

3 Intrazerebrale Blutung

Paul V. Naser und Andreas W. Unterberg

3.1 Epidemiologie

Nichttraumatische intrazerebrale Blutungen (ICB) stellen nach ischämischen Insulten die zweithäufigste – mit einer hohen Einmonatssterblichkeit von 40% – assoziierte Ursache von Schlaganfällen dar (1; 2; 3). Seit dem Jahr 1990 zeigt sich ein Anstieg der absoluten Inzidenz auf über zwei Millionen Fälle pro Jahr. Die relative Inzidenz reduzierte sich jedoch im gleichen Beobachtungszeitraum um 29% auf 41,8/100.000 Einwohner. In Deutschland verringerte sich im gleichen Zeitraum die Inzidenz um 15,2% auf 15–20/100.000 Bürger. Besonders in asiatischen Ländern und in Ländern mit niedrigem Einkommen finden sich generell erhöhte Inzidenzraten (1; 3).

3.2 Pathophysiologie

Intrazerebrale Blutungen beginnen in der Regel mit der Ruptur eines zerebralen Gefäßes (4). Grundsätzlich werden spontane von sekundären ICB (z.B. bedingt durch Trauma, Tumor, Gefäßmalformationen) unterschieden. Die arterielle Hypertonie stellt den wichtigsten Risikofaktor dar, welcher bei etwa 70% der Patienten vorliegt (4). Die konsequente antihypertensive Therapie verringert das ICB-Risiko nahezu linear (5). Zudem spielen mit einer Hypertonie assoziierte Lebensstilfaktoren eine große Rolle in der Genese der ICB (s.u.

Risikofaktoren). Eine präexistente Schädigung der zerebralen Gefäße durch Degeneration der Wandmuskulatur sowie durch arteriosklerotische oder amyloidangiopathische Prozesse wird unter dem Begriff der Small Vessel Disease (SVD) zusammengefasst und erhöht ebenfalls das Blutungsrisiko (6). Vasculäre Malformationen, Vaskulitiden oder die Moyamoya-Erkrankung prädisponieren ebenfalls aufgrund erhöhten vaskulären Stresses für Einblutungen (4).



Modifizierbare Risikofaktoren in der zentraleuropäischen Population für das Auftreten von ICB (1):

1. *Arterielle Hypertonie*
2. *Adipositas*
3. *Nikotinabusus*
4. *hohe Nüchtern glukose*
5. *Alkoholabusus*
6. *natriumreiche Kost*

Bis zu 25% der ICB-Patienten weisen eine dekompensierte Gerinnungssituation aufgrund hämatologischer Erkrankungen, Thrombozytenaggregationshemmung (APT) oder oraler Antikoagulation (OAK) auf. Patienten, welche mit Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOAK) behandelt werden, haben im Vergleich zu Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) behandelt werden, ein deutlich reduziertes Risiko für ICB mit einer Rate von 0,14–0,51% pro Jahr (4; 7). Mehrere klinische Studien konnten zudem einen Trend zu kleineren Hämatomvolumina bei NOAK-einnehmenden Patienten beobachten (8).

3.3 Klinische Präsentation

Eine ICB kann nach exzessiver Aktivität oder starkem emotionalen Stress auftreten, jedoch liegt in den meisten Fällen keine erkennbare äußere Einwirkung vor. Klinisch finden sich häufig starke Kopfschmerzen (Donnerschlagkopfschmerz), gefolgt von neurologischen Ausfällen sowie Zeichen des erhöhten intrakraniellen Druckes (Übelkeit, Erbrechen). Klinisch ist die Abgrenzung der ICB von anderen akuten Pathologien wie dem ischämischen Schlaganfall, der Subdural- oder Subarachnoidalblutung in der Regel nicht eindeutig möglich (9). Diese Differenzialdiagnosen ziehen andere therapeutische Konsequenzen nach sich, sodass eine eindeutige Diagnosestellung mittels bildgebender Diagnostik notwendig ist (4; 10). In der Akutsituation ist dies am besten mittels Computertomografie oder Magnetresonanztomografie gewährleistet, wobei hier oftmals auch eine Gefäßdarstellung durch die Gabe von Kontrastmittel vorteilhaft ist. Insbesondere wurde das CT-grafische *Spot Sign* als robuster Prädiktor einer drohenden Nachblutung identifiziert (11). Ebenfalls sollte unmittelbar der Gerinnungsstatus des Patienten evaluiert werden,

3 Intrazerebrale Blutung

hier können bei Einnahme von NOAK die spezifischen anti-Xa Aktivitäten bestimmt werden (4).

3.4 Prognose

Intrazerebrale Blutungen stellen ein schweres Krankheitsbild mit einer 30-Tages-Mortalität von etwa 40% und einer 1-Jahres-Mortalität von 60% dar (1). Risikofaktoren für einen infausten Verlauf sind insbesondere ein Blutungsvolumen > 30 ml, eine infratentorielle Lokalisation, Patientenalter > 80 Jahre, komatöser Zustand (GCS < 5) sowie eine Ventrikelbeteiligung. Hieraus kann der ICH-Score berechnet werden, welcher ein verlässlicher und validierter Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität darstellt. Auch für das Abschätzen der langfristigen Morbidität lässt sich dieser heranziehen, wobei hierbei auch weitere Risikofaktoren wie Vorerkrankungen mit herangezogen werden sollten. Nichtsdestotrotz sind weniger als 25% der Patienten sechs Monate nach ICB funktionell eigenständig (1; 2).

3.5 Therapie

Insbesondere in den ersten drei Stunden nach initialer Blutung ereignen sich die meisten Nachblutungen, sodass innerhalb von 24 Stunden knapp 40% der Patienten hiervon betroffen sind (11). Die Behandlung der ICB in der Akutphase sollte grundsätzlich auf spezialisierten Überwachungsstationen (Stroke Units, IMC) erfolgen (4).

3.5.1 Intensivmedizinische Therapie

Antihypertensive Therapie

Einige randomisierte kontrollierte Studien (RCT; INTERACT, INTERACT-2, ATACH-2 etc.) haben sich den Fragestellungen, wie schnell und mit welcher Intensität eine Blutdrucksenkung forciert werden sollte, gewidmet. Zusammengefasst ist die frühe (< 6 h nach klinischem Blutungsbeginn) Blutdrucksenkung mit einer Reduktion des Hämatomvolumens assoziiert, was in diesen Studien jedoch nicht zu einem verbesserten klinischen Outcome führte (13).

Bei Patienten mit akuter ICB sollte der systolische Blutdruck binnen zwei Stunden nach Symptombeginn in den normotonen Bereich zwischen 110 und 140 mmHg mehr, nicht jedoch um mehr als 90 mmHg gesenkt werden.

Hämostase

Bei nicht antikoagulierten Patienten führte die Verabreichung von Gerinnungsfaktoren zu einer nicht signifikanten Reduktion hinsichtlich Hämatomzunahme, Morbidität und Mortalität sowie einem ebenfalls nicht signifikanten Anstieg thromboembolischer Ereignisse. Hierbei ist jedoch eine große Heterogenität zwischen RCT zu bemerken (14). Daher besteht gegenwärtig außerhalb von Studien keine Empfehlung zur Verabreichung von Gerinnungsfaktoren in Patienten (4) mit kompensierter Gerinnung. Die internationale RCT TICH-2 konnte in diesem Patientenkollektiv eine signifikant niedrigere Hämatomexpansion, 7-Tages-Mortalität und Komplikationsrate, nicht jedoch eine Veränderung der primär untersuchten 90-Tage-Morbidität nach Verabreichung von Tranexamsäure innerhalb von acht Stunden nach Blutungsbeginn nachweisen. Die Verabreichung von Tranexamsäure kann daher bei nicht antikoagulierten Patienten erwogen werden.

In mehreren Studien zu Patienten mit moderater Thrombozytopenie (< 150) oder APT führte die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zu einer signifikant höheren Sterblichkeit ohne Einfluss auf die Hämatomexpansion, sodass eine prophylaktische Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in diesem Patientenkollektiv nicht generell empfohlen wird (4; 14; 15).

Bei Patienten mit OAK unterscheidet sich die Art der Intervention je nach verwendetem Präparat (s. Tab. 1).

Die Verabreichung von Plasmakonzentraten (FFP) führte in VKA-Patienten zu einer erhöhten 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu Prothrombin-Komplex-Konzentraten, bei einem signifikant langsameren Wirkeintritt, sodass derzeit keine Empfehlung zur Verabreichung von FFP besteht (4). Für die Behandlung von Patienten, welche mit den NOAK Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban behandelt werden, liegen spezifische Antidote vor, welche die Hämostase innerhalb kurzer Zeit normalisieren (s. Tab. 1). Sollten diese nicht verfügbar sein, kann hier, wie auch generell bei Edoxaban eine PPSB-Gabe evaluiert werden (4).

Tab. 1 Orale Antikoagulation und Empfehlungen zur Antagonisierung bei ICB (4)

Präparate	Antidot
VKA (INR > 1,2)	10 mg Vitamin K i.v. u. PPSB (mind. 30 U/kg i. v.)
Dabigatran	Idarucizumab (2 × 2,5 mg i. v.)
Rivaroxaban, Apixaban	Andexanet Alfa <ul style="list-style-type: none"> ■ Niedrigdosiert (bei > 8 h seit letzter Einnahme oder Dosierung < 5 mg/d): 400 mg i.v. über 15 min, danach 480 mg über 120 min ■ Hochdosiert: 800 mg i.v. über 30 min, danach 960 mg über 120 min ■ Falls nicht verfügbar: PPSB (50 U/kg i.v.)
Edoxaban	PPSB (50 U/kg i.v.)

3.5.2 Chirurgische Behandlung der ICB

Neben der Einblutung ist auch die sekundäre Parenchymschwellung raumfordernd und kann zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes (ICP) führen. Ein erhöhter ICP verringert den zerebralen Perfusionsdruck und kann hierdurch zu einer zerebralen Sauerstoffunterversorgung führen. Die chirurgische Entlastung durch Blutungsevakuation suggeriert zwar eine Reduktion der Hirnschädigung, führt jedoch nicht unbedingt zu einem besseren funktionellen Outcome. Hier unterscheidet sich die Datenlage mit Hinblick auf sowohl die Lokalisation der Blutung als auch der angewandten Operation, welche im Folgenden diskutiert werden.

Therapie der intrakraniellen Hypertension und des Hydrozephalus

Insbesondere bei komatösen Patienten, bei welchen die klinische Überwachung nicht möglich ist, ist ein invasives Monitoring mittels ICP-Sonde geeignet, eine intrakranielle Hypertension zu detektieren. Im Falle einer intraventrikulären Blutung, Verlegung des III./IV. Ventrikels und klinischen oder radiologischen Zeichen eines Hydrozephalus sollte zudem die Anlage einer Ventrikeldrainage erfolgen. Die Durchführung einer intrathekalen Fibrinolyse zeigte bei Patienten mit Ventrikeleinbruch einen positiven Effekt auf die Mortalität ohne erhöhtes Nachblutungsrisiko (4). Durch die frühe Anlage einer Lumbaldrainage nach Wiederherstellung der Durchgängigkeit des III. und IV. Ventrikels kann die Shuntpflichtigkeit im Verlauf signifikant reduziert werden (16).

Evakuierung supratentorieller Blutungen

Mehrere RCT haben den Therapieeffekt der Hämatomevakuation mittels Kraniotomie (STICH I, STICH II) oder minimalinvasiv mit anschließender Thrombolyse (MISTIE, MISTIE III) untersucht (4; 7). Die STICH-Studien wie auch MISTIE konnten keinen generellen Nachweis eines funktionellen Benefits nach neurochirurgischer Intervention führen, jedoch zeigte sich in STICH II in der Subgruppe oberflächlicher, lobärer Blutungen ohne intraventrikuläre Beteiligung und einem initialen GCS von 10–13 ein verbessertes Outcome im Falle einer frühen (< 6 h) Intervention (4). Jedoch bestand in den STICH-Studien ein hoher Cross Over prä-morbider Patienten (25%) in die chirurgische Kohorte, was die Aussagekraft deutlich einschränkt. In der MISTIE-III-Studie konnte lediglich ein Effekt auf die Mortalität, nicht aber auf die Morbidität nachgewiesen werden. Diese Studie korrelierte aber zum ersten Mal das residuelle Hämatomvolumen mit dem klinischen Outcome. Es zeigte sich ein signifikanter klinischer Nutzen der Evakuierung lediglich bei einer verbleibenden Hämatomgröße < 15 ml (17). Eine daraufhin durchgeführte Re-Analyse der MISTIE III und STICH-Kohorten konnte den signifikanten Einfluss einer postoperativ verbleibenden Hämatomgröße < 28,8 ml (MISTIE) bzw. 30 ml (STICH III)

unabhängig bestätigen. In dieser Analyse zeigte sich kein Vorteil einer neurochirurgischen Behandlung im 6-Stunden-Zeitfenster auf das funktionelle Ergebnis. Ein Anstieg der Mortalität und Morbidität wurde jedoch bei Intervention ab der 48. Stunde in allen Studienkohorten beobachtet (18).



Zusammengefasst lässt sich aus der heterogenen Studienlage schlussfolgern, dass ein klinischer Benefit der operativen Therapie primär bei oberflächlichen, lobären Blutungen, welche mindestens subtotal (Residuum < 15 ml) evakuiert werden können, besteht (4; 18). Hierbei können neben der klassischen Vorgehensweise mittels Kraniotomie auch neuroendoskopische, minimalinvasive Verfahren zum Einsatz kommen (19).

Evakuation infratentorieller Blutungen

Aufgrund einer möglichen Hirnstammkompression sowie eines drohenden okklusiven Hydrozephalus geht von ausgedehnten infratentoriellen Blutungen eine akute Lebensgefährdung aus. Insbesondere bei Patienten mit akuter neurologischer Verschlechterung, Hirnstammkompression oder einem Blutungsvolumen > 15 ml verbessert die frühe Blutungsevakuierung und Dekompression die Überlebensrate signifikant (19; 20). Ein positiver Effekt der Operation auf das funktionelle Outcome konnte bisher jedoch nicht demonstriert werden (20).

Dekompressive Kraniektomie

Ausgedehnte supratentorielle ICB zeigen häufig eine medikamentenrefraktäre intrakranielle Hypertension. Die dekompressive Kraniektomie wird hier als lebensrettendes Verfahren angesehen. Zwar konnte in einzelnen Serien bei ausgedehnten putaminalen Blutungen die dekompressive Hemikraniektomie das funktionelle Outcome verbessern, RCT liegen hierzu jedoch nicht vor (21). In Patienten mit ausgedehnter supratentorieller ICB mit Mittellinienverlagerung oder erhöhtem ICP kann daher die Kraniektomie erwogen werden. Bisher konnte kein eindeutiger Benefit der gleichzeitigen Blutungsevakuierung festgestellt werden (19). Zu dieser Thematik werden mit Spannung die Ergebnisse der SWITCH-Studie (NCT02258919) erwartet. Diese europäische Studie steht kurz vor der Publikation der ersten Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellung des Vorteils einer alleinigen Dekompression ohne Hämatomevakuierung für ausgedehnte ICB gegenüber der konservativen Therapie (22).

3.6 Nachsorge

Der Wiederbeginn der oralen Antikoagulation nach ICB ist mit einer signifikanten Reduktion thromboembolischer Ereignisse und der Mortalität ohne

3 Intrazerebrale Blutung

eine erhöhte Rezidivblutungsrate assoziiert. Aufgrund der günstigeren Risikosituation sollten DOAK soweit möglich bevorzugt werden. Während generell eine Empfehlung zum Wiederbeginn der Antikoagulation nach vier bis acht Wochen besteht, können insbesondere Patienten mit erhöhtem Thromboseisiko nach individueller Risikoabwägung früher antikoaguliert werden (7). Zusätzlich senkt die strikte Blutdruckeinstellung das Risiko für eine Rezidivblutung signifikant. Im Falle eines hohen ICB-Rezidivrisikos sollte auch der Einsatz eines Vorhofohr-Okkluders als Alternative geprüft werden (4; 7).



Take home messages:

- *Die intrazerebrale Blutung stellt eine schwerwiegende Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität dar.*
- *Insbesondere Hypertonie sowie eine Antikoagulation stellen Risikofaktoren für ihr Auftreten dar. Die Normalisierung des Blutdrucks sowie der Gerinnung sind die wichtigsten intensivmedizinischen Behandlungsziele.*
- *Eine chirurgische Hämatomevakuierung kann erwogen werden. Am ehesten profitieren davon Patienten mit oberflächlichen Blutungen, welche komplett, oder mit geringem Rest (< 15 ml) entfernt werden können. Insgesamt ist die Studienlage zur operativen Behandlung jedoch sehr heterogen.*

Literatur

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG et al. (2021) Global, regional, and national burdens of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology* 20(10):795–820
2. Schlunk F, Greenberg SM (2015) The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion. *Transl Stroke Res* 6(4):257–63
3. An SJ, Kim TJ, Yoon BW (2017) Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 19(1):3–10
4. Steiner T, Unterberg AW (2021) Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. URL: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 20.07.2022)
5. The Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group (2003) Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Archives of Internal Medicine* 163(9):1069–75
6. Zille M, Farr TD, Keep RF, Römer C, Xi G, Boltze J (2022) Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage. *eBioMedicine*, 76. URL: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00064-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00064-0/fulltext) (abgerufen am 20.07.2022)
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. (2021) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 42(5):373–498

IV Management des Schlaganfalls

8. Foerch C, Lo EH, van Leyen K, Lauer A, Schaefer JH (2019) Intracerebral Hemorrhage Formation Under Direct Oral Anticoagulants. *Stroke* 50(4):1034–42
9. Weir CJ, Murray GD, Adams FG, Muir KW, Grosset DG, Lees KR (1994) Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 344(8928):999–1002
10. Salihović D, Smajlović D, Ibrahimagić OĆ (2013) Does the Volume and Localization of Intracerebral Hematoma Affect Short-Term Prognosis of Patients with Intracerebral Hemorrhage? *ISRN Neurosci* 2013:327968
11. Salman RAS, Frantzijs J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM et al. (2018) Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology* 17(10):885–94
12. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ et al. (2006) Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 66(8):1182–6
13. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gąsecki D et al. (2021) European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal* 6(2):XLVIII–LXXXIX
14. Al-Shahi Salman R, Law ZK, Bath PM, Steiner T, Sprigg N (2018) Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005951
15. Mrochen A, Sprügel MI, Gerner ST, Sembill JA, Lang S, Lücking H et al. (2021) Thrombocytopenia and Clinical Outcomes in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 52(2):611–9
16. Staykov D, Kuramatsu JB, Bardutzky J, Volbers B, Gerner ST, Kloska SP et al. (2017) Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol* 81(1):93–103
17. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N et al. (2019) Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *The Lancet* 393(10175):1021–32
18. Polster SP, Carrión-Penagos J, Lyne SB, Gregson BA, Cao Y, Thompson RE et al. (2021) Intracerebral Hemorrhage Volume Reduction and Timing of Intervention Versus Functional Benefit and Survival in the MISTIE III and STICH Trials. *Neurosurgery* 88(5):961–70
19. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlathshahi 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* 53:e282–e361
20. Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST, Sembill JA, Sprügel MI, Leasure A et al. (2019) Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 322(14):1392–403
21. de Oliveira Manoel AL (2020) Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Critical Care* 24(1):45
22. Beck J, Fung C, Strbian D, Ringel F, Seydoux E, Bressan J, Lerch S, Burkhardt L, Raabe A, Fischer U (2018) Swiss trial of initial decompressive craniectomy versus best medical treatment of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized trial (switch). *European Stroke Journal* 3:587–620



Paul V. Naser

2014–2021 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Seit 2016 Promotion am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg zu inhibitorischen neuronalen Netzwerken im präfrontalen Kortex bei chronischem Schmerz. Seit 2021 Facharztausbildung in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg.



Prof. Dr. med. Andreas W. Unterberg

1974–1981 Studium der Humanmedizin in Gießen und München. 1981–1985 wissenschaftlicher Assistent am Institut für Chirurgische Forschung, Ludwig-Maximilians-Universität, München. 1982 Promotion zum Dr. med. an der Ludwig-Maximilians-Universität, München. 1985–1986 Research Fellow, Division of Neurological Surgery, Medical College Virginia, Richmond, Virginia, USA. 1987–1991 Facharztausbildung an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Freien Universität Berlin. 1988 Habilitation an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1995–2003 Stellvertretender Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Charité, Berlin. Seit April 2003 Direktor der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg.