

AUS DER KLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE

(Direktor: Prof. Dr. Michael Synowitz)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DER KLINISCHE UND RADIOLOGISCHE VERLAUF VON INTRAZEREBRALEN BLUTUNGEN
UNTER DEN NICHT-VITAMIN-K-ABHÄNGIGEN ORALEN ANTIKOAGULANZIEN**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

provided by MACAU: Open Access Repository of Kiel University

Copyright to Kiel University  **COBE**

aus Bremerhaven

Kiel 2019

1.Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Michael Synowitz, Klinik für Neurochirurgie

2.Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel den 15.08.2018 von Prof. Dr. Markus Bleich

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 Intrazerebrale Blutungen	3
1.1.1 Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie	3
1.1.2 Diagnostik	4
1.1.3 Symptomatik	5
1.1.4 Therapie	6
1.2 Blutgerinnung	7
1.2.1 Primäre Hämostase	8
1.2.2 Sekundäre Hämostase	8
1.2.3 Thrombozytenaggregationshemmung	10
1.2.4 Vitamin K-Antagonisten	11
1.2.5 Neue orale Antikoagulanzen	12
2 PATIENTEN UND METHODEN	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Patientendaten	15
2.2.1 Datenerfassung	15
2.2.1.1 Klinische Daten	15
2.3 Bewertungsskalen	21
2.3.1 Glasgow Coma Scale und Glasgow Outcome Scale	21
2.3.2 Modified Rankin Scale	22
2.3.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	23
2.4 Statistische Methoden	23

3	ERGEBNISSE	27
3.1	Charakteristika des Patientenkollektives	27
3.1.1	Ätiologie der ICB	28
3.1.2	Hämostaseologische Risikofaktoren	28
3.1.3	Therapie der ICB	29
3.1.4	Substitutionstherapie	29
3.1.5	Postoperatives Management zur Beeinflussung der Blutgerinnung	30
3.1.6	Postoperative Komplikationen	30
3.1.7	Laborparameter bei Aufnahme	30
3.1.8	Neurologischer Zustand des Patienten bei Aufnahme	31
3.1.9	Einnahme von Medikamenten zur Beeinflussung der Gerinnung	32
3.1.10	Outcome	32
3.2	Statistische Auswertung	35
3.2.1	Allgemeine Patientendaten	35
3.2.2	Hämostaseologische Risikofaktoren	37
3.2.3	Laborwerte bei Aufnahme	38
3.2.4	Charakteristika der Hämorrhagie	39
3.2.5	Statistische Auswertung des Outcomes	41
4	DISKUSSION	43
4.1	Allgemeine Patientendaten	44
4.2	Charakteristika der ICB	45
4.3	Hämostaseologische Risikofaktoren	47
4.4	Laborwerte bei Aufnahme	48
4.5	Auswertung des Outcomes	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	51

6 TABELLENVERZEICHNIS I

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS III

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS IV

9 LITERATURVERZEICHNIS V

1 EINLEITUNG

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICB) sind definiert durch das Austreten von Blut in das Hirngewebe, wodurch ein hämorrhagischer Infarkt ausgelöst werden kann. Das Risiko einer ICB ist unter Antikoagulation um das Sieben- bis Zehnfache erhöht. Die Mortalität beträgt hier etwa 60% [1].

Zu der häufigsten Langzeitindikation für die Gabe von oralen Antikoagulanzen zählt das Vorhofflimmern, dessen Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt [2]. Durch die alternde Population leiden immer mehr Patienten an einem behandlungspflichtigen Vorhofflimmern, wodurch die Inzidenz der mit oralen Antikoagulanzen assoziierten intrazerebralen Blutungen ebenfalls steigt [3], [4].

Neben verschiedenen konservativen und operativen Ansätzen hat sich bisher keine standardisierte Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit ICB etabliert. [5]–[7].

In den letzten 60 Jahren kamen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zur effektiven Prävention von Schlaganfällen ausschließlich Vitamin K-Antagonisten (VKAs) wie Phenprocoumon und Warfarin zum Einsatz [8], [9]. Neben dem gut erprobten und effektivem therapeutischen Nutzen der VKAs, zeichnet sich ebenfalls die gute Antagonisierbarkeit bei Blutungskomplikationen peri- und postoperativ heraus, die durch eine intravenöse Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), kombiniert mit Vitamin K, gesichert ist [10].

Nachteilig ist die geringe therapeutische Breite der VKAs, die fortwährend notwendige Schulung der Patienten und die Notwendigkeit einer routinierten Überwachung der Blutgerinnung via INR (*international normalised ratio*).

Mit der Entwicklung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) kam im Jahr 2008 eine Alternative zur VKA-Therapie auf den Markt. Die NOAKs basieren auf einem anderen Wirkungsprinzip. Zu ihnen zählen die Faktor Xa (F-Xa)-Inhibitoren Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis) und Edoxaban (Lixiana) sowie die direkten Thrombin-Inhibitoren Dabigatranetexilat (Pradaxa) und Argatroban (Argatra). Der Vorteil der NOAKs gegenüber den VKAs besteht in einer guten Beeinflussung der Gerinnung, da diese mit dem Plasmaspiegel korreliert, woraus sich ergibt, dass eine wöchentliche INR-Kontrolle nicht mehr notwendig ist. Allerdings kann in einer Notfallsituation weder der antikoagulatorische

Effekt in der Routinediagnostik kontrolliert werden, noch ist ein Antidot für alle NOAKs vorhanden. Im November 2015 ist als erstes Antidot der NOAKs Idarucizumab (Praxbind) erschienen, welches nach mehreren Minuten die Wirkung von Dabigatran aufhebt. Zudem konnte im Mai 2018 die Zulassung in den USA für das rekombinante Andexanet alfa (AndexXa) erwirkt werden, welches der ANNEXA-4 Studie zufolge effektiv ICBs und gastrointestinale Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban koaguliert [11] [12].

Als weitere Möglichkeit, um der Antikoagulation entgegenzuwirken, kann die Gabe von PPSB und gefrorenem Frischplasma (FFP - *fresh-frozen plasma*) in Erwägung gezogen werden. Jedoch basiert die Gabe von PPSB und FFP nur auf theoretischen Überlegungen nach Untersuchungen an gesunden Probanden; eine wissenschaftliche Evidenz oder Dosierungsanleitung existiert bisher nicht [13], [14].

Einen Vorteil der NOAKs gegenüber den VKAs, in Bezug auf die Prävention von ischämischen Schlaganfällen, konnte in bisherigen Studien nachgewiesen werden. Bei Berücksichtigung der hämorrhagischen Insulte zeigte beispielsweise die ROCKET AF Studie einen moderaten Vorteil der NOAKs gegenüber den VKAs durch Auftreten von weniger cerebralen Blutungen unter NOAK Therapie. [15][16]. Jedoch zeigten Patienten mit gut eingestelltem INR (mehr als 72% im Zielbereich) unter Phenprocoumon-Therapie eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine ICB zu erleiden, verglichen mit Patienten, die eine Dabigatran-Therapie erhielten [17].

In der ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) Studie von 2018 konnte gezeigt werden, dass die NOAK Gruppe im Vergleich zur Warfaringruppe ein geringeres Risiko aufweist, einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie zu erleiden. Alle NOAK führten zu einer signifikanten Reduktion des Risikos intrazerebraler Blutungen, verglichen mit Warfarin.[71]

Ziel dieser Dissertation ist es, den klinischen sowie radiologischen Verlauf der NOAK-Therapie im Vergleich zur VKA-Therapie und Thrombozytenaggregationshemmung sowie verglichen mit einer nichtmedikamentösen Therapie bei spontanen ICBs zu betrachten.

1.1 INTRAZEREBRALE BLUTUNGEN

Von 100.000 Einwohnern in Deutschland erleiden pro Jahr ca. 250 einen Schlaganfall. Davon sind 15% bedingt durch eine intrazerebrale Blutung (ICB). Bei einer typischen ICB handelt es sich um eine Blutung im Hirnparenchym, die mit einem Hypertonus sowie einem höheren Lebensalter (ab dem 70. Lebensjahr) assoziiert ist [18], [19]. Im Gegensatz dazu unterscheidet man die atypischen ICBs, die atypisch lokalisiert sind und beispielsweise lobär oder kortikal auftreten und keine Blutdruckanamnese aufweisen. ICBs können unterschiedlichen Ursachen zugrunde liegen: neben einer arteriellen Hypertension können u.a. Amyloidangiopathien, vaskuläre Störungen im Rahmen einer arteriovenösen Malformation, Angiopathien, Neoplasien durch hirneigene Tumoren bzw. Metastasen, oder nicht-medikamentöse Gerinnungsstörungen Ursache sein [20]. In der vorliegenden Arbeit werden Daten von Patienten mit typischen ICBs untersucht.

1.1.1. ÄTIOLOGIE, PATHOGENESE UND PATHOPHYSIOLOGIE

Etwa 70% der Patienten mit ICB leiden an einem arteriellen Hypertonus, der hiermit den wichtigsten Risikofaktor darstellt. Das männliche Geschlecht, genetische Faktoren (Inzidenz in Japan: 60/100.000 Einwohner, Inzidenz der afroamerikanischen US-Bevölkerung: 35/100.000 Einwohner), Alkohol, Substanzenmissbrauch (Kokain, Crack) und Tabakkonsum spielen ebenfalls eine Rolle und erhöhen das Risiko einer ICB [21][22]. Ursachen können außerdem eine zerebrale Amyloidangiopathie und arteriovenöse Malformationen sein. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Einnahme von Antikoagulanzen. Diese erhöht zum einen das Risiko einer ICB um das bis zu Zehnfache, zum anderen ist das Ausmaß der Blutung deutlich schwerwiegender, verglichen mit Patienten, die keine blutverdünnenden Substanzen einnehmen [1], [23]. Somit treten 5-10% aller ICBs unter oralen Antikoagulanzen auf.

Hypertensive Blutungen betreffen vor allem Areale im Versorgungsgebiet perforierender Hirnarterien. Hinzu kommt, dass die lentikulosträren Arterien einem erhöhten Druck ausgesetzt sind, da sie aus direkten Abgängen größerer Arterien hervorgehen. Zudem weisen sie eine dünnere Wand auf als die kortikalen Arterien, wodurch die Rupturgefahr steigt [24].

Ein chronischer Hypertonus verursacht auf lange Sicht eine fibrinoide Nekrose der Gefäßwände, die zu einer Instabilität führt. Des Weiteren kommt es durch subintimale Fetteinlagerungen zu degenerativen Veränderungen der Arterienwände. Als Resultat beider Vorgänge kann es zur Ausbildung von Mikroaneurysmen kommen, die wiederum Ursache einer ICB sein können. Dies erklärt auch die Verteilungshäufigkeit der hypertensiv bedingten ICBs. Etwa 40% dieser treten in den Basalganglien auf, 25% im subkortikalen Marklager, 20% im Thalamus, 10% im Zerebellum und 5% in der Pons [25]. Die Ablagerungen des Proteins Amyloid in der Media und Adventitia der mittelgroßen Arterien prädisponieren zu Lobärhämatomen. Da die Prävalenz für eine zerebrale Amyloidangiopathie ab dem 75. Lebensjahr 8% beträgt, muss bei älteren Patienten diese Erkrankung als Ursache einer ICB in Betracht gezogen werden [26].

Arteriovenöse Missbildungen, arterielle Aneurysmen, Durafisteln und Kavernome haben eine Rupturwahrscheinlichkeit von etwa 2% pro Jahr, wobei diese von der arteriovenösen Malformation (AVM), der Lage und der venösen Drainage abhängt [27]. Die Rupturwahrscheinlichkeit von intrazerebralen Aneurysmen ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie beispielsweise dem Blutdruck, der Aneurysmagröße und der Lokalisation. Das absolute 5 Jahres Risiko einer intrakraniellen Aneurysmaruptur wird mit dem PHASES-Score berechnet [28]. Bei einem intrazerebralen Angiom besteht ein jährliches Risiko für eine Blutung von etwa 2–3% [29]. Das Blutungsrisiko eines Kavernoms liegt bei 0,25–3,10% pro Jahr, abhängig von verschiedenen Faktoren wie Größe und Lage der Malformation [30].

1.1.2. DIAGNOSTIK

In der Diagnostik ist es wichtig zu unterscheiden, ob ein akuter ischämischer Schlaganfall vorliegt oder eine ICB, da die Therapie sich grundlegend voneinander unterscheidet. Da das Vorliegen einer Blutung anhand der Klinik und Anamnese häufig nicht von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einem Apoplex unterschieden werden kann, macht man sich die neuroradiologischen bildgebenden Verfahren zunutze. Eine Unterscheidung ist nur mittels einer zerebralen Computertomographie (cCT) oder einer zerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) möglich.

Die cCT ist derzeit die schnellste und kostengünstigste Möglichkeit, eine Blutung nachzuweisen. Erkennbar ist die Lage und Ausbreitung anhand einer meist hyperdensen Raumforderung. Etwa 40% aller spontanen ICBs dehnen sich in den ersten 12-24h noch weiter aus, daher sollte in der Folge ein weiteres cCT angeschlossen werden, um die Blutungsdynamik zu analysieren.

Die cMRT ist hinsichtlich der Detektion von Blutungen der cCT ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen. Allerdings sprechen die Dauer der Untersuchung, die Verfügbarkeit und der Preis für die cCT. In der Pädiatrie wird jedoch auf Grund der hohen Strahlenbelastung die cMRT gegenüber der cCT bevorzugt.

Zum Ausschluss einer AVM oder eines Aneurysmas kann eine CT-Angiographie oder eine digitale Subtraktionsangiografie (DSA) angeschlossen werden. Bei Verdacht auf eine tumoröse Einblutung, eine Kavernomblutung oder ein Hämangiom muss zur genaueren Beurteilung ein cMRT angeschlossen werden.

Des Weiteren sollte neben dem Blutbild und Drogenscreening eine sorgfältige Gerinnungsdiagnostik durchgeführt werden (vor allem im Bezug auf die Thrombozytenzahl, ggf. die in-vitro gemessene Thrombozytenfunktion, den INR, die pTT und den Quickwert)[5], [23].

1.1.3. SYMPTOMATIK

Die klinische Ausprägung der ICBs hängt unter anderem vom Umfang der Ausbreitung und Lokalisation ab [31]. Durch das Austreten des Blutes ins Parenchym manifestiert sich die klinische Symptomatik in Form von Hemiparesen sowie Hemiplegien, Aphasien, Sehstörungen und epileptischen Anfällen. Ebenfalls kann ein steigender Hirndruck im Rahmen einer Massenblutung, die klinische Symptomatik hervorrufen. Ein durch die Massenblutung bedingter Ventrikeleinbruch verursacht eine Liquorzirkulationsstörung, die zu dem erhöhten Hirndruck führt [20].

Symptome treten meist früh auf. Häufig zu beobachten sind die sogenannten "Hirndruckzeichen". Zu diesen zählen u.a. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen der Vigilanz [23].

Eine schwerwiegende Komplikation der ICBs ist die Einklemmung. Durch steigenden intrazerebralen Druck werden Teile des Gehirns verschoben und dadurch von der

Blutversorgung abgeklemmt. Man unterscheidet die obere Einklemmung, bei der hintere Temporallappenanteile in die *Incisura tentorii* prolabieren, wodurch laterale Anteile des Mesencephalons komprimiert werden, von der unteren Einklemmung, bei der sich die Kleinhirntonsillen in das *Foramen magnum* verlagern. Die obere Einklemmung ist partiell reversibel, wohingegen die untere Einklemmung durch eine Einklemmung der *Medulla oblongata* sowie einen dadurch bedingten Ausfall lebenswichtiger Systeme meist direkt lebensbegrenzend ist. Zudem sind inverse Einklemmungen bei Blutungen des Kleinhirns bekannt mit Einklemmung nach supratentoriell [23].

Zusätzlich zum primären Iktus kommt es mit einer Latenz zu einem sekundären Schaden mit Schwellung der Penumbra und somit zu einem zweiten Schub mit Hirndruckanstieg. Demzufolge müssen betroffene Patienten klinisch überwacht werden und im Verlauf eine weitere Kopfbildgebung (cCT oder cMRT) erhalten.

1.1.4. THERAPIE

Bisher gibt es keine einheitlichen Leitlinien für die Therapie der intrazerebralen Blutung, lediglich einige Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [5].

Die Wahl der Therapie hängt von diversen Faktoren ab. Zum einen von der klinischen Symptomatik, deren Ausmaß, sowie einer ggf. möglichen Verschlechterung der Symptome. Zum anderen sind individuelle Faktoren wie das Alter des Patienten, der Wunsch des Patienten (Patientenverfügung), der raumfordernde Effekt der Blutung, eine drohende Einklemmung oder der aktuelle Gerinnungsstatus bei der Therapiewahl zu berücksichtigen.

Beispielsweise würde ein junger Patient mit einem lobären Hämatom, das ein Blutungsvolumen von mehr als 50 ml, oder im Zerebellum von mehr als 30 ml fasst, bevorzugt chirurgisch behandelt werden, falls klinische Symptome bereits vorliegen bzw. progredient verlaufen und eine Einklemmung droht.

Bei einem älteren Patienten (>65 Jahre) mit einer infausten Prognose, bei tiefsitzender großer Raumforderung und verminderter Vigilanz (*Glasgow Coma Scale* <4) sowie eingeschränkter Gerinnung, würde ein konservatives Prozedere angestrebt werden [6].

Patienten mit geringer neurologischer Beeinträchtigung und geringem Blutungsvolumen profitieren von einer konservativen Therapie. Ein Faktor der konservativen Therapie zielt auf die Senkung des Blutdruckes ab.

Die INTERACT-Studie (*intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial*) konnte zeigen, dass eine Senkung des systolischen Blutdruckes unter 140 mmHg ebenfalls eine Senkung der Blutungsvolumenzunahme zur Folge hatte [32], [33]. Allerdings konnte in der Folgestudie INTERACT 2 dieser Effekt nicht beobachtet werden. Auch konnte kein klinischer Effekt, bezogen auf die Mortalität oder die neurologischen Symptome, nachgewiesen werden. Dennoch wurde ein besseres physisches und psychisches Outcome beobachtet [34], [35].

Filibotte *et al.* beschrieben, dass Patienten, die antikoaguliert waren, ein schlechteres klinisches Outcome zeigen, verglichen mit nicht antikoagulierten Patienten [36]. Bei dieser Patientengruppe wird das sofortige Absetzen der Antikoagulanzen sowie das Verabreichen von 5-10 mg Vitamin K (i.v., bei VKA) oder Protaminsulfat (bei Antikoagulation durch Heparin) empfohlen. Eine hämostatische Akuttherapie mit rekombinantem Faktor VIIa oder Thrombozyten-Konzentraten wird aus Gründen des mangelnden klinischen Nutzens nicht empfohlen [37], [38].

Als Schwellenwert für die Indikation hirndrucksender Maßnahmen gilt ein intrakranieller Druck von 20 mmHg laut deutscher Gesellschaft für Neurologie, und ist somit eine weitere Möglichkeit der konservativen Therapie [39]. Durch verschiedene Maßnahmen, wie das Hochlagern des Oberkörpers, osmotische Therapie mit hypertoner Kochsalzlösung Hyperventilation oder Hypothermie auf 35°C kann der intrakranielle Druck gesenkt werden [40],[41],[42],[43].

1.2 BLUTGERINNUNG

Physiologisch zirkuliert das Blut in der Blutbahn, ohne dass es aus dem geschlossenen Blutkreislauf austritt. Kommt es zu einer Verletzung mit Blutaustritt ins Gewebe oder außerhalb des Körpers, beispielsweise im Rahmen eines Traumas, führt dies zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Diese kann grob in eine primäre und sekundäre Hämostase eingeteilt werden.

1.2.1 PRIMÄRE HÄMOSTASE

Durch die primäre Hämostase tritt eine Blutungsstillung innerhalb von drei Minuten ein. Sie läuft in drei Schritten ab. Zuerst kommt es zu einer Vasokonstriktion der verletzten Gefäße. Dies hat einen Rückgang des Blutflusses zur Folge. Durch eine anschließende Aktivierung und Vernetzung von Thrombozyten wird die Thrombozyten-Adhäsion und schließlich die Thrombozyten-Aggregation initiiert. Das Resultat ist ein relativ instabiler primärer Thrombus. Für eine Stabilisierung sorgt die sekundäre Hämostase [44].

1.2.2 SEKUNDÄRE HÄMOSTASE

Die sekundäre Hämostase ist die eigentliche Blutgerinnung. Ihr zu Grunde liegt die Gerinnungskaskade, die aus insgesamt dreizehn Gerinnungsfaktoren besteht (F-I bis F-XIII). Das Ziel der Kaskade ist eine Vernetzung von Fibrin, um eine Stabilisierung des Thrombus zu erreichen. Die Gerinnungsfaktoren F-II, F-VII, F-IX und F-X werden nach ihrer Translation mittels der γ -Glutamyl-Carboxylase Vitamin K-abhängig an einem Glutamylrest carboxyliert. Die Carboxylierung spielt in ihrer späteren Aktivierung, die Kalzium- und Phosphatidylserin-abhängig ist, eine entscheidende Rolle [44]. Eine Übersicht der Gerinnungsfaktoren bietet Tabelle 1.

Gerinnungsfaktor inaktiv/aktiv	Name	Carboxylierung	Intrinsisch (i) extrinsisch (e) Endstrecke (E)
Faktor I/Ia	Fibrinogen/Fibrin	-	E
Faktor II/IIa	Prothrombin/Thrombin	+	E
Faktor III	Gewebsthromboplastin	-	e
Faktor IV	Kalzium-Ionen	-	i/e/E
Faktor V	Proakzelerin	-	E
Faktor VI	Akzelerin (Faktor Va)	-	E
Faktor VII/VIIa	Proconvertin/Convertin	+	e
Faktor VIII/VIIIa	Antihämophiles Globulin A	-	i
Faktor IX/IXa	Christmas-Faktor	+	i
Faktor X/Xa	Stuart-Prower-Faktor	+	E
Faktor XI/XIa	Rosenthal-Faktor	-	i
Faktor XII/XIIa	Hageman-Faktor	-	i
Faktor XIII/XIIIa	Fibrinstabilisierender Faktor	-	E

Tabelle 1: Auflistung der Gerinnungsfaktoren

Aus historischen Gründen kann und wird die Gerinnungskaskade in einen extrinsischen und einen intrinsischen Weg unterteilt, die beide in eine gemeinsame Endstrecke münden. Der extrinsische Weg beginnt mit dem F-III (*tissue factor*), einem Membran Rezeptor, der den F-VII bei Gewebeschäden aktiviert. Der aktive F-VIIa seinerseits geht einen Kalzium-abhängigen Komplex mit Phosphatidylserin (PS) ein und aktiviert den F-X [44].

Das intrinsische System beinhaltet F-XII, -XI, -IX und -VIII. Zu Beginn bindet F-XII an die subendotheliale Matrix der Endotheloberfläche. Dies führt mittels F-XI-abhängiger Aktivierung von F-IX und F-IIa-abhängiger Aktivierung von F-VIII zu einer Komplexbildung aus Kalzium, PS, F-IXa und F-VIIIa. Dieser Komplex aktiviert F-X. Das intrinsische System wird eher als eine Verstärkung der Gerinnung angesehen, da Patienten mit einem F-XII-Mangel keine Störung der Blutgerinnung aufweisen [45].

Die gemeinsame Endstrecke besteht aus F-XIII, -X, -V, -II und -I. F-Xa aktiviert Kalzium- und PS-abhängig den F-II, der durch eine Aktivierung von F-VIII und F-V seine eigene Aktivierung verstärkt. F-IIa aktiviert F-XIII und wandelt Fibrinogen (F-I) zu Fibrin um, das mittels F-XIIIa zu vernetztem Fibrin verbaut wird. So wird der Thrombus schließlich stabilisiert. Protein C und S sowie Antithrombin III und der *tissue factor pathway inhibitor* können durch Inhibition die Kaskade regulieren [44]. Abbildung 1 stellt die Gerinnungskaskade graphisch dar.

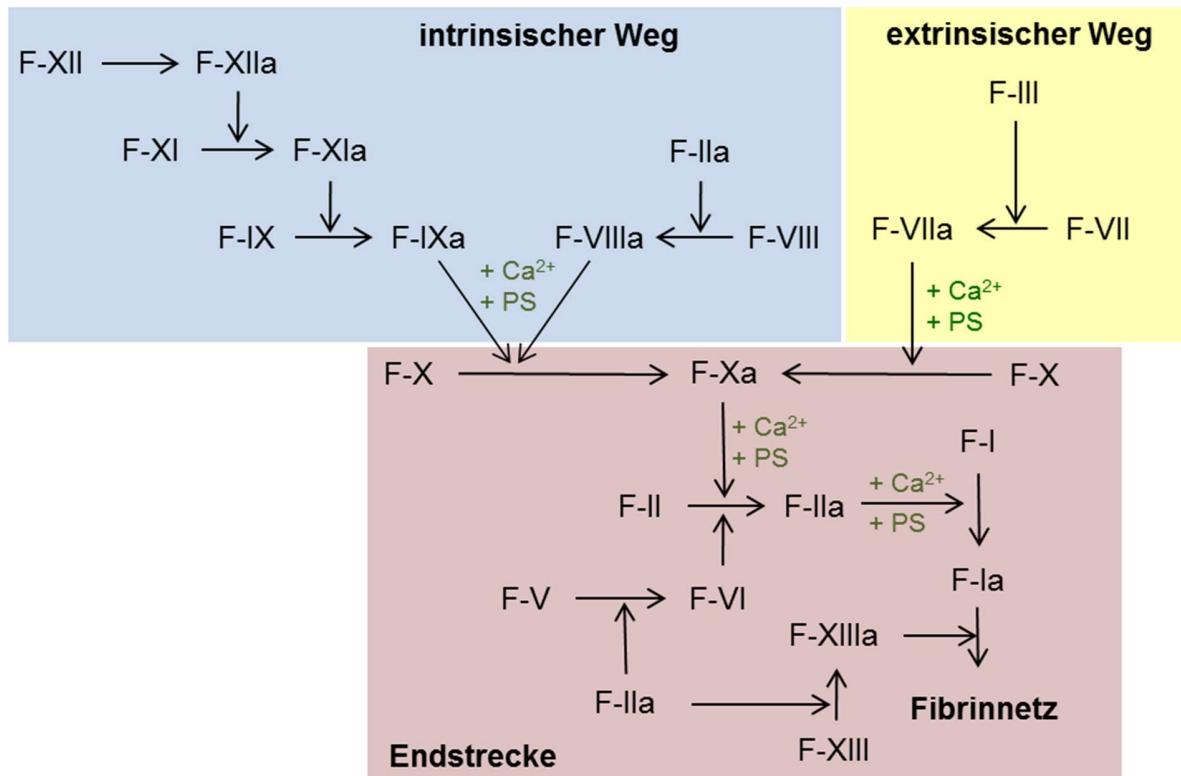


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Gerinnungskaskade

Die Gerinnungskaskade kann in einen intrinsischen- und in einen extrinsischen Weg unterteilt werden. Beide münden in einer gemeinsamen Endstrecke. Das Ziel der Gerinnungskaskade ist die Aktivierung des Faktor I (F-I). Mithilfe des F-XIII kann F-I ein stabiles Fibrinnetz bilden.

PS = Phosphatidylserin, Ca^{2+} = Kalzium, a = aktiv

1.2.3 THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMUNG

Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und somit eine Hemmung der primären Hämostase, beispielsweise zur Thrombembolie-Prophylaxe, kann unter anderem durch den Einsatz der Cyclooxygenase (COX)-Inhibitoren oder Adenosin-Diphosphat (ADP)-Hemmern erreicht werden.

Es sind mehrere Untergruppen der COX bekannt, wobei COX-1 und COX-2 die wichtigsten Vertreter darstellen. Die COX-1 sorgt für eine Thromboxan-A₂-Synthese, ein Eicosanoid, das unabdinglich für die Aggregation der Thrombozyten ist. Die COX-2 spielt eine wichtige Rolle in der Prostaglandin-Synthese [46]. Der wohl bekannteste COX-Hemmer ist die Acetylsalicylsäure (ASS). ASS hemmt sowohl COX-1 als auch COX-2 irreversibel, was zu einer Thrombozytenaggregationshemmung und einer Analgesie

durch verminderte Prostaglandin E₂-Synthese führt. Da die ASS-vermittelte Hemmung irreversibel ist, halten die Effekte bis zu neun Tage an.

Der Effekt von ADP-Inhibitoren, wie Clopidogrel, beruht auf der Bindungshemmung von ADP an den Thrombozytenrezeptor, wodurch eine Aggregation unterbunden wird. Diese Hemmung ist ebenfalls irreversibel, jedoch nicht so lange wirksam wie die von ASS, da die Wirkung am freien ADP und nicht an den Thrombozyten entfaltet wird.

1.2.4. VITAMIN K-ANTAGONISTEN

Eine Antikoagulation, beispielsweise im therapeutischen Rahmen eines Vorhofflimmerns, kann mittels VKA durchgeführt werden. Bekannte Vertreter sind Warfarin und Phenprocoumon. Durch kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase wird weniger reduziertes Vitamin K bereitgestellt, das als Co-Faktor bei der Synthese einiger Gerinnungsfaktoren dient. Somit werden F-X, IX, VII und II nicht mehr hinreichend produziert und die Blutgerinnung wird unterbunden. Auf Grund dieses Wirkmechanismus werden die Antagonisten auch als indirekte Antikoagulanzen bezeichnet.

Ein großer Vorteil der VKAs ist ihre gute Antagonisierbarkeit durch Vitamin K und Prothrombin-Konzentrat. Durch Vitamin K kann nach 6-10 Stunden eine normale Gerinnung erreicht werden. Handelt es sich um einen Notfall, wie beispielsweise eine akute Blutung, kann die Gerinnung durch PPSB sofort wiederhergestellt werden. Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass die Halbwertszeit von PPSB mit 4-6 Stunden viel kürzer als die von Phenprocoumon (160 Stunden) ist. Daher muss mittels INR (*international normalised ratio*) die Gerinnung kontrolliert werden. Ein weiterer Vorteil der VKAs sind die Langzeiterfahrungen und Langzeitstudien, die man in den letzten Jahrzehnten, seit dem der Wirkstoff auf dem Markt ist, sammeln konnte.

Ein großer Nachteil bei Behandlung mit VKAs ist die strikte Einstellung des therapeutischen Bereichs, der anhand des INR kontrolliert wird und der je nach gewünschter Antikoagulation zwischen 2 und 4,5 liegen sollte. Der Patient sollte wöchentlich den INR kontrollieren oder kontrollieren lassen und seinen VKA danach dosieren.

1.2.5 NEUE ORALE ANTIKOAGULANZIEN

Die NOAKs (neue orale Antikoagulanzen) basieren auf einer direkten Hemmung von Gerinnungsfaktoren und werden daher auch als direkte orale Antikoagulanzen bezeichnet.

Man unterscheidet die Thrombinhemmer von den Faktor-Xa-Hemmern. Zu den Thrombinhemmern zählen Dabigatran und Argatroban, zu den Faktor-Xa-Hemmern Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban.

Der große Vorteil der NOAKs ist ihre einfache Anwendung ohne regelmäßige Kontrolle des INR. Dem gegenüber steht die fehlende Nachweisbarkeit der Antikoagulation in der Routinediagnostik, sowie das fehlende Vorhandensein von Antidots für alle NOAKs, was Notfalloperationen schwierig gestaltet. Die einzigen derzeit zugelassenen Antidots sind Praxbind mit dem Wirkstoff Idarucizumab, welches Dabigatran antagonisiert sowie AndexXa mit dem rekombinanten Wirkstoff Andexanet alfa, welches als Faktor Xa Antagonist fungiert und im Mai 2018 in den USA seine Zulassung erhielt.

Ein weiterer Nachteil der NOAKs ist das Fehlen von Langzeitstudien sowie unbekanntem Langzeitfolgen.

Studien, die Warfarin mit Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen haben, bezogen auf das Auftreten von Insulten, Embolien oder Massenblutungen, konnten einen Vorteil der NOAKs gegenüber Warfarin nachweisen, wie beispielsweise die ARISTOPHANES Studie aus dem Jahr 2018 [15],[16],[71].

Jedoch wurde in der RE-LY-Studie evaluiert, ob eine Dabigatran-Therapie gegenüber einer Warfarin-Therapie vorteilhafte Effekte erzielt. Das Patientenkollektiv umfasste mehr als 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern. Die Therapie mit Dabigatran brachte keinen signifikanten Vorteil zur Warfarin-Therapie, bezogen auf eine Verminderung von Schlaganfällen und Embolien [47].

In der doppelt verblindeten Studie ROCKET AF wurden mehr als 14.000 Patienten mit Vorhofflimmern einbezogen. Es wurde der protektive Effekt von Rivaroxaban auf die sekundären Ereignisse Schlaganfall und Embolie untersucht. Verglichen wurde der Effekt mit der Warfarin-Therapie. Es stellte sich kein signifikanter Vorteil der Rivaroxaban-Therapie gegenüber der Warfarin-Therapie heraus [16].

Eine dritte große Studie, die ARISTOTLE-Studie, untersuchte einen protektiven Effekt der Apixaban-Therapie gegenüber der Warfarin-Therapie an mehr als 18.000 Patienten mit

Vorhofflimmern. Auch hier konnte sich kein signifikanter Unterschied der Therapien, bezogen auf das reduzierte Auftreten von Schlaganfällen und Embolien, herausstellen [48].

Ziel dieser Dissertation ist es, den klinischen und radiologischen Verlauf der Patienten mit spontanen ICBs zu vergleichen, die entweder eine Therapie mit NOAKs, VKA, TAH oder keine Antikoagulation erhalten hatten.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Erfasst wurden alle Patienten, die zum Aufnahmezeitpunkt mindestens 18 Jahre alt waren und im Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis zum 17. Februar 2016 in der intensivmedizinischen Abteilung für Neurochirurgie des Universitätsklinikums in Kiel (UKSH) auf Grund einer ICB behandelt wurden. Das totale Patientenkollektiv umfasste 385 Patienten, wobei 33 Patienten ausgeschlossen wurden, da nicht bekannt war, ob und welche Medikamente die Patienten bekamen. 16 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da diese erst 24h nach Auftritt der ICB in das UKSH in Kiel verlegt wurden. 73 Patienten hatten eine zusätzliche Blutung wie zum Beispiel eine Subarachnoidalblutung, Subduralblutung oder Epiduralblutung und wurden auf Grund dessen ebenfalls nicht mit in die Studie einbezogen. 78 Patienten wiesen eine sekundäre ICB auf Grund einer AVM, eines Traumas, cerebralen Aneurysmas, cerebrale kavernöse Malformation oder als sekundäre hämorrhagische Transformation aus Tumorgewebe auf und wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. 3 Patienten in der Gruppe der nicht antikoagulierten Patienten wiesen eine verlängerte Prothrombinzeit auf und wurden nicht in die Studie einbezogen.

Somit umfasst das Patientenkollektiv der Studie 182 Patienten im Alter von 20,04 bis 100,33 Jahren. Das mittlere Alter liegt bei 72,50 Jahren. 99 Patienten (54,4%) sind männlich, 83 Patienten (46,6%) sind weiblich. Die Patienten befanden sich im Erfassungszeitraum fortlaufend in der Behandlung des UKSH. Es wurde überprüft, ob eine Patientenverfügung vorlag.

2.2 PATIENTENDATEN

2.2.1 DATENERFASSUNG

Die primären Patientendaten wurden aus den Krankenblättern mittels der Krankenhaussoftware Orbis erhoben.

Nur Patienten mit einer spontanen ICB wurden berücksichtigt. Unter anderem wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnose, Alter und Aufenthaltsdauer entnommen. Mittels Word 2016 wurden diese Daten katalogisiert.

In den folgenden Tabellen werden alle erfassten Daten dargestellt und erläutert.

2.2.1.1. Klinische Daten

Folgende personenbezogenen Daten, sowie solche, die den Aufenthalt betreffen, wurden aus der Krankenakte erhoben.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit	Erläuterung
Geschlecht	männlich / weiblich	
Geburtsdatum		Angabe in TT.MM.JJJJ
Alter		Angabe zum Zeitpunkt der Einlieferung
Einlieferung/Entlassung		Angabe in TT.MM.JJJJ
Aufenthaltsdauer		Länge des Aufenthalts im UKSH, angegeben in Tagen
Diagnose		
Mortalität	Ja / Nein / Patientenverfügung	Die Mortalität während des Aufenthalts im UKSH. Eine Patientenverfügung wurde gesondert betrachtet

Tabelle 2: personenbezogene Patientendaten

Die radiologischen Kriterien der ICB wurden aus dem radiologischen Befund in der Krankenakte erhoben. Das intrazerebrale Blutungsvolumen wurde mit folgender Formel berechnet: maximaler axialer Durchmesser (cm) x maximale senkrechte Durchmesser (cm) x Anzahl der axialen cCT Scan Schichten, in denen die Blutung sichtbar war x Dicke der Schichten (cm) /2.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit	Erläuterung
Lokalisation	Lobär / Basalganglien, Thalamus / Hirnstamm	Lokalisation der ICB
Ventrikel einbruch	Ja / Nein	Einbruch der ICB in das Ventrikelsystem
Hydrocephalus	Ja / Nein	Entstehung eines ICB-bedingten Hydrocephalus
Volumen	<20 ml / 20-50 ml / >50 ml	Absolutes Volumen der ICB
Hämatom-Expansion	Ja / Nein / operierter Patient	Ausweitung des Hämatoms im Nachfolge-cCT nach 24-48 Stunden
Relative Hämatom-Expansion	Ja / Nein	Relative Hämatomausbreitung >33% im Nachfolge-cCT nach 24-48 Stunden, verglichen zum Erst-cCT von nicht-operierten Patienten
Absolute Hämatom-Expansion	Ja / Nein	Absolute Hämatomausbreitung >6 ml im Nachfolge-cCT nach 24-48 Stunden verglichen zum Erst-cCT von nicht-operierten Patienten
Tiefe der Blutung	<1 cm / >1 cm	Abstand der Blutung zur Hirnoberfläche

Tabelle 3: Radiologische Kriterien der ICB und deren Erläuterung

Das Nachfolge-cCT wurde bei klinischer Verschlechterung oder innerhalb von 24 – 48 Stunden durchgeführt. Es wurde analysiert, ob eine relative (>33% des vorherigen Blutungsvolumens) und eine absolute Hämatomexpansion stattgefunden hat. Alle cCT-Untersuchungen wurden mit einem 64-Schichten CT-scanner (*Brilliance 64*, Philips Healthcare, Cleveland, USA) durchgeführt.

Risikofaktoren, die das Hämostase-System betreffen, wurden aus vorhandenen Arztbriefen und dem Anamnesebogen entnommen.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit	Erläuterung
Hypertonus	Ja / Nein / unbekannt	Behandelte oder unbehandelte Hypertonie
Schwere Herzerkrankung	Ja / Nein / unbekannt	Herzrhythmusstörungen, Z.n. Bypass, Z.n. Stent-Implantation, Herzschrittmacher
Diabetes mellitus	Ja / Nein / unbekannt	Behandelter oder unbehandelter Diabetes mellitus

Tabelle 4: Patientenbezogene hämostaseologische Risikofaktoren

Eingenommene Medikamente bei Aufnahme, die die Gerinnung beeinflussten, wurden dem Anamnesebogen entnommen und in NOAKs, OAKs und Plättchenaggregationshemmer eingeteilt. Zusätzlich gab es noch die Auswahl „keine Medikamente“, wenn die Patienten keine Medikamente nahmen, die die Gerinnung beeinflussten.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit	Erläuterung
Medikament	Marcumar / ASS / Rivaroxaban / Clopidogrel / Rivaroxaban und ASS / Marcumar und ASS / andere / keine Einnahme/	

	Apixaban und ASS / Dabigatran	
NOAK	Rivaroxaban / Rivaroxaban und ASS / Apixaban / Apixaban und ASS / Dabigatran	
OAK	Marcumar / Marcumar und ASS	
weder NOAK noch OAK	ASS / Clopidogrel	Pathologische Gerinnung ohne OAK oder NOAK
Keine		

Tabelle 5: Medikation bei Aufnahme

Die Mehrzahl der Patienten nahmen keine blutverdünnenden Medikamente ein. Bei Aufnahme wurde der Gerinnungsstatus erhoben. Alle Untersuchungen wurden im Labor des UKSH-Kiel durchgeführt.

Kriterium	Normwert	Erläuterung
INR	0,53 - 1,42	
TPZ	70 - 120	In %
PTT	26 - 36	In sec
Thrombozytenzahl	150.000 – 370.000	Anzahl pro μ l

Tabelle 6: Erhobener Gerinnungsstatus bei Aufnahme

Als pathologisch wurde eine Thrombozytenzahl <100.000 pro μ l, eine partielle Thromboplastinzeit (PTT) <20 oder >40 Sekunden und eine Thromboplastinzeit (TPZ) <70 % angesehen.

Aus der Diagnose einer intrazerebralen Blutung resultierte die sofortige Beendigung der antikoagulatorischen Behandlung bzw. Plättcheninhibition. Eine Wiederherstellung der

beeinträchtigt Gerinnung war eins der Hauptziele bei der Behandlung der intrazerebralen Blutung. Eine komprimierter INR wurde mittels Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) korrigiert. In einigen Fällen wurde simultan fresh frozen Plasma substituiert. PPSB setzt sich aus den Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie aus den ebenfalls Vitamin K-abhängigen antikoagulatorischen Faktoren Protein C, Protein S und Protein Z zusammen.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit
Substitution	Keine / PPSB / Konaktion / beide / andere

Tabelle 7: Substitution von PPSB und Konaktion

Als klinische Symptome wurden neurologische Defizite bei Aufnahme und neu aufgetretene Defizite während des Aufenthalts erhoben.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit	Erläuterung
neurologische Defizite	Hemiparese / Monoparese / Aphasie / Cephalgie / Blutdruck	Neurologische Defizite bei Aufnahme
Neue Symptome	GCS / Nachblutung / Hydrocephalus / Gerinnung / Intubation / Beatmung / Pneumonie / Infektion / kardiale Probleme / Thrombose / Lungenarterienembolie	Neu aufgetretene Symptome, die während des klinischen Aufenthalts festgestellt wurden

Tabelle 8: Klinische Symptome, die bei Aufnahme oder während des klinischen Aufenthalts festgestellt wurden

Die Patienten wurden in operative und konservative Therapie eingeteilt, wobei Patienten, die ausschließlich eine externe Ventrikeldrainage (EVD) erhielten, gesondert betrachtet wurden.

Der systolische Blutdruck wurde auf <140 mmHg als Standardprozedur gesenkt, bei sedierten oder Patienten, die eine mechanische Ventilation benötigten, wurde eine Monitor zur intrakraniellen Druckmessung implantiert. Bei verdrängend expandierender intrazerebraler Blutung wurde, wenn chirurgisch zugänglich, eine Kraniotomie und Ausräumung der Blutung durchgeführt. Bei Patienten, die operiert wurden, wurde sowohl die Zeit vom Auftreten der Blutung bis zur Operation, als auch die operative Versorgung erfasst.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit	Erläuterung
Operative Versorgung	Entlastung / nur EVD / konservativ	Einteilung der Therapie
Zeitpunkt der OP	Keine / <24 h / >24 h / unbekannt	Zeitraum vom Nachweis der Blutung im CT bis zur OP
Operation	Keine OP / Kraniotomie / Bohrlochtrepanation / externe Ventrikeldrainage / Hirndruckmesssonde / Kraniotomie und Trepanation / Drainage und Trepanation / andere	Art des operativen Verfahrens

Tabelle 9: Operatives Vorgehen

Bei dem prä- und postoperativen Management der antikoagulierten Patienten wurde unter anderem die Gabe von Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK) und *fresh frozen plasma* (FFP) berücksichtigt. Des Weiteren wurden gegebenenfalls aufgetretene postoperative Komplikationen erfasst.

Kriterium	Auswahlmöglichkeit
Präoperatives Management	Kein präop. M. / EK / PPSB / TK / EK und PPSB / TK und PPSB / unbekannt / anderes / FFP

Postoperatives Management	Kein postop. M. / Heparin / Enoxaparin / Marcumar / andere Antikoagulanzen / PPSB
Postoperative Komplikationen	Keine / Ventrikelriss / Nachblutung / Hemiparese / andere

Tabelle 10: Art des prä- und postoperativen Managements und postoperative Komplikationen

2.3 BEWERTUNGSSKALEN

2.3.1 GLASGOW COMA SCALE UND GLASGOW OUTCOME SCALE

Mit der *Glasgow Coma Scale* (GCS) wurde die Vigilanz bei der Patientenaufnahme und bei einer Verschlechterung des Patientenzustandes bestimmt [49].

Kriterium	Erläuterung
Augen öffnen	Spontan = 4 Punkte
	Auf Ansprache = 3 Punkte
	Auf Schmerzreiz = 2 Punkte
	Keine Reaktion = 1 Punkt
Beste verbale Antwort	Konversation normal = 5 Punkte
	Unkoordinierte Antwort = 4 Punkte
	Einzelworte = 3 Punkte
	Sinnlose Laute = 2 Punkte
	Keine Reaktion = 1 Punkt
Beste motorische Reaktion	Normale Bewegung = 6 Punkte
	Gezielte Abwehrbewegung = 5 Punkte
	Ungezielte Abwehrbewegung = 4 Punkte
	Beugesynergismus = 3 Punkte
	Strecksynergismus = 2 Punkte
	Keine Reaktion = 1 Punkt

Tabelle 11: Erfassung der Vigilanz mittels GCS

Mit Hilfe der *Glasgow Outcome Scale* (GOS) wurden bei Entlassung der Patienten Hirnschädigungen beurteilt. Die GOS wurde 1975 von *Jennet & Bond* eingeführt, um das Ausmaß der psychischen und physischen Schäden sowie die sozialen Einschränkungen nach einem Hirnschaden objektiv beurteilen zu können [50]. Hierfür wurde eine Skala mit fünf Kategorien erstellt.

Kriterium	Erläuterung
Tod	Schwerste Hirnschädigung mit Todesfolge
Persistierender vegetativer Zustand	Fehlen höherer Geistesfunktion und Reaktion auf die Umwelt
Schwere Behinderung	Dauerhafte Hilfsbedürftigkeit im täglichen Leben
Mäßige Behinderung	Keine Hilfsbedürftigkeit im täglichen Leben
Gute Erholung	Wiederaufnahme des normalen Lebens mit ggf. geringen neurologischen und psychischen Defiziten

Tabelle 12: Glasgow Outcome Scale

Die GOS wurde bei Entlassung erhoben.

2.3.2 MODIFIED RANKIN SCALE

Die *modified Rankin Scale* (mRS) wurde erstmals von J. Rankin 1957 beschrieben [51]. Sie dient als Maß der Beeinträchtigung nach einer Hirnblutung. Das Augenmerk liegt hierbei auf der Bewältigung des Alltags. Die Modifikation dieser Skala, die 1988 von Swieten beschrieb, wird zurzeit angewendet [52].

Die Skala wird in die Grade 0 bis 6 unterteilt.

Kriterium	Erläuterung
Grad 0	Keine Symptome
Grad 1	Keine signifikanten Einschränkungen
Grad 2	Leichte Einschränkungen, nicht hilfsbedürftig

Grad 3	Mittlere Einschränkungen, teils hilfsbedürftig, keine Hilfe beim Gehen
Grad 4	Höhergradige Einschränkungen, hilfsbedürftig beim Gehen und bei der Körperpflege
Grad 5	Schwere Einschränkungen, bettlägerig, inkontinent, ständige Pflege
Grad 6	Tod in Folge der Hirnblutung

Tabelle 13: modified Rankin Scale

Die mRS wurde bei der Entlassung des Patienten und 8-12 Wochen nach Entlassung erhoben. Des Weiteren wurden die Grade 0-2 in die Kategorie *good outcome* und die Grade 3-6 in *bad outcome* unterteilt. Falls die mRS bei Entlassung nicht erhoben wurde, wurde die Kategorie *unbekannt* angewandt.

2.3.3 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)

Die NIHSS ist eine Skala zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalls. Durch die Verteilung von Punkten innerhalb 13 Kategorien wird der neurologische Zustand des Patienten eingeschätzt. Insgesamt können 42 Punkte erreicht werden. Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto ausgedehnter ist der Schlaganfall [23].

Die NIHSS wurde bei Patientenaufnahme erhoben.

2.4 STATISTISCHE METHODEN

Für die statistischen Tests wurde das Programm IBM SPSS Statistics 23 verwendet, um die Ausgangsdaten der Patienten zu beschreiben und um potentielle Assoziationen ausgesuchter Faktoren wie beispielsweise klinisches Outcome, Mortalität, Hämatomexpansion und Behandlung zu evaluieren.

Alle berichteten p-Werte sind nominal und nicht für multiples Testen korrigiert.

Für kategoriale Daten wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Die Daten mussten nominal oder ordinal sein. Der Chi Quadrat Test hat die Möglichkeit auf Verteilung, Unabhängigkeit und Homogenität der Daten zu testen. Beim Verteilungstest werden die Daten dahingehend geprüft, ob die Verteilung einer erwarteten Nullhypothese H_0 entspricht. Der Unabhängigkeitstest überprüft, ob zwei Merkmale stochastisch abhängig oder unabhängig voneinander sind. Der Homogenitätstest prüft, ob die ausgewertete Stichprobe derselben Grundgesamtheit entstammt.

Für den Verteilungstest liegt dem Chi Quadrattest die Formel
$$\chi^2 = \sum_{j=1}^m \frac{(N_j - n_{0j})^2}{n_{0j}}$$
 (N_j ist die beobachtete Häufigkeit, n_{0j} entspricht der Gesamthäufigkeit) zu Grunde zur Prüfung der Abweichung von der erwarteten Häufigkeit einer Prüfgröße. Abhängig vom gewählten Signifikanzniveau α (standardmäßig $\alpha = 0,05$; dieser Wert wurde für die Analyse in dieser Arbeit verwendet) und der Anzahl der Freiheitsgrade m (die Anzahl der Freiheitsgrade ist die Anzahl frei veränderlicher Werte ohne den eigentlichen statistischen Parameter zu ändern) wird der Schwellenwert ermittelt, ab dem eine Nullhypothese abgelehnt wird. „Bei einem Signifikanzniveau α wird H_0 abgelehnt, wenn $X^2 > X^2_{(1-\alpha; m-1)}$ gilt, wenn also der aus der Stichprobe erhaltene Wert der Prüfgröße größer als das $(1-\alpha)$ -Quantil der X^2 -Verteilung mit $m-1$ Freiheitsgraden ist.“ [68]

Für die Homogenitätsanalyse wird der Vierfelder-Test verwendet, um die Nullhypothese zu prüfen. Wenn der Umfang der Stichprobe kleiner als 6 ist, wird anstelle des Chi-Quadrat-Tests der exakte Test nach Fischer verwendet. Dieser ist, im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test, nicht auf einen Mindestumfang der Stichprobe angewiesen.

Der Chi Quadrattest wird bei dichotomen Merkmalen angewandt. In diesem speziellen Fall auf folgende Merkmale:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- GCS (3-8/9-12/13-15)
- Hypertension (ja/nein)
- Diabetes (ja/nein)
- konservative Behandlung (ja/nein)

- chirurgische Behandlung (ja/nein/nur externe Ventrikel-Drainage)
- Zeit bis zur chirurgischen Intervention (<24h/>24h)
- Hämatomlokalisierung (lobär/Basalganglien/Hirnstamm/cerebellär)
- Intraventrikuläre Einblutung (ja/nein)
- Absolute Hämatomexpansion im nachfolgenden cCT (ja/nein)
- Postoperative Nachblutung in Kraniotomiepatienten (ja/ nein)
- Mortalität (ja/ja mit Patientenverfügung/nein)
- Outcome (mRS 0-2/ mRS 3-6)

„Bei einer einfachen Varianzanalyse (englisch analysis of variance; ANOVA) [...] untersucht man den Einfluss einer unabhängigen Variable mit k verschiedenen Stufen auf die Ausprägung einer Zufallsvariablen. Dazu werden die k Mittelwerte der Ausprägung für die Gruppen miteinander verglichen, und zwar vergleicht man die Varianz zwischen den Gruppen mit der Varianz innerhalb der Gruppen. Weil sich die totale Varianz aus den zwei genannten Komponenten zusammensetzt, spricht man von Varianzanalyse.“ [69]

Diese Varianzanalyse wurde in dieser Arbeit bei folgenden Variablen angewendet:

- NIHSS
- INR
- PTT
- Blutungsvolumen
- Länge des Krankenhausaufenthaltes

Das Signifikanzniveau alpha wurde standardmäßig mit $\alpha = 0.05$ gewählt.

Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test wird dazu verwendet, die Nullhypothese „H₀: zwischen zwei Gruppen besteht kein Unterschied“ zu prüfen. Dabei wird als Prüfgröße der sogenannte H-Wert berechnet. [70] Dies wird bei einer nicht-normalverteilten Grundgesamtheit

angewendet. In dieser Arbeit wurde der Test bei der Auswertung der Altersgruppen verwendet.

Bonferroni-Korrektur

Eine Bonferroni Korrektur wurde im Zuge dieser Arbeit nicht durchgeführt, da davon auszugehen ist, dass die einzelnen Testpersonen sich medizinisch unterschiedlich verhalten und somit jede Testperson als signifikant für die statistische Auswertung betrachtet werden kann.

Im Zusammenhang mit dem Vorhaben wurde eine statistische Beratung durch das Institut für medizinische Informatik und Statistik in Anspruch genommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVES

Von den 182 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, waren 99 (54,4%) männlichen und 83 (45,6%) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug 74,4 Jahre, mit einem Interquartilsabstand von 67,2-79,2 Jahren. Der jüngste Patient war 20,04 Jahre, der älteste 100,33 Jahre alt. 160 Patienten (87,9%) waren 60 Jahre oder älter, 125 (68,7%) waren 70 Jahre oder älter. Der Anteil der über 80-jährigen betrug 20,3% (entspricht 36 Patienten).

Im folgenden Diagramm sind die Verteilungen des Alters und des Geschlechts grafisch dargestellt.

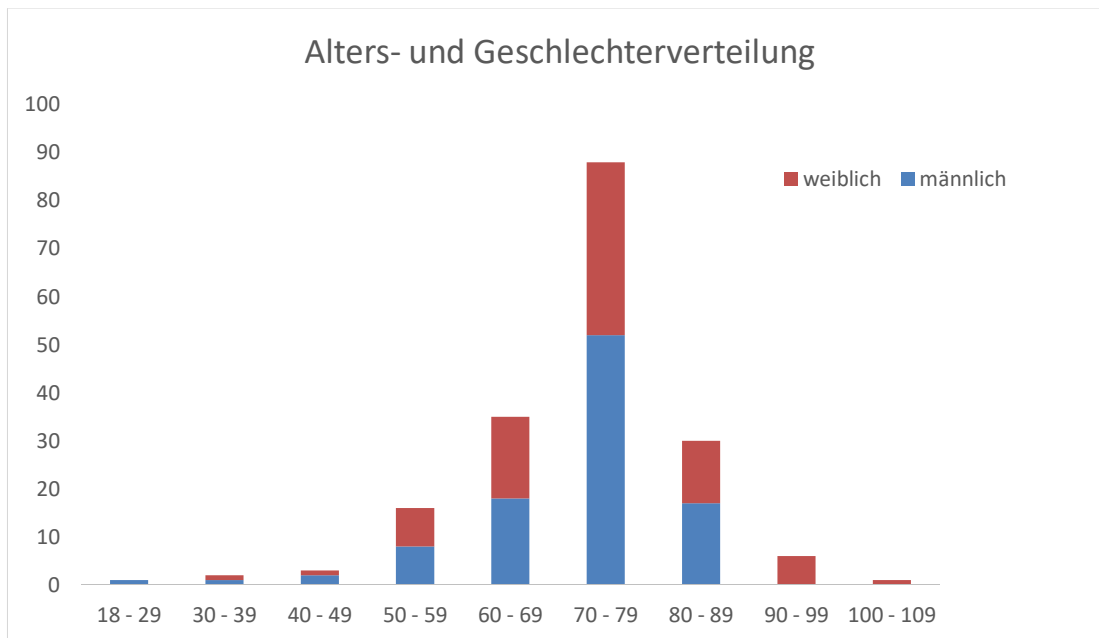


Abbildung 2: Verteilung des Alters und des Geschlechts des Patientenkollektives

Die Patienten wurden nochmals nach ihrer Medikation, in Bezug auf die Beeinflussung der Gerinnung, aufgeteilt. Hierzu wurden die Patienten in vier Gruppen, VKA, Plättchen-Inhibitor, keine Gerinnungsbeeinflussung und NOAK eingeteilt. Die folgende Tabelle stellt die Verteilung und den jeweiligen Median des Alters dar.

Medikament	VKA	Plättchen-Inhibitor	Keine Gerinnungshemmung	NOAK
Anzahl	n=47	n=50	n=60	n=25
Lebensalter in Jahren (Median, Interquartilsabstand, min./max. Jahre)	75,4 72,8- 78,6 (47,5/ 90,1)	76,4 66,9-79,7 (55,7/ 92,7)	69,1 59,0-77,9 (20/100.3)	76,4, 71,4-83,3 (69,0/ 90,8)

Tabelle 14: Verteilung des Patientenkollektivs anhand der gerinnungshemmenden Medikamente

3.1.1 LOKALISATION DER ICB

Bei 83 Patienten (45,4%) war die ICB lobär, bei 45 (24,7%) in den Basalganglien oder im Thalamus und bei 11 Patienten (6%) im Hirnstamm lokalisiert. 13 Patienten (7,1%) wiesen eine ICB im Kleinhirn auf.

Insgesamt 83 Patienten (45,4%) hatten bei Einlieferung oder während des Krankenhausaufenthaltes eine intraventrikuläre Hämorrhagie.

Das mittlere Volumen der Blutung betrug 45,9 ml mit einer Standardabweichung von 43,1 ml.

3.1.2 HÄMOSTASEOLOGISCHE RISIKOFAKTOREN

127 Patienten (69,8%) hatten bei Einlieferung die Diagnose einer arteriellen Hypertonie und 91 Patienten (50%) einen bekannten Diabetes mellitus.

Bei Einlieferung wiesen 91 Patienten (50%) bekannte Herzerkrankungen, wie Rhythmusstörungen, Z. n. Stent oder Bypass, auf.

3.1.3 THERAPIE DER ICB

92 Patienten (50,3%) wurden konservativ behandelt, 90 Patienten (49,7%) operativ. Der Anteil an Patienten mit konservativer Therapie unterschied sich nicht signifikant unter den vier Antikoagulationsgruppen.

Von den operativ behandelten Patienten wurden 80% (72 Patienten) mit einer Entlastungsoperation zur Evakuierung des Hämatoms und 20% (18 Patienten) nur mit einer externen Ventrikel-Drainage behandelt.

44 der operierten Patienten (61,1%) wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnosestellung operiert, 28 Patienten (38,9%) später. Bei 28 Patienten, die initial konservativ behandelt werden sollten, wurde auf Grund von Nachblutungen und anderen Komplikationen die Entscheidung zur operativen Therapie getroffen. Bei 11 Patienten (10%), die eine konservative Behandlung erhalten haben und bei 16 Patienten (22,2%), die eine chirurgische Behandlung erhalten haben, wurde eine Ausdehnung der Blutung, bzw. eine wiederkehrende Blutung festgestellt.

3.1.4 SUBSTITUTIONSTHERAPIE

Die Substitutionstherapie zur Gerinnungskontrolle war bei 26 Patienten (14,3%) indiziert. 15 Patienten (8,2%) erhielten PPSB, 1 Patient (0,5%) Konakion und 7 Patienten (3,8%) erhielten beides. Bei 3 Patienten wurde eine andere Substitutionstherapie angewandt.

Eine perioperative Substitutionstherapie erhielten 32 Patienten (17,6%).

1 Patient (0,5%) erhielt ein Erythrozytenkonzentrat, 11 Patienten (6%) erhielten PPSB und 4 Patienten (2,2%) erhielten Thrombozytenkonzentrate. Eine kombinierte Substitutionstherapie aus EK und PPSB erhielt 1 Patient (0,5%), TK und PPSB erhielten 6 Patienten (3,3%). Mit FFP wurde 1 Patient (0,5%) behandelt. Bei 12 Patienten (6,6%) wurde eine andere oder unbekannte Substitutionstherapie angewandt.

3.1.5 POSTOPERATIVES MANAGEMENT ZUR BEEINFLUSSUNG DER BLUTGERINNUNG

Die Mehrzahl der Patienten (153 \pm 84%) benötigte kein postoperatives Management zur Beeinflussung der Gerinnung.

16 Patienten (8,8%) erhielten unfraktioniertes Heparin, 5 Patienten (2,7%) erhielten Clexane und je 1 Patient (je 0,5%) erhielt Marcumar oder ein anderes antikoagulativ wirksames Medikament. Vier Patienten (2,2%) erhielten postoperativ PPSB, um die bestehende Blutung schnellstmöglich zu stillen.

3.1.6 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

Bei 134 Patienten (73,6%) traten keine postoperativen Komplikationen auf. Bei 16 Patienten (10,4%) kam es im weiteren Verlauf zu einer Nachblutung, bei vier Patienten (2,2%) zu einem Ventrikeleinbruch und bei zwei Patienten (1,1%) traten Hemiparesen auf. 22 Patienten (12,1%) erlitten andere, nicht neurologisch relevante, postoperative Komplikationen.

3.1.7 LABORPARAMETER BEI AUFNAHME

Die Mittelwerte, sowie die Standardabweichung des INR, der PTT und der Thrombozyten bei Patientenaufnahme sind im Folgenden aufgelistet, verglichen in den vier Gruppen, sowie alle Patienten zusammengefasst

	MW / SD alle Patienten	VKA	NOAK	Plättchen-Inhibitor	Keine Antikoagulation
INR	1,43 / 0,87	2,57 / 1,20	1,31 / 0,26	1,08 / 0,16	1,04 / 0,10
PTT/s	33,50 / 12,20	44,80 / 17,40	34,90 / 8,30	30,1 / 6,70	27,3 / 2,70
Thrombozyten/nl	218,70 / 69,60	209,40 / 75,10	186,3 / 53,60	234,0 / 76,40	227,5 / 61,60

Tabelle 15: Erhobene Laborparameter bei Erstaufnahme der Patienten. Es wurden die Gerinnungsparameter INR, PTT/s und Thrombozytenanzahl/nl für die unterschiedlichen eingenommenen Medikamente bestimmt.

3.1.8 NEUROLOGISCHER ZUSTAND DES PATIENTEN BEI AUFNAHME

Bei Patientenaufnahme wurde der neurologische Zustand anhand der NIHSS und der GCS bestimmt. Im Folgenden sind beide Skalen grafisch dargestellt.

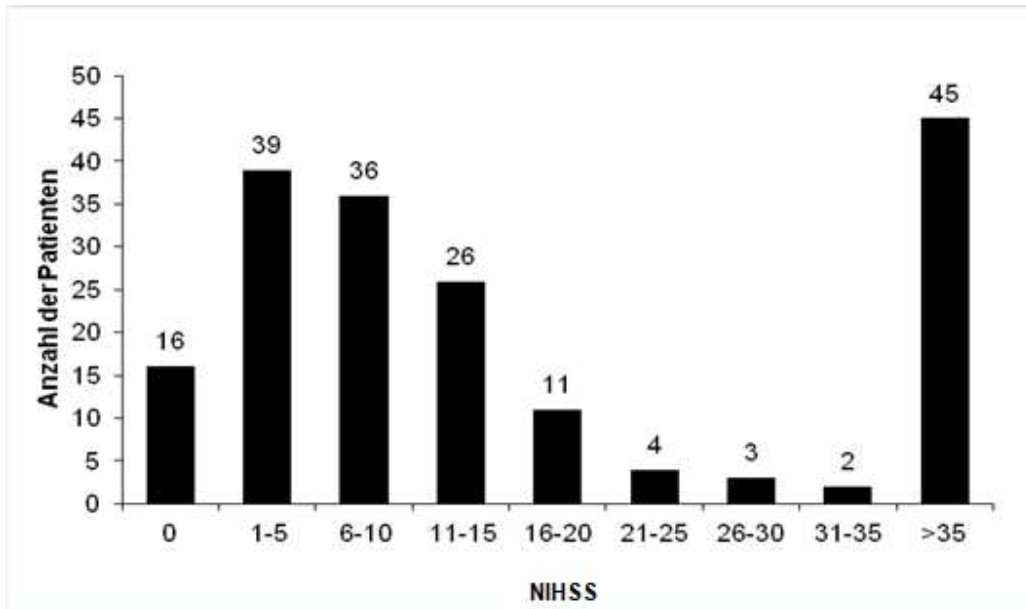


Abbildung 3: Verteilung der *National Institutes of Health Stroke Scale* bei der Aufnahme der Patienten.

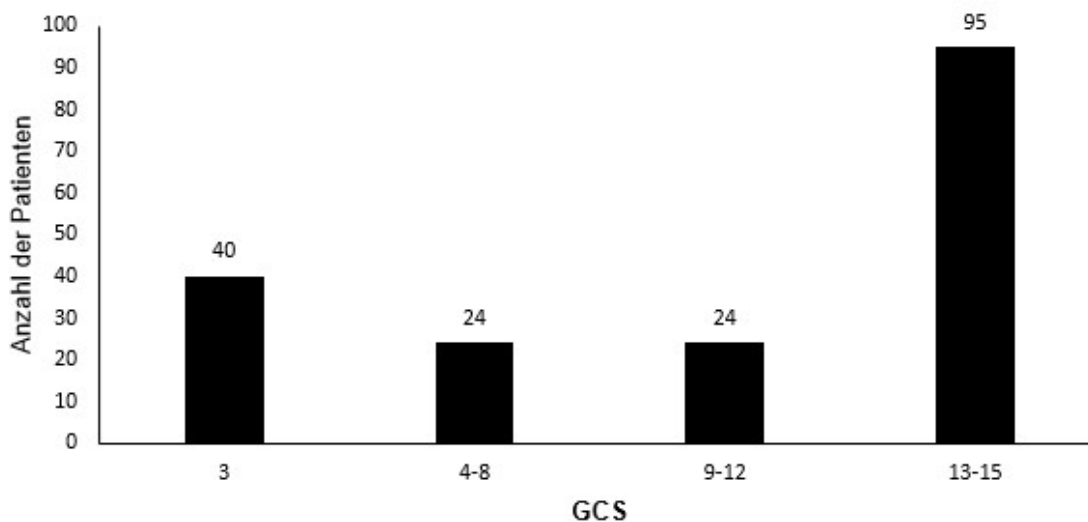


Abbildung 4: Verteilung der *Glasgow Coma Scale* bei der Aufnahme der Patienten.

3.1.9 EINNAHME VON MEDIKAMENTEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER GERINNUNG

Die Einnahme von VKAs, NOAKs oder Plättchen-Inhibitoren bei Aufnahme ist in der folgenden Grafik dargestellt.

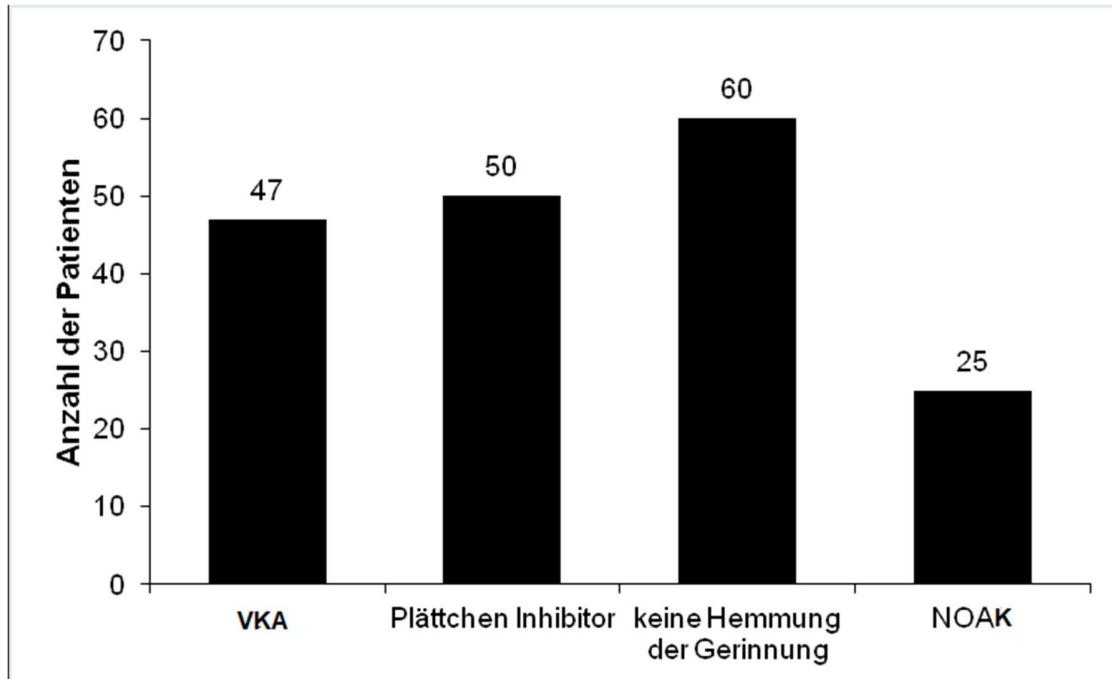


Abbildung 5: Einnahme von gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten bei Aufnahme der Patienten.

3.1.10 KLINISCHES OUTCOME

Das Outcome wurde anhand der Länge des Krankenhausaufenthaltes, sowie durch die Erhebung der GOS und des mRS bei Entlassung bestimmt. Des Weiteren wurde die mRS 8-12 Wochen nach der Entlassung erneut erhoben. Bei der erneuten Erhebung nach 8-12 Wochen konnten nur 144 von 182 Patienten erreicht werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse werden nur die vollständigen Datensätze der 144 Patienten für die Auswertung in Betracht gezogen.

Von den 182 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, verstarben während des Aufenthaltes 50 Patienten (27,5%). Allerdings wurde bei 11 dieser Patienten (6%) die Therapie auf Grund einer Patientenverfügung eingestellt.

Der Mindestaufenthalt betrug einen Tag, der maximale 191 Tage. Im Mittel waren die Patienten 8,91 Tage im Krankenhaus. Die Standardabweichung betrug 14,87 Tage. Im Folgenden wurde die GOS, mRS, und die NIHSS dargestellt.

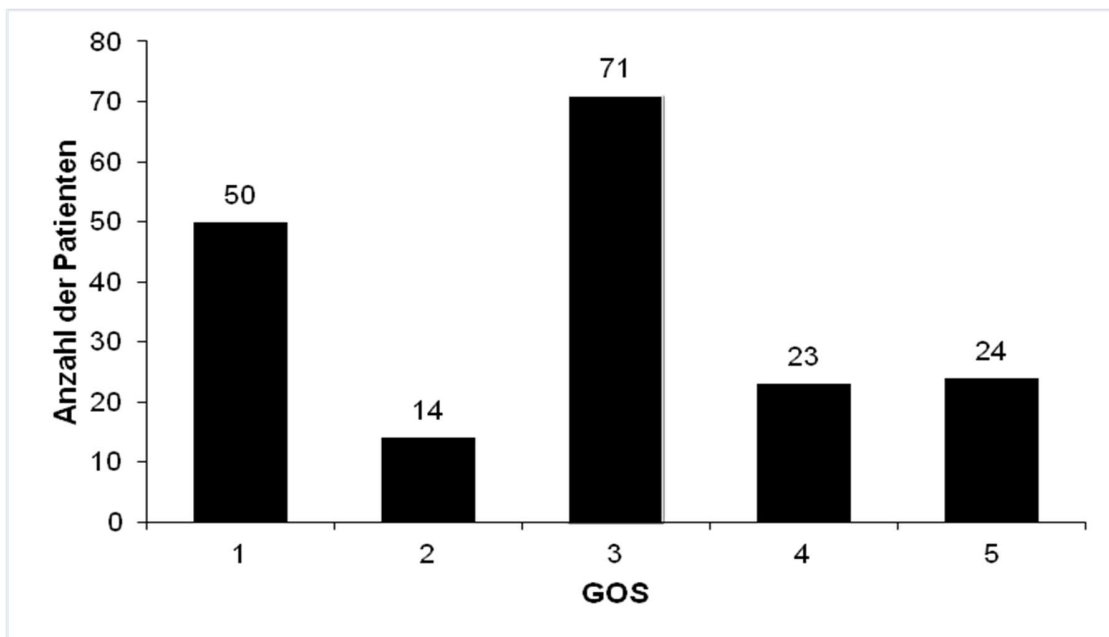


Abbildung 6: Verteilung des Outcomes nach der *Glasgow Outcome Scale* bei Entlassung

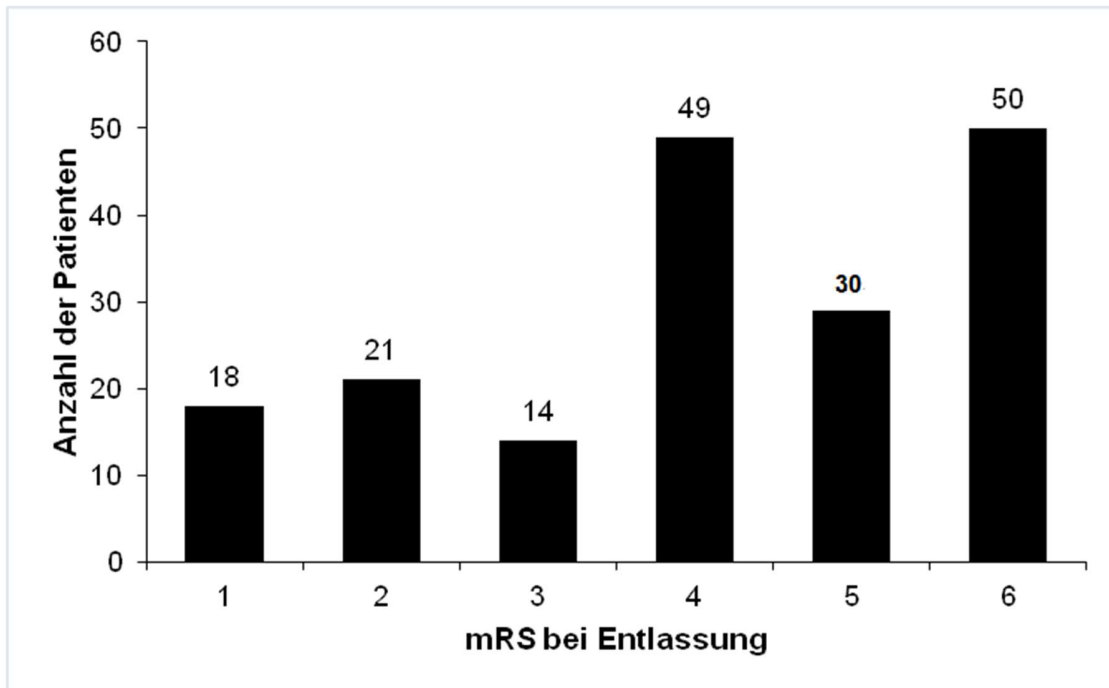


Abbildung 7: Verteilung des Outcomes nach der *modified Rankin Scale* aller 182 Patienten bei Entlassung.

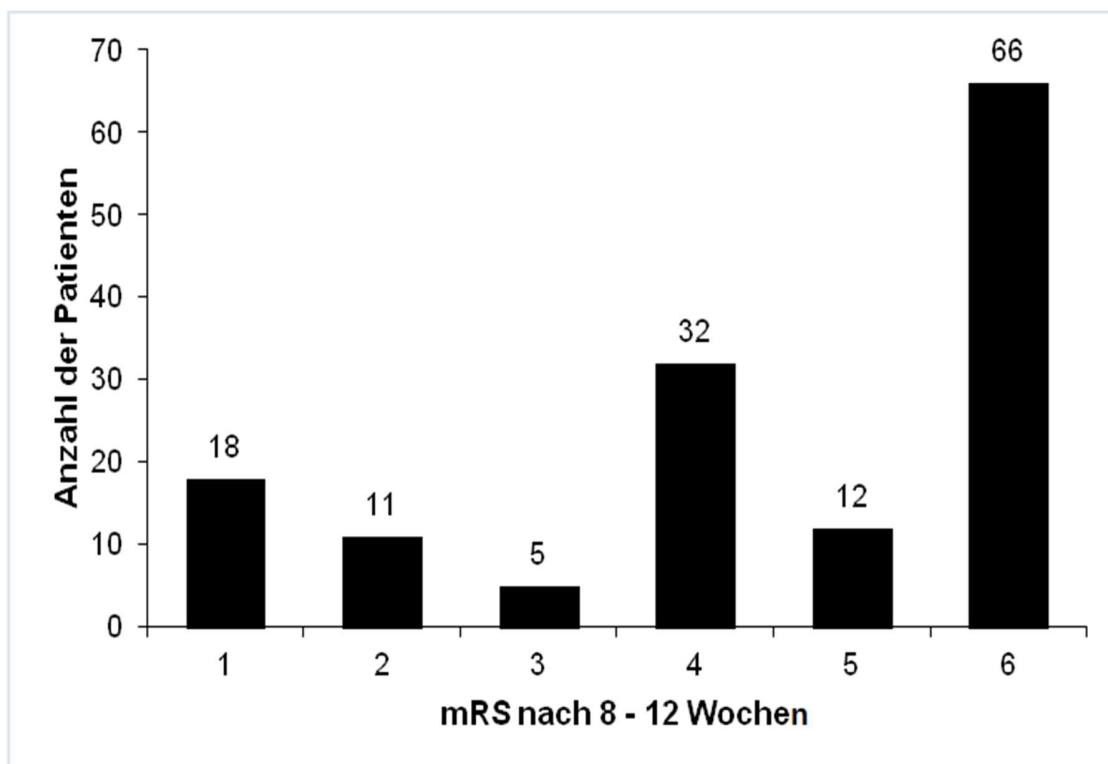


Abbildung 8: Verteilung des Outcomes nach der *modified Rankin Scale* nach 8 – 12 Wochen der 144 erreichten Patienten.

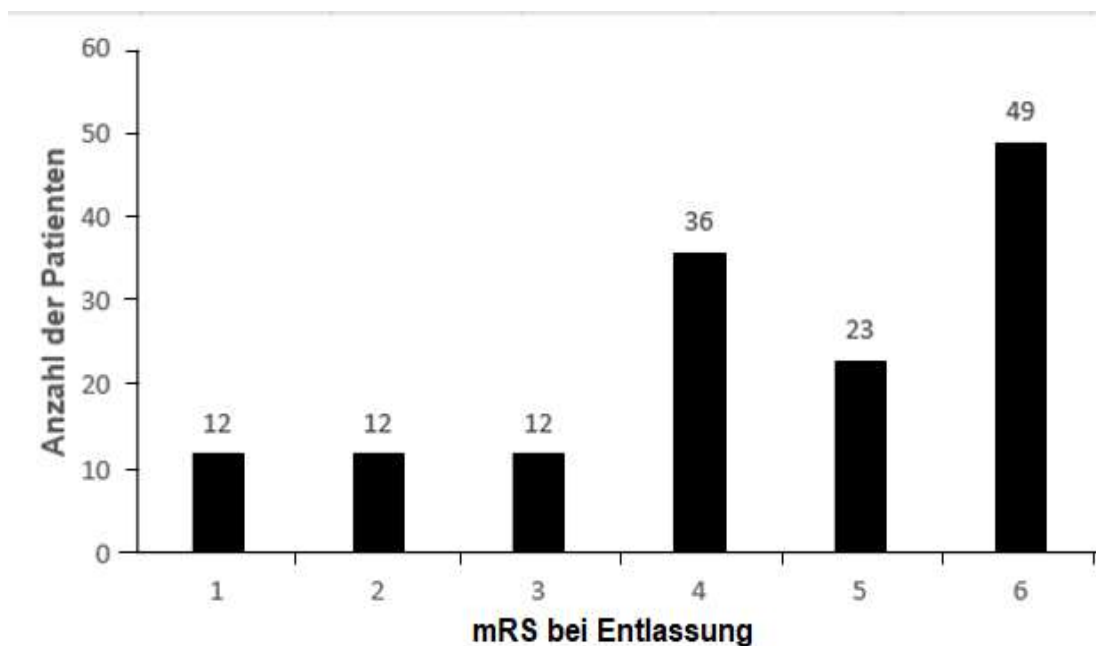


Abbildung 9: Verteilung des Outcomes nach der modified Rankin Scale der 144 Patienten, die auch nach 8-12 Wochen noch erreicht wurden, bei Entlassung.

3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Allen statistischen Tests liegt das Signifikanz-Niveau von $p=0,05$ zu Grunde. Stichprobenumfänge sind in den Ergebnistabellen mit n gekennzeichnet.

3.2.1 ALLGEMEINE PATIENTENDATEN

In der Verteilung des Geschlechts konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Geschlecht (männlich, n/%)	28 / 59,6	15 / 60,0	28 / 46,7	28 / 56,0
	p=0,97 (NOAK vs. VKA)		p=0,26 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
		p=0,74 (NOAK vs. PI)		
	p=0,51			

Tabelle 16: Chi-Quadrat-Test auf Geschlechterverteilung in NOAK/VKA, NOAK/keine Gerinnungshemmung und Vergleich zwischen allen Gruppen

Ebenfalls konnte, wie in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt, kein signifikanter Unterschied zwischen dem Wert der GCS oder der NIHSS bei Aufnahme und der Art der Gerinnungshemmung gefunden werden.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
GCS 3 – 8 (n/%)	14 / 29,8	8 / 32	20 / 33,3	22 / 44
	p=0,85 (NOAK vs. VKA)		p=0,91 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
		p=0,32 (NOAK vs. PI)		
GCS 13 – 15 (n/%)	27 / 57,4	16 / 64	34 / 56,7	18 / 36
	p=0,59 (NOAK vs. VKA)		p=0,53 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
		p=0,02 (NOAK vs. PI)		
	p=0,16			

Tabelle 17: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der GCS mit der Art der Gerinnungshemmung

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
NIHSS bei GCS >8 (n/MW/SD)	33 / 7,82 / 8,2	28 / 10,3 / 7	40 / 7,3 / 4,9	17 / 6,8 / 6,4
	p=0,25			

Tabelle 18: ANOVA-Test zur Assoziation des NIHSS mit der Art der Gerinnungshemmung

Die Verteilung der Patienten, bezogen auf die Behandlung und die Art der Antikoagulation ergaben keine signifikanten Unterschiede.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Konservative Therapie (n/%)	19 / 40,4	10 / 40	35 / 58,3	28 / 56
	p=0,97 (NOAK vs. VKA)		p=0,12 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
	p=0,19 (NOAK vs. PI)			
	p=0,31			

Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Therapie mit der Art der Gerinnungshemmung

3.2.2 HÄMOSTASEOLOGISCHE RISIKOFAKTOREN

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Art der Gerinnungshemmung und dem Auftreten von Co-Morbiditäten besteht.

In Bezug auf das Vorliegen einer Hypertension konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Allerdings wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Diabetes mellitus und einer Therapie mit NOAK, verglichen mit einer Therapie mit VKA oder keiner Gerinnungshemmung festgestellt.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Bekannte Hypertension (n/%)	35 / 74,5	18 / 72	42 / 70	32 / 64
	p=0,06 (NOAK vs. VKA)		p=0,03 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
	p=0,001 (NOAK vs. PI)			
	p=0,71			
Bekannter Diabetes mellitus (n/%)	37 / 78,7	24 / 96	5 / 8,3	25 / 50
	p=0,05 (NOAK vs. VKA)		p=0,000001 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
	p= 0,000001 (NOAK vs. PI)			

Tabelle 20: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation einer bekannten Hypertonie mit der Gerinnungshemmung, bzw. eines bekannten Diabetes mellitus mit NOAK verglichen mit VKA oder keiner Gerinnungshemmung

3.2.3 LABORWERTE BEI AUFNAHME

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Gerinnungsdiagnostik bei Aufnahme und der Art der Gerinnungshemmung besteht. Bezogen auf den INR konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen gezeigt werden.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
INR bei Aufnahme (MW/SD)	2,57 / 1,2	1,31 / 0,26	1,04 / 0,1	1,08 / 0,16
	p=0,0001			

Tabelle 21: ANOVA-Test zur Assoziation des INR bei Aufnahme mit der Art der Gerinnungshemmung

3.2.4 CHARAKTERISTIKA DER HÄMORRHAGIE

Bezogen auf die Lokalisation der Blutung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen gefunden werden, bis auf Blutungen, die den Hirnstamm betrafen. Hier konnte eine signifikant höhere Anzahl an Blutungen bei Patienten, die nicht antikoaguliert waren, festgestellt werden.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Blutung im Hirnstamm (n/%)	1 / 2,1	1 / 4	8 / 13,3	1 / 2
	p=0,65 (NOAK vs. VKA)		p=0,20 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
		p=0,61 (NOAK vs. PI)		
	p=0,03			

Tabelle 22: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Hirnstammblutung mit der Art der Gerinnung. Prozentangaben sind bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe

Bezogen auf das Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie konnte eine signifikante Reduktion in der Gruppe der nicht Antikoagulierten beobachtet werden.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Intraventrikuläre Hämorrhagie (n/%)	25 / 53,2	13 / 52	18 / 30	27 / 54
	p=0,92 (NOAK vs. VKA)		p=0,055 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
		p=0,87 (NOAK vs. PI)		
	p=0,03			

Tabelle 23: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation des Auftretens einer intraventrikulären Blutung mit der Art der Gerinnungshemmung

Das Volumen der Blutung als auch eine Expansion des Hämatoms während des Krankenhausaufenthaltes war in den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Volumen in ml (MW/SD)	43,8 / 33,6	38,8 / 37,1	44,6 / 50,3	52,9 / 45
p=0,54				

Tabelle 24: ANOVA-Test zur Assoziation des mittleren Hämatomvolumens mit der Art der Gerinnungshemmung mit Standardabweichung

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Hämatom-Expansion, nicht kraniotomierte Patienten (n/%)	5 / 21,7	1 / 8,3	2 / 4,9	3 / 8,3
	p=0,32 (NOAK vs. VKA)		p= 0,65 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
	p=1,0 (NOAK vs. PI)			
	p=0,22			
Hämatom-Expansion, kraniotomierte Patienten (n/%)	5 / 20,8	5 / 38,4	4 / 21,5	2 / 12,5
	p=0,25 (NOAK vs. VKA)		p=0,96 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
	p=0,46 (NOAK vs. PI)			
	p=0,41			

Tabelle 25: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Hämatomexpansion mit der Art der Gerinnungshemmung bei kraniotomierten und nicht kraniotomierten Patienten

3.2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG DES OUTCOMES

Das Outcome wurde mittels der Länge des Krankenhausaufenthaltes, der GOS, der mRS sowie der Mortalität bestimmt. Eine GOS von 4 und 5 und eine mRS von 0 bis 2 wurde als gutes Outcome festgelegt.

Bezogen auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festgestellt werden.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen (MW/SD)	7 / 5,8	8 / 6	7 / 6,8	6 / 6,5
	p=0,77			

Tabelle 26: ANOVA-Test zur Assoziation der mittleren Länge des Krankenhausaufenthaltes mit der Art der Gerinnungshemmung mit Standardabweichung

Ein signifikanter Unterschied, bezogen auf das gute Outcome, konnte sowohl mittels der GOS, als auch mittels der mRS nicht festgestellt werden.

	VKA	NOAK	Keine Gerinnungshemmung	Plättchen-Inhibitor
Gutes Outcome GOS (n/%)	10 / 21,3	9 / 36	20 / 33,3	8 / 16
	p=0,177 (NOAK vs. VKA)		p=0,813 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
	p=0,051 (NOAK vs. PI)			
	p=0,10			
Gutes Outcome mRS (n/%)	8 / 17	8 / 32	15 / 25	8 / 16
	p=0,15 (NOAK vs. VKA)		p=0,51 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)	
	p=0,11 (NOAK vs. PI)			
	p=0,32			

Tabelle 27: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation des guten Outcomes der GOS und der mRS mit der Art der Gerinnungshemmung

In dieser Studie wurde die Mortalität in den unterschiedlichen Gruppen untersucht. Es wurde eine signifikant reduzierte Mortalität ($p=0,05$) in der Gruppe der nicht antikoagulierten Patienten festgestellt.

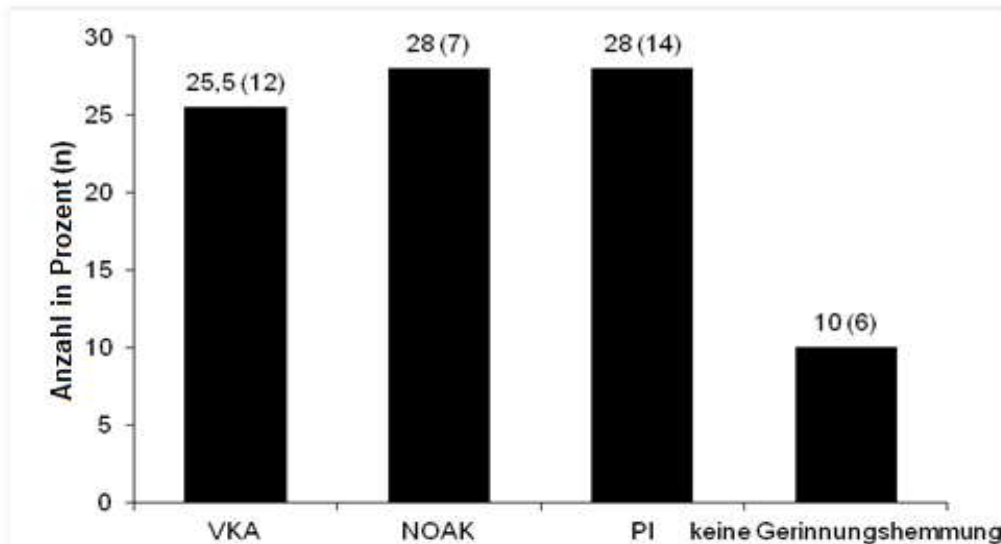


Abbildung 9: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Mortalität mit der Art der Gerinnungshemmung

	VKA	NOAK	Plättchen-Inhibitor (PI)	Keine Gerinnungshemmung
Mortalität (n/%)	12 / 25,5	7 / 28	14 / 28	6 / 10
	p=0,82 (NOAK vs. VKA)		p=0,037 (NOAK vs. PI)	
	p=1,0 (NOAK vs. Keine Gerinnungshemmung)			
	p=0,05			

Tabelle 28: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Mortalität mit der Art der Gerinnungshemmung

4 DISKUSSION

Spontane intrazerebrale Blutungen gehören zu den häufigen Krankheitsbildern in der Neurochirurgie. Ebenso ist die Einnahme von Medikamenten, die der Blutverdünnung dienen, mit etwa eine Millionen Menschen in Deutschland weit verbreitet. Die ICB hat eine Mortalität von ungefähr 40%, allerdings ist ein bemerkenswerter Teil dieser Todesursachen auf den Verzicht lebensverlängernder Maßnahmen zurückzuführen [53]. Mit 28% lag die Mortalität bei Entlassung der Patienten in dieser Arbeit unter dem Durchschnitt. 6% der NOAK Patienten verstarben auf Grund der Beendigung von lebensverlängerten Maßnahmen.

Diverse Arbeiten untersuchen die Kombination des Auftretens einer ICB bei gleichzeitiger Antikoagulation. Durch die Einführung der neuen Antikoagulanzen, den NOAKs, sind Medikamente auf den Markt gekommen, die für die Antikoagulation bei Vorhofflimmern den neuen Standard darstellen [54]. Studien in den letzten Jahren haben sich mit dem Vergleich der NOAKs und dem herkömmlichen Marcumar befasst [47], [16], [48]. Studien und auch Metaanalysen konnten keinen klaren Vorteil der NOAKs gegenüber Marcumar darlegen, bezogen auf eine größere Effektivität zur Prävention von nicht hämorrhagischen Schlaganfällen [15] da verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind.

Bis jetzt ist noch wenig bekannt über eine mögliche Beeinflussung des Outcomes einer ICB, bezogen auf eine NOAK-Therapie, verglichen mit einer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Eine kleine Studie aus dem Jahr 2014 untersuchte 5 Patienten mit einer ICB und deren klinisches Outcome, sowie die Größe der ICB unter Rivaroxaban-Therapie, verglichen mit 56 Patienten, die eine ICB unter Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten erlitten [55]. Hagii *et al.* kamen zu dem Schluss, dass das Volumen der Hämorrhagie kleiner und das Outcome besser für Patienten war, die eine Rivaroxaban-Therapie erhielten. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2016 befasste sich mit der gleichen Fragestellung. Hier wurde ebenfalls das Volumen der ICB sowie das Outcome der Patienten unter NOAK-, bzw. VKA-Therapie verglichen. Hierzu wurden 11 Patienten, die eine Therapie mit Rivaroxaban-, Dabigatran- oder Apixaban erhielten, 56 Patienten, die

eine VKA-Therapie erhielten, gegenübergestellt. Auch hier kamen die Autoren zu dem Schluss, dass sich eine NOAK-Therapie sowohl vorteilhaft auf das Outcome der Patienten als auch auf die Größe des hämorrhagischen Insults auswirkt.

Die Ergebnisse der beiden Publikationen können ein Effekt der ungleichen Verteilung der Patienten in die einzelnen Gruppen sein, was Wilson *et al.* einräumt [56].

Die vorliegende Arbeit beinhaltet zu dieser Fragestellung mit 25 NOAK- und 47 OAK-Patienten das bisher größte untersuchte Patientenkollektiv. Außerdem wurden auch Patienten ohne Gerinnungshemmung und mit Plättchen-Inhibitoren berücksichtigt.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenerfassung handelt, ist die Güte der Daten immer von den Krankenakten abhängig. So kann beispielsweise die Anamnese bei Notfällen nicht immer hundertprozentig erhoben werden. Dadurch ist es möglich, dass gegebenenfalls nicht alle Daten, wie Vorerkrankungen, genauer Medikamentenplan, etc. erhoben werden konnten.

4.1 ALLGEMEINE PATIENTENDATEN

Anders als in den bisherigen Publikationen, bei denen das Geschlechterverhältnis eine stark einseitige Verteilung aufwies, sind in dieser Arbeit die Geschlechter nicht signifikant unterschiedlich verteilt [55], [56]. So waren in dem Patientenkollektiv, das eine NOAK-Therapie erhielt, 60%, in dem Kollektiv mit VKA-Therapie 59,6%, männlich. Diese Verteilung spiegelt sich ebenfalls in den verschiedenen Altersgruppen wider (siehe Abbildung 2).

ICBs betreffen vor allem die ältere Bevölkerung. Vorangegangene Arbeiten haben ein Patientenkollektiv mit dem mittleren Alter von 75 – 80 Jahren untersucht [55], [56]. Mit einem mittleren Alter von 72,5 Jahren befindet sich diese Arbeit etwa in diesem Bereich. Allerdings war ein Großteil der Patienten, mit 87,9%, 60 Jahre oder älter.

Einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Outcome, sowie der Ätiologie der Blutung, wurde nicht untersucht.

Bezogen auf den neurologischen Zustand der Patienten bei Aufnahme konnte keine signifikante Unterscheidung der Anzahl der Patienten mit einer schlechten *Glasgow Coma Scale* (GCS 3 - 8) oder einer guten Glasgow Come Scale (GCS 13 – 15) festgestellt werden.

Ebenfalls wurde kein signifikanter Unterschied der *National Institutes of Health Stroke Scale* zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt.

Des Weiteren wurde untersucht, ob eine ungleiche Verteilung der Patienten, die eine rein konservative Therapie erhalten haben, zwischen den Patientengruppen besteht. Insgesamt erhielten etwa 50,3% der Patienten eine rein konservative Therapie. Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Art der Therapie keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten in den einzelnen Gruppen hat.

4.2 CHARAKTERISTIKA DER ICB

Die Lokalisation der Blutung ist abhängig von den Risikofaktoren. So treten beispielsweise Blutungen, welche durch einen erhöhten Blutdruck verursacht werden, vor allem im Bereich der Basalganglien, dem Thalamus, der Pons und dem Kleinhirn auf. Lobäre Blutungen hingegen werden häufiger bei Patienten mit strukturellen Veränderungen, wie einer Amyloidose, beobachtet [57]. Der einzige signifikante Unterschied der Lokalisation, bezogen auf die Therapie, konnte bei Patienten festgestellt werden, die keine gerinnungshemmenden Medikamente eingenommen haben. Bei dieser Patientengruppe konnte eine signifikante Häufung der Blutung im Bereich des Hirnstammes festgestellt werden. Die Literatur bietet keine hinreichende Erklärung für diesen Effekt. Die restlichen Untersuchungen zur Lokalisation ergaben in dieser Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen.

Das Auftreten von intraventrikulären Hämorrhagien zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die keine gerinnungshemmenden Medikamente eingenommen haben und den restlichen Patientengruppen. Patienten, bei denen die Gerinnung nicht beeinflusst wurde, wiesen signifikant weniger Einblutungen in das Ventrikelsystem auf.

Dies erklärt sich durch den Erhalt der normalen Gerinnung. Des Weiteren stellt ein höheres Alter einen Risikofaktor für intraventrikuläre Blutungen [58] dar. Zwar war das Alter in dieser Patientengruppe nicht signifikant niedriger, jedoch um fünf bis zehn Jahre geringer als in den anderen Gruppen.

Zudem korreliert eine intraventrikuläre Blutung mit einem schlechteren Outcome der Patienten [59], [60]. In dieser Arbeit konnte dieser Sachverhalt nicht signifikant nachgewiesen werden. Die Patientengruppe mit dem schlechtesten Outcome erhielt einen Plättcheninhibitor. Lediglich 6% der Patienten dieser Gruppe hatten ein gutes Outcome in der GOS und der mRS bei Entlassung. Dies ist bis zu 20 Prozentpunkte weniger als in der Gruppe der NOAK-Therapie. Der p-Value von 0,1 weist in jedem Fall in die Richtung eines schlechteren Outcomes für Patienten, die einen Plättcheninhibitor erhalten haben, allerdings nicht signifikant. Eine direkte Assoziation zwischen Ventrikeleinblutung und schlechterem Outcome wurde wegen der bereits mehrfach publizierten Daten nicht mehr untersucht.

Die Aussagen von Wilson *et al.*, sowie von Hagii *et al.*, dass die Therapie mit NOAKs ein verringertes Volumen der ICB zur Folge hat, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden [55], [56]. Mit einem mittleren Volumen von 45,9 ml konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patienten-Gruppen gefunden werden. Zwar war das Blutungsvolumen unter NOAK-Therapie im Mittel mit 38,8 ml geringer, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant niedriger im Vergleich mit den anderen Patientengruppen.

Bekannterweise korreliert das Volumen der ICB mit einem schlechten Outcome der Patienten [59], [60]. Aus der Datenlage dieser Arbeit kann somit nicht darauf geschlossen werden, dass eine Therapie mit NOAKs über ein verringertes Volumen der ICB einen positiven Einfluss auf das Outcome hat. Dies wird auch dadurch deutlich, dass kein signifikanter Unterschied der GOS und der mRS zwischen der NOAK-Therapie und den anderen Therapieformen bei Entlassung der Patienten besteht.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit der Einfluss der verschiedenen Antikoagulanzen auf eine Hämatom-Expansion untersucht. Hierzu wurden die Patienten in zwei Hauptgruppen

unterteilt. Zum einen Patienten, die keine Kraniotomie erhalten haben, zum anderen Patienten, bei denen eine wiederkehrende Blutung nach Kraniotomie aufgetreten war. Eine Expansion des Hämatoms tritt bei einer ICB häufig und frühzeitig auf [61]. Verschiedene Arbeiten untersuchten den Zusammenhang einer ICB mit der Expansion des Hämatoms im weiteren klinischen Verlauf [59], [61], [62], [63], [64]. Die Autoren beschrieben unter anderem einen Zusammenhang zwischen der Expansion des Hämatoms und dem Outcome der Patienten. So ist das Outcome schlechter, wenn die Patienten eine Ausweitung der Blutung während des Krankenhausaufenthaltes erleiden. In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen festgestellt werden.

Es muss erwähnt werden, dass Patienten mit einer VKA-Therapie um mehr als zehn Prozentpunkte häufiger von einer Expansion der Blutung betroffen waren als alle anderen Patientengruppen. Mit einem p-Value von 0,22 ist dieses Ereignis allerdings bei weitem nicht signifikant.

Auf Grund der bereits publizierten Daten und dem bekannten Zusammenhang zwischen Hämatomexpansion und schlechtem Outcome wurde dieser Sachverhalt in der vorliegenden Arbeit nicht nochmals untersucht.

4.3 HÄMOSTASEOLOGISCHE RISIKOFAKTOREN

Diverse Co-Morbiditäten der ICB sind bekannt. So zählen neben dem männlichen Geschlecht, dem Konsum von Tabak und Alkohol sowie Diabetes mellitus, vor allem die Hypertension zu den häufigsten Co-Morbiditäten bei Patienten mit einer ICB [65].

Auf Grund dieser Datenlage ist es nicht überraschend, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen besteht, bezogen auf das Vorhandensein einer Hypertonie.

Überraschenderweise konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Leiden an einem Diabetes mellitus und einer NOAK-Therapie, verglichen mit einer VKA-Therapie, festgestellt werden. Verglichen mit Patienten, die keine Gerinnungshemmung erhalten haben, war der Zusammenhang mit einem p-Value mit 0,00001, verglichen mit 0,05, um

einiges signifikant stärker. Es scheint, dass Patienten, die eine Therapie mit NOAKs erhalten, signifikant häufiger an Diabetes mellitus erkrankt sind als Patienten, die eine VKA- oder keine gerinnungshemmende-Therapie erhalten. Weder Wilson *et al.* noch Hagii *et al.* beobachten diesen Zusammenhang in ihren Publikationen.

Die heutige Literatur gibt keine hinreichende Erklärung für diesen Effekt. Für die Therapie mit NOAKs wurde nicht beschrieben, dass ein Diabetes mellitus getriggert wird.

Eine Erklärung für den Effekt könnte die Neueinstellung, bzw. Umstellung multimorbider Patienten auf eine NOAK-Therapie sein, da so das große Interaktionspotential einer Marcumar-Therapie umgangen werden kann. Des Weiteren wäre eine mögliche Erklärung die diabetische Nephropathie, da die Ausscheidung der NOAKs über die Niere bei renaler Schädigung vermindert ist und es somit zur erhöhten Blutungsneigung kommt.

4.4 LABORWERTE BEI AUFNAHME

Die Laborwerte der Patienten bei Aufnahme ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Lediglich der INR in der Gruppe mit VKA-Therapie war signifikant erhöht, verglichen mit den anderen Gruppen. Bezogen auf die Patientengruppe, die keine Beeinflussung der Gerinnung erhielt, als auch auf das Patientenkollektiv, das einen Plättcheninhibitor als Therapie erhielt, ist dieser Unterschied nicht überraschend, da hier andere Systeme beeinflusst werden.

Auch bezogen auf die NOAKs lässt sich dieser Effekt erklären. Da VKAs auf die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X wirken, kann mit Hilfe des INR, der auf der Prothrombinzeit beruht, die Effektivität der Gerinnungshemmung nachgewiesen werden. Die neuen Antikoagulanzen wirken entweder nur auf Faktor X oder auf Faktor II, wodurch ein gemessener INR keinerlei Aussage über die Effektivität der Gerinnungshemmung unter einer NOAK-Therapie hat. Somit kann aus diesen Daten nicht der Schluss gezogen werden, dass eine NOAK-Therapie die Gerinnung weniger beeinflusst als eine VKA-Therapie. Um dies zu untersuchen, müsste ein spezifischer Test für die NOAKs entwickelt und angewandt werden [66].

4.5 AUSWERTUNG DES OUTCOMES

In der vorliegenden Arbeit wurde das Outcome zum einem über die Länge des Krankenhausaufenthaltes und die Mortalität während des Aufenthaltes, sowie mittels der *Glasgow Outcome Scale* und der *modified Rankin Scale* bestimmt.

Dies unterscheidet diese Arbeit erheblich von anderen. So verwendete Wilson *et al.* als auch Hagii *et al.* lediglich die mRS um das Outcome zu bestimmen, nicht jedoch die Länge der Hospitalisierung, die Mortalität, oder die GOS.

Bezogen auf die Länge des Aufenthaltes im Krankenhaus konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Der mittlere Aufenthalt der Patienten betrug sieben Tage.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die NOAKs weder einen negativen, noch einen positiven Einfluss auf die Hospitalisierung haben.

Schaut man sich die Mortalität an, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass mit etwa 28% die Mortalität zwischen einer VKA-, NOAK- und Plättcheninhibitor Therapie nicht signifikant unterschiedlich ist. Lediglich Patienten, die keine gerinnungshemmenden Medikamente einnahmen, hatten eine signifikant geringere Mortalität.

Die erniedrigte Mortalität lässt sich zum einen auf die noch vorhandene Gerinnung und zum anderen auf die geringere Expansion des Hämatoms zurückführen. Zwar war der Unterschied nicht signifikant zu den anderen Gruppen, allerdings um mehr als die Hälfte der Prozentpunkte geringer.

Dieser Zusammenhang korreliert jedoch nicht mit dem Outcome nach GOS und mRS. Weder bei der GOS noch bei der mRS gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten ohne Antikoagulation und den anderen Gruppen.

Das Outcome nach mRS und GOS zwischen den anderen Gruppen war ebenfalls nicht signifikant. Somit widersprechen diese Daten den bisherigen Publikationen von Wilson *et al.* und Hagii *et al.* [55], [56].

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit mit 25 Patienten das größte Patientenkollektiv für ICBs unter einer NOAK-Therapie untersucht. Dies macht diese Arbeit aussagekräftiger als die bisherig publizierte Daten.

Im Gegensatz zu vorangegangenen Publikationen legen die hier gezeigten Daten nahe, dass es keinen Unterschied in den Charakteristika der ICB zwischen NOAK- und VKA-Therapie gibt.

Auch in der Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gefunden werden. Dies ist ebenfalls für das Outcome nach GOS und mRS zutreffend.

So lässt sich abschließend sagen, dass eine Therapie mit den neuen oralen Antikoagulantien keinen signifikant unterschiedlicheren Einfluss auf die Charakteristika der Blutung, die Mortalität, oder das funktionelle Outcome der Patienten hat, im Vergleich zu den Patienten, die mit Marcumar oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Spontane intrazerebrale Blutungen gehören mit etwa 15 % der Schlaganfälle zwar zu dem geringeren Teil dieser Gruppe, dennoch machen sie einen erheblichen Teil der Krankheitsbilder in der Neurochirurgie aus. Sie stellen überwiegend ein Krankheitsbild älterer Menschen dar.

Immer mehr Menschen im Alter nehmen gerinnungshemmende Medikamente ein. Die Ursachen hierfür sind verschieden. Im Bereich der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern haben die neuen oralen Antikoagulanzen das Marcumar als neuen Goldstandard abgelöst. Allerdings ist über das Outcome einer ICB unter NOAK-Therapie noch wenig bekannt.

Bisherige Studien mit geringer Patientenzahl sagten den NOAKs einen positiven Effekt, bezogen auf ein besseres Outcome, nach. In dieser Arbeit wurde mit 25 NOAK-Patienten das bis jetzt größte Patientenkollektiv zu dieser Fragestellung untersucht. Des Weiteren wurden Patienten mit NOAK-Therapie auch mit Patienten, die eine Plättcheninhibition oder keine Gerinnungshemmung erhielten, verglichen.

Es konnte weder in den verschiedenen Charakteristika der Blutung, wie Blutungsvolumen, Lokalisation oder intraventrikuläre Einblutungen, ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieformen gefunden werden.

Auch bezogen auf das Outcome, das hier mittels der Länge des Krankenhausaufenthaltes, der Mortalität, der GOS und der mRS bestimmt wurde, konnte kein signifikanter Nachteil oder Vorteil der Therapie mit NOAKs zugesprochen werden.

Zudem ist dies die erste Studie, die die Mortalität bei ICB unter NOAK-Therapie untersucht. Schlussendlich konnte in dieser Arbeit kein Vorteil einer NOAK-Therapie gegenüber einer VKA-Therapie, einer Plättcheninhibition oder keiner gerinnungshemmenden Medikation, bezogen auf die Charakteristika der Blutung, als auch auf das Outcome, gefunden werden. Dennoch überwiegen die Vorteile der NOAK Therapie in der Sekundärprophylaxe der Strokebehandlung bei Patienten mit Vorhofflimmern.[67]

6 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Auflistung der Gerinnungsfaktoren	8
Tabelle 2: Personenbezogene Patientendaten	15
Tabelle 3: Radiologische Kriterien der ICB und deren Erläuterung.....	16
Tabelle 4: Patientenbezogene hämostaseologische Risikofaktoren	17
Tabelle 5: Medikation bei Aufnahme	17
Tabelle 6: Erhobener Gerinnungsstatus bei Aufnahme.....	18
Tabelle 7: Substitution von PPSB und Konaktion	19
Tabelle 8: Klinische Symptome, die bei Aufnahme oder während des klinischen Aufenthalts festgestellt wurden.....	19
Tabelle 9: Operatives Vorgehen.....	20
Tabelle 10: Art des prä- und postoperativen Managements und postoperative Komplikationen	20
Tabelle 11: Erfassung der Vigilanz mittels GCS.....	21
Tabelle 12: Glasgow Outcome Scale.....	22
Tabelle 13: Modified Rankin scale	22
Tabelle 14: Verteilung des Patientenkollektivs anhand der gerinnungshemmenden Medikamente.....	28
Tabelle 15: Erhobene Laborparameter bei Aufnahme	30
Tabelle 16: Chi-Quadrat-Test auf Geschlechterverteilung in NOAK/VKA, NOAK/keine Gerinnungshemmung und zwischen allen Gruppen.....	36
Tabelle 17: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der GCS mit der Art der Gerinnungshemmung	36
Tabelle 18: ANOVA-Test zur Assoziation des NIHSS mit der Art der Gerinnungshemmung	37
Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Therapie mit der Art der Gerinnungshemmung	37

Tabelle 20: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation einer bekannten Hypertonie mit der Gerinnungshemmung, bzw. eines bekannten Diabetes mellitus mit NOAK verglichen mit VKA oder keiner Gerinnungshemmung	38
Tabelle 21: ANOVA-Test zur Assoziation des INR bei Aufnahme mit der Art der Gerinnungshemmung	38
Tabelle 22: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Hirnstammblutung mit der Art der Gerinnung. Prozentangaben sind bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe...	39
Tabelle 23: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation des Auftretens einer intraventrikulären Blutung mit der Art der Gerinnungshemmung.....	39
Tabelle 24: ANOVA-Test zur Assoziation des Hämatomvolumens mit der Art der Gerinnungshemmung	40
Tabelle 25: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Hämatomexpansion mit der Art der Gerinnungshemmung bei kraniotomierten und nicht kraniotomierten Patienten	40
Tabelle 26: ANOVA-Test zur Assoziation der Länge des Krankenhausaufenthaltes mit der Art der Gerinnungshemmung	41
Tabelle 27: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation des guten Outcomes der GOS und der mRS mit der Art der Gerinnungshemmung.....	41
Tabelle 28: Chi-Quadrat-Test zur Assoziation der Mortalität mit der Art der Gerinnungshemmung	42

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Gerinnungskaskade	10
Abbildung 2: Verteilung des Alters und des Geschlechts des Patientenkollektives	27
Abbildung 3: Verteilung der <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> bei Aufnahme	31
Abbildung 4: Verteilung der <i>Glasgow Coma Scale</i> bei Aufnahme	31
Abbildung 5: Einnahme von gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten bei Aufnahme	32
Abbildung 6: Verteilung des Outcomes nach der <i>Glasgow Outcome Scale</i>	33
Abbildung 7: Verteilung des Outcomes nach der <i>modified Rankin Scale</i>	34
Abbildung 8: Verteilung des Outcomes nach der <i>modified Rankin Scale</i> nach 8 – 12 Wochen	34
Abbildung 9: Verteilung des Outcomes nach der <i>modified Rankin Scale</i> bei Entlassung	35

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADP	Adenosin-Diphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
AVM	arteriovenöse Malformation
cCT	zerebrale Computertomographie
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
COX	Cyclooxygenase
DAS	digitale Subtraktionsangiografie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EVD	Externe Ventrikeldrainage
F	Faktor
FFP	<i>Fresh frozen plasma</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
ggf.	gegebenenfalls
GOS	<i>Glasgow Outcome Scale</i>
i.v.	Intravenös
ICB	Intrazerebrale Blutung
INR	<i>international normalised ratio</i>
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
OAK	orale Antikoagulanzen
OP	Operation
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PS	Phosphatidylserin
pTT	Partielle Thromboplastinzeit
TK	Thrombozytenkonzentrat
TPZ	Thromboplastinzeit
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

9 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. G. Hart, B. S. Boop, and D. C. Anderson, "Oral Anticoagulants and Intracranial Hemorrhage: Facts and Hypotheses," *Stroke*, vol. 26, no. 8, pp. 1471–1477, Aug. 1995.
- [2] T. Wilke *et al.*, "Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients," *Europace*, vol. 15, no. 4, pp. 486–493, 2013.
- [3] "Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 154, no. 13, pp. 1449–57, Jul. 1994.
- [4] A. S. Go *et al.*, "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.," *JAMA*, vol. 285, no. 18, pp. 2370–5, May 2001.
- [5] T. Steiner, "Vaskuläre Erkrankungen Intrazerebrale Blutungen Entwicklungsstufe: S2e Stand: September 2012 Gültig bis: Dezember 2015 URL:http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_28_2012_intrazerebrale_blutungen.pdf," *Dtsch. Gesellschaft für Neurol.*, pp. 1–9, 2015.
- [6] A. D. Mendelow, B. A. Gregson, E. N. Rowan, G. D. Murray, A. Gholkar, and P. M. Mitchell, "Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): A randomised trial," *Lancet*, vol. 382, no. 9890, pp. 397–408, 2013.
- [7] A. D. Mendelow *et al.*, "Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial," *Lancet*, vol. 365, no. 9457, pp. 387–397, 2005.
- [8] A. Gómez-Outes *et al.*, "Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective.," *Curr. Drug Discov. Technol.*, vol. 9, no. 2, pp. 83–104, Jun. 2012.
- [9] R. G. Hart, L. A. Pearce, and M. I. Aguilar, "Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation," *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, no. 12, pp. 857–867, Jun. 2007.
- [10] G. H. Guyatt, E. A. Akl, M. Crowther, D. D. Gutterman, and H. J. Schünemann, "Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.," *Chest*, vol. 141, no. 2 Suppl, p. 7S–47S, Feb. 2012.
- [11] S. J. Connolly *et al.*, "Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors," *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa1814051, Feb. 2019.
- [12] C. V. Pollack *et al.*, "Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 5, pp. 431–441, Aug. 2017.

- [13] J. I. Weitz and C. V. P. Jr, "Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants," no. 15, pp. 1113–1126, 2015.
- [14] T. Steiner *et al.*, "Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban.," *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 102, no. 6, pp. 399–412, Jun. 2013.
- [15] A. Gómez-Outes, A. I. Terleira-Fernández, G. Calvo-Rojas, M. L. Suárez-Gea, and E. Vargas-Castrillón, "Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups.," *Thrombosis*, vol. 2013, p. 640723, Jan. 2013.
- [16] W. Hacke *et al.*, "Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation Manesh," pp. 883–891, 2011.
- [17] L. Wallentin *et al.*, "Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial.," *Lancet*, vol. 376, no. 9745, pp. 975–83, Sep. 2010.
- [18] C. Foerch, B. Misselwitz, M. Sitzler, H. Steinmetz, and T. Neumann-Haefelin, "The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050.," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 105, no. 26, pp. 467–73, Jun. 2008.
- [19] S. Sacco, C. Marini, D. Toni, L. Olivieri, and A. Carolei, "Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry.," *Stroke.*, vol. 40, no. 2, pp. 394–9, Feb. 2009.
- [20] A. I. Qureshi, S. Tuhim, J. P. Broderick, H. H. Batjer, H. Hondo, and D. F. Hanley, "Spontaneous Intracerebral Hemorrhage," *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 19, pp. 1450–1460, May 2001.
- [21] M. J. Ariesen, S. P. Claus, G. J. E. Rinkel, and A. Algra, "Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population," *Stroke*, vol. 34, no. 8, pp. 2060–2065, Aug. 2003.
- [22] S. J. An, T. J. Kim, and B.-W. Yoon, "Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update.," *J. stroke*, vol. 19, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2017.
- [23] W. Hacke, *Neurologie*. Springer-Verlag, 2011.
- [24] J. H. Garcia and K. L. Ho, "Pathology of hypertensive arteriopathy.," *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 3, no. 3, pp. 497–507, Jul. 1992.
- [25] W. Reith, "Die spontane intrazerebrale blutung aus klinisch-neuroradiologischer sicht," *Radiologe*, vol. 39, no. 10, pp. 828–837, 1999.
- [26] S. M. Greenberg and J.-P. G. Vonsattel, "Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy : Sensitivity and Specificity of Cortical Biopsy," *Stroke*, vol. 28, no. 7, pp. 1418–1422, Jul. 1997.
- [27] R. Al-Shahi and C. Warlow, "A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults.," *Brain*, vol. 124, pp. 1900–1926,

2001.

- [28] J. P. Greving *et al.*, "Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies," *Lancet Neurol.*, vol. 13, no. 1, pp. 59–66, 2014.
- [29] U. Grzyska, E. Neumaier Probst, C. Koch, and M. Westphal, "Differential therapy of cerebral angiomas.," *Wien. Med. Wochenschr.*, vol. 147, no. 7–8, pp. 186–193, 1997.
- [30] H. C. Diener, "Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie," p. xiv, 479 p., 2003.
- [31] E. M. Manno, J. L. D. Atkinson, J. R. Fulgham, and E. F. M. Wijdicks, "Emerging Medical and Surgical Management Strategies in the Evaluation and Treatment of Intracerebral Hemorrhage," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 80, no. 3, pp. 420–433, Mar. 2005.
- [32] C. S. Anderson *et al.*, "Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: The intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT)," *Stroke*, vol. 41, no. 2, pp. 307–312, 2010.
- [33] H. Arima *et al.*, "Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: The progress trial," *Stroke*, vol. 41, no. 2, pp. 394–396, 2010.
- [34] M. D. Hill and K. W. Muir, "INTERACT-2: Should blood pressure be aggressively lowered acutely after intracerebral hemorrhage?," *Stroke*, vol. 44, no. 10, pp. 2951–2952, 2013.
- [35] C. Anderson *et al.*, "Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage," *N Engl J Med.*, vol. 368, no. 25, pp. 2355–2365, 2013.
- [36] J. J. Flibotte, N. Hagan, J. O'Donnell, S. M. Greenberg, and J. Rosand, "Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage.," *Neurology*, vol. 63, no. 6, pp. 1059–1064, 2004.
- [37] R. Al-Shahi Salman, "Haemostatic drug therapies for acute primary intracerebral haemorrhage.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 3, no. 3, p. CD005951, 2009.
- [38] P. G. Campbell, A. Sen, S. Yadla, P. Jabbour, and J. Jallo, "Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: A clinical review," *World Neurosurg.*, vol. 74, no. 2–3, pp. 279–285, 2010.
- [39] G. Deuschl, "Was gibt es Neues ? Definition und Klassifikation," *Dtsch. Gesellschaft für Neurol.*, no. Vim, pp. 1–18, 2012.
- [40] Z. Feldman *et al.*, "Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients.," *J. Neurosurg.*, vol. 76, pp. 207–211, 1992.
- [41] I. Wagner *et al.*, "Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution," *Stroke*, vol. 42, no. 6, pp. 1540–1545, 2011.
- [42] J. B. Fortune, P. J. Feustel, L. Graca, J. Hasselbarth, and D. H. Kuehler, "Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow

- after head injury," *J Trauma*, vol. 39, no. 6, pp. 1091–1099, 1995.
- [43] R. Kollmar, D. Staykov, A. Dörfler, P. D. Schellinger, S. Schwab, and J. Bardutzky, "Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage," *Stroke*, vol. 41, no. 8, pp. 1684–1689, 2010.
- [44] H. Langer and M. Gawaz, "Die Gerinnungskaskade—Mechanismen und klinische Implikationen," *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, vol. 30, no. 3, pp. 170–175, 2005.
- [45] T. Renné *et al.*, "Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII.," *J. Exp. Med.*, vol. 202, no. 2, pp. 271–81, Jul. 2005.
- [46] D. L. Simmons, R. M. Botting, and T. Hla, "Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition.," *Pharmacol. Rev.*, vol. 56, no. 3, pp. 387–437, Sep. 2004.
- [47] N. S. Beckett *et al.*, "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation," *N. Engl. J. Med.*, pp. 1139–1151, 2009.
- [48] G. Saglio *et al.*, "Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation," *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 24, pp. 2251–2259, 2010.
- [49] G. Teasdale and B. Jennett, "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.," *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 7872, pp. 81–4, Jul. 1974.
- [50] B. Jennett and M. Bond, "Assessment of outcome after severe brain damage.," *Lancet*, vol. 1, no. 7905, pp. 480–484, 1975.
- [51] J. Rankin, "Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis," *Scottish Med. J.*, vol. 2, no. 5, pp. 200–215, May 1957.
- [52] J. C. van Swieten, P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. J. Schouten, and J. van Gijn, "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.," *Stroke.*, vol. 19, no. 5, pp. 604–607, 1988.
- [53] D. Dowlatshahi *et al.*, "Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal," *Stroke*, vol. 43, no. 7, pp. 1812–1817, 2012.
- [54] P. Kirchhof *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS," *Eur. Heart J.*, p. ehw210, 2016.
- [55] J. Hagii *et al.*, "Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment: comparison with those during warfarin.," *Stroke.*, vol. 45, no. 9, pp. 2805–7, Sep. 2014.
- [56] D. Wilson *et al.*, "Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type," *Neurology*, vol. 86, no. 4, pp. 360–366, 2016.
- [57] E. C. Jauch, J. A. Pineda, and J. Claude Hemphill, "Emergency Neurological Life Support: Intracerebral Hemorrhage," *Neurocrit. Care*, vol. 23, pp. 83–93, 2015.
- [58] H. E. Hinson, N. W. Street, N. W. Street, and W. C. Ziai, "Management of Intravascular Hemorrhage," *Curr Neurol Neurosci Repp*, vol. 10, no. 2, pp. 73–82, 2011.

- [59] S. Davis *et al.*, “Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage.,” *Neurology*, vol. 66, no. 8, pp. 1175–1181, 2006.
- [60] S. Tuhim *et al.*, “Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage.,” *Crit. Care Med.*, vol. 27, no. 3, pp. 617–21, 1999.
- [61] T. Steiner and J. Bösel, “Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage,” *Stroke*, vol. 41, no. 2, pp. 402–409, 2010.
- [62] B. T *et al.*, “Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage.,” *Stroke*, vol. 28, no. 1, pp. 1–5, 1997.
- [63] for the I. I. Craig S Anderson, PhDa, , , Yining Huang, MDb, Ji Guang Wang, MDc, Hisatomi Arima, PhDa, d, Bruce Neal, PhDa, Bin Peng, MDa, e, Emma Heeley, PhDa, Christian Skulina, MDa, Mark W Parsons, PhDf, Jong Sung Kim, PhDg, Qing Ling Tao, MDh, Yue Chun Li, MDi, Jia, “Intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot study,” *Lancet Neurol.*, vol. 7, no. 5, pp. 374–375, 2008.
- [64] L. H. Sansing, S. R. Messe, B. L. Cucchiara, S. N. Cohen, P. D. Lyden, and S. E. Kasner, “Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH,” *Neurology*, vol. 72, no. 16, pp. 1397–1402, 2009.
- [65] M. J. Ariesen, S. P. Claus, G. J. E. Rinkel, and A. Algra, “Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: A systematic review,” *Stroke*, vol. 34, no. 8, pp. 2060–2065, 2003.
- [66] E. J. Favaloro and G. Lippi, “The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing,” *Biochem. Medica*, vol. 22, no. 3, pp. 329–41, 2012.
- [67] “LL-23-II-Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke.” [Online]. Available: <https://www.dgn.org/leitlinien/3024-II-23-II-sekundaerprophylaxe-ischaeemischer-schlaganfall-und-transitorische-ischaeemische-attacke>. [Accessed: 19-Jun-2017].
- [68] Seite „Chi-Quadrat-Test“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 22. Februar 2019, 10:37 UTC. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Chi-Quadrat-Test&oldid=185929400>
- [69] Seite „Varianzanalyse“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 30. April 2019, 07:23 UTC. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Varianzanalyse&oldid=188063328>
- [70] Seite „Kruskal-Wallis-Test“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 18. Februar 2019, 13:42 UTC. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Kruskal-Wallis-Test&oldid=185802534>
- [71] G. Y. H. Lip *et al.*, “Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients,” *Stroke*, vol. 49, no. 12, pp. 2933–2944, Dec. 2018.