

**Diplomarbeit**

**Ätiologie und Prognose primär intraventrikulärer  
Blutungen**

eingereicht von

**Carola Tamm**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in.</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. DDr. Simon Fandler-Höfler

Graz, 01.09.2025

## **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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 01.09.2025

Carola Tamm eh.

## Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Betreuer Priv.-Doz. DDr. Simon Fandler-Höfler bedanken. Er hat mich während der Erarbeitung dieser Arbeit jederzeit begleitet, Fragen in kürzester Zeit beantwortet und mich weit über seine formale Rolle hinaus durch aufmerksame Mentoring-Gespräche und echtem Interesse unterstützt.

Ich bin unsagbar dankbar für die Unterstützung seitens meiner gesamten Familie, die mir, seit ich mich erinnern kann, mit allen denkbaren Ressourcen zur Seite steht. Ihr habt mir durch euer Vertrauen in mich diesen Bildungsweg erst ermöglicht! Besonders danken möchte ich meiner Mama, die meiner Schwester und mir durch ihren riesigen Rückhalt und enorme Zeitinvestition den Raum gegeben hat, unseren eigenen Weg zu gehen und jegliche Ziele mit voller Hingabe zu verfolgen.

Von ganzem Herzen danke ich auch meinem Ehemann. Du gibst mir nicht nur emotional Halt, sondern bist ein echter Teampartner, der meine Ambitionen stets mitträgt und mir immer beisteht. Danke, dass du mit mir in allen Lebensbereichen Seite an Seite stehst!

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Atraumatisch primär intraventrikuläre Hirnblutungen sind eine seltene Form intrakranieller Blutungen, die durch ihr isoliert intraventrikuläres Vorkommen definiert sind. Bisher liegen zu diesem Krankheitsbild nur wenige kleinere Fallserien vor, welche in ihren Ergebnissen stark variieren. Ziel dieser retrospektiven Studie ist eine verbesserte Charakterisierung des Krankheitsbildes hinsichtlich der Ätiologie, Risikofaktoren und Prognose.

**Methoden:** Für die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden mittels elektronischer Datenbankabfrage jene Patient\*innen identifiziert, die zwischen 2008 und 2023 am Universitätsklinikum Graz aufgrund einer intraventrikulären Blutung behandelt wurden. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient\*innen mit atraumatischen intraventrikulären Blutungen und einem intraparenchymalen Blutungsanteil von weniger als vier Millilitern. Erhobene Variablen umfassten demografische Daten, Ätiologie, Risikofaktoren, Medikation, neuroradiologische Bildgebung, klinische Verläufe und Folgeereignisse. Es erfolgte eine pseudoanonymisierte, quantitative Auswertung mittels deskriptiver Statistik sowie parametrischer und nichtparametrischer Tests zum Vergleich primär intraventrikulärer Blutungen (ohne intrazerebrale Blutung) und prädominant intraventrikulärer Blutungen mit geringem intrazerebralem Blutungsanteil. Anschließend wurden Zusammenhänge zwischen dem Blutungsausmaß sowie Alter und Mortalität mittels uni- und multivariater logistischer Regression untersucht.

**Ergebnisse:** Von 1402 Patient\*innen mit einer intrazerebralen Blutung konnten 87 mit einer intraventrikulären Blutung identifiziert werden (6.21%), davon 32 (2.28%) mit primär intraventrikulärer Blutung und 55 (3.92%) mit prädominant intraventrikulärer Blutung. Patient\*innen mit einer intraventrikulären Blutung waren median 65 Jahre alt und zu 46% weiblich, wobei es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechts ( $p=0.089$ ) oder Alters ( $p=0.226$ ) zwischen den beiden Gruppen intraventrikulärer Blutungen gab. Die arterielle Hypertonie

war mit 75.9% der häufigste Risikofaktor, während ein Nikotinabusus ( $p=0.016$ ) und Diabetes mellitus ( $p=0.007$ ) zwar seltener, jedoch signifikant häufiger unter den primär intraventrikulären Blutungen auftraten. Als führende Ätiologie zeigte sich in beiden Gruppen die Arteriosklerose (54.0%), die signifikant häufiger unter den prädominant intraventrikulären Blutungen vorkam (67.3% vs. 31.3%,  $p=0.001$ ), gefolgt von arteriovenösen Malformationen und Fisteln (14.9%) und strukturellen Ursachen (6.9%). Die Krankenhausmortalität der Betroffenen lag bei 20.7%, wobei sich sowohl höheres Alter (OR 1.090 pro Jahr; 95%-KI 1.032-1.152;  $p=0.002$ ) als auch höhere Graeb-Scores (OR 1.594 pro Punkt; 95%-KI 1.203-2.110;  $p=0.001$ ) als unabhängige signifikante Prädiktoren der Mortalität erwiesen.

**Diskussion:** Primär intraventrikuläre Blutungen sind ein seltenes Krankheitsbild, das von prädominant intraventrikulären Blutungen zu differenzieren ist, welche überwiegend dem typischen Ursachenprofil intrazerebraler Blutungen entsprechen. Das beobachtete gemischte Ätiologiespektrum, das vermehrt sekundäre Ätiologien wie makrovaskuläre oder strukturelle Ursachen beinhaltet, zeigt die Relevanz einer dementsprechenden ätiologischen Abklärung bei primär intraventrikulären Blutungen. Unabhängig vom Alter stellt der Graeb-Score einen Prädiktor der Krankenhausmortalität dar, der zur initialen Risikostratifizierung sowie als prognostischer Marker geeignet ist.

## Abstract

**Introduction:** Atraumatic primary intraventricular hemorrhage represents a rare subtype of intracranial hemorrhage, characterized by its isolated occurrence within the ventricles. To date, only a few small case series of primary intraventricular hemorrhage have been reported, with findings varying considerably. This retrospective study aims to improve the characterization of the condition in terms of etiology, risk factors, and prognosis.

**Methods:** In this retrospective cohort study, patients treated for intraventricular hemorrhage at the Department of Neurology, University Hospital Graz, between 2008 and 2023 were identified via electronic database query. Adult patients with atraumatic intraventricular hemorrhage and an intraparenchymal hemorrhage volume of less than four milliliters were included in the study. The collected data included demographic data, etiology, risk factors, medication, neuroradiological imaging, clinical course, and subsequent events. A pseudonymized quantitative analysis was performed using descriptive statistics, as well as parametric and non-parametric tests, to compare primary intraventricular hemorrhage (without intracerebral hemorrhage) and predominantly intraventricular hemorrhage with a minor intracerebral hemorrhage component. Furthermore, correlations between hemorrhage extent, age, and mortality were investigated using univariate and multivariate logistic regression.

**Results:** Of the 1402 patients with intracerebral hemorrhage, 87 (6.21%) were identified with intraventricular hemorrhage. Of those patients, 32 (2.28%) had primary intraventricular hemorrhage, and 55 (3.92%) had predominant intraventricular hemorrhage. The median age of the entire study cohort was 65 years, and 46% of patients were female. There was no significant difference between groups regarding sex ( $p=0.089$ ) or age ( $p=0.226$ ). Arterial hypertension was the most frequent risk factor in the overall cohort (75.9%). Smoking ( $p=0.016$ ) and diabetes mellitus ( $p=0.007$ ), though less common overall, occurred significantly more often among patients with primary intraventricular hemorrhage.

Arteriosclerosis was the leading etiology in both groups (54.0%), occurring more frequently among patients with predominantly intraventricular hemorrhage (67.3% vs. 31.3%,  $p=0.001$ ), followed by arteriovenous malformations and fistulas (14.9%), and structural causes (6.9%). The in-hospital mortality among those affected was 20.7%. Both advanced age (OR 1.090 per year; 95% CI 1.032-1.152;  $p=0.002$ ) and higher Graeb scores (OR 1.594 per point; 95% CI 1.203-2.110;  $p=0.001$ ) emerged as independent predictors of mortality.

**Discussion:** Primary intraventricular hemorrhage is a rare condition that must be distinguished from predominantly intraventricular hemorrhage, which largely reflects the typical etiological profile of intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. The heterogeneous etiological spectrum, including a considerable proportion of secondary causes such as macrovascular or structural lesions, underscores the importance of thorough etiological evaluation in patients with primary intraventricular hemorrhage addressing both microangiopathic and macroangiopathic causes. In addition to age, the Graeb score emerged as an independent predictor of in-hospital mortality and is suitable for initial risk stratification and as a prognostic marker.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 Neuroanatomische Grundlagen .....	4
1.1.1 Ventrikelsystem .....	4
1.1.2 Blutversorgung des Gehirns .....	6
1.2 Intrakranielle Blutungen.....	9
1.2.1 Intrazerebrale Blutungen .....	9
1.2.2 Primär intraventrikuläre Blutungen.....	19
2 Material und Methoden.....	29
3 Ergebnisse .....	32
3.1 Risikofaktoren .....	33
3.2 Ätiologie .....	34
3.3 Diagnostik .....	36
3.4 Prognose.....	37
4 Diskussion.....	39
4.1 Demografie.....	39
4.2 Ätiologie .....	40
4.3 Risikofaktoren .....	41
4.4 Prognose.....	42
4.5 Limitationen.....	43
5 Literaturverzeichnis .....	45

## Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AVM	Arteriovenöse Malformation
AVF	Arteriovenöse Fistel
CAA	zerebrale Amyloidangiopathie
CADASIL	zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CT	Computertomographie
DALYs	Disability-Adjusted Life Years
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EVD	externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
ICH	Intrazerebrale Hämorrhagie
INR	International Normalized Ratio
IP-IVH	idiopathische primär intraventrikuläre Hämorrhagie
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
Mixed cSVD	gemischte zerebrale Mikroangiopathie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OAK	orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
P-IVH	primär intraventrikuläre Hämorrhagie
SD	Standardabweichung
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 – Das Ventrikelsystem.....	5
Abbildung 2 – Circulus arteriosus cerebri.....	7
Abbildung 3 – Ätiologie primärer vs. prädominant intraventrikulärer Blutungen ...	34
Abbildung 4 – Mortalität und Blutungsausmaß anhand des Graeb-Scores .....	38

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 – Graeb-Score .....	26
Tabelle 2 – Demografische und klinische Charakteristika .....	33
Tabelle 3 – Häufigkeiten der Ätiologien.....	35
Tabelle 4 – Blutungsausmaß und Verlauf .....	37

# 1 Einleitung

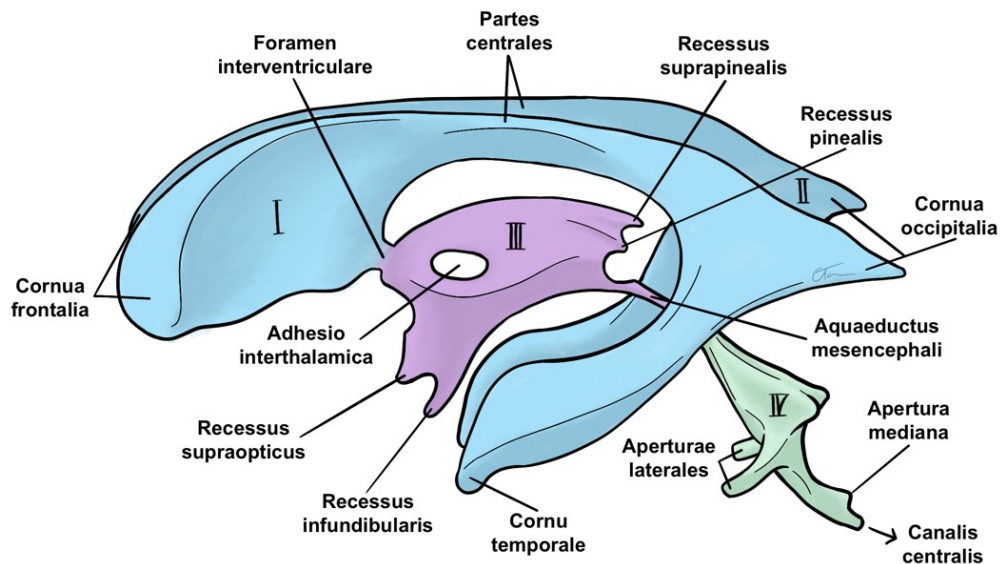
## 1.1 Neuroanatomische Grundlagen

Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit atraumatischen primär intraventrikulären Hirnblutungen und jenen intraventrikulären Blutungen mit lediglich geringem intrazerebralem Blutungsanteil, um sie hinsichtlich der Ätiologie, Risikofaktoren und Prognose zu vergleichen und genauer zu spezifizieren. Zur besseren Einordnung der neuroanatomischen Zusammenhänge wird im Folgenden ein kurzer anatomischer Überblick über die im Fokus stehenden Strukturen und deren Funktion gegeben.

### 1.1.1 Ventrikelsystem

Insgesamt vier miteinander in Verbindung stehende Ventrikel bilden den inneren Liquorraum, der gemeinsam mit dem Subarachnoidalraum, im Sinne des äußeren Liquorraums, das Ventrikelsystem definiert. In den beiden Großhirnhemisphären liegt jeweils ein Seitenventrikel, die mit relevanten Strukturen, wie dem Corpus Callosum durch ihr Vorderhorn (Cornu frontale) oder dem Thalamus mit ihrem zentralen Anteil (Pars centralis) in topographischer Beziehung stehen. Der Zentralanteil der beiden volumenstärksten Ventrikel wird nur durch die Lamina afixa vom Thalamus getrennt. Mit den Basalganglien stehen sie ebenfalls durch den Nucleus caudatus in einem Näheverhältnis. Weiters haben der I. und II. Ventrikel jeweils ein Hinterhorn (Cornu occipitale) und ein Unterhorn (Cornu temporale), welches an die Amygdala und den Hippocampus grenzt. Das Foramen interventriculare (Monroi) stellt die Verbindung mit dem III. Ventrikel, der sich durch das Diencephalon zieht, dar. Dieser wird brückenartig durch die Adhesio interthalamica unterbrochen und weist vier Recessus (supraopticus, infundibularis, suprapinealis, pinealis) auf. Der Boden des III. Ventrikels liegt über dem Hypothalamus und ist durch das im Mesencephalon liegende Aquädukt (Sylvius-Kanal) mit dem ebenfalls unpaaren IV. Ventrikel verbunden. Jener zieht mit dem Fastigium ins Kleinhirn und steht ventral durch die Fossa rhomboidea in Kontakt mit der Medulla oblongata und dem Pons. Gleichzeitig bildet er über seine

Recessus laterales mit den Aperturae laterales (Foramina Luschkae) und der Apertura mediana (Foramen Magendii) die Verbindungen zum äußeren Liquorraum. Nach kaudal setzt sich der IV. Ventrikel schließlich in den Canalis centralis des Rückenmarks fort (1,2).



**Abbildung 1** – Das Ventrikelsystem (Quelle: eigene Darstellung)

Ausgekleidet ist der gesamte innere Liquorraum von Ependymzellen. Hauptsächlich wird der Liquor, neben dem Ependym, vom Plexus choroideus der Seitenventrikel produziert. Dieser besteht aus von Epithel überdeckten arteriovenösen Gefäßkonvolute, die sich in allen vier Ventrikeln finden. Das Ultrafiltrat des Blutplasmas unterliegt einer starken Zirkulation durch ständige Produktion und Reabsorption, sodass pro Tag etwa 500ml Liquor produziert werden. Vom Seitenventrikel über den III. Ventrikel, den Aquädukt und den IV. Ventrikel gelangt dieser schließlich in den Subarachnoidalraum, wo er über die Arachnoidalzotten in die Sinus durae matris resorbiert wird. Eine geringe Menge wird außerdem in Venen- und Lymphgefäßplexus an den Austrittsstellen der Spinal- und Hirnnerven resorbiert. Infolgedessen befinden sich physiologischerweise circa 150ml Liquor im gesamten Liquorsystem (2).

Ein gestörter Abfluss des Liquors ist eine schwere Komplikation, die beispielsweise im Rahmen einer primären intraventrikulären Blutung oder eines Ventrikeleinbruchs bei intrazerebraler Blutung (ICH) auftreten kann. In weiterer Folge kommt es zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks und es entsteht das Krankheitsbild eines Hydrozephalus occlusus. Besonders bei einer akuten Entwicklung treten in der Regel progrediente klinische Hirndruckzeichen, unbehandelt bis hin zur Einklemmungssymptomatik, auf (3,4).

### **1.1.2 Blutversorgung des Gehirns**

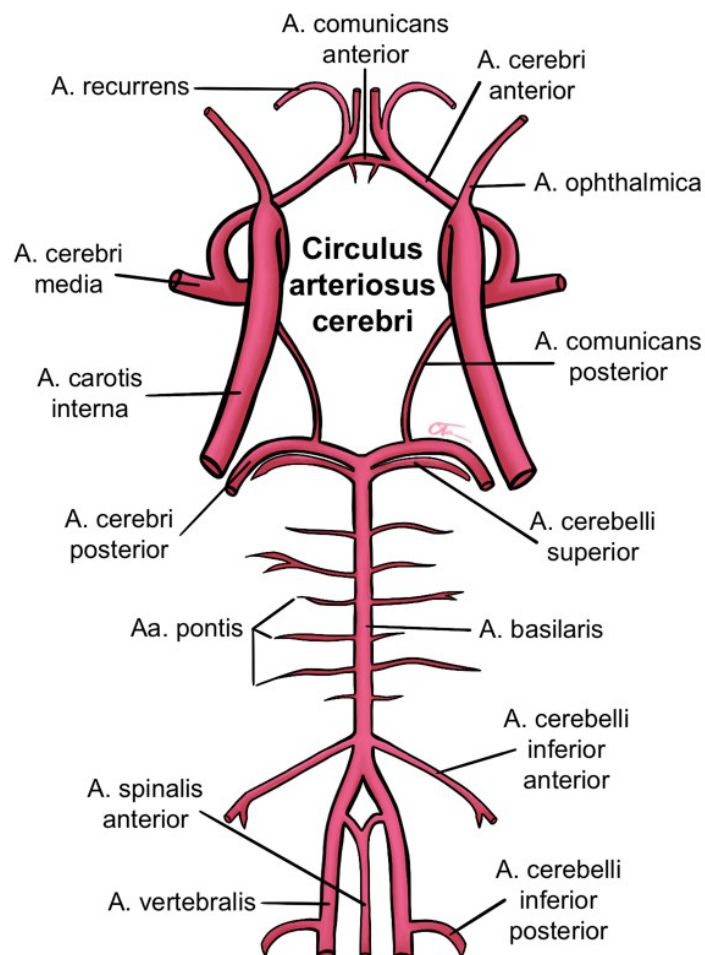
Die linke und rechte A. carotis interna (ACI) und A. vertebralis bilden als große Arterien den Ausgangspunkt der Blutversorgung des Gehirns und vereinen sich an der Schädelbasis als Circulus arteriosus cerebri (Willisi), einem Anastomosenkreis, aus dem im Verlauf die paarigen Hirnarterien Aa. cerebri anterior, cerebri media und cerebri posterior hervorgehen (1,2).

Erstere geht aus der ACI ab, ist über die A. communicans anterior mit ihrem kontralateralen Pendant verbunden und teilt sich im Verlauf in ihre Hauptäste, die A. pericallosa und A. callosomarginalis, auf. Die A. cerebri anterior versorgt Anteile des Frontal- und Parietallappens und damit den präfrontalen und prämotorischen Kortex sowie Teile des Gyrus pre- und postcentralis. Besonders zu erwähnen ist die rückwärtig verlaufende A. striata medialis distalis (A. recurrens), die nach dem Abgang der A. communicans anterior aus der A. cerebri anterior hervorgeht und an der Blutversorgung des Striatums und der Capsula interna beteiligt ist.

Die A. cerebri media (ACM) gibt nach ihrer Abzweigung von der ACI die Aa. centrales anterolaterales (Aa. lenticulostriatae) ab, welche nach zentral ziehen, wo sie Striatum, Pallidum sowie Teile der Capsula interna und des Thalamus versorgen. Diese steil verlaufenden Arterien sind neben der A. striata medialis distalis Prädeliktionsstellen für Arteriosklerose und häufig bei ischämischen Infarkten und Blutungen im Bereich der Capsula interna involviert. Weiter lateral

teilt sich die ACM schließlich in ihre terminalen Äste auf und perfundiert Anteile des Frontal-, Temporal- sowie des Parietallappens.

Die beiden Aa. cerebri posteriores entspringen aus der A. basilaris des Vestibularisstromgebiets und perfundieren den kaudalen und basalen Bereich des Temporallappens mit dem Hippocampus, Thalamus und einen signifikanten Anteil des Mittelhirns. Von ihren Endästen, der A. occipitalis medialis und A. occipitalis lateralis, verlaufen weitere Äste zum medialen Parietal- und Okzipitallappen und versorgen damit die Sehrinde. Die beiden Aa. communicantes posteriores verbinden schließlich auf beiden Seiten die Aa. cerebri posteriores mit der ACI, was zum Kreisschluss des Gefäßrings führt (1,2).



**Abbildung 2** – Circulus arteriosus cerebri (Quelle: eigene Darstellung)

Mehr als 80% der Hirnaneurysmen treten in den Arterien des anterioren Stromgebiets des Circulus arteriosus cerebri auf und sind im Falle einer Ruptur der häufigste Grund für basale Subarachnoidalblutungen und können ebenfalls für intraventrikuläre Blutungen ursächlich sein. Lediglich 10-20% der Hirnaneurysmen finden sich im posterioren Stromgebiet (5–7).

## **1.2 Intrakranielle Blutungen**

Intrakranielle Blutungen können entsprechend ihrer Lokalisation eingeteilt werden. Während die vor allem traumatisch bedingten Epiduralhämatome, zwischen Lamina interna des Schädelknochens und der Dura mater, einen physiologischerweise nicht vorhandenen Raum bilden, sind Subduralhämatome zwischen der Dura mater und der Arachnoidea mater lokalisiert. Ebenfalls häufig traumatisch oder durch Aneurysmarupturen bedingt, sind die oben bereits beschriebenen Blutungen in den Subarachnoidalraum (8,9). Treten Blutungen hingegen im Hirnparenchym selbst auf, werden diese als intrazerebrale Blutung bezeichnet. Diese Blutungen können bei entsprechender anatomischer Nähe in das Ventrikelsystem einbrechen und dadurch zu einem sekundären Hämatocephalus internus führen. Blutungen mit ausschließlich intraventrikulärer Blutverteilung werden als primär intraventrikuläre Blutungen bezeichnet (9,10).

### **1.2.1 Intrazerebrale Blutungen**

#### **1.2.1.1 Epidemiologie**

Intrazerebrale Blutungen machten im Jahr 2021, entsprechend der Global Burden of Disease Studie, 28.8% der weltweit neu aufgetretenen Schlaganfälle aus und stellen damit ein höchst relevantes Krankheitsbild und eine der häufigsten Todesursachen dar. Der größte Anteil der 11.9 Millionen Schlaganfälle ist mit 65.3% nach wie vor ischämisch bedingt und lediglich 5.8% werden durch Subarachnoidalblutungen verursacht (8,11).

Die rund 3.4 Millionen jährlich auftretenden ICH leisteten damit einen wesentlichen Beitrag zur gesamtgesellschaftlichen Krankheitslast, die anhand von DALYs (Disability-Adjusted Life Years) veranschaulicht werden kann. Diese setzen sich aus verlorenen Lebensjahren durch vorzeitigen Tod und den Lebensjahren mit Einschränkung aufgrund von Krankheit oder Behinderung zusammen – ICH führen jährlich zu einem Verlust von etwa 80 Millionen DALYs, eine höhere Zahl, als durch ischämische Schlaganfälle verloren werden (8,12). Die meisten Todesfälle

durch spontane intrazerebrale Blutungen treten innerhalb der ersten 30 Tage auf. Die Überlebensrate zehn Jahre nach dem Ereignis beträgt lediglich 38% (13).

Die Inzidenz von intrazerebralen Blutungen variiert deutlich in Abhängigkeit von geographischer Region, ethnischer Zugehörigkeit und dem Lebensalter. Im höheren Alter steigt die Inzidenz intrazerebraler Blutungen steil an und ist im direkten Geschlechtervergleich für Männer höher als für Frauen (11,14). Außerdem konnten erhebliche Unterschiede in der Verteilung zwischen Hochlohnländern, in denen ICH 17.8 % aller Schlaganfälle ausmachten, und Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen gezeigt werden. Am verhältnismäßig häufigsten waren sie mit einem prozentualen Anteil von 36.9% aller Schlaganfälle in einkommensschwachen Ländern sowie in Teilen von Ozeanien und Südostasien (8,15). Eine 2021 von Kittner et al. (16) veröffentlichte Fallkontrollstudie weist außerdem auf einen möglichen Zusammenhang zwischen inadäquat behandelten Risikofaktoren wie Hypertonie und dem Fehlen von Krankenversicherungen sowie dem höheren Risiko für ICH in hispanischen und schwarzen Populationen hin. In jenen ethnischen Gruppen konnte ein durchschnittlich zehn Jahre früheres Auftreten von ICH beobachtet werden (16). Ebenfalls konnte in asiatischen Bevölkerungsgruppen in einem systematischen Review von 2010 (17) eine deutlich höhere Inzidenzrate von intrazerebralen Blutungen, verglichen mit Schwarzen, Weißen und der hispanischen Bevölkerung, gezeigt werden.

### **1.2.1.2 Ätiologie**

Zerebrale Mikroangiopathien sind für etwa 80% der ICH bei Personen ab dem 50. Lebensjahr verantwortlich und können als zentrale Ätiologien der atraumatischen intrazerebralen Blutungen gesehen werden. Dabei handelt es sich in erster Linie um die Arteriosklerose und die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA). Erstere betrifft vor allem die tiefen Perforatoren, weshalb Blutungen aufgrund einer Arteriosklerose typischerweise in Regionen wie den Basalganglien, dem Thalamus, der tiefliegenden weißen Substanz sowie dem Pons auftreten.

Allerdings bedingt die Arteriosklerose ebenfalls etwa 50% der lobären Blutungen, wodurch eine ätiologische Zuordnung rein anhand der Blutungslokalisierung nicht möglich ist (3,18). In vielen Fällen zeigen sich auch zeitgleich morphologische Veränderungen beider zerebraler Mikroangiopathien, was dazu führt, dass sie anhand der Magnetresonanztomographie nicht eindeutig eingeteilt werden können (19). Zwei Drittel der spontanen lobären ICH bei über 70-jährigen Personen stehen im Zusammenhang mit einer CAA, präsentieren sich im Gegensatz zur Arteriosklerose in der Regel in der Bildgebung als lobäre Blutungen mit weiteren Merkmalen wie lobären Mikroblutungen, kortikaler Hämosiderose oder konvexalen SAB (18,20).

Weiters können makrovaskuläre Ursachen einer intrazerebralen Blutung zugrunde liegen. Dabei sind arteriovenöse Malformationen (AVM) die häufigste Ätiologie bei jüngeren Personen unter 40 Jahren. Fisteln der Dura oder des Sinus cavernosus, Aneurysmen, Kavernome oder eine zerebrale Venenthrombose sind ebenfalls mögliche Gründe einer ICH. Seltener sind zerebrale Makroangiopathien wie die Moyamoya-Erkrankung, Dissektionen, das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom, Vaskulitiden oder gar eine septische Arteriitis ursächlich. Außerdem kann es zu sekundären Einblutungen in Folge eines Infarktes sowie durch Tumoren, wie beispielsweise maligne Gliome oder Hirnmetastasen, kommen (3,18,21).

Darüber hinaus sind gewisse genetische Polymorphismen mit einem höheren Risiko für ICH vergesellschaftet. Ein Beispiel dafür bilden die APOE  $\epsilon$ 2- und APOE  $\epsilon$ 4-Allele des APOE-Gens, wovon letzteres zusätzlich mit der CAA assoziiert ist (22). Monogenetische Ursachen von zerebralen Mikroangiopathien können durch diese einen wichtigen ätiologischen Faktor intrazerebraler Blutungen darstellen, die im Durchschnitt deutlich jüngere Patient\*innen betreffen. Die zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie, kurz CADASIL, kann sich mit intrazerebralen Blutungen manifestieren und ist ein Beispiel einer solchen monogenetischen Mikroangiopathie (23). Weitere seltene monogenetische Ursachen, die mit der

Entstehung von ICH assoziiert sein können, sind die zerebrale autosomale rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CARASIL) und die pontine autosomal dominante Mikroangiopathie mit Leukenzephalopathie (PADMAL) (3).

In einer Crossoverstudie aus dem Jahr 2022 (24) wurde das Auftreten von intrazerebralen Blutungen innerhalb einer Stunde nach spezifischen Handlungen wie Koffeinkonsum, sexueller Aktivität, Valsalva-Manövern oder körperlich intensivem Training erhoben und mit dem durch jene Aktivitäten ausgelösten Blutdruckanstieg in Verbindung gebracht. Als weitere potenzielle Trigger werden grippeartige Erkrankungen und Fieber genannt, bei denen eine endotheliale Dysfunktion, Thrombophilie und Koagulopathie mögliche Erklärungen für das statistisch signifikant höhere Risiko für intrazerebrale Blutungen innerhalb von 24 Stunden bieten (24).

### **1.2.1.3 Risikofaktoren**

Der arterielle Hypertonus konnte im Rahmen einer Grazer Kohortenstudie aus dem Jahr 2023 (19) bei 82.6% der Patient\*innen mit intrazerebralen Blutungen nachgewiesen werden und stellt den primären Risikofaktor für ICH dar. Neben der arteriellen Hypertension sind exzessiver Alkoholkonsum und steigendes Alter die Hauptrisikofaktoren für intrazerebrale Blutungen auf Basis einer Arteriosklerose (18,25). Über ein höheres Lebensalter hinaus sind das Vorliegen zerebraler Mikroblutungen und, wie bereits zuvor erwähnt, das männliche Geschlecht sowie eine asiatische Ethnizität nicht beeinflussbare Risikofaktoren für ICH (11). Auf andere Risikofaktoren wie Nikotinabusus, chronische Nierenerkrankungen oder den Konsum sympathomimetischer Drogen und Medikamente wie Kokain, Heroin, Amphetamine, Phenylpropanolamin und Ephedrin kann hingegen aktiv Einfluss genommen werden. Erwartungsgemäß bedingt die Einnahme einer oralen Antikoagulation, geringer auch von Thrombozytenaggregationshemmern, ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen, stellt jedoch keine direkte Ursache dar (11,26). Zudem begünstigen eine veränderte Blutgerinnung, beispielsweise

durch einen hereditären oder erworbenen Gerinnungsfaktorenmangel, Thrombozytopenien sowie verabreichte Fibrinolytika, das Auftreten intrazerebraler Blutungen (21).

#### **1.2.1.4 Klinik**

Die Symptomatik einer ICH setzt plötzlich ein und kann je nach Lokalisation und Ausmaß der Blutung variieren. Es kommt in der Regel zu verschiedensten fokalneurologischen Ausfällen wie beispielsweise Hemiparesen, Hemihypästhesien oder auch neuropsychologischen Störungen wie einer Aphasie oder einem Neglekt. Eine sichere klinische Unterscheidung zu einem ischämischen Schlaganfall ist aufgrund der ähnlichen Symptomatik nicht möglich, wobei es tendenziell zu einer frühen Verschlechterung der Symptomatik kommt, die weniger klar einem distinkten Stromgebiet zuzuordnen ist (4,21,27). In weiterer Folge kann es bei ICH zur Ausbildung einer akuten Hirndrucksymptomatik kommen, die sich mit Kopfschmerzen, einer Vigilanzminderung bis zum Koma, Übelkeit und Erbrechen sowie einem Blutdruckanstieg und reflektorischer Bradykardie präsentiert und bis zur Einklemmung führen kann. In Kombination mit einem pathologischen Atemmuster werden die letzteren beiden als Cushing-Triade bezeichnet, die bei starker Hirndruckerhöhung auftritt (21,28). Im Verlauf kann es durch Obstruktion des Ventrikelsystems zur Ausbildung eines Hydrozephalus kommen, wodurch sich der Hirndruck noch weiter erhöht (3). Ebenso können intrazerebrale Blutungen, häufig innerhalb der ersten Woche, zum Auftreten von epileptischen Anfällen führen (29).

#### **1.2.1.5 Diagnostik**

Die Diagnostik einer intrazerebralen Blutung beginnt mit einer klinisch-neurologischen Untersuchung und fokussierten Anamnese, die das aktuelle Beschwerdebild, Allergien und die aktuelle Medikation (insbesondere Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, Antihypertensiva, vasokonstriktorisches wirkende Medikamente und sympathomimetische Drogen) erfragen soll. Ebenfalls sind, wenn möglich, Vorerkrankungen und vaskuläre

Risikofaktoren (vor allem vorhergegangene ischämische oder hämorrhagische Insulte) zu erfassen. Im Zuge der Basisdiagnostik werden die Vitalparameter erhoben und überwacht, ein EKG geschrieben und ein Routinelabor wird abgenommen. Dabei sind besonders ein großes Blutbild, die Entzündungsparameter, Harnstoff und Kreatinin, Leberfunktionswerte, der Kreatininspiegel und die eGFR, der Blutzuckerspiegel, die Prothrombinzeit, aPTT und INR sowie gegebenenfalls die Anti-Xa-Aktivität und kardiales Troponin von Interesse. Unter Umständen können auch ein Schwangerschaftstest oder ein toxikologisches Screening indiziert sein (30).

Zur Diagnosestellung einer intrazerebralen Blutung und Differenzierung zu einem ischämischen Schlaganfall soll schnellstmöglich ein Schädel-CT oder MRT durchgeführt werden (30). Die Magnetresonanztomographie hat, verglichen mit dem CT, eine ebenso gute Sensitivität, ist jedoch oft nicht akut verfügbar und bedingt eine längere Untersuchungszeit (31). In der initialen Bildgebung kann beispielsweise mittels der ABC/2-Formel im CT das Volumen der ICH abgeschätzt werden, wobei größere Volumina insbesondere in frühen Zeitfenstern nach Symptombeginn Hauptprädiktoren für eine Hämatomexpansion sind (3,32,33). Diese tritt vor allem in den ersten 24 Stunden auf und ist für den weiteren Krankheitsverlauf wegweisend, da sie mit einer höheren Mortalität und einem schlechteren Outcome vergesellschaftet ist. Wiederholte CT-Untersuchungen werden zur Feststellung von eben solchen Komplikationen, wie einer Hämatomexpansion, einem Hydrozephalus, einer Schwellung oder Herniation, besonders bei niedrigem GCS oder Verschlechterung des neurologischen Zustandsbildes, empfohlen (30).

In weiterer Folge sollte die Ätiologie der intrazerebralen Blutung untersucht werden, da jene Einfluss sowohl auf das Akutmanagement als auch die Sekundärprävention hat. Erster Schritt zur Identifikation möglicher makrovaskulärer Ursachen ist die Durchführung einer CT- oder MRT-Angiographie, die bei Verdacht auf eine zerebrale Venenthrombosen um eine Venographie ergänzt wird. Den Goldstandard der Diagnose makrovaskulärer

Ursachen stellt die digitale Subtraktionsangiographie, kurz DSA, dar, welche aufgrund ihrer Invasivität allerdings nur bei vorteilhaftem Nutzen-Risiko-Verhältnis empfohlen wird. Mikroangiopathische Ursachen, wie eine zugrundeliegende CAA oder Arteriiosklerose, sollen im Verlauf mittels typischer Veränderungen im MRT abgeklärt werden. Tiefe zerebrale Mikroblutungen, ältere tiefliegende ICH, zerebrale Marklagerhyperintensitäten und Lakunen sprechen hierbei für eine vorliegende Arteriiosklerose (3,18). Entsprechend der Boston 2.0 Kriterien für eine CAA in der Magnetresonanztomographie stellen unter anderem das Vorliegen einer lobären ICH, zerebrale Mikroblutungen, kortikale superfizielle Siderose, konvexale SAB, vergrößerte perivaskuläre Räume im Centrum semiovale sowie multifokale Marklagerhyperintensitäten typische Befunde einer CAA dar (20). Routinemäßig wird in der weiteren Abklärung keine Lumbalpunktion und Liquordiagnostik durchgeführt, kann jedoch bei Unsicherheit in der Bildgebung indiziert sein, da Amyloid- $\beta$  und Tau-Proteine in gewissen Konstellationen im Liquor die Diagnostik unterstützen können. Zudem kann bei jungen Patient\*innen bei einem begründeten Verdacht durch eine alterstypisch ausgeprägte Mikroangiopathie im MRT und entsprechender Familienanamnese eine genetische Abklärung hereditärer Mikroangiopathien durchgeführt werden (3,18).

### **1.2.1.6 Therapie**

Die Ziele der Akutbehandlung intrazerebraler Blutungen sind in erster Linie das Verhindern einer Hämatomexpansion und die Limitierung eines Sekundärschadens. Eine solche Größenzunahme des Hämatoms tritt vor allem in den ersten drei bis sechs Stunden auf, wobei das initiale Blutungsvolumen sowie eine vorausgegangene Antikoagulation entscheidende Prädiktoren darstellen. Relevant sind hier vor allem das Senken des Blutdrucks, das Aufheben einer Antikoagulation und gegebenenfalls eine Hämatomausräumung zur Reduktion des Blutvolumens durch die Neurochirurgie (3,33). Sekundäre Schäden können unter anderem durch Entzündungsreaktionen, Ödembildung, oxidativen Stress und die Toxizität von Blutabbauprodukten entstehen (3).

Ein Großteil der Patient\*innen mit spontanen intrazerebralen Blutungen wird mit hypertensiven Blutdruckwerten vorstellig, die einerseits durch den oft schon als Grunderkrankung vorliegenden Hypertonus und andererseits durch die reflektorische Blutdruckerhöhung als Reaktion des Körpers auf die ICH selbst, bedingt sind. Eine Blutdruckkontrolle soll frühzeitig, beispielsweise mittels Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, erreicht werden (34,35). Das spiegeln auch die aktuellen Leitlinien der American Heart Association beziehungsweise der American Stroke Association zu spontanen ICH wider, die eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140mmHg innerhalb einer Stunde nach Behandlungsbeginn empfehlen. Von einer weiteren Senkung des Blutdrucks wird, aufgrund der vermehrten renalen Nebenwirkungen und dem fehlenden positiven Einfluss auf das funktionelle Outcome, abgeraten. In der Sekundärprävention spielen vor allem die langfristige Blutdruckkontrolle sowie die Reduktion weiterer modifizierbarer Risikofaktoren eine bedeutende Rolle zur Reduktion des Risikos eines Rezidivereignisses (30,36).

Die Einnahme von oralen Antikoagulanzen ist ein bedeutender Risikofaktor sowohl für ICH selbst als auch für eine Hämatomexpansion bei bereits vorliegender Blutung. Jegliche orale Antikoagulation soll initial beendet und frühestmöglich antagonisiert werden. Dazu eignen sich, wenn vorhanden, spezifische Antidote wie Andexanet alfa zur Aufhebung der Wirkung von Faktor-Xa-Hemmern oder Idarucizumab als Antidot des direkten oralen Thrombinhemmers Dabigatran. Im Falle von Vitamin-K-Antagonisten soll Prothrombinkomplex-Konzentrat mit anschließender Vitamin-K-Gabe zur Normalisierung der INR verwendet werden und ist bei Verfügbarkeit gefrorenem Frischplasma (FFP) vorzuziehen. Bei Patient\*innen unter Heparintherapie kann Protamin als Antagonist eingesetzt werden. Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern soll bei der Aufnahme lediglich pausiert werden und ihrer Wirkung nicht durch Maßnahmen wie der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten entgegengesteuert werden (3,30,37). Die Entscheidung zur Wiedereinleitung einer oralen Antikoagulation hingegen bedarf

einer individuellen Abwägung des Blutungsrisikos in Relation zu den potenziellen thrombotischen Komplikationen (3).

Während der Behandlung sollen die Vitalparameter wie der Blutzuckerspiegel und die Körpertemperatur der Patient\*innen überwacht und möglichst stabil im Normbereich gehalten werden. Darum wird sowohl die Behandlung von Hypoglykämien (Blutglukose  $<40\text{-}60\text{mg/dL}$ ) als auch von hyperglykämischen Blutwerten (Blutglukose  $>180\text{-}200\text{mg/dL}$ ) empfohlen. Kommt es im Verlauf zum Auftreten von epileptischen Anfällen, sollen diese mit entsprechender Medikation unterbrochen und gegebenenfalls auch Rezidiven medikamentös vorgebeugt werden. Von einer generellen prophylaktischen Gabe von Antiepileptika wird allerdings abgeraten (3,30,38). Maßnahmen zur Reduktion der für sekundäre Schäden verantwortlichen Faktoren sind Gegenstand aktueller Forschung, darunter auch Immunmodulatoren wie Fingolimod, das einen ödemreduzierenden Effekt im Bereich der Blutung haben könnte. Andererseits wird von der Therapie mittels Glukokortikoiden heute Abstand genommen, da sie keine Verbesserung des funktionellen Outcomes zeigen konnte (3,39).

Es stehen ebenfalls neurochirurgische Therapieoptionen wie beispielsweise eine Kraniotomie zur Hämatomausräumung zur Verfügung, die das Blutungsvolumen verringern, dadurch den Hirndruck senken und sekundäre Schäden reduzieren soll. Diese konnte bei supratentoriellen ICH mit einer reduzierten Mortalität in Verbindung gebracht werden, jedoch in älteren Studien das funktionelle Outcome bisher nicht nachweisbar verbessern (3,40). Daher wurde in den Leitlinien der American Heart Association und der American Stroke Association von 2023 (30) eine Kraniotomie bei supratentoriellen ICH aufgrund der nicht gesicherten Vorteile im Vergleich zu medikamentöser Behandlung nicht allgemein empfohlen. Bei raumfordernden zerebellären intrazerebralen Blutungen hingegen wird, im Falle einer neurologischen Verschlechterung, großen Volumina ( $\geq 15\text{ mL}$ ) oder einem vorliegenden Hydrozephalus occlusus eine sofortige neurochirurgische Hämatomausräumung empfohlen, da diese Blutungen aufgrund der begrenzten räumlichen Ausbreitungsmöglichkeiten häufig zu Hirnstammkompression und

Liquorabflussstörungen führen. Kommt es im Verlauf der Behandlung zum Auftreten eines Hydrozephalus, der das Bewusstsein beeinträchtigt, so soll entsprechend der Leitlinie die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD), unabhängig von der Blutungslokalisierung, erfolgen (30).

Es stehen des Weiteren minimalinvasive endoskopische oder stereotaktische Verfahren zur Hämatomausräumung unter Schonung des umliegenden Hirnparenchyms zur Verfügung, die bei supratentoriellen ICH mit mittleren bis großen Volumina hilfreich sein können, um, genau wie die konventionelle Technik, die Mortalität zu reduzieren (30). In der ENRICH-Studie (41) aus dem Jahr 2024 konnte eine Verbesserung des funktionellen Outcomes insbesondere bei lobären ICH im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie nach 180 Tagen beobachtet werden.

Bei Patient\*innen mit großvolumigen supratentoriellen Blutungen, bei welchen eine Herniation im weiteren Verlauf antizipierbar ist, kann genau wie bei medikamentös nicht behandelbarer Hirndruckerhöhung aufgrund eines raumfordernden ischämischen Schlaganfalls eine dekompulsive Hemikraniektomie in Betracht gezogen werden (30). In der SWITCH-Studie (42) aus dem Jahr 2024 konnten Hinweise für ein besseres Outcome, im Sinne einer größeren Anzahl überlebender Patient\*innen mit mittelschwerer Beeinträchtigung (mRS: 4) anstatt einer schweren Behinderung (mRS: 5), nach dekompulsiver Kraniektomie bei großvolumigen, tiefliegenden ICH festgestellt werden.

## **1.2.2 Primär intraventrikuläre Blutungen**

### **1.2.2.1 Epidemiologie**

Primär intraventrikuläre Blutungen (P-IVH) sind beim Erwachsenen ein seltenes Krankheitsbild, das als atraumatische Blutung mit isoliertem intraventrikulärem Vorkommen definiert ist. Sie stellt eine Untergruppe der ICH dar und ist von sekundären IVH abzugrenzen, bei denen eine intrazerebral lokalisierte Blutung aufgrund räumlicher Nähe in den Ventrikel einbricht. Ferner können sich auch Subarachnoidalblutungen in den Liquorraum ausbreiten und zu einer IVH führen. Solche sekundären Ventrikelblutungen sind generell, jedoch besonders beim Ausbleiben spezifischer Behandlungen wie einer Ventrikeldrainage, mit einem deutlich schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität vergesellschaftet (5,43).

In einer Fallserie der University of California in San Francisco (44) machten P-IVH 2.7% der ICH, entsprechend 15 der 551 Patient\*innen aus. Exakte Zahlen beziehungsweise Inzidenzen können aufgrund der limitierten Datenlage und geringen Fallzahlen derzeit nicht angegeben werden und schwanken zwischen verschiedenen Publikationen. So fand beispielsweise eine retrospektive Auswertung von Krankenakten zwischen 2009 und 2014 (45) unter 1692 Patient\*innen mit intrazerebralen Blutungen 33 primäre IVH, was 1.9% entspricht. Im zugehörigen systematischen Review von Flint et al. (44) beträgt das mediane Alter der Patient\*innen mit P-IVH 55 Jahre und es konnte keine geschlechterspezifische Häufung erhoben werden. Allerdings gilt zu beachten, dass im Review aufgrund unterschiedlicher Definitionen auch Studien, die kleine parenchymatöse Blutungsanteile innerhalb von 15mm um die Ventrikel tolerierten, miteingeschlossen worden sind, was die Vergleichbarkeit schwächt (44). Hinsichtlich der Prognose konnte in einer Publikation aus dem Jahr 1999 (10) ein relativ gutes langfristiges Outcome in einer Fallserie von 13 Patient\*innen mit primär intraventrikulären Blutungen beobachtet werden. Von den zehn Überlebenden waren nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 67 Monaten sechs asymptomatisch, drei weitere wiesen eine leichte Behinderung auf und in

einem Fall wurde eine moderate Beeinträchtigung erhoben (10). Auch in der von Weinstein et al. (45) beschriebenen Fallserie konnten 63.6% der Betroffenen nach Hause oder in die stationäre Rehabilitation entlassen werden und von den elf Patient\*innen, die über die folgenden drei Monate nachbeobachtet wurden, wiesen vier keine oder nur eine leichte Beeinträchtigung auf ( $mRS \leq 2$ ). Bezüglich der Krankenhausmortalität selbst variieren die erhobenen Daten verschiedener Fallserien zwischen 7% und 46% (44,46,47).

Sogenannte idiopathische primär intraventrikuläre Blutungen (IP-IVH), definiert als atraumatische P-IVH ohne zugrundeliegende vaskuläre Läsionen wie beispielsweise Aneurysmen, AVM oder die Moyamoya-Erkrankung, sind ebenfalls in einzelnen Studien genauer betrachtet worden (43,48). In einer Studienkohorte von 1276 Patient\*innen mit spontanen intrazerebralen Blutungen fanden sich 46 IP-IVH, was 4% der ICH entspricht (43). Auch in diesem Fall variieren die Resultate in verschiedenen Publikationen: So machten IP-IVH in einer Studie am West China Hospital der Sichuan Universität (48) nur 2.58% der ICH aus. Außerdem wurde ein mittleres Alter von 51.2 Jahren und Geschlechterverhältnis von 1.6:1 zugunsten der Männer beobachtet. In jener Studie verstarben 4.08% der Betroffenen bereits während des Krankenhausaufenthalts und das funktionelle Outcome der Überlebenden wurde anhand des mRS sechs Monate nach Entlassung erhoben. Hier ergab sich in 74.49% der Fälle ein mRS Score  $\leq 2$  Punkten und bei 21.43% der Patient\*innen eine schwere Beeinträchtigung mit mRS-Werten  $\geq 3$  Punkten (48). Wie zuvor beschrieben finden sich auch zu den Mortalitäten, insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen, keine einheitlichen Angaben. Laut Das et al. (43) gibt es jedoch mit einer Mortalität von 26% zum Zeitpunkt der Entlassung keinen signifikanten Unterschied zu primär parenchymalen ICH. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war in der Fallserie jedoch bei IP-IVH deutlich länger (43).

### 1.2.2.2 Ätiologie

Häufig und relativ gut beschrieben sind primär intraventrikuläre Blutungen aufgrund makrovaskulärer Anomalien wie Aneurysmen oder AVM. Beispielsweise wurden Aneurysmen der A. communicans anterior, der A. cerebelli inferior posterior, an der Basilarisspitze oder der A. vertebralis sowie arteriovenöse Malformationen entlang der Ventrikelwand in Fallserien und einzelnen Fallberichten spezifisch beschrieben. Ferner können Makroangiopathien wie durale arteriovenöse Fisteln, Kavernome oder die Moyamoya-Erkrankung ebenfalls zu P-IVH führen (10,44). Liegt keine zugrundeliegende vaskuläre Läsion vor, wurden die Blutungen in früheren Publikationen als idiopathisch bezeichnet. IP-IVH machen einen relevanten Anteil der intraventrikulären Blutungen aus. So wurden in der Fallserie von Flint et al. (44) beispielsweise 38.5% der P-IVH als idiopathisch klassifiziert.

Im zugehörigen systematischen Review von Flint et al. (44) konnten mittels Angiographie bei 99 von 177 Patient\*innen vaskuläre Abnormalitäten gefunden werden. Den größten Anteil dieser stellten AVM mit 54.5% dar, gefolgt von aneurysmatischen Blutungen bei 39.4% der Untersuchten. In 5.1% der Fälle war eine Moyamoya-Erkrankung ursächlich und bei einer betroffenen Person eine arteriovenöse Durafistel. Zu erwähnen ist, dass die Moyamoya-Erkrankung hier überrepräsentiert sein könnte, da vier der fünf Fälle aus einer einzelnen südkoreanischen Fallserie stammen. Im asiatischen Raum und im Speziellen in Korea und Japan kommt die Erkrankung mit einer höheren Inzidenz als in Europa vor, was für eine relevante ätiologische Rolle der zerebralen Gefäßerkrankung in jenen Regionen spricht (49,50). In der Fallserie von Martí-Fàbregas et al. (10) wurde neben oben genannten Ätiologien zudem auch eine durch einen intraventrikulären Tumor verursachte P-IVH berichtet.

Mit möglichen ursächlichen Krankheitsbildern, die hinter IP-IVH stehen könnten, beschäftigte sich eine Studie aus dem Jahr 2022 (43) genauer und verglich diese mit primär parenchymalen intrazerebralen Blutungen im Hinblick auf zerebrale Mikroangiopathien. Unter den 35 Patient\*innen der IP-IVH-Kohorte, die mittels

Magnetresonanztomographie untersucht wurden, konnten 29% anhand der modifizierten Boston-Kriterien einer wahrscheinlichen CAA zugeordnet werden. Bei 24% der Patient\*innen konnten tiefe zerebrale Mikroblutungen, typisch für eine hypertensive zerebrale Mikroangiopathie/Arteriolosklerose, in der Bildgebung nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse legen eine Assoziation der beiden Mikroangiopathien mit IP-IVH nahe. Zusätzlich zu hämorrhagischen Veränderungen hinweisend auf zerebrale Mikroangiopathien (zerebrale Mikroblutungen, superfizielle Siderose) zeigten 87% der IP-IVH in der Bildgebung weitere typische Veränderungen einer zerebralen Mikroangiopathie, was die generelle Annahme jener als ätiologischen Faktor von IP-IVH weiter unterstützt (43).

### **1.2.2.3 Risikofaktoren**

Bezüglich der Risikofaktoren der P-IVH ist an erster Stelle die Hypertension zu nennen, die beispielsweise in der Fallserie von Weinstein et al. (45) in 64% der 33 Fälle erhoben werden konnte und bei neun Patient\*innen als alleiniger Risikofaktor eingeordnet wurde. Es wurden in der Studie weitere potenzielle Einflussfaktoren für Hirnblutungen erhoben, wobei bei 30% ein Diabetes, bei 18.8% eine Hyperlipidämie, und bei 27.2% eine Antikoagulation mit Warfarin prävalent waren. In der Fallserie von Flint et al. (44) nahmen 13% der Patient\*innen Thrombozytenaggregationshemmer zum Zeitpunkt der Blutung ein und im ferner durchgeführten systematischen Review konnte eine Antikoagulation in 8% der Fälle erhoben werden. Unter den IP-IVH der Fallserie von Das et al. (43) konnte eine Einnahme von Antikoagulanzen in rund 37% der Fälle gezeigt werden, was damit deutlich häufiger als bei primär parenchymalen Blutungen der Fall war. Der statistisch signifikante Unterschied spricht für eine wahrscheinlichere ventrikuläre Blutung unter oraler Antikoagulation. Ebenso konnte Nikotinabusus öfters bei Patient\*innen mit IP-IVH erhoben werden, wofür eine durch das Rauchen höhere Rupturneigung der ependymalen Gefäße ein Erklärungsmodell bieten könnte (43).

Ein höheres Lebensalter ist ein relevanter Risikofaktor intrazerebraler Blutungen, wobei sich genaue Angaben zur Altersverteilung der Betroffenen und dem damit verbundenen Risiko für P-IVH aufgrund der Seltenheit und oft geringer Fallzahlen zurzeit nicht machen lassen. Jedoch spiegelt sich generell das gehäufte Auftreten im fortgeschrittenen Alter wider. Das mittlere Alter der Patient\*innen mit primär intrazerebralen Blutungen wird in den Fallserien von Martí-Fàbregas et al. und Weinstein et al. (10,45) mit jeweils 57 und 60 Jahren angegeben. Arteriovenöse Malformationen sind, wie auch bei den intrazerebralen Blutungen, eine mögliche Ursache für ein deutlich früheres Auftreten von P-IVH. Bezüglich der Geschlechterverteilung unter den von P-IVH Betroffenen konnte im systematischen Review von Flint et al. (44), wie oben bereits erwähnt, keine geschlechtsspezifische Häufung gezeigt werden. Zwischen einzelnen Fallserien schwankt die Geschlechterverteilung ebenfalls stark, weshalb derzeit keine Aussage zu einem möglichen höheren Risiko für ein Geschlecht getroffen werden kann (44,45,51).

#### **1.2.2.4 Klinik und Pathophysiologie**

Bezüglich der klinischen Präsentation wurde ein schlagartiges einsetzendes Koma bereits in der ersten Beschreibung primär intraventrikulärer Blutungen Ende des 19. Jahrhunderts durch Sanders (52) als charakteristisch beschrieben. Dies ließ sich auch in der Fallserie von Martí-Fàbregas et al. (10) bei acht der 13 Patient\*innen mit einem plötzlichen Beginn der Bewusstseinsstörungen beobachten. Häufige Symptome, die innerhalb mehrerer Fallserien auftraten, waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und unspezifische fokale-neurologische Defizite (44,45). Ein großer Teil der Patient\*innen mit primär intraventrikulären Blutungen präsentierte sich bei der Erstvorstellung mit hypertensiven Blutdruckwerten. Weitere beobachtete Symptome waren Nackensteife, ein- oder beidseits positives Babinski-Zeichen, verschiedene neuroophthalmologische Auffälligkeiten und seltener auch Krampfanfälle. Fokale motorische Defizite wurden beispielsweise in der Fallserie von Martí-Fàbregas et al. (10) nicht oder nur mild ausgeprägt beobachtet, was

durch eine geringe parenchymale Schädigung bei größtenteils zentral im Ventrikelsystem liegenden Blutungen erklärt werden könnte.

Aufgrund der Liquorabflussbehinderung durch die intraventrikulären Blutgerinnsel sind IVH für die Entwicklung eines Hydrozephalus occlusus und konsekutive Hirndruckerhöhung prädestiniert. Im Rahmen der Fallserie von Weinstein et al. (45) verstarben vier von 33 Patient\*innen aufgrund einer Einklemmungssymptomatik in Folge eines erhöhten Hirndrucks noch vor Ankunft im Krankenhaus oder innerhalb der ersten 48 Stunden. Die Hälfte der Studienkohorte mit P-IVH entwickelte einen Hydrozephalus und benötigte eine externe Ventrikeldrainage und nahezu ein Viertel wurde mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt versorgt. Weiters können die intraventrikulären Koagel Druck auf benachbarte Strukturen ausüben, was vor allem im Falle des dritten und vierten Ventrikels und ihrer Nähe zum Hirnstamm für die ungünstige Prognose jener Blutungen verantwortlich sein könnte. Darüber hinaus führen toxische Blutabbauprodukte zu einer Entzündungsreaktion und damit zur Ödembildung, Zelluntergang und fibrotischen Veränderungen (5,45).

#### **1.2.2.5 Diagnostik**

Die diagnostische Vorgehensweise bei primär intraventrikulären Blutungen entspricht im Wesentlichen derjenigen bei intrazerebralen Blutungen im Allgemeinen. Sie beginnt mit einer Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung, gefolgt von einer schnellstmöglich durchgeführten CT- oder MRT-Untersuchung zur Diagnosestellung. Die Diagnose einer primär intraventrikulären Blutung kann zuverlässig in der nativen Computertomographie gestellt werden und ihr Ausmaß mittels Graeb-Score quantifiziert werden. Zur Detektion kleinster Blutmengen weist die Magnetresonanztomographie eine etwas höhere Sensitivität auf, ist allerdings oft nicht oder nicht initial verfügbar (30,53). Serielle CT-Untersuchungen sind gemäß der Leitlinien bei intraventrikulären Blutungen, insbesondere bei niedrigem GCS oder einer neurologischen Verschlechterung,

nützlich, um eine Hämatomexpansion, die Entwicklung eines Hydrozephalus, Ödeme oder eine Herniation zu beurteilen (30).

Die Abklärung potenziell behandelbarer Ursachen ist, analog zu ICH, bei P-IVH von großer Relevanz. CT- und MR-Angiografien sind nichtinvasive Optionen zur Suche nach zugrundeliegenden makrovaskulären Ursachen, allerdings ist derzeit unklar, ob beide Verfahren im Fall von P-IVH eine vergleichbare Sensitivität wie die DSA aufweisen, weshalb diese nach wie vor den Goldstandard darstellt (30,54). Es wird spezifisch in den Leitlinien der American Heart Association beziehungsweise der American Stroke Association (30) empfohlen, eine intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie bei allen Patient\*innen mit spontanen IVH ohne parenchymalen Blutungsanteil durchzuführen, um makrovaskuläre Ursachen auszuschließen. Ätiologien wie AVM oder Aneurysmen sind mit Rezidivblutungen assoziiert, weshalb entsprechend der Leitlinien (30) bei ausbleibender Diagnose makro- oder mikroangiopathischer Ursachen auch eine zweite DSA in einem späteren Intervall bei Patient\*innen mit einem geringen Komplikationsrisiko in Betracht gezogen werden soll (55). Zugrundeliegende Mikroangiopathien, wie eine CAA oder Arteriosklerose, können mittels typischer bildgebender Veränderungen im MRT diagnostiziert werden (43).

#### **1.2.2.6 GRAEB-Score**

Der Graeb-Score ist ein semiquantitativer Score zur Einschätzung des Schweregrads intraventrikulärer Blutungen. Er kann visuell in der nativen Computertomographie erhoben werden und stellt unter anderem eine Möglichkeit der Verlaufskontrolle anhand der Bildgebung dar. Bewertet wird die Menge an Blut in beiden Seitenventrikeln mit jeweils einem Punkt für Blutspuren, zwei Punkten für einen zu weniger als 50% blutgefüllten Ventrikel, drei Punkten bei mehr als 50% Blut im Ventrikel sowie vier Punkten für einen komplett mit Blut ausgefüllten und erweiterten Seitenventrikel. Der dritte und vierte Ventrikel wird mit jeweils einem Punkt bei vorhandenem Blut und normaler Ventrikelweite und zwei Punkten im Fall von einem blutgefüllten und expandierten Ventrikel bewertet. Insgesamt ist

eine maximale Punktezahl von zwölf Punkten möglich. Der erhobene Wert korreliert dabei stark mit dem Blutungsvolumen im Ventrikelsystem (56,57).

---

**Tabelle 1 – Graeb-Score**

---

**Seitenventrikel<sup>1</sup>**

- Score:        1 = Blutspuren vorhanden  
                  2 = weniger als 50% des Ventrikels mit Blut gefüllt  
                  3 = mehr als 50% des Ventrikels mit Blut gefüllt  
                  4 = Ventrikel vollständig mit Blut gefüllt und expandiert

**Dritter und vierter Ventrikel**

- Score:        1 = Blutspuren vorhanden bei normaler Ventrikelgröße  
                  2 = Ventrikel vollständig mit Blut gefüllt und expandiert

**Gesamtpunktezahl** (Maximum = 12)

---

<sup>1</sup>Separat für beide Seitenventrikel

In der Fallserie von Weinstein et al. (45) wurde eine Assoziation eines höheren Graeb-Scores mit einem schlechteren Outcome, im Sinne einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit oder Entlassung in ein Hospiz, erhoben. Im systematischen Review von Flint et al. (44) konnte weiters gezeigt werden, dass das Alter und der Graeb-Score unabhängige Prädiktoren für die Mortalität sind. Dabei bestand jedoch eine geringe, aber signifikante Interaktion zwischen dem Alter und dem Graeb-Score, sodass der Einfluss des Scores auf die Mortalität mit zunehmendem Alter etwas sinkt.

Zusätzlich zum hier beschriebenen originalen Graeb-Score, der in der vorliegenden Diplomarbeit zur Quantifizierung des Ausmaßes der IVH eingesetzt wird, wurde von Morgan et al. (57) ein modifizierter Graeb-Score vorgestellt. Jener enthält separate Bewertungen der einzelnen Ventrikelabschnitte mit einer maximal möglichen Punktezahl von 32 Punkten.

### **1.2.2.7 Therapie**

Die Therapie primär intraventrikulärer Blutungen entspricht in weiten Teilen dem grundsätzlichen therapeutischen Vorgehen bei spontanen intrazerebralen Blutungen. Spezifische Handlungsempfehlungen zur Behandlung von P-IVH sind derzeit nicht verfügbar, jedoch werden in den Leitlinien der American Heart Association beziehungsweise der American Stroke Association (30) zu spontanen ICH Empfehlungen zum Vorgehen bei IVH, passagenweise speziell zu P-IVH, gegeben.

In den Leitlinien (30) wird betont, dass Patient\*innen mit mittelschweren bis schweren spontanen ICH, IVH und vorliegendem Hydrozephalus von einer Versorgung auf einer neurologischen, im Vergleich zu einer allgemeinen Intensivstation, zur Verbesserung des Outcomes und Senkung der Mortalität profitieren können. Weiters kann der Transfer an ein Zentrum mit Neurochirurgie im Fall von IVH oder infratentoriell lokalisierten ICH vorteilhaft sein (30). Dort können neben Ventrikeldrainagen auch notwendige Therapien zugrundeliegender Erkrankungen wie beispielsweise endovaskuläre Embolisationen oder Resektionen arteriovenöser Malformationen oder das Coiling oder Clipping eines Aneurysmas durchgeführt werden (44,58).

Von Gaberel et al. (5) wird die rasche Beseitigung des intraventrikulären Blutes als zentrales Therapieziel bei IVH vorgeschlagen. Diese Entlastung kann beispielsweise mittels einer externen Ventrikeldrainage bei akutem Hydrozephalus durchgeführt werden, was im Vergleich zu einer rein konservativen Behandlung die Mortalität nachweislich senkt (5,59). Dementsprechend wird in den Leitlinien (30) eine EVD bei Patient\*innen mit intraventrikulärer Blutung und einem das Bewusstsein beeinträchtigenden Hydrozephalus empfohlen. Weiters kann bei mittelschweren bis schweren spontanen ICH oder IVH mit reduziertem Bewusstseinsniveau eine gezielte Überwachung und gegebenenfalls Therapie eines erhöhten Hirndrucks via Hirndrucksonde in Betracht gezogen werden (30).

Intraventrikuläre Fibrinolytika (wie beispielsweise Alteplase) sollen eine schnellere Auflösung intraventrikulärer Koagel und die Vermeidung von Komplikationen wie eine Katheterobstruktion bewirken. Eine begleitende Anwendung einer fibrinolytischen Substanz über eine EVD ist sicher und ist bei Patient\*innen mit einem das Bewusstsein beeinträchtigenden Hydrozephalus mit einer geringeren Mortalität verbunden. Ob eine externe Ventrikeldrainage in Kombination mit intraventrikulären Fibrinolytika das funktionelle Outcome verbessert, ist derzeit allerdings noch unklar (30).

Chirurgische Therapieoptionen intraventrikulärer Blutungen umfassen, neben der EVD, ventrikulo-peritoneale Shunts, Lumbaldrainagen sowie konventionelle oder endoskopische Verfahren zur Hämatomausräumung. Bisher konnten keine Vorteile endoskopischer Therapieverfahren gegenüber einer externen Ventrikeldrainage in üblicher Technik nachgewiesen werden. Die Kombination minimalinvasiver Hämatomausräumung mit einer EVD und gegebenenfalls auch einer intraventrikulären Lyse wurde anhand von Patient\*innen mit spontanen ICH mit weniger als 30ml Blutvolumen und Ventrikeleinbruch in kleineren randomisiert kontrollierten Studien untersucht, konnte jedoch bisher ebenfalls keine sichere Verbesserung des funktionellen Outcomes zeigen (30,48).

## 2 Material und Methoden

Die Studienkohorte der vorliegenden Diplomarbeit wurde mittels retrospektiver Erhebung aller Patient\*innen, die im Zeitraum von 2008 bis 2023 an der Grazer Universitätsklinik für Neurologie mit einer intraventrikulären Blutung stationär aufgenommen und behandelt wurden, im openMEDOCS, einem elektronischen Krankenhausinformationssystem, identifiziert. Grundlage bildete hierbei die Kohorte einer vorhergegangenen Arbeit, in der intrazerebrale Blutungen inklusive intraventrikulärer Blutungen anhand einer kombinierten Suchstrategie aus ICD-10-Diagnosecodes und einer Freitextsuche erfasst wurden, welche für diese Arbeit durch eine Suche spezifisch nach intraventrikulären Blutungen (ICD-Code I61.5) ergänzt wurde. In einem zweiten Schritt wurden aus den so identifizierten Fällen jene mit intraventrikulärer Blutung ausgewählt und mittels vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien manuell überprüft.

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patient\*innen mit einer radiologisch bestätigten, atraumatisch primär intraventrikulären Blutung und jene mit intraventrikulären Blutungen und geringem intrazerebralen Blutungsanteil, definiert als unter vier Millilitern Blut im Parenchym. Die Ausschlusskriterien umfassten ein Alter unter 18 Jahren, eine traumatische Genese der Hirnblutung, ein intraparenchymales Blutvolumen von mehr als vier Millilitern und das Vorliegen einer intrakraniellen Blutung überwiegend in einem anderen Kompartiment als intraventrikulär.

Die benötigten personenbezogenen medizinischen Daten wurden aus dem openMEDOCS erhoben, pseudoanonymisiert analysiert und anschließend statistisch ausgewertet. Diese beinhalten demografische und klinische Daten wie das Alter, Geschlecht, Haupt- und Nebendiagnosen, relevante Vorerkrankungen und den klinischen Verlauf. Die erhobenen klinischen Daten umfassen weiters vaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Alkohol-, Nikotin- sowie Drogenabusus und relevante Medikamente wie orale Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer,

selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und nicht-steroidale Antirheumatika. Außerdem wurden die fallbezogen durchgeführten bildgebenden Untersuchungen, wie Computertomographien und Magnetresonanztomographien (jeweils mit oder ohne Angiographie) sowie digitale Subtraktionsangiographien, erfasst.

Zur Auswertung der im Zuge der Aufenthalte angefertigten radiologischen Bilder wurde das PACS (Picture Archiving and Communication System) der Universitätsklinik verwendet. Anhand der initialen bildgebenden Untersuchung wurde jeweils das Ausmaß der intraventrikulären Blutung mit Hilfe des originalen Graeb-Scores beurteilt und gegebenenfalls das Volumen intraparenchymaler Blutungsanteile mittels der ABC/2-Formel berechnet (32,56). Die Lokalisation vorliegender intrazerebraler Blutungen sowie begleitende Subarachnoidalblutungen wurden ebenfalls dokumentiert. Die durchgeführten MRT-Untersuchungen wurden schließlich in Zusammenschau mit anderen durchgeführten Untersuchungen zur Beurteilung der Ätiologie herangezogen. Die Ursache wurde als Arteriosklerose definiert, wenn neben der intraventrikulären Blutung typische tiefe mikroangiopathische Veränderungen wie Marklagerläsionen (Fazekas  $\geq 2$ ), tiefe zerebrale Mikroblutungen oder Lakunen vorlagen, während keine lobären hämorrhagischen Veränderungen nachweisbar sein durften. Die zerebrale Amyloidangiopathie wurde nach den aktuellen Boston 2.0 Kriterien im MRT beziehungsweise nach den Edinburgh-Kriterien im CT (bei fehlender MRT-Untersuchung) definiert. Falls hämorrhagische Veränderungen sowohl tief als auch lobär nachweisbar waren, wurde dies als gemischte zerebrale Mikroangiopathie definiert. Makrovaskuläre Ursachen wie arteriovenöse Malformationen wurden via nichtinvasiver oder invasiver Angiographie nachgewiesen. Patient\*innen ohne Nachweis einer Blutungsursache bei vollständiger Abklärung, die zumindest ein MRT und eine nichtinvasive Angiographie umfasste, wurden als kryptogen definiert, jene mit unvollständiger Abklärung als unklar.

Relevante Rezidivereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden an allen KAGes-Standorten über openMEDOCS steiermarkweit erhoben. Erfasst wurden erneute intrazerebrale Blutungen, ischämische Schlaganfälle, erstmals aufgetretene epileptische Krampfanfälle sowie vaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte, periphere arterielle Embolien und tiefe Venenthrombosen. Der Beobachtungszeitraum reichte vom individuellen Tag der Aufnahme bis zum 31.03.2025 und es wurden neben den beschriebenen Rezidivereignissen ebenfalls alle im System dokumentierten Todesfälle inklusive der jeweiligen Todesursachen erhoben.

Die Durchführung der vorliegenden Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Aufgrund des Studiendesigns als retrospektive Kohortenstudie war keine individuelle Einwilligung der Patient\*innen notwendig.

Die statistische Datenauswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics 30 und beinhaltet nachfolgend eine deskriptive Beschreibung der Studienkohorte einschließlich einer Analyse der Häufigkeiten, klinischen Charakteristika, Rezidivereignisse und der Krankenhausmortalität von intraventrikulären Blutungen. Anhand von parametrischen (Chi-Quadrat-Test, t-Test für unabhängige Stichproben) und nicht parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) wurden primäre intraventrikuläre Blutungen und jene Blutungen mit geringem intrazerebralem Anteil gegenübergestellt. Des Weiteren wurden Zusammenhänge zwischen dem Blutungsausmaß (Graeb-Score) sowie Alter und Mortalität mittels uni- und multivariater logistischer Regression untersucht. Die statistische Signifikanz wurde mit  $p < 0.05$  festgelegt, Konfidenzintervalle (KI) mit 95% angegeben.

### 3 Ergebnisse

Von den insgesamt 189 Patient\*innen, die von 2008 bis 2023 an der Grazer Universitätsklinik für Neurologie aufgrund einer intraventrikulären Blutung in Behandlung waren, konnten gemäß der zuvor beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien 87 in der Datenanalyse berücksichtigt werden. Diese stellen 6.21% der initial betrachteten 1402 Patient\*innen mit intrazerebralen Blutungen dar. Dabei handelte es sich um 47 Männer (54%) und um 40 (46%) Frauen. Das mittlere Alter der Patient\*innen betrug dabei 65.3 Jahre ( $\pm 16.8$ ), wobei innerhalb der Stichprobe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der Männer und Frauen bestand ( $p=0.870$ ).

Wie einleitend bereits beschrieben, wurde die Studienkohorte je nach Vorliegen eines geringen intrazerebralen Blutungsanteils in zwei Gruppen geteilt. Insgesamt war bei 32 Patient\*innen die Blutung ausschließlich intraventrikulär zu verorten (primär IVH), wohingegen bei 55 Betroffenen ein intrazerebraler Blutungsanteil von weniger als vier Millilitern nachweisbar war (prädominant IVH). Dies entspricht rund 2.28% und 3.92% der gesamt betrachteten intrazerebralen Blutungen. Zwischen den Gruppen konnte weder in der Geschlechterverteilung ( $p=0.226$ ) noch in der Altersverteilung ein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=0.089$ ), wobei eine Tendenz zu höherem Alter zum Zeitpunkt des Ereignisses in der Gruppe mit intrazerebralem Blutungsanteil vorlag (median 72.0 Jahre vs. 64.5 Jahre).

### 3.1 Risikofaktoren

Der mit Abstand am häufigsten erhobene Risikofaktor innerhalb der gesamten Studienkohorte war mit 75.9% die arterielle Hypertonie, gefolgt von Diabetes mellitus (21.8%) und Niereninsuffizienz (6.9%). Dabei kam ein Diabetes in der Gruppe der primär IVH deutlich häufiger vor als bei jenen Blutungen mit geringem intrazerebralen Blutungsanteil (37.5% vs. 12.7%,  $p=0.007$ ). Bezüglich Risikoverhalten wurde bei 11.5% der Patient\*innen ein relevanter Alkoholabusus erfasst, der sich allerdings nicht zwischen den beiden Gruppen unterschied. Jedoch konnte ein signifikant häufigerer Nikotinabusus in der Gruppe der primär IVH erhoben werden (34.4% vs. 12.7%,  $p=0.016$ ). Innerhalb der Studienkohorte wurde bei keinem der Betroffenen ein Drogenabusus dokumentiert.

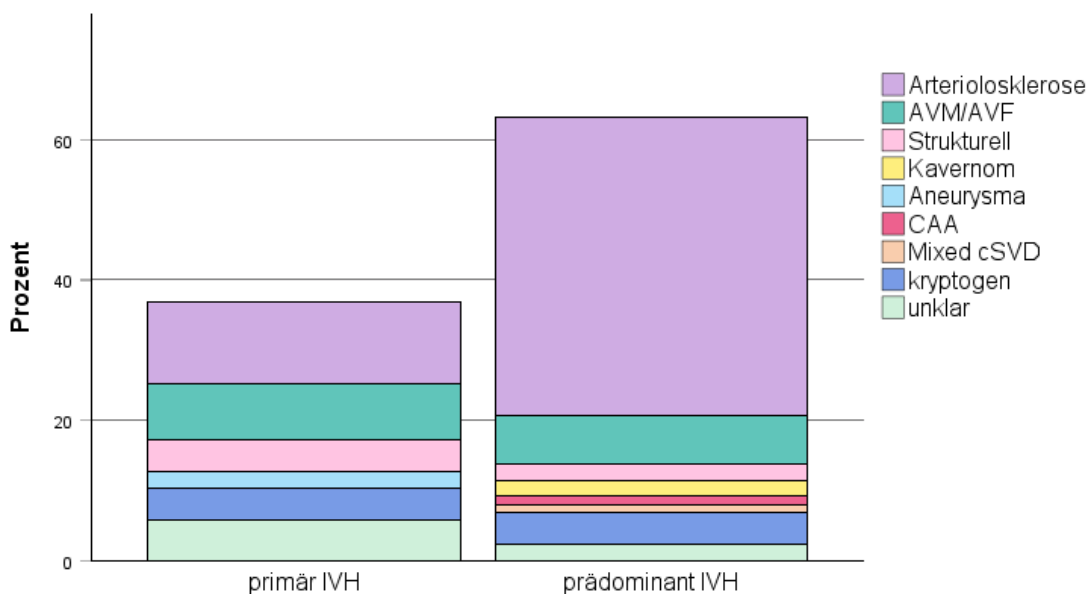
**Tabelle 2 – Demografische und klinische Charakteristika**

	gesamt	primär IVH	prädominant IVH	p-Wert <sup>1</sup>
n (%)	87	32 (36.8)	55 (63.2)	
mittleres Alter ( $\pm$ SD)	65.3 ( $\pm$ 16.8)	61.3 ( $\pm$ 17.0)	67.6 ( $\pm$ 16.4)	0.089 <sup>2</sup>
weibliches Geschlecht	40 (46)	12 (37.5)	28 (50.9)	0.226
Vorerkrankungen				
<i>Hypertonie</i>	66 (75.9)	22 (68.8)	44 (80.0)	0.237
<i>Diabetes mellitus</i>	19 (21.8)	12 (37.5)	7 (12.7)	<b>0.007</b>
<i>Niereninsuffizienz</i>	6 (6.9)	2 (6.3)	4 (7.3)	1.000 <sup>3</sup>
Substanzmissbrauch				
<i>Nikotinabusus</i>	18 (20.7)	11 (34.4)	7 (12.7)	<b>0.016</b>
<i>Alkoholabusus</i>	10 (11.5)	3 (9.4)	7 (12.7)	0.636
<i>Drogenabusus</i>	0	0	0	
Dauermedikation				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>	13 (14.9)	7 (21.9)	6 (10.9)	0.215 <sup>3</sup>
NOAK	3 (3.4)	1 (3.1)	2 (3.6)	1.000 <sup>3</sup>
TAH	14 (16.1)	4 (12.5)	10 (18.2)	0.487
SSRI	1 (1.1)	1 (3.1)	0	0.368 <sup>3</sup>
NSAR	1 (1.1)	0	1	1.000 <sup>3</sup>

Daten als n (%) oder Mittelwert ( $\pm$ SD); p-Werte: <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>2</sup>Mann-Whitney-U-Test, <sup>3</sup>exakter Test nach Fisher.

Die zum Zeitpunkt der Aufnahme eingenommene Dauermedikation wurde, wenn entsprechend dokumentiert, ebenfalls erhoben und ausgewertet. Am häufigsten wurden zum Zeitpunkt des Ereignisses, mit 16.1% innerhalb der Studienkohorte, Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) eingenommen. Die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wurde ebenfalls bei 14.9% erfasst, wobei Marcoumar als häufigstes Präparat von zehn der 13 Patient\*innen eingenommen wurde. Neue orale Antikoagulanzen wie Edoxaban oder Rivaroxaban wurden lediglich in 3.4% der Fälle als Dauermedikation erhoben. Die Einnahme von SSRI und NSAR war in der untersuchten Kohorte auf jeweils eine Person beschränkt. Generell war kein signifikanter Zusammenhang zwischen den in beiden Gruppen eingenommenen Medikamenten nachweisbar.

### 3.2 Ätiologie



**Abbildung 3** – Ätiologie primärer vs. prädominant intraventrikulärer Blutungen

Die anhand der Gesamtheit der Untersuchungsergebnisse erhobenen Ätiologien werden in der Grafik (Abbildung 3) und der unten angeführten Tabelle (Tabelle 3) präsentiert. Die führende Ätiologie stellte in beiden Gruppen mit einer Häufigkeit von 54.0% die Arteriiosklerose dar, wobei sie bei den vorwiegend intrazerebral lokalisierten Blutungen (67.3%) signifikant häufiger vorkam als bei den primär intraventrikulären (31.3%). Insgesamt am zweithäufigsten waren innerhalb der

Studienkohorte arteriovenöse Malformationen und Fisteln (14.9%), gefolgt von strukturellen Ursachen (6.9%), die unter anderem Tumoren, Metastasen sowie unklare Raumforderungen zusammenfassen. Bei einer der vorwiegend intraventrikulär lokalisierten Blutungen wurde eine zugrundeliegende gemischte zerebrale Mikroangiopathie (mixed cSVD) beschrieben, da diese sowohl tiefe als auch lobäre hämorrhagische Veränderungen zeigte und daher nicht eindeutig einer CAA oder Arteriosklerose zugeordnet werden konnte. Ebenfalls weniger häufig waren Kavernome, Aneurysmen oder eine CAA ursächlich. Weiters konnte bei acht Prozent der Patient\*innen trotz weiterführender Abklärung kein Hinweis auf eine vorliegende Mikroangiopathie oder auf eine andere sekundäre Ursache gefunden werden, weshalb diese als kryptogen bezeichnet wurden. Bei sieben Betroffenen, entsprechend fünf Fällen aus der Gruppe primär intraventrikulärer Blutungen und zweien aus der Gruppe der prädominant intraventrikulären Blutungen, konnte rein mittels CT-Untersuchung, aufgrund fehlender weiterer Abklärungen, keine sichere Aussage über die jeweilige Ursache getroffen werden und die Ätiologie wurde als unklar kategorisiert.

**Tabelle 3 – Häufigkeiten der Ätiologien**

	gesamt	primär IVH	prädominant IVH	p-Wert <sup>1</sup>
n (%)	87	32 (36.8)	55 (63.2)	
Ätiologien				
<i>Kavernom</i>	2 (2.3)	0	2 (3.6)	0.520
<i>Arteriosklerose</i>	47 (54.0)	10 (31.3)	37 (67.3)	<b>0.001<sup>2</sup></b>
<i>strukturell</i>	6 (6.9)	4 (12.5)	2 (3.6)	0.187
<i>AVM/AVF</i>	13 (14.9)	7 (21.9)	6 (10.9)	0.215
<i>mixed cSVD</i>	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1.000
<i>CAA</i>	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1.000
<i>Aneurysma</i>	2 (2.3)	2 (6.3)	0	0.133
kryptogen	8 (9.2)	4 (12.5)	4 (7.3)	0.459
unklar	7 (8.0)	5 (15.6)	2 (3.6)	0.095

*Daten als n (%); p-Werte: <sup>1</sup>exakter Test nach Fisher, <sup>2</sup>Chi-Quadrat-Test.*

### **3.3 Diagnostik**

Bei 85 der 87 eingeschlossenen Patient\*innen wurde zur initialen Diagnosestellung der intraventrikulären Blutung ein natives Schädel-CT durchgeführt. Die beiden übrigen Patient\*innen wurden direkt mittels MRT in Kombination mit einer Angiographie untersucht, wobei im Verlauf in einem der beiden Fälle ebenfalls eine CT-Untersuchung des Schädels veranlasst wurde. Insgesamt wurden damit bei 98.9% ein CT, bei 42.5% eine CT-Angiographie, bei 46.0% ein MRT und bei 39.1% der Patient\*innen eine MR-Angiographie durchgeführt. Eine DSA wurde in Summe bei 14.9%, entsprechend 13 Studienteilnehmer\*innen, zur weiteren Abklärung vorgenommen.

Die ausgewerteten vorwiegend intraventrikulären Blutungen wiesen nur geringe intrazerebrale Blutvolumina auf. So betrug die intraparenchymal lokalisierten Anteile in 23.6% der Fälle sogar weniger als einen Milliliter. Das Durchschnittsvolumen innerhalb der Gruppe prädominant intraventrikulärer Blutungen belief sich auf 1.81ml ( $\pm 1.01$ ) und die häufigste Blutungslokalisierung waren die Stammganglien (52.7%), gefolgt vom Kleinhirn (16.4%) und Blutungen im Bereich des Hirnstamms (7.3%) und Mesencephalons (7.3%).

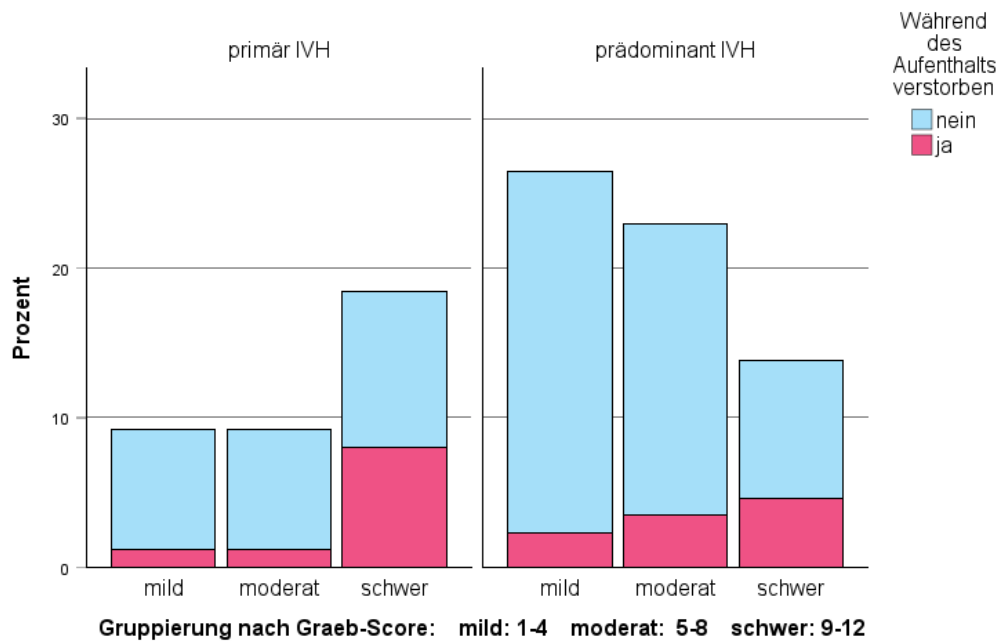
### 3.4 Prognose

**Tabelle 4 – Blutungsausmaß und Verlauf**

	gesamt	primär IVH	prädominant IVH	p-Wert <sup>1</sup>
n (%)	87	32 (36.8)	55 (63.2)	
Gesamtmortalität	28 (32.2)	12 (37.5)	16 (29.1)	0.418
Krankenhausmortalität	18 (20.7)	9 (28.1)	9 (16.4)	0.192
mittlere Aufenthaltsdauer (SD)	27.13 (±21.4)	24.03 (±15.9)	28.93 (±23.9)	0.738 <sup>2</sup>
Blutungsausmaß				
medianer Graeb-Score (IQR)	7 (6)	8.5 (4)	6 (3)	<b>0.012<sup>2</sup></b>
mittleres ICH-Volumen (±SD)			1.81ml (±1.01)	

*Daten als n (%), Mittelwert (±SD), oder Median (IQR); Aufenthaltsdauer in Tagen (±SD); p-Werte: <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>2</sup>Mann-Whitney-U-Test.*

Die Krankenhausmortalität der gesamten Kohorte lag bei 20.7%, was pro Gruppe jeweils neun Verstorbenen entspricht. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war mit 28.9 Tagen bei den Betroffenen prädominant intraventrikulärer Blutungen nominell um durchschnittlich 4.9 Tage länger als bei jenen mit primär IVH. Diese Differenz wies jedoch keine statistische Signifikanz auf. Zu beobachten war hingegen ein signifikant höherer medianer Graeb-Score unter den während des Krankenhausaufenthalts Verstorbenen (Median 9, IQR 7-10) als in der Gruppe der Überlebenden (Median 6, IQR 3-8). Dieser erwies sich anhand binär logistischer Regression als signifikanter Prädiktor der Krankenhausmortalität ( $p=0.006$ ) mit einem Odds Ratio von 1.35 pro Jahr (95%-KI 1.09-1.67). Den ausgewerteten Daten kann weiters entnommen werden, dass 75 % der im Krankenhaus verstorbenen Patient\*innen ein Graeb-Score von sieben oder höher zugeordnet wurde. Das Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme war in der univariaten binär-logistischen Regression ebenfalls ein signifikanter Prädiktor der Krankenhausmortalität (OR 1.052 pro Punkt; 95%-KI 1.011-1.095;  $p=0.012$ ). Sowohl das Alter (OR 1.090 pro Jahr; 95%-KI 1.032-1.152;  $p=0.002$ ) als auch der Graeb-Score (OR 1.594 pro Punkt; 95%-KI 1.203-2.110;  $p=0.001$ ) waren auch in der multivariaten logistischen Regression unabhängige signifikante Prädiktoren für die Krankenhausmortalität.



**Abbildung 4** – Mortalität und Blutungsausmaß anhand des Graeb-Scores

Von den 69 Überlebenden verstarben schließlich zehn weitere Patient\*innen (14.5%) innerhalb des Beobachtungszeitraums von median fünf Jahren. Langfristig lag die Gesamtmortalität innerhalb der Studienkohorte bei 32.2%, was 28 verstorbenen Patient\*innen entspricht.

Die steiermarkweit dokumentierten vaskulären oder neurologischen Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden ebenfalls erhoben, wobei eine nach Hirnblutung neu aufgetretene Epilepsie am häufigsten innerhalb der Kohorte beobachtet werden konnte (6.9%). Zu einer intrazerebralen Rezidivblutung oder zu einem ischämischen Schlaganfall kam es bei jeweils vier Patient\*innen (4.6%). Weitere Ereignisse wie tiefe Venenthrombosen (3.4%), Myokardinfarkte (2.3%) oder Pulmonalarterienembolien (2.3%) waren seltener.

## 4 Diskussion

Dass atraumatische primär intraventrikuläre Hirnblutungen ein seltenes Krankheitsbild darstellen, spiegelt sich in den im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit erhobenen Daten wider. So konnten unter den ursprünglichen 1402 Patient\*innen mit intrazerebralen Blutungen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 32 mit primär intraventrikulärer Blutung identifiziert werden, was 2.28% entspricht. Dieser Anteil ist vergleichbar mit den in zuvor publizierten Studien beschriebenen relativen Häufigkeiten von beispielsweise 2.7% in der Fallserie von Flint et al. (44) oder 1.9% in jener von Weinstein et al (45).

### 4.1 Demografie

Bezüglich der Geschlechterverteilung konnte kein statistisch signifikant gehäuftes Vorkommen von primär intraventrikulären Blutungen innerhalb eines Geschlechts nachgewiesen werden, was weitgehend mit den Angaben in bereits veröffentlichten Studien einhergeht (44,45). Im Vergleich mit jenen Blutungen mit geringem intrazerebralen Blutungsanteil zeigte sich ein vergleichbares demografisches Profil hinsichtlich der Geschlechter- oder Altersverteilung. Das mediane Alter der Patient\*innen mit primär IVH innerhalb der Stichprobe betrug 64.5 Jahre, was konsistent mit den Beobachtungen der Fallserie von Flint et al. (44), jedoch höher als das im zugehörigen systematischen Review beschriebene mediane Alter von 55 Jahren ist. Die erhobenen Daten unterstreichen das vorrangige Auftreten von primär IVH (bei Erwachsenen) im mittleren bis höheren Alter. Einschränkend ist allerdings zu erwähnen, dass eine größere Stichprobe notwendig wäre, um geringere Unterschiede in Alter oder Geschlecht sicher statistisch nachweisen zu können.

## 4.2 Ätiologie

In der vorliegenden Kohorte stellte die Arteriosklerose die häufigste Ätiologie der primär intraventrikulären Blutungen (31.3%) als auch der prädominant intraventrikulären Blutungen dar (67.3%), wobei sie bei den letzteren signifikant häufiger vorkam. Passend dazu beschrieb Das et al. (43) ebenfalls bei 24% der Patient\*innen seiner Fallserie intraventrikulärer Blutungen ohne vaskuläre Ursache Nachweise einer Arteriosklerose im MRT. Trotz des vergleichsweise häufigeren Vorkommens mikroangiopathischer Ursachen in der Gruppe der prädominant intraventrikulären Blutungen, verdeutlicht der große Anteil arteriosklerotisch bedingter Blutungen ihre ätiologische Bedeutung auch bei primär intraventrikulären Blutungen. Abweichend von der Fallserie von Das et al. (43) wurde allerdings keine primär intraventrikuläre Blutung der Studienkohorte durch eine CAA ausgelöst.

Strukturelle und makroangiopathische Ursachen wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen und Fisteln waren insgesamt häufig ursächlich und kamen in der Stichprobe vermehrt bei P-IVH vor, jedoch wies dies bei kleinen Zellzahlen keine statistische Signifikanz auf. Passend zu den hier erhobenen Ätiologien wird in anderen Publikationen ebenfalls ein großer Anteil an vaskulären Ursachen beschrieben, so waren beispielsweise AVM in 15.2% der Fälle von Weinstein et al. (45) ursächlich. Im systematischen Review von Flint et al. (44) machten AVM mehr als die Hälfte der makrovaskulären Ursachen aus, gefolgt von Aneurysmen und seltener der Moyamoya-Erkrankung oder arteriovenösen Fisteln.

Insgesamt sprechen die erhobenen Daten für ein gemischtes Ätiologiespektrum bei primär IVH, was die Wichtigkeit einer Differenzierung ausschließlich intraventrikulär vorkommender Blutungen und einer dementsprechenden ätiologischen Abklärung sowohl hinsichtlich makro- als auch mikroangiopathischer Ursachen betont. Im Vergleich dazu entsprachen prädominant IVH überwiegend dem typischen Ursachenprofil spontaner intrazerebraler Blutungen, was eine Genese als kleinvolumige ICH mit ausgeprägtem Ventrikeleinbruch nahelegt und

für eine dementsprechende ätiologische Abklärung (insbesondere im Hinblick auf Mikroangiopathien) spricht.

### **4.3 Risikofaktoren**

Konsistent mit anderen Fallserien konnte der Hypertonus mit einem Vorkommen in 75.9% der Fälle eindeutig als zentraler Risikofaktor sowohl für primär IVH (68.8%) als auch prädominant IVH (80%) erhoben werden (10,45). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor und, ebenso wie höheres Lebensalter und Diabetes mellitus, mit der Entstehung der Arteriosklerose assoziiert (60). Diese Ergebnisse betonen die Relevanz der Kontrolle eines arteriellen Hypertonus als Primärprophylaxe vor, und Sekundärprophylaxe nach intraventrikulären Blutungen.

Neben Nikotinabusus, Niereninsuffizienz und Alkoholabusus wurde auch Diabetes mellitus als Risikofaktor innerhalb der Studienkohorte untersucht und es konnte ein mit 37.5% im Gegensatz zu 12.7% statistisch häufigeres Auftreten unter den primär intraventrikulären Blutungen festgehalten werden. Dieses Ergebnis bewegt sich in derselben Größenordnung wie das der Fallserie von Weinstein et al. (45), in der bei 30.3% der Patient\*innen ein vorbekannter Diabetes mellitus dokumentiert wurde.

Zu beobachten war außerdem ein mit 34.4% signifikant häufiger erhobener Nikotinabusus innerhalb der Gruppe der primär intraventrikulären Blutungen, was mit den von Das et al. (43) publizierten Ergebnissen einhergeht. Dort konnte bei 67% der intraventrikulären Blutungen ohne vaskuläre Ursache ein Nikotinabusus erhoben werden, was damit signifikant häufiger als bei primär intraparenchymalen Hirnblutungen (51%) der Fall war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Nikotinabusus bei primär IVH über seinen Einfluss als genereller Risikofaktor für ICH hinausgeht, wobei eine höhere Rupturneigung der ependymalen Gefäße durch das Rauchen eine Rolle spielen könnte (43).

Bezüglich der zum Zeitpunkt des Ereignisses eingenommenen Medikation oraler Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, SSRI und NSAR zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Da die absoluten Fallzahlen, vor allem bei Letzteren beiden, niedrig waren, sind weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben für eine sinnvolle Interpretation notwendig.

#### **4.4 Prognose**

In der vorliegenden Studienkohorte lag die Krankenhausmortalität primär intraventrikulärer Blutungen bei 28.1% und damit im Mittelfeld der Daten verschiedener bereits veröffentlichter Fallserien, die zwischen 7% und 46% schwanken (44–47). Auch im Vergleich mit der Krankenhausmortalität intrazerebraler Blutungen, die laut Fernando et al. (61) im Jahr 2021 bei 32.4% lag, befanden sich die erhobenen Daten damit in einem ähnlichen Bereich. Die Rate an den insgesamt während des Aufenthalts Verstorbenen beider Gruppen lag bei 20.7%, unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden untersuchten Gruppen, war allerdings vom Alter der Patient\*innen als auch der Höhe des erhobenen Graeb-Scores abhängig. Diese erwiesen sich jeweils anhand multivariater logistischer Regression als unabhängige signifikante Prädiktoren für die Krankenhausmortalität, was ebenfalls im systematischen Review von Flint et al. (44) beschrieben wurde. Damit kann der Graeb-Score als schnell erhebbarer prognostischer Marker intraventrikulärer Blutungen gesehen, und zur initialen Risikostratifizierung genutzt werden. Dies kann eine frühzeitige Indikationsstellung intensivmedizinischer oder operativer Interventionen sowie eine Einschätzung der Prognose ermöglichen.

Im Beobachtungszeitraum von median fünf Jahren wurden in Folge neu aufgetretene Epilepsien mit 6.9% am häufigsten beobachtet, während intrazerebrale Rezidivblutungen und ischämische Schlaganfälle jeweils bei 4.6% der Patient\*innen dokumentiert wurden. Tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte oder Pulmonalarterienembolien traten noch seltener bei den Betroffenen auf. Aufgrund der sehr geringen Zahl an erfassten Rezidivereignissen sind weitere

Studien mit größeren Fallzahlen zum besseren Verständnis der Langzeitprognose notwendig.

#### **4.5 Limitationen**

Verglichen mit bereits publizierten Fallserien primär intraventrikulärer Blutungen handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine vergleichsweise große Kohorte, die innerhalb eines langen Erhebungszeitraums von 2008 bis 2023 an der Grazer Universitätsklinik für Neurologie identifiziert wurde. Dabei wurde eine Vielzahl an Variablen erhoben und in die statistische Analyse einbezogen sowie eine mediane Beobachtungszeit von fünf Jahren erreicht. Die Grazer Universitätsklinik stellt dabei ein primäres und tertiäres Zentrumsspital mit einem großen Einzugsgebiet dar und ermöglichte weiters eine umfassende ätiologische Abklärung mittels bildgebender Untersuchungen.

Trotz der Tatsache, dass die Klinik ein großes und vielfältiges Patient\*innenspektrum abdeckt, kann das unizentrische Studiendesign die Ergebnisse im Sinne eines Selektionsbias verzerren und die Übertragbarkeit auf andere Versorgungskontexte einschränken. Die retrospektive elektronische Datenerhebung bezüglich der Folgeereignisse erfolgte ebenfalls auf steiermärkische Krankenhäuser der KAGes beschränkt. Insgesamt handelt es sich in der vorliegenden Kohorte, vor allem in der Gruppe der primär intraventrikulären Blutungen, trotzdem um relativ geringe Fallzahlen, was die statistische Aussagekraft limitiert und die Detektion kleinerer Effekte erschwert. Die Aussagekraft ist weiter durch das retrospektive Studiendesign und die damit einhergehende Abhängigkeit von bereits erhobenen Daten beschränkt und erlaubt zudem keine direkte Ableitung kausaler Zusammenhänge. Dadurch bedingt ist auch die heterogene diagnostische Abklärung innerhalb der Stichprobe, was zu einigen Fällen unklarer Ätiologie führte.

Um die in dieser Kohortenstudie beobachteten Zusammenhänge zu bestätigen und weiter zu analysieren, sind prospektive, multizentrische Studien mit größeren

Fallzahlen erforderlich. Dort könnten weiters in dieser Arbeit nicht berücksichtigte Aspekte wie beispielsweise das therapeutische Management primär intraventrikulärer Blutungen oder die langfristige Entwicklung funktioneller Einschränkungen sowie der Lebensqualität behandelt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Sobotta J. Sobotta - Atlas der Anatomie. Band 3: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 25. Auflage. Paulsen F, Waschke J, Herausgeber. München: Elsevier; 2022.
2. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 8. Auflage. München: Elsevier; 2022.
3. Seiffge DJ, Fandler-Höfler S, Du Y, Goeldlin MB, Jolink WMT, Klijn CJM, et al. Intracerebral haemorrhage — mechanisms, diagnosis and prospects for treatment and prevention. *Nat Rev Neurol*. Dezember 2024;20(12):708–23. doi:10.1038/s41582-024-01035-w.
4. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016.
5. Gaberel T, Magheru C, Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev*. Oktober 2012;35(4):485–95. doi:10.1007/s10143-012-0399-9.
6. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int*. 31. März 2017;114(13):226–36. doi:10.3238/arztebl.2017.0226.
7. Ahmad AF, Galassi FM, Burlakoti A, Vaccarezza M, Papa V. Human cerebral blood supply via circulus arteriosus cerebri: A scoping review on its variations and clinical implications. *Heliyon*. Juni 2024;10(12):e32648. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32648.
8. Feigin VL, Abate MD, Abate YH, Abd ElHafeez S, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. Oktober 2024;23(10):973–1003. doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
9. Grehl H, Reinhardt F, Herausgeber. Checkliste Neurologie [Internet]. 7. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021 [zitiert 18. August 2025]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b000000449> doi:10.1055/b000000449.
10. Martí-Fàbregas J, Piles S, Guardia E, Martí-Vilalta JL. Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical data, etiology and outcome. *J Neurol*. 29. April 1999;246(4):287–91. doi:10.1007/s004150050348.
11. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 31. Januar 2017;19(1):3–10. doi:10.5853/jos.2016.00864.

12. Murray CJL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. 1994;72(3):427–45.
13. Pasi M, Casolla B, Kyheng M, Boulouis G, Kuchcinski G, Moulin S, et al. Long-term mortality in survivors of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 1. Juni 2021;16(4):448–55. doi:10.1177/1747493020954946.
14. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol*. April 2018;14(4):237–50. doi:10.1038/nrneurol.2018.17.
15. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. Oktober 2021;20(10):795–820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
16. Kittner SJ, Sekar P, Comeau ME, Anderson CD, Parikh GY, Tavaréz T, et al. Ethnic and Racial Variation in Intracerebral Hemorrhage Risk Factors and Risk Factor Burden. *JAMA Netw Open*. 23. August 2021;4(8):e2121921. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21921.
17. Asch CJ van, Luitse MJ, Rinkel GJ, Tweel I van der, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 1. Februar 2010;9(2):167–76. doi:10.1016/S1474-4422(09)70340-0.
18. Puy L, Parry-Jones AR, Sandset EC, Dowlathshahi D, Ziai W, Cordonnier C. Intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Dis Primer*. 16. März 2023;9(1):14. doi:10.1038/s41572-023-00424-7.
19. Fandler-Höfler S, Obergottsberger L, Ambler G, Eppinger S, Wunsch G, Kneihsl M, et al. Association of the Presence and Pattern of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease With Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*. 22. August 2023;101(8):e794–804. doi:10.1212/WNL.0000000000207510.
20. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albuchoer JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 1. August 2022;21(8):714–25. doi:10.1016/S1474-4422(22)00208-3.
21. Hufschmidt A, Rauer S, Glocker FX, Herausgeber. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2022.
22. Falcone GJ, Woo D. Genetics of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. Dezember 2017;48(12):3420–4. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017072.
23. Liao YC, Hu YC, Chung CP, Wang YF, Guo YC, Tsai YS, et al. Intracerebral Hemorrhage in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical

- Infarcts and Leukoencephalopathy. *Stroke*. März 2021;52(3):985–93. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030664.
24. Van Etten ES, Kaushik K, Jolink WMT, Koemans EA, Ekker MS, Rasing I, et al. Trigger Factors for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Case-Crossover Study. *Stroke*. Mai 2022;53(5):1692–9. doi:10.1161/STROKEAHA.121.036233.
  25. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population. *Stroke*. August 2003;34(8):2060–5. doi:10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D.
  26. Raposo N, Zanon Zotin MC, Seiffge DJ, Li Q, Goeldlin MB, Charidimou A, et al. A Causal Classification System for Intracerebral Hemorrhage Subtypes. *Ann Neurol*. Januar 2023;93(1):16–28. doi:10.1002/ana.26519.
  27. Bender A, Rémi J, Feddersen B, Fesl G. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 4. Auflage. München: Elsevier; 2022.
  28. Ayling J. Managing head injuries. *Emerg Med Serv*. August 2002;31(8):42.
  29. De Herdt V, Dumont F, Hénon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 15. November 2011;77(20):1794–800. doi:10.1212/WNL.0b013e31823648a6.
  30. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Juli 2022;53(7):e282–361. doi:10.1161/STR.0000000000000407.
  31. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 20. Oktober 2004;292(15):1823–30. doi:10.1001/jama.292.15.1823.
  32. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke*. August 1996;27(8):1304–5. doi:10.1161/01.STR.27.8.1304.
  33. Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D, Li Q, Shamy M, Salman RAS, et al. Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention. *Lancet Neurol*. Februar 2023;22(2):159–71. doi:10.1016/S1474-4422(22)00338-6.
  34. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High Blood Pressure in Acute Stroke and Subsequent Outcome. *Hypertension*. Januar 2004;43(1):18–24. doi:10.1161/01.HYP.0000105052.65787.35.
  35. Moullaali TJ, Wang X, Sandset EC, Woodhouse LJ, Law ZK, Arima H, et al. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a

- systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Januar 2022;93(1):6–13. doi:10.1136/jnnp-2021-327195.
36. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 15. September 2016;375(11):1033–43. doi:10.1056/NEJMoa1603460.
  37. Salman RAS, Dennis MS, Sandercock P a. G, Sudlow CLM, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *The Lancet*. 29. Juni 2019;393(10191):2613–23. doi:10.1016/S0140-6736(19)30840-2.
  38. Tran QK, Bzhilyanskaya V, Afridi LZ, Ahmad M, Palmer J, Rehan MA, et al. Preventing seizure occurrence following spontaneous intracerebral haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of seizure prophylaxis. *Seizure*. 1. April 2021;87:46–55. doi:10.1016/j.seizure.2021.02.029.
  39. Fu Y, Hao J, Zhang N, Ren L, Sun N, Li YJ, et al. Fingolimod for the treatment of intracerebral hemorrhage: a 2-arm proof-of-concept study. *JAMA Neurol*. September 2014;71(9):1092–101. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1065.
  40. Sondag L, Schreuder FHBM, Boogaarts HD, Rovers MM, Vandertop WP, Dammers R, et al. Neurosurgical Intervention for Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol*. August 2020;88(2):239–50. doi:10.1002/ana.25732.
  41. Pradilla G, Ratcliff JJ, Hall AJ, Saville BR, Allen JW, Paulon G, et al. Trial of Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 10. April 2024;390(14):1277–89. doi:10.1056/NEJMoa2308440.
  42. Beck J, Fung C, Strbian D, Bütikofer L, Z'Graggen WJ, Lang MF, et al. Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet*. Juni 2024;403(10442):2395–404. doi:10.1016/S0140-6736(24)00702-5.
  43. Das AS, Regenhardt RW, Gokcal E, Horn MJ, Daoud N, Schwab KM, et al. Idiopathic primary intraventricular hemorrhage and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. Juli 2022;17(6):645–53. doi:10.1177/17474930211043957.
  44. Flint AC, Roebken A, Singh V. Primary Intraventricular Hemorrhage: Yield of Diagnostic Angiography and Clinical Outcome. *Neurocrit Care*. Juni 2008;8(3):330–6. doi:10.1007/s12028-008-9070-2.
  45. Weinstein R, Ess K, Sirdar B, Song S, Cutting S. Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Characteristics and Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Mai 2017;26(5):995–9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.114.

46. Giray S, Sen O, Sarica FB, Tufan K, Karatas M, Goksel BK, et al. Spontaneous primary intraventricular hemorrhage in adults: clinical data, etiology and outcome. *Turk Neurosurg.* Oktober 2009;19(4):338–44.
47. Jayakumar PN, Taly AB, Bhavani UR, Arya BYT, Nagaraja D. Prognosis in solitary intraventricular haemorrhage. *Acta Neurol Scand.* Juli 1989;80(1):1–5. doi:10.1111/j.1600-0404.1989.tb03833.x.
48. Guo R, Ma L, Shrestha BK, Yu Z, Li H, You C. A retrospective clinical study of 98 adult idiopathic primary intraventricular hemorrhage cases. *Medicine (Baltimore).* 21. Oktober 2016;95(42):e5089. doi:10.1097/MD.0000000000005089.
49. Häusler C, Gmeiner M, Trenkler J, Holl K. Fallbericht: Moya-Moya-Erkrankung. *J Für Neurol Neurochir Psychiatr.* 2016;16(2):72–5.
50. Park KJ, Kim JH, Park YK, Chung HS, Lee HG, Suh JK. Prognostic Factors of Primary Intraventricular Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 35(3):278–83.
51. Hameed B, Khealani BA, Mozzafar T, Wasay M. Prognostic Indicators in Patients with Primary Intraventricular Haemorrhage. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(8):315–7.
52. Sanders E. A Study of Primary, Immediate, or Direct Hemorrhage into the Ventricles of the Brain. *Am J Med Sci.* Juli 1881;82(163):85–128. doi:10.1097/00000441-188107000-00008.
53. Romanova AL, Nemeth AJ, Berman MD, Guth JC, Liotta EM, Naidech AM, et al. MRI Versus CT for Identification and Quantification of Intraventricular Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* September 2014;23(8):2036–40. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.005.
54. Hilkens NA, Van Asch CJ, Rinkel GJ, Klijn CJ. Yield of angiographic examinations in isolated intraventricular hemorrhage: A case series and systematic review of the literature. *Eur Stroke J.* Dezember 2016;1(4):288–93. doi:10.1177/2396987316666589.
55. Hino A, Fujimoto M, Yamaki T, Iwamoto Y, Katsumori T. Value of Repeat Angiography in Patients With Spontaneous Subcortical Hemorrhage. *Stroke.* Dezember 1998;29(12):2517–21. doi:10.1161/01.STR.29.12.2517.
56. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology.* April 1982;143(1):91–6. doi:10.1148/radiology.143.1.6977795.
57. Morgan TC, Dawson J, Spengler D, Lees KR, Aldrich C, Mishra NK, et al. The Modified Graeb Score: An Enhanced Tool for Intraventricular Hemorrhage Measurement and Prediction of Functional Outcome. *Stroke.* März 2013;44(3):635–41. doi:10.1161/strokeaha.112.670653.

58. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SHY, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Juli 2023;54(7):e314–70. doi:10.1161/str.0000000000000436.
59. Nieuwkamp DJ, De Gans K, Rinkel GJE, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 21. Februar 2000;247(2):117–21. doi:10.1007/pl00007792.
60. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 1. Juli 2010;9(7):689–701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
61. Fernando SM, Qureshi D, Talarico R, Tanuseputro P, Dowlatshahi D, Sood MM, et al. Intracerebral Hemorrhage Incidence, Mortality, and Association With Oral Anticoagulation Use. *Stroke*. Mai 2021;52(5):1673–81. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032550.