem Sterblichkeitsrisiko des ischämischen Schlaganfalls (Andersen *et al.*, 2009).

Eine systematische Review konnte eine gepoolte 1-Jahres-Überlebensrate für Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen von 46% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 29% feststellen. Als die am stärksten mit dem Tod assoziierten Prädiktoren wurden zunehmendes Alter, abnehmender Glasgow-Koma-Wert, eine intraventrikuläre Blutung, ein zunehmendes Volumen der Hirnblutung und eine tiefe/infratentorielle Lokalisation der

intrazerebralen Blutung identifiziert (Poon, Fonville and Al-Shahi Salman, 2014). Auch die Studien von Hill et al. (2000), Diringer and Edwards (2001) und Zia et al. (2009) bekräftigen die Assoziation zwischen höherem Alter und einer erhöhten Mortalitätsrate. Das Überleben der Patient*innen unterschied sich bezüglich des Geschlechts in der Studie von Zia et al. (2009) besonders in der Altersgruppe von ≥ 75 Jahre. Männer hatten eine 28-Tage-Fallsterblichkeit von 41% im Gegensatz zu 26% bei Frauen. Neben den bereits erwähnten Faktoren Alter und Geschlecht werden auch die Eigenschaften der Hirnblutungen mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert. Intraventrikuläre Blutungen, Blutungsvolumina über 30ml und Hirnstammlutungen wurden mit einer höheren 3-Jahres-Mortalität assoziiert (Hill *et al.*, 2000; Zia *et al.*, 2009; Poon, Fonville and Al-Shahi Salman, 2014). Die Todesursachen bei den Personen, welche innerhalb der ersten drei Jahre verstarben, unterteilten sich in die intrazerebrale Blutung selbst (47%), andere kardiovaskuläre Ereignisse (15%), Infektionen (7%), Malignome (6%) und andere Ursachen (25%) (Zia *et al.*, 2009).

Eine systematische Review konnte feststellen, dass das Volumen der intrazerebralen Blutungen bei Patient*innen mit zerebraler Amyloidangiopathie mit 24,7 ml [95% CI, 19,7-29,8] am größten war. Bei kryptogenen intrazerebralen Blutungen konnte man im Gegensatz zur Amyloidangiopathie bedingten Hirnblutung die kleinsten Blutvolumina (15,4 ml [95% CI, 6,2-24,5]) feststellen. Nichtsdestotrotz ist die kurzfristige Sterblichkeit (innerhalb von drei Monaten) bei kryptogenen intrazerebralen Blutungen mit einem Prozentsatz von 33% hoch (Malhotra et al., 2021). In einer Studie von Van Beijnum et al. (2008) wurde die Sterblichkeit in den folgenden zwei Jahren nach einer Hirnblutung beobachtet. Hierbei konnte festgestellt werden, dass bei spontanen intrazerebralen Blutungen die Sterblichkeitsrate nach einem Monat 50% betrug, während Patient*innen mit AVM (arteriovenösen Malformationen) assoziierten intrazerebralen Blutungen eine Mortalitätsrate von 11% aufzuweisen hatten. Auch nach zwei Jahren war das Risiko zu sterben nach einer spontanen ICH weiterhin höher als nach AVM-ICH (Diringer and Edwards, 2001; Van Beijnum *et al.*, 2008).

In einer großen randomisierten Studie konnte bezüglich medikamentöser Therapie festgestellt werden, dass die Sterblichkeitsrate für die Patient*innen im Krankenhaus bei vorheriger Verwendung von Warfarin oder NOAKs im Vergleich zu Personen ohne

vorherige Verwendung von oraler Antikoagulation erhöht war. Es konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei den Patient*innen mit vorheriger Warfarin-Anwendung festgestellt werden. Die Sterblichkeitsraten im Krankenhaus können mit der Höhe des INR-Wertes in Beziehung gesetzt werden. Bei subtherapeutischem INR bei vorheriger Warfarin-Einnahme betrug die Sterblichkeit der Patient*innen 25%, wohingegen die Sterblichkeitsrate bei suprathérapeutischem INR auf 37,9% anstieg. Vergleicht man eine vorherige NOAK-Therapie mit einer vorherigen Warfarin-Therapie konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, demnach die Sterblichkeitsrate von Patient*innen mit vorheriger NOAK-Behandlung niedriger ist (Inohara *et al.*, 2018). Bei Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen, die den Wirkstoff Warfarin nicht erhielten, wurde in einer retrospektiven Studie ein signifikant besseres Überleben festgestellt. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patient*innen mit Warfarineinnahme 35,2%, wobei hingegen ohne Warfarineinnahme eine 1-Jahres-Überlebensrate von 67,9% erzielt werden konnte. Die Todesfallrate in den ersten 28, 90 und 365 Tagen betrug 54,4%, 61,1% und 64,8% bei Warfarin-assoziierten Hirnblutungen. Im Gegensatz dazu betrug sie 23,4%, 27,6% und 32,1% bei den Patient*innen ohne Warfarin-Einnahme und ist damit bezüglich der 28-Tage-Sterblichkeitsrate bei der Personengruppe mit Warfarin-Einnahme signifikant höher. Die Anwendung von Warfarin ist laut der Studie ebenso wie ein erhöhtes Alter, das Vorliegen einer Herzerkrankung oder Diabetes ein unabhängiger Prädiktor für die 28-Tage-Fallsterblichkeit. Das Alter und die Warfarinverwendung werden des Weiteren auch als signifikante Prädiktoren für die unmittelbare (2-Tage-) Sterblichkeit angeführt Huhtakangas *et al.* (2011). Die ambulanten und funktionellen Ergebnisse unterschieden sich in der Studie von Inohara *et al.* (2018) nicht signifikant bei vorheriger Verwendung von NOAKs oder keiner Antikoagulation. Patient*innen, die vor der intrazerebralen Blutung mittels NOAKs behandelt wurden, wurden jedoch eher nach Hause entlassen und hatten bessere funktionelle Ergebnisse als Personen mit einer vorherigen Warfarin-Einnahme. Patient*innen mit einer vorherigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung werden gemäß den funktionellen Ergebnissen weniger schnell nach Hause entlassen wie Patient*innen ohne duale Plättchenhemmung (Inohara *et al.*, 2018).

Diesen Studienergebnissen steht die Studie von Wilson et al. (2017) gegenüber in der das Überleben von Patient*innen nach NOAK- und Vitamin K Antagonisten assoziierten Hirnblutungen unterschieden wurde und kein Unterschied zwischen den beiden Medikationen festgestellt werden konnte. Die 90-Tage-Mortalität der Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen, welche neue orale Antikoagulanzen einnahmen, war ähnlich hoch wie von den Personen, welche mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert wurden und daraufhin eine intrazerebrale Blutung erlitten. Ebenso konnte im funktionellen Ergebnis und im Blutungsvolumen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Wilson *et al.*, 2017).

Vergleicht man die 1-Jahres-Gesamtmortalität bei einer primären Hirnblutung mit der Mortalität bei einer rezidivierenden Hirnblutung konnte Skajaa et al. (2022) feststellen, dass die 1-Jahres-Gesamtmortalität mit einer Höhe von 37% bei primären Hirnblutungen höher ist als bei rezidivierender Hirnblutung (31%). Umgekehrt war die 10-Jahres-Gesamtmortalität bei rezidivierenden intrazerebralen Blutungen höher als bei primären intrazerebralen Blutungen. Ein wichtiger Prädiktor für das Rezidivrisiko von intrazerebralen Blutungen als auch für die 1-Jahres-Sterblichkeit bei Patient*innen mit rezidivierenden ICH ist eine intraventrikuläre Blutung in der Computertomographie (Inagawa, 2005).

2. Material und Methoden

Für diese Diplomarbeit wurden retrospektiv in dem elektronischen Krankenhausinformationssystem MEDocs alle Patient*innen, die vom 01.01.2008 bis 31.12.2021 an der Univ.-Klinik für Neurologie aufgrund einer intrazerebralen Blutung (ICD-10-Diagnose I61.X als Haupt- oder Nebendiagnose) behandelt wurden, identifiziert. Das Screening erfolgte anhand einer Kombination aus ICD-10-Diagnose und einer Freitextsuche in Entlassungspapieren.

Die Einschlusskriterien für diese Erhebung waren:

- Stationäre Behandlung aufgrund einer spontanen (d.h. nichttraumatischen) intrazerebralen Blutung
- Alter ≥ 18 Jahre

Patient*innen, bei denen keine intrazerebrale Blutung in der Bildgebung nachgewiesen wurde, die rein intraventrikuläre Blutungen ohne intrazerebralen Anteil aufwiesen, und bei welchen die intrazerebrale Blutung sekundär zu einem Trauma, ischämischem Schlaganfall oder operativen Eingriff auftraten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die klinischen Informationen zum Index-Ereignis wurden im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung aus MEDocs extrahiert und umfassten demografische Daten, Risikofaktoren und den klinischen Verlauf. Bezüglich des klinischen Verlaufs wurde das Auftreten von rezidivierenden intrazerebralen atraumatischen Hirnblutungen, ischämischer Schlaganfälle, Myokardinfarkte, arteriellen Embolien, Pulmonalarterienembolien, tiefer Venenthrombosen und das Erstauftreten eines epileptischen Anfalls mittels einer detaillierten Suche im MEDocs (welches von allen Krankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. genutzt wird) erhoben. Darüber hinaus wurde auch die Mortalität im Beobachtungszeitraum einschließlich Todesursachen erhoben.

Klinische Daten beinhalteten den systolischen und diastolischen Blutdruck bei der Aufnahme, die Einnahme relevanter Medikamente (wie oralen Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern) sowie Komorbiditäten und Risikofaktoren (wie

Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Demenz, Alkohol-, Nikotin-, Drogenabusus).

Es wurde die jeweils erste CT-Untersuchung im Rahmen des Krankenhausaufenthalts aufgrund der intrazerebralen Blutung auf die Lokalisation der Blutung (lobär, Stammganglien, Hirnstamm, Kleinhirn), das Vorliegen einer begleitenden Subarachnoidalblutung sowie das Vorliegen sogenannter „finger-like projections“ untersucht. Hierfür wurde ein Training zur Beurteilung von CT-Untersuchungen intrazerebraler Blutungen von der University of Edinburgh (ECCITING) absolviert. Darüber hinaus wurde das Volumen der intrazerebralen Blutung sowie das Ausmaß einer allfälligen intraventrikulären Einblutung erhoben. Das Volumen der intrazerebralen Blutungen wurde mittels der ABC/2 Formel (Form der Blutung, Länge in cm, Breite in cm, Dicke der CT-Schnitte und Anzahl der Schnitte) berechnet, während das Ausmaß der intraventrikulären Blutung mithilfe des Graeb Scores eingeschätzt wurde.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit “SPSS Statistics 29” durchgeführt und umfasst eine deskriptive Beschreibung der Studienkohorte inklusive Beschreibung möglicher Risikofaktoren für ein Rezidivereignis. Gemäß dem Ziel der Arbeit, Prädiktoren für das Auftreten eines intrazerebralen Blutungsrezidiv zu finden, verglichen wir das Auftreten eines Rezidivs mit den verschiedenen potenziellen Einflussgrößen. Hierzu wurden uni- und multivariable Modelle mittels einer Cox-Regressionsanalyse erstellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Von 1372 Patient*innen mit Diagnose einer intrazerebralen Blutung im genannten Zeitraum, wurden 69 aufgrund der genannten Ausschlusskriterien von der Studie exkludiert.

In der Datenanalyse konnten folglich insgesamt 1303 Patient*innen mit einem Durchschnittsalter von 70,3 (\pm 14,5) Jahren berücksichtigt werden. 51,7% der Patient*innen waren männlich, 48,3% Frauen. Patientinnen waren mit einem mittleren Alter von 73,1 etwa fünf Jahre älter als die Männer, bei denen das mittlere Alter 67,8 betrug.

In der Altersgruppe der Über-80-Jährigen zeigten sich deutlich mehr Frauen als Männer, wogegen in den meisten anderen Altersgruppen Männer häufiger intrazerebrale Blutungen erlitten (Abbildung 3).

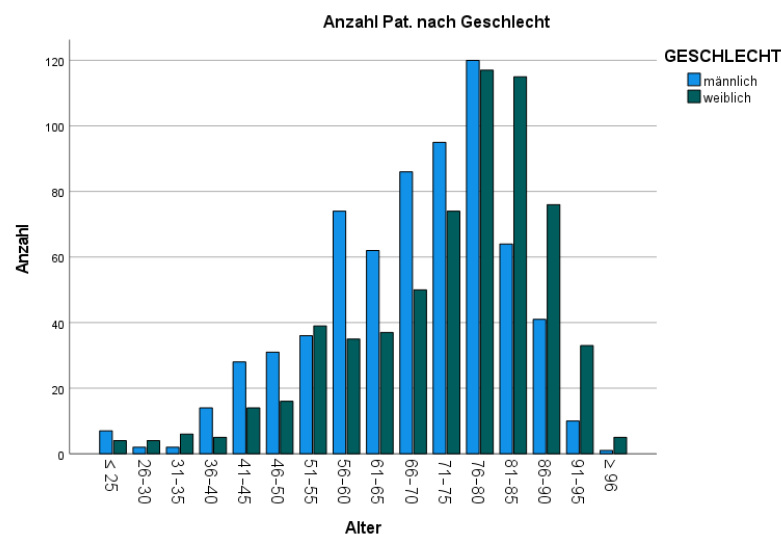


Abbildung 3: Altersverteilung nach Geschlecht

Die arterielle Hypertonie war der häufigste klinische Risikofaktor (76% der Patient*innen), gefolgt von einem Diabetes mellitus (18%) und einer Niereninsuffizienz (13,9%). Bei 1,4% der Patient*innen konnten die Vorerkrankungen aufgrund einer fehlenden Anamnese nicht erhoben werden (Abbildung 4).

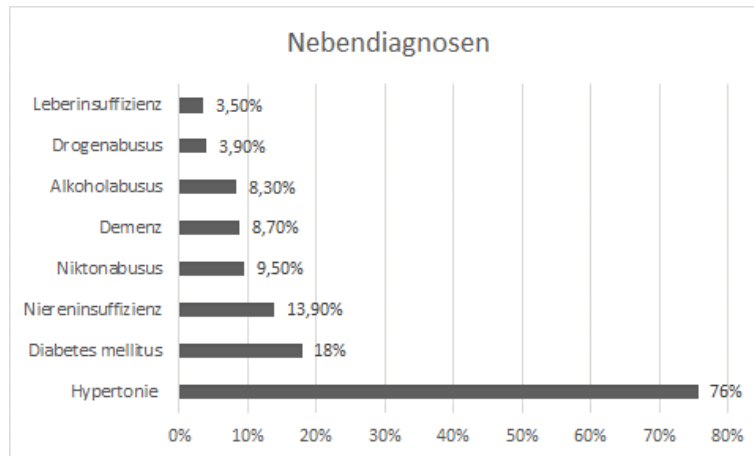


Abbildung 4: Verteilung der Nebendiagnosen

Der durchschnittliche systolische Blutdruck bei der Aufnahme betrug 175mmHg (n=883; Median=173) während der Durchschnitt des diastolischen Blutdrucks bei 96 (n=864; Median=94,5) lag.

Knapp ein Viertel der Patient*innen nahmen zum Zeitpunkt der intrazerebralen Blutung Thrombozytenaggregationshemmer ein, rund 17% eine orale Antikoagulation (Vitamin K-Antagonisten: 11,6%, neue orale Antikoagulanzen: 5,6%). Aufgrund einer fehlenden Anamnese konnte bei 9,4% der Patient*innen die Medikamenteneinnahme nicht erhoben werden (Abbildung 5).

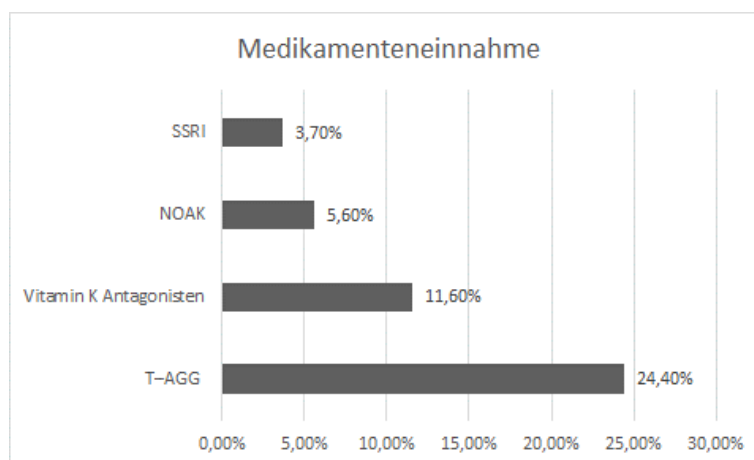


Abbildung 5: Verteilung der Medikamenteneinnahme

Die häufigste Lokalisation der intrazerebralen Blutungen war in den Stammganglien (40%), gefolgt von lobären Blutungen (39,1%). 7,2% wiesen eine Kleinhirnblutung auf, 5% eine Hirnstammlutung. 0,7% hatten eine multifokale Blutung. Bei den übrigen 8% der Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen konnte die Lokalisation aufgrund einer fehlenden CT-Bildgebung nicht ausgewertet werden.

Das Volumen der intrazerebralen Blutungen beträgt im Mittel 36,6 ml (n=1153; Median 16,8). 37,3% der Patient*innen hatten auch intraventrikuläre Blutungsanteile. Diese intraventrikulären Blutungen wurden Anhand des GRAEB Score (intraventrikuläre Blutung ≥ 0) beurteilt. Am häufigsten ist mit 6,2% der GRAEB Score von 2, während die restlichen 31,5% sich relativ ähnlich auf die übrigen elf Werte verteilen (siehe Tabelle 3).

IVH (GRAEB Score)					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	701	53,8	59,1	59,1
	1	50	3,8	4,2	63,3
	2	81	6,2	6,8	70,1
	3	59	4,5	5,0	75,1
	4	47	3,6	4,0	79,0
	5	37	2,8	3,1	82,1
	6	45	3,5	3,8	85,9
	7	32	2,5	2,7	88,6
	8	31	2,4	2,6	91,2
	9	31	2,4	2,6	93,9
	10	42	3,2	3,5	97,4
	11	26	2,0	2,2	99,6
	12	5	,4	,4	100,0
	Gesamt	1187	91,1	100,0	
Fehlend	System	116	8,9		
	Gesamt	1303	100,0		

Tabelle 3: GRAEB Score für intraventrikuläre Blutungen

24,8% der Patient*innen wiesen eine begleitende Subarachnoidalblutung und 11,3% sogenannten „Finger-like projections“ auf.

3.1 Rezidivereignisse

Der Median des Beobachtungszeitraums der Studie betrug 2,5 Jahre (IQR 7 Jahre). Bei 7,3% der Patient*innen trat im Beobachtungszeitraum zumindest eine weitere intrazerebrale Rezidivblutung auf. Abgesehen von einer erneuten intrazerebralen Blutung traten bei den Patient*innen auch andere (vaskuläre) Ereignisse auf: Ischämische Schlaganfälle bei 6%, Pulmonalarterienembolien bei 2,1%, tiefe Beinvenenthrombosen bei 1,9% sowie Myokardinfarkte bei 1,6%. Epileptische Anfälle traten im Beobachtungszeitraum bei 10,4% der Patient*innen auf (Abbildung 6)

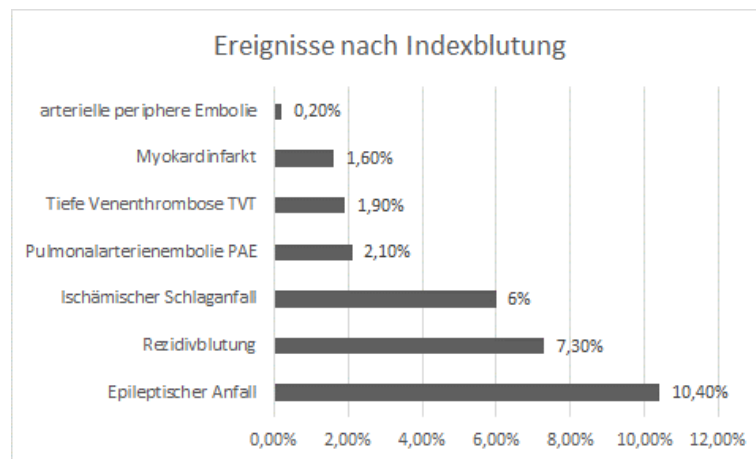


Abbildung 6: Auftreten von Ereignissen nach der Indexblutung

44,3% der Patient*innen starben im Verlauf der Beobachtungszeit. Die häufigste Todesursache der Personen war die Indexblutung selbst (27,3%), gefolgt von Rezidiv-ICH (5,4%). Weitere Todesursachen waren Infektionen (5,1%), Herz-Kreislaufkrankungen (2,2%), Karzinome (1,2%) und Multiorganversagen (0,7%). Bei den restlichen 2,4% wurden andere Ursachen identifiziert oder es konnte keine klare Ursache festgestellt werden (Abbildung 7).

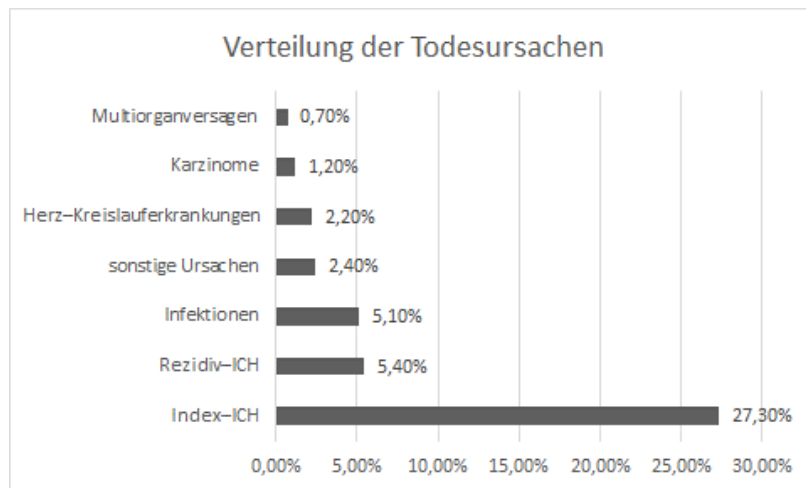


Abbildung 7: Verteilung der Todesursachen

In der univariablen Untersuchung möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von rezidivierenden intrazerebralen Blutungen zeigten Patient*innen mit begleitenden Subarachnoidalblutungen (OR 3.44, 95% CI [2.23-5.32], $p < .001$) sowie mit finger-like projections im CT (OR 2.75, 95% CI [1.61-4.69], $p < .001$) ein deutlich erhöhtes Risiko. Darüber hinaus waren eine lobäre Lokalisation der ICH mit einem erhöhten Risiko (OR 1.87, 95% CI [1.51-2.31], $p < .001$), Stammganglienblutungen mit einem geringeren Risiko (OR 0.34, 95% CI [0.21-0.56], $p < .001$) verbunden (siehe Tabelle 4).

In einem multivariablen Cox-Regressionsmodell wurden alle Variablen mit möglicher Signifikanz im univariablen Modell ($p < 0.10$) miteinbezogen. Hierbei zeigte sich der stärkste Effekt bei der lobären Lokalisation der intrazerebralen Blutungen (OR 3.06, 95% CI [1.71-5.46], $p < .001$), gefolgt von begleitenden Subarachnoidalblutungen (OR 1.73, 95% CI [1.01-2.96], $p = .04$) (siehe Tabelle 5).

Rezidiv einer ICH	p	Odds Ratio	95% CI
Alter	0,073	1,014	0,999 - 1,029
Geschlecht	0,729	1,075	0,714 - 1,618
Hypertonie	0,556	0,858	0,517 - 1,427
Diabetes	0,247	0,70	0.38, 1.28
Niereninsuffizienz	0,621	1,16	0.64, 2.09
Leberinsuffizienz	0,229	0,30	0.04, 2.14
Orale Antikoagulation	0,277	0,67	0.32, 1.39
Thrombozytenaggregations- hemmer	0,364	1,26	0.77, 2.06
Begleitsubarachnoidalblutung	<0,001	3,44	2.23, 5.32
Finger-like-projections	<0,001	2,75	1.61, 4.69
Lobäre ICH	<0,001	1.87	1.51, 2.31
Stammganglienblutung	<0,001	0.34	0.21, 0.56
Kleinhirnblutung	0.05	0.25	0.06, 1.03
Hirnstammblutung	0.13	0.22	0.03, 1.59

Tabelle 4: Univariable Untersuchung bezogen auf das Rezidivrisiko einer ICH

Rezidiv einer ICH, multivariablen Modell	p	Odds Ratio	95% CI
Alter	.06	1.02	1.00, 1.03
Lokalisation:	<.001		
Stammganglienblutung		Referenz	-
Lobäre ICH		3.06	1.71, 5.46
Begleitsubarachnoidalblutung	0.04	1.73	1.01, 2.96
Finger-like-projections	0.64	1.15	0.63, 2.09

Tabelle 5: Multivariable Untersuchung bezogen auf das Rezidivrisiko einer ICH

In Analyse der Edinburgh-CT-Kriterien für die zerebrale Amyloidangiographie (welche nur auf Patient*innen mit lobären ICH angewandt werden), zeigten von den 509 Patient*innen mit einer lobären ICH 21,8% eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CAA und 32,8% eine moderate Wahrscheinlichkeit einer CAA.

Die Edinburgh-Kriterien zeigten in der Risikoeinschätzung rezidivierender ICH eine relevante Bedeutung ($p=.019$). Patient*innen mit einem hohen Risiko für eine CAA hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Rezidiv-ICH (OR 2.33, 95% CI [1.25-4.33]), Patient*innen mit einer moderaten Wahrscheinlichkeit einer CAA ein moderat erhöhtes Risiko (OR 1.83, 95% CI [1.00-3.34]).

Edinburgh-Kriterien	Odds Ratio	95% CI
Niedriges Risiko für CAA	Referenz	-
Moderates Risiko für CAA	1.83	1.00; 3.34
Hohes Risiko für CAA	2.33	1.25; 4.33

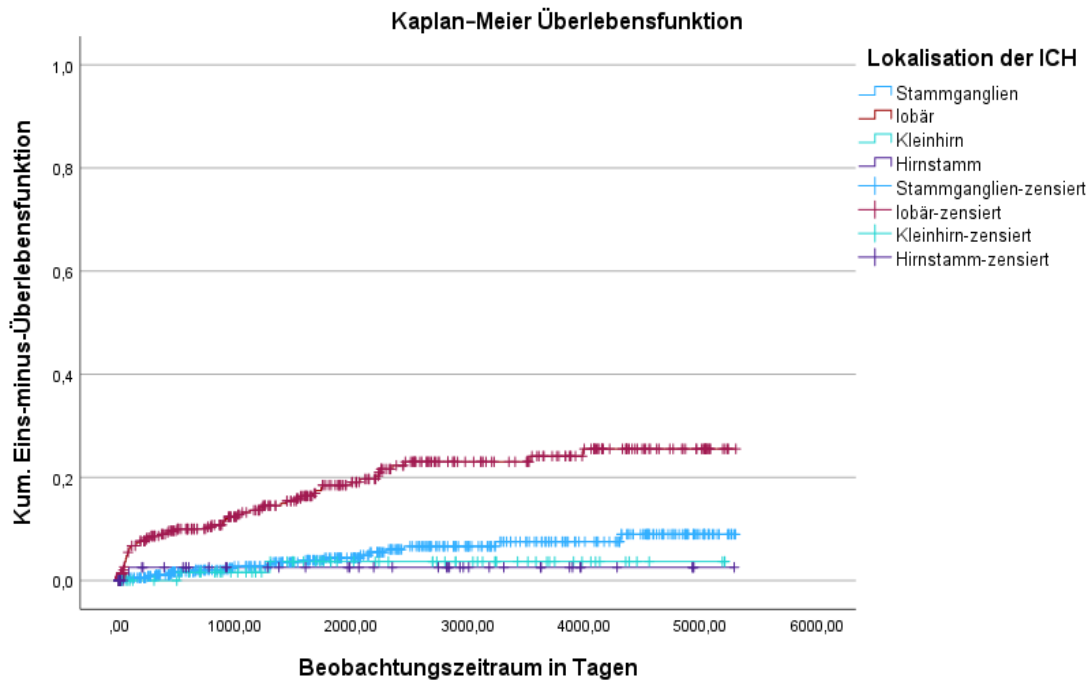


Tabelle 6: Cox-Regressionsanalyse der Edinburgh-Kriterien

Abbildung 8: Kaplan-Meier bezogen auf die Lokalisation der ICH

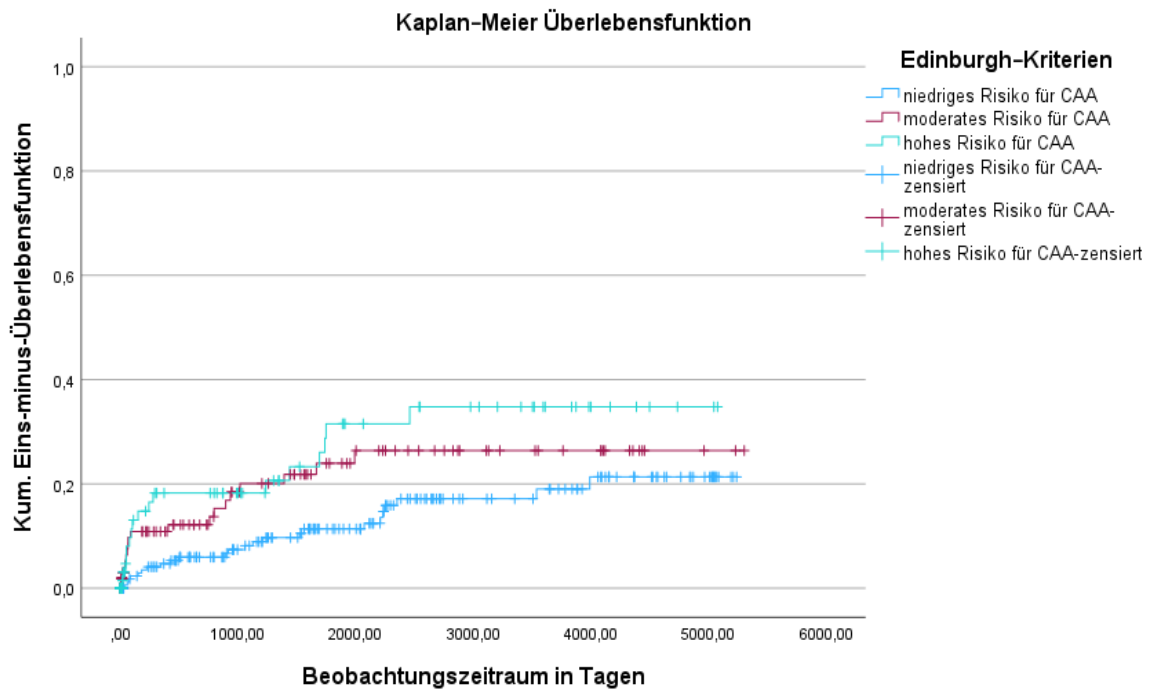


Abbildung 9: Kaplan-Meier bezogen auf die Edinburgh-Kriterien

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen noch einmal, dass eine lobäre Lokalisation intrazerebraler Blutungen mit einem deutlich erhöhten Risiko von Rezidivblutungen verbunden ist. Bei Patient*innen mit lobären Blutungen wurden darüber hinaus die Edinburgh-Kriterien bestätigt, welche in der high-risk-Kategorie (lobäre Blutung mit Nachweis von begleitenden Subarachnoidalblutungen und finger-like-projections) ein höheres Risiko für das Auftreten einer zerebralen Amyloidangiopathie und in weiterer Folge ein höheres Rezidivrisiko voraussagen (siehe Abbildung 8&9).

3.2 Mortalität

Wir untersuchten darüber hinaus, welche klinischen Faktoren mit Langzeitmortalität im Beobachtungszeitraum assoziiert waren.

In univariabler Cox Regression waren Alter (OR 1.03 pro Jahr, 95% CI [1.02-1.03], $p < .001$), orale Antikoagulation (OR 1.71, 95% CI [1.40-2.09], $p < .001$), Thrombozytenaggregationshemmer (OR 1.54, 95% CI [1.28-1.85], $p < .001$), Begleitsubarachnoidalblutungen (OR 2.01, 95% CI [1.68-2.39], $p < .001$), finger-like projections (OR 1.67, 95% CI [1.33-2.1], $p < .001$), lobäre ICH (OR 1.18, 95% CI [1.09-1.28], $p < .001$) mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Hypertonie (OR .66, 95% CI [0.55-0.80], $p < .001$) und Stammganglienblutung (OR 0.84, 95% CI [0.71-0.99], $p = .04$;) mit einer geringeren Mortalität (siehe Tabelle 7).

In einem multivariablen Cox-Regressionsmodell wurden alle Variablen mit möglicher Signifikanz im univariablen Modell ($p < 0.10$) miteinbezogen. Hierbei zeigte sich der stärkste Effekt bei Begleitsubarachnoidalblutung: OR 1.98, 95% CI [1.54-2.55], $p < .001$, gefolgt von Antikoagulation: OR 1.74, 95% CI [1.35-2.23], $p < .001$.

Es konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter und einem Anstieg der Mortalitätsrate gezeigt werden. Dies gilt ebenfalls für die medikamentöse Therapie mit oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern. Hinsichtlich der Lokalisation hatten Patient*innen mit einer Hirnstammblutung eine höhere Mortalität, jene mit einer Kleinhirnblutung eine geringere Mortalität (siehe Tabelle 8).

Mortalität	p	Odds Ratio	95% CI
Alter	<0.001	1.03	1.02, 1.03
Geschlecht	0.51	1.06	0.90, 1.24
Hypertonie	<0.001	0.66	0.55, 0.8
Diabetes mellitus	0.36	1.10	0.895, 1.35
Niereninsuffizienz	0.17	1.17	0.93, 1.48
Leberinsuffizienz	0.87	1.04	0.67, 1.61
Orale Antikoagulation	<0.001	1.71	1.40, 2.09
Thrombozytenaggregationshemmer	<0.001	1.54	1.28, 1.85
Begleitsubarachnoidalblutung	<0.001	2.01	1.68, 2.39
Finger-like-projections	<0.001	1.67	1.33, 2.10
Lobäre ICH	<0.001	1.18	1.09, 1.28
Stammganglienblutung	.04	0.84	0.71, 0.99
Kleinhirnblutung	0.06	0.71	0.50, 1.02
Hirnstammblutung	0.29	1.21	0.85, 1.73

Tabelle 7: Univariable Untersuchung bezogen auf die Mortalität

Mortalität	p	Odds Ratio	95% CI
Alter	<0.001	1.03	1.02, 1.04
Hypertonie	<0.001	0.56	0.45, 0.69
Orale Antikoagulation	<0.001	1.74	1.35, 2.23
Thrombozytenaggregationshemmer	0.01	1.31	1.07, 1.61
Lokalisation:	.003		
Stammganglienblutung		Referenz	
Lobäre ICH		0.85	0.66, 1.08
Kleinhirn		0.64	0.43, 0.94
Hirnstamm		1.62	1.08, 2.41
Begleitsubarachnoidalblutung	<.001	1.98	1.54, 2.55
Finger-like-projections	0.80	1.04	0.78, 1.39

Tabelle 8: Multivariable Untersuchung bezogen auf die Mortalität

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden 1303 Patient*innen mit spontanen intrazerebralen Blutungen auf Risikofaktoren bezüglich eines Rezidivereignisses untersucht und die CT-Bildgebung der Indexblutung analysiert. Durch das Wissen über beeinflussende Faktoren ist eine verbesserte Einschätzung des Rezidivrisikos und der Langzeitmortalität möglich. Demnach kann man die Verwendung von oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern an die jeweiligen Patient*innen anpassen und deren gesundheitlichen Nutzen je Rezidivrisiko nach weiteren Komorbiditäten abwägen. Ebenso ist das Wissen über die Blutungsparameter (begleitende Subarachnoidalblutungen, Fingerlike-projections) und der Blutungslokalisation für die Prognoseeinschätzung bezüglich einer zerebralen Amyloidangiopathie, des Rezidivrisikos und der medikamentösen Sekundärprophylaxe von Nutzen.

4.1 Rezidivrisiko

Bei 7,3% der Patient*innen trat im Beobachtungszeitraum eine Rezidivblutung auf. Patient*innen mit lobärer intrazerebraler Blutung hatten ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. Dieses Ergebnis deckt sich gut mit bestehender Literatur - in einem Review von Poon, Fonville and Al-Shahi Salman (2014) konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für erneute intrazerebrale Blutungen bei lobären Blutungen im Gegensatz zu nicht-lobären Blutungen gezeigt werden. In der Studie von Hill et al. (2000) konnte bei den 423 teilnehmenden Patient*innen ebenfalls eine positive Assoziation zwischen einem erhöhten Rezidivrisiko und einer lobären Blutungslokalisation nachgewiesen werden. Weiters konnte eine deutliche Korrelation zwischen begleitenden Subarachnoidalblutungen und einem erhöhten Rezidivrisiko festgestellt werden. Patient*innen mit finger-like-projections im CT hatten ebenso ein erhöhtes Rezidivrisiko in der univariablen Analyse. Wie bereits erwähnt, sind diese beiden Blutungsparameter bei Patient*innen mit einer lobären intrazerebralen Blutung Teil der Edinburgh-CT-Kriterien, welche das Risiko für eine zerebrale Amyloidangiopathie einschätzen können (ohne ein MRT durchzuführen, welches

eine höhere Sensitivität für CAA-assoziierte Veränderungen aufweist). Patient*innen, welche die Edinburgh-Kriterien für ein „hohes Risiko für CAA“ erfüllen, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Rezidivblutung. Dies deckt sich mit früheren, MRT-basierten Studien, welche ebenfalls ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko bei Patient*innen mit einer wahrscheinlichen zerebralen Amyloidangiopathie zeigten. Beispielsweise zeigte die Metaanalyse von Charidimou et al. (2017), in der zehn Studien zusammengeführt wurden, dass bei (mittels MRT diagnostizierten) 325 CAA-bedingten intrazerebralen Blutungen ein vielfach erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt.

Die CT-basierten Edinburgh-Kriterien wurden allerdings noch kaum hinsichtlich der Einschätzung des Rezidivrisikos untersucht. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen aber klar, dass auch bei Patient*innen, wo keine weiterführende Diagnostik mittels MRT durchgeführt wurde, die Edinburgh-CT-Kriterien zur Risikoeinschätzung rezidivierender intrazerebraler Blutungen sehr hilfreich sind.

4.2 Mortalität

Dass intrazerebralen Blutungen mit einer hohen Mortalität einhergehen, konnte durch unsere Studie bestätigt werden. 44,3% der Patient*innen starben im Beobachtungszeitraum, wobei die häufigste Todesursache die Indexblutung selbst war (27,3%), gefolgt von den rezidivierenden intrazerebralen Blutungen (5,4%). Betrachtet man die Langzeitmortalität, konnte festgestellt werden, dass sowohl die Medikation der Patient*innen, die Nebendiagnosen und die CT-Bildgebung relevante Risikofaktoren hierfür darstellen. Ebenso wie beim Rezidivrisiko konnte eine signifikante positive Korrelation bezüglich begleitender Subarachnoidalblutungen gefunden werden, welche – wohl durch das erhöhte Rezidivrisiko – mit einer erhöhten Langzeitmortalität verbunden sind. Ein erhöhtes Alter bei der Aufnahme führte ebenfalls zu einem Anstieg der Mortalitätsrate. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Studien von Hill et al. (2000), Diringer and Edward (2001) und Zia et al. (2009) wieder. Des Weiteren konnte in der Studie von Inohara et al. (2018) ein Zusammenhang zwischen orale Antikoagulation und einer erhöhten Mortalität bei Patient*innen nach intrazerebralen Blutungen festgestellt

werden. Zu diesem Ergebnis konnte auch unsere Studie gelangen. Sowohl die oralen Antikoagulanzen als auch Thrombozytenaggregationshemmer erhöhen die Mortalitätsrate signifikant. Dies basiert in erster Linie auf der höheren Schwere der ICH unter Antikoagulation. Die Studie von Huhtakangas et al. (2011) konnte diesbezüglich auch größere Blutungsvolumina bei der Aufnahme feststellen, wenn die Patient*innen orale Antikoagulantien einnahmen.

Zu einer Senkung der Mortalität führte hingegen eine Hypertonie der Patient*innen. Ein vorherrschender Bluthochdruck gilt als Hauptrisikofaktor für Stammganglienblutungen, welche wiederum (wie auch in unserer Studie) geringeres Rezidivrisiko aufweisen. Wie bereits erwähnt, stellten rezidivierende Hirnblutungen die zweithäufigste Todesursache in unserer Studienkohorte dar. Infolgedessen könnte dies eine Erklärungsmöglichkeit für die niedrigere Sterblichkeitsrate bei arterieller Hypertonie in unserer Studie sein.

Bei Hirnstammblutungen konnten wir einen signifikanten Zusammenhang bezogen auf eine Erhöhung der Sterblichkeitsrate finden. Dieses Ergebnis deckt sich wiederum mit den Ergebnissen mehrerer bisheriger Studien (Hill *et al.*, 2000; Zia *et al.*, 2009; Poon, Fonville and Al-Shahi Salman, 2014).

4.3 Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt, da dieses Setting keine direkte Interpretation kausaler Zusammenhänge erlaubt. Trotzdem ist zu betonen, dass eine große Anzahl von Variablen berücksichtigt wurde. Somit konnte der Einfluss von Drittvariablen im multiplen Regressionsmodell kontrolliert werden. Eine strengere Überprüfung der Hypothesen wäre jedoch mit einem prospektiven Längsschnittdesign möglich, in welchem aber eine solch große Fallzahl schwierig zu erreichen wäre. Aufgrund der Auswahl der Stichprobe, welche an einem einzigen Zentrum gebunden ist, kann eine Selektionsbias nicht vollständig ausgeschlossen werden, auch wenn die Universitätsklinik Graz ein primäres und tertiäres Schlaganfallzentrum mit einem großen Einzugsgebiet ist.

Bei einem geringen Teil der Patient*innen wurde keine CT-Bildgebung durchgeführt oder diese aufgrund von technischen Problemen nicht ausgewertet werden. Ebenso war die Datenerhebung sowohl bei der Medikamentenerhebung, den Nebendiagnosen als auch bei den demographischen Daten nicht vollständig möglich, weshalb es hier zu geringen Unschärfen kommen könnte. Die Analyse der CT-Bildgebung wurde zudem nur von einer Person durchgeführt, wobei eine gezielte Einschulung unter Hilfe eines Vorbereitungskurses von der University of Edinburgh durchgeführt wurde.

Mehrere Aspekte, die in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden, könnten in Folgestudien untersucht werden. So könnte der Zustand der Patient*innen bei der Aufnahme (bzw. der Glasgow-Coma-Score) die Langzeitmortalität sowie das Rezidivrisiko beeinflussen. Diese Variable konnte in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben werden. Ebenso konnte die Medikation nach der intrazerebralen Blutung nicht konsistent erhoben wurde, was dazu führt, dass dieser wichtige potenziell beeinflussende Faktor (z.B. Wiedereinleitung einer Antikoagulation) hinsichtlich Rezidivblutungen nicht berücksichtigt werden konnte. Eine klarere Darstellung und Zuordnung zerebraler Mikroangiopathien ist mittels MRT möglich, wobei für diese Diplomarbeit keine MRT-Daten ausgewertet wurden.

Literaturverzeichnis

- Akhigbe, T. *et al.* (2015) 'Stereotactic-Guided Evacuation of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis', *World Neurosurgery*, 84(2), pp. 451–460. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.051>.
- Alberts, M.J. *et al.* (2005) 'Recommendations for Comprehensive Stroke Centers: A Consensus Statement From the Brain Attack Coalition', *Stroke*, 36(7), pp. 1597–1616. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170622.07210.b4>.
- Andersen, K.K. *et al.* (2009) 'Hemorrhagic and Ischemic Strokes Compared: Stroke Severity, Mortality, and Risk Factors', *Stroke*, 40(6), pp. 2068–2072. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540112>.
- Anderson, C.S. *et al.* (2013) 'Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage', *New England Journal of Medicine*, 368(25), pp. 2355–2365. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>.
- Angriman, F. *et al.* (2019) 'Antiepileptic Drugs to Prevent Seizures After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Stroke*, 50(5), pp. 1095–1099. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024380>.
- Baharoglu, M.I. *et al.* (2016) 'Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial', *The Lancet*, 387(10038), pp. 2605–2613. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30392-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30392-0).
- Bailey, R.D. *et al.* (2001) 'Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage', *Neurology*, 56(6), pp. 773–777. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.56.6.773>.
- Bejot, Y. *et al.* (2013) 'Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study', *Brain*, 136(2), pp. 658–664. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/aws349>.
- Benavente, O.R. *et al.* (2013) 'Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial', *The Lancet*, 382(9891), pp. 507–515. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60852-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60852-1).

- Bernhardt, J. (2015) 'Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial', *The Lancet*, 386(9988), pp. 46–55. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60690-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60690-0).
- Bernhardt, J. *et al.* (2021) 'Fatal and Nonfatal Events Within 14 days After Early, Intensive Mobilization Poststroke', *Neurology*, 96(8), pp. e1156–e1166. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011106>.
- Biffi, A. *et al.* (2015) 'Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage', *JAMA*, 314(9), p. 904. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10082>.
- Brott, T. *et al.* (1997) 'Early Hemorrhage Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage', *Stroke*, 28(1), pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.1.1>.
- Brott, T., Thalinger, K. and Hertzberg, V. (1986) 'Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage.', *Stroke*, 17(6), pp. 1078–1083. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.17.6.1078>.
- Chapman, N. *et al.* (2004) 'Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure–Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History: The PROGRESS Trial', *Stroke*, 35(1), pp. 116–121. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106480.76217.6F>.
- Charidimou, A. *et al.* (2017) 'Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis', *Neurology*, 89(8), pp. 820–829. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004259>.
- Charidimou, A. *et al.* (2019) 'Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis', *International Journal of Stroke*, 14(7), pp. 723–733. Available at: <https://doi.org/10.1177/1747493019830065>.
- Chen, C.-J. *et al.* (2017) 'Alcohol use and risk of intracerebral hemorrhage', *Neurology*, 88(21), pp. 2043–2051. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003952>.

- Cho, S.-M. *et al.* (2019) ‘Reversal and Resumption of Antithrombotic Therapy in LVAD-Associated Intracranial Hemorrhage’, *The Annals of Thoracic Surgery*, 108(1), pp. 52–58. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.016>.
- Claassen, D.O. *et al.* (2008) ‘Restarting Anticoagulation Therapy After Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage’, *Archives of Neurology*, 65(10). Available at: <https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1313>.
- Cordonnier, C. *et al.* (2018) ‘Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management’, *The Lancet*, 392(10154), pp. 1257–1268. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6).
- Cossi, M.-J. *et al.* (2012) ‘Knowledge of Stroke among an Urban Population in Cotonou (Benin)’, *Neuroepidemiology*, 38(3), pp. 172–178. Available at: <https://doi.org/10.1159/000336862>.
- Demchuk, A.M. *et al.* (2021) ‘Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy’, *Stroke*, 52(6), pp. 2096–2105. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030565>.
- Dennis, M *et al.* (2013) ‘Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial’, *The Lancet*, 382(9891), pp. 516-524. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61050-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61050-8).
- Diringer, M.N. and Edwards, D.F. (2001) ‘Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage’, *Critical Care Medicine*, 29(3), pp. 635–640. Available at: <https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00031>.
- Doerrfuss, J.I. *et al.* (2020) ‘Early in-hospital exposure to statins and outcome after intracerebral haemorrhage – Results from the Virtual International Stroke Trials Archive’, *European Stroke Journal*, 5(1), pp. 85–93. Available at: <https://doi.org/10.1177/2396987319889258>.
- Elkind, M.S.V. and Sacco, R.L. (2004) ‘Direct Thrombin Inhibition: A Novel Approach to Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation’, *Stroke*, 35(6), pp. 1519–1522. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000128883.89984.52>.

- Fandler-Höfler, A. *et al.* (2023) ‘Association of Presence and Pattern of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease With Recurrent Intracerebral Hemorrhage’, *Neurology*, p. 10.1212/WNL.0000000000207510. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207510>.
- Feigin, V. *et al.* (2009) ‘Worldwide Stroke Incidence and Early Case Fatality Reported in 56 Population-based Studies: A Systematic Review’, *Lancet neurology*, 8, pp. 355–69. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
- Feigin, V.L. *et al.* (2021) ‘Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019’, *The Lancet Neurology*, 20(10), pp. 795–820. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- Feng, M.-C. *et al.* (2019) ‘The Mortality and the Risk of Aspiration Pneumonia Related with Dysphagia in Stroke Patients’, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(5), pp. 1381–1387. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.011>.
- Finfer, S. *et al.* (2009) ‘Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients’, *New England Journal of Medicine*, 360(13), pp. 1283–1297. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>.
- Fingas, M., Clark, D.L. and Colbourne, F. (2007) ‘The effects of selective brain hypothermia on intracerebral hemorrhage in rats’, *Experimental Neurology*, 208(2), pp. 277–284. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.08.018>.
- Flaherty, M.L. *et al.* (2005) ‘Racial Variations in Location and Risk of Intracerebral Hemorrhage’, *Stroke*, 36(5), pp. 934–937. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000160756.72109.95>.
- Flaherty, M.L. *et al.* (2007) ‘The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage’, *Neurology*, 68(2), pp. 116–121. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b>.
- Fogelholm, R. *et al.* (2005) ‘Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study’, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(3), pp. 349–353. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034819>.

- Fogelholm, R. *et al.* (2005b) 'Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(11), pp. 1534–1538. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055145>.
- Fung, C. *et al.* (2016) 'Effect of Decompressive Craniectomy on Perihematomal Edema in Patients with Intracerebral Hemorrhage', *PLoS ONE*, 11(2), p. e0149169. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149169>.
- Furuta, A. *et al.* (1991) 'Medullary arteries in aging and dementia.', *Stroke*, 22(4), pp. 442–446. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.4.442>.
- Ganesh, A. *et al.* (2016) 'Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality: A retrospective analysis', *Neurology*, 86(10), pp. 898–904. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002443>.
- Gilad, R. *et al.* (2011) 'Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment?', *Epilepsy Research*, 95(3), pp. 227–231. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.002>.
- Goeldlin, M.B. *et al.* (2022) 'Etiology, 3-Month Functional Outcome and Recurrent Events in Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage', *Journal of Stroke*, 24(2), pp. 266–277. Available at: <https://doi.org/10.5853/jos.2021.01823>.
- Goldstein, L.B. (2005) 'Is This Patient Having a Stroke?', *JAMA*, 293(19), p. 2391. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2391>.
- Greenberg, S.M. *et al.* (2009) 'Microbleeds Versus Macrobleeds: Evidence for Distinct Entities', *Stroke*, 40(7), pp. 2382–2386. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548974>.
- Greenberg, S.M. *et al.* (2022) '2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 53(7). Available at: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>.
- Hanger, H.C. *et al.* (2007) 'The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8), pp. 836–840. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106500>.

- Hanger, H.C. *et al.* (2013) 'Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates: Reversal of warfarin in ICH', *Internal Medicine Journal*, 43(3), pp. 308–316. Available at: <https://doi.org/10.1111/imj.12034>.
- He, J. *et al.* (1999) 'Aspirin and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 280, pp. 1930–5. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.280.22.1930>.
- Hemphill, J.C. *et al.* (2001) 'The ICH Score: A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage', *Stroke*, 32(4), pp. 891–897. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.4.891>.
- Hemphill, J.C. *et al.* (2015) 'Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 46(7), pp. 2032–2060. Available at: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>.
- Herrick, D.B. *et al.* (2014) 'Determinants of External Ventricular Drain Placement and Associated Outcomes in Patients with Spontaneous Intraventricular Hemorrhage', *Neurocritical Care*, 21(3), pp. 426–434. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9959-x>.
- Hill, M.D. *et al.* (2000) 'Rate of Stroke Recurrence in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage', *Stroke*, 31(1), pp. 123–127. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.1.123>.
- Hostettler, I.C., Seiffge, D.J. and Werring, D.J. (2019) 'Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment', *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(7), pp. 679–694. Available at: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1623671>.
- Hu, F.B. (2000) 'Physical Activity and Risk of Stroke in Women', *JAMA*, 283(22), p. 2961. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.283.22.2961>.
- Huhtakangas, J. *et al.* (2011) 'Effect of Increased Warfarin Use on Warfarin-Related Cerebral Hemorrhage: A Longitudinal Population-Based Study', *Stroke*, 42(9), pp. 2431–2435. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.615260>.

- Huhtakangas, J. *et al.* (2013a) ‘Predictors for Recurrent Primary Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Population-based Study’, *Stroke*, 44(3), pp. 585–590. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671230>.
- Huhtakangas, J. *et al.* (2013b) ‘Predictors for Recurrent Primary Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Population-based Study’, *Stroke*, 44(3), pp. 585–590. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671230>.
- Ikram, M.A., Wieberdink, R.G. and Koudstaal, P.J. (2012) ‘International Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage’, *Current Atherosclerosis Reports*, 14(4), pp. 300–306. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0252-1>.
- Inagawa, T. (2005) ‘Recurrent primary intracerebral hemorrhage in Izumo City, Japan’, *Surgical Neurology*, 64(1), pp. 28–35. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.09.039>.
- Inohara, T. *et al.* (2018) ‘Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality’, *JAMA*, 319(5), pp. 463–473. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21917>.
- Jain, S. and Iverson, L.M. (2023) ‘Glasgow Coma Scale’, in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/> (Accessed: 6 May 2023).
- Josephson, C.B. *et al.* (2014) ‘Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage’, *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Preprint]. Edited by Cochrane Stroke Group. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009372.pub2>.
- Juvela, S., Hillbom, M. and Palomäki, H. (1995) ‘Risk Factors for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage’, *Stroke*, 26(9), pp. 1558–1564. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.9.1558>.
- Kamel, H. and Hemphill, J.C. (2012) ‘Characteristics and Sequelae of Intracranial Hypertension After Intracerebral Hemorrhage’, *Neurocritical Care*, 17(2), pp. 172–176. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9744-7>.

- Kawai, N. *et al.* (2001) ‘Effects of hypothermia on thrombin-induced brain edema formation’, *Brain Research*, 895(1–2), pp. 50–58. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02026-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02026-1).
- Kiphuth, I. *et al.* (2011) ‘Predictive Factors for Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Patients with Spontaneous Intracranial Hemorrhage’, *European neurology*, 65, pp. 32–8. Available at: <https://doi.org/10.1159/000322735>.
- Kothari, R.U. *et al.* (1996) ‘The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes’, *Stroke*, 27(8), pp. 1304–1305. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1304>.
- Krishnamurthi, R.V. *et al.* (2013) ‘Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010’, *The Lancet. Global health*, 1(5), pp. e259–e281. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5).
- Kubiszewski, P. *et al.* (2021) ‘Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use After Intracerebral Hemorrhage With Hemorrhage Recurrence and Depression Severity’, *JAMA Neurology*, 78(1), p. 61. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3142>.
- Kuramatsu, J. *et al.* (2015) ‘Anticoagulant Reversal, Blood Pressure Levels, and Anticoagulant Resumption in Patients With Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage’, *JAMA*, 313, pp. 824–36. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0846>.
- Langhorne, P. *et al.* (2013) ‘Stroke Unit Care Benefits Patients With Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-analysis’, *Stroke*, 44(11), pp. 3044–3049. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001564>.
- Leasure, A.C. *et al.* (2020) ‘Racial/ethnic disparities in the risk of intracerebral hemorrhage recurrence’, *Neurology*, 94(3), pp. e314–e322. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008737>.
- Li, Q. *et al.* (2020) ‘Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage’, *Annals of Neurology*, 88(2), pp. 388–395. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.25793>.

- Liddle, L.J. *et al.* (2023) ‘An Ambiguous Role for Fever in Worsening Outcome After Intracerebral Hemorrhage’, *Translational Stroke Research*, 14(2), pp. 123–136. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01010-x>.
- Liljehult, J. *et al.* (2020) ‘Effect and efficacy of lifestyle interventions as secondary prevention’, *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(4), pp. 299–313. Available at: <https://doi.org/10.1111/ane.13308>.
- Lord, A.S. *et al.* (2014) ‘Therapeutic Temperature Modulation for Fever After Intracerebral Hemorrhage’, *Neurocritical Care*, 21(2), pp. 200–206. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9948-5>.
- MacLellan, C.L. *et al.* (2006) ‘The Influence of Hypothermia on Outcome After Intracerebral Hemorrhage in Rats’, *Stroke*, 37(5), pp. 1266–1270. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217268.81963.78>.
- Malhotra, K. *et al.* (2021) ‘Prevalence, Characteristics, and Outcomes of Undetermined Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Stroke*, 52(11), pp. 3602–3612. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031471>.
- Mehta, A. *et al.* (2018) ‘The Prevalence and Impact of Status Epilepticus Secondary to Intracerebral Hemorrhage: Results from the US Nationwide Inpatient Sample’, *Neurocritical Care*, 28(3), pp. 353–361. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0489-1>.
- Meretoja, A. *et al.* (2012) ‘SMASH-U: A Proposal for Etiologic Classification of Intracerebral Hemorrhage’, *Stroke*, 43(10), pp. 2592–2597. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.661603>.
- Middleton, S. *et al.* (2011) ‘Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial’, *The Lancet*, 378(9804), pp. 1699–1706. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61485-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61485-2).
- Moon, J.-S. *et al.* (2008) ‘Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage’, *Critical Care Medicine*, 36(1), pp. 172–175. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000297876.62464.6B>.

- Morotti, A. and Goldstein, J.N. (2016) 'Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage', *Emergency medicine clinics of North America*, 34(4), pp. 883–899. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.010>.
- Moullaali, T.J. *et al.* (2019) 'Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data', *The Lancet Neurology*, 18(9), pp. 857–864. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30196-6).
- Nielsen, P.B. *et al.* (2015) 'Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study', *Circulation*, 132(6), pp. 517–525. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735>.
- Nilsson, O. *et al.* (2000) 'Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69(5), pp. 601–607. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.5.601>.
- O'Donnell, M.J. *et al.* (2010) 'Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study', *The Lancet*, 376(9735), pp. 112–123. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3).
- Ornello, R. *et al.* (2021) 'Clinical usefulness of Edinburgh CT criteria in patients with lobar intracerebral hemorrhage', *European Stroke Journal*, 6(1), pp. 36–43. Available at: <https://doi.org/10.1177/2396987320975736>.
- Ottosen, T.P. *et al.* (2016) 'Use of Antithrombotic Therapy and Long-Term Clinical Outcome Among Patients Surviving Intracerebral Hemorrhage', *Stroke*, 47(7), pp. 1837–1843. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012945>.
- Pantoni, L. (2010) 'Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges', *The Lancet Neurology*, 9(7), pp. 689–701. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6).
- Park, J.-H. and Ovbiagele, B. (2017) 'Post-stroke diastolic blood pressure and risk of recurrent vascular events', *European Journal of Neurology*, 24(11), pp. 1416–1423. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.13411>.

- Phillips, M.C. (2014) ‘Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism: Apolipoprotein E Isoforms and Lipoprotein Metabolism’, *IUBMB Life*, 66(9), pp. 616–623. Available at: <https://doi.org/10.1002/iub.1314>.
- Poon, M.T.C., Fonville, A.F. and Al-Shahi Salman, R. (2014) ‘Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis’, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(6), pp. 660–667. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>.
- Puy, L. *et al.* (2023) ‘Intracerebral haemorrhage’, *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), p. 14. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00424-7>.
- Qureshi, A.I. *et al.* (2020) ‘Outcomes of Intensive Systolic Blood Pressure Reduction in Patients With Intracerebral Hemorrhage and Excessively High Initial Systolic Blood Pressure: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial’, *JAMA Neurology*, 77(11), p. 1355. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3075>.
- Rodrigues, M.A. *et al.* (2018) ‘The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study’, *The Lancet Neurology*, 17(3), pp. 232–240. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30006-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30006-1).
- Rost, N.S., Greenberg, S.M. and Rosand, J. (2008) ‘The Genetic Architecture of Intracerebral Hemorrhage’, *Stroke*, 39(7), pp. 2166–2173. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.501650>.
- Ruiz-Sandoval, J.L., Cantú, C. and Barinagarrementeria, F. (1999) ‘Intracerebral Hemorrhage in Young People: Analysis of Risk Factors, Location, Causes, and Prognosis’, *Stroke*, 30(3), pp. 537–541. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.3.537>.
- Sacco, S. *et al.* (2009) ‘Incidence and 10-Year Survival of Intracerebral Hemorrhage in a Population-Based Registry’, *Stroke*, 40(2), pp. 394–399. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.523209>.
- Saloheimo, P., Juvela, S. and Hillbom, M. (2001) ‘Use of Aspirin, Epistaxis, and Untreated Hypertension as Risk Factors for Primary Intracerebral Hemorrhage in Middle-Aged and Elderly People’, *Stroke*, 32(2), pp. 399–404. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.2.399>.

- Sattelmair, J.R. *et al.* (2010) 'Physical Activity and Risk of Stroke in Women', *Stroke*, 41(6), pp. 1243–1250. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.584300>.
- Schwarz, S. *et al.* (2000) 'Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage', *Neurology*, 54(2), pp. 354–354. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.54.2.354>.
- Skajaa, N. *et al.* (2022) 'Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark: A Nationwide Registry Study', *Neurology*, 98(4), pp. e329–e342. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013118>.
- Smith, E.E. *et al.* (2010) 'MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage', *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 41(9), pp. 1933–1938. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.579078>.
- Smith, E.E. *et al.* (2013) 'A Risk Score for In-Hospital Death in Patients Admitted With Ischemic or Hemorrhagic Stroke', *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 2(1), p. e005207. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.005207>.
- Specogna, A.V. *et al.* (2014) 'Factors Associated with Early Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis', *PLoS ONE*. Edited by J. Ai, 9(5), p. e96743. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096743>.
- Steiner, T. *et al.* (2016) 'Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial', *The Lancet Neurology*, 15(6), pp. 566–573. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1).
- Thrift, A.G. *et al.* (1996) 'Risk Factors for Cerebral Hemorrhage in the Era of Well-Controlled Hypertension', *Stroke*, 27(11), pp. 2020–2025. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.11.2020>.
- Thrift, A.G. *et al.* (1999) 'Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: case-control study', *BMJ: British Medical Journal*, 318(7186), pp. 759–764.

- Truelsen, T. and Krarup, L.-H. (2010) 'Stroke Awareness in Denmark', *Neuroepidemiology*, 35(3), pp. 165–170. Available at: <https://doi.org/10.1159/000314344>.
- Tsai, H.-H. *et al.* (2021) 'Long-Term Vascular Outcomes in Patients With Mixed Location Intracerebral Hemorrhage and Microbleeds', *Neurology*, 96(7), pp. e995–e1004. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011378>.
- Van Asch, C.J.J. *et al.* (2015) 'Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study', *BMJ*, 351(nov09 2), pp. h5762–h5762. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5762>.
- Van Beijnum, J. *et al.* (2008) 'Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies', *Brain*, 132(2), pp. 537–543. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awn318>.
- Van Veen, J.J. *et al.* (2011) 'Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective?', *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 22(7), pp. 565–570. Available at: <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283494b3c>.
- Vermeer, S.E. *et al.* (2002) 'Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage', *Neurology*, 59(2), pp. 205–209. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.59.2.205>.
- Wagner, I. *et al.* (2011) 'Effects of Continuous Hypertonic Saline Infusion on Perihemorrhagic Edema Evolution', *Stroke*, 42(6), pp. 1540–1545. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609479>.
- Wei, J.W. *et al.* (2010) 'Comparison of Recovery Patterns and Prognostic Indicators for Ischemic and Hemorrhagic Stroke in China: The ChinaQUEST (Quality Evaluation of Stroke Care and Treatment) Registry Study', *Stroke*, 41(9), pp. 1877–1883. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586909>.
- Weimar, C. *et al.* (2011) 'Recurrent Stroke after Lobar and Deep Intracerebral Hemorrhage: A Hospital-Based Cohort Study', *Cerebrovascular Diseases*, 32(3), pp. 283–288. Available at: <https://doi.org/10.1159/000330643>.

- Wilson, D. *et al.* (2017) ‘Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants’, *Neurology*, 88(18), pp. 1693–1700. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003886>.
- Woo, D. *et al.* (2002) ‘Genetic and Environmental Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage: Preliminary Results of a Population-Based Study’, *Stroke*, 33(5), pp. 1190–1196. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000014774.88027.22>.
- Wu, T.Y. *et al.* (2017) ‘Persistent Hyperglycemia Is Associated With Increased Mortality After Intracerebral Hemorrhage’, *Journal of the American Heart Association*, 6(8), p. e005760. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005760>.
- Yao, Z. *et al.* (2018) ‘Decompressive Craniectomy for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis’, *World Neurosurgery*, 110, pp. 121–128. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.167>.
- Yen, C.-C. *et al.* (2007) ‘Recurrent Primary Intracerebral Hemorrhage: A Hospital Based Study’, 16(2).
- Yung, D. *et al.* (2012) ‘Reinitiation of Anticoagulation After Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage and Mortality Risk: The Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) Study’, *Canadian Journal of Cardiology*, 28(1), pp. 33–39. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2011.10.002>.
- Zia, E. *et al.* (2007) ‘Blood Pressure in Relation to the Incidence of Cerebral Infarction and Intracerebral Hemorrhage: Hypertensive Hemorrhage: Debated Nomenclature Is Still Relevant’, *Stroke*, 38(10), pp. 2681–2685. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.479725>.
- Zia, E. *et al.* (2009) ‘Three-Year Survival and Stroke Recurrence Rates in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage’, *Stroke*, 40(11), pp. 3567–3573. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556324>.