

KAPITEL
Vaskuläre Erkrankungen

Intrazerebrale Blutungen

Entwicklungsstufe: S2e
Stand: September 2012
Gültig bis: Dezember 2015
AWMF-Registernummer: 030/002
[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Prof. Dr. Thorsten Steiner, Frankfurt
Thorsten.Steiner@med.uni-heidelberg.de

Was gibt es Neues?

- Eine akute Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg hat sich in der INTERACT-Studie als sicher und machbar erwiesen und führte zu einer Verringerung von Nachblutungen nach akuter intrazerebraler Blutung (ICB). Auch die kleinere ATACH-Studie stellte die Machbarkeit und Sicherheit einer akuten Blutdrucksenkung fest. Der Nachweis des klinischen Effekts steht noch aus. Hierzu laufen die Studien INTERACT-2 und ATACH-2.
- Eine Metaanalyse von 5 randomisierten kontrollierten Studien, die die Wirkung von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) zur Reduktion von Nachblutungen untersuchten, kommt zu folgenden Ergebnissen: Die Gabe von rFVIIa führt zu einer Reduktion der Größe von Nachblutungen. Dies hat allerdings keinen Einfluss auf das klinisch-funktionelle Ergebnis am Tag 90. Allerdings stieg die Zahl schwerer thrombembolischer Komplikationen unter rFVIIa.
- Eine Metaanalyse über 13 Studien zur operativen Behandlung intrazerebraler Blutung fand einen Trend in Richtung eines Behandlungsvorteils der Operation. Allerdings sind die Daten nicht homogen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Akut-Behandlung von ICBs sollte in neurologisch-neurochirurgisch spezialisierten Therapie-Einrichtungen erfolgen (Qualität der Evidenz III, Stärke der Empfehlung B).
- Es erscheint plausibel, den erhöhten Blutdruck bei einer ICB zu senken. Bei Patienten mit akuter ICB kann eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg zu einer Senkung der Blutvolumenzunahme führen. Ein Nutzen ist bisher nicht nachgewiesen worden (Ib, 0).
- Bei erwachsenen Patienten mit akuter spontaner ICB wird die Gabe hämostatischer Medikamente gegenwärtig nicht empfohlen (Ia, A).
- Eine Hämatomevakuierung kann im individuellen Fall eines Patienten mit spontaner supratentorieller ICB in Erwägung gezogen werden (Ib, 0).
- Eine Hämatomevakuierung kann bei Patienten mit zerebellärer ICB mit einem Durchmesser > 3 cm oder einem Volumen > 20 cm³ erwogen werden, wenn initial eine schwere klinische Ausprägung besteht oder wenn sich eine sekundäre klinische Verschlechterung ereignet (IV, GCP).
- Die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) kann bei klinischem oder neuroradiologischem Hinweis auf einen Hydrozephalus erwogen (IV, GCP).
- Zum Stellenwert der Messung des intrakraniellen Drucks (ICP) bei ICB liegen keine Daten aus prospektiven randomisierten Studien vor. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma wird ein ICP von 20 mmHg als Schwellenwert

- für die Indikation hirndrucksenkender Maßnahmen empfohlen. Aufgrund dieser indirekten Hinweise kann bei akuter ICB ein ICP von 20 mmHg als Schwellenwert für Interventionen im individuellen Fall gewählt werden (IV, GCP).
- Prospektive Daten zur Wirkung spezifischer hirndrucksenkender Maßnahmen bei ICB liegen nicht vor. Im individuellen Fall können folgende Maßnahmen erwogen werden (IV, GCP):
 - Oberkörperhochlagerung ggf. in Abhängigkeit vom zerebralen Perfusionsdruck (CPP)
 - EVD-Anlage bei drohendem Hydrozephalus oder klinischen oder neuroradiologischen Zeichen der Hirnstammkompression
 - osmotische Therapie mit
 - Glycerol (500 ml 10 %)
 - Mannitol: Tag 1–5: 100 ml (20 %), 6 × tägl., Tag 6: 100 ml 3 × tägl., Tag 7: 100 ml 2 × tägl.
 - Hyper-HAES (3 %, Natrium-Zielwert: 145–155 mmol/l bzw. Osmolalität 310–320 mOsmol/kg)
 - kurzfristige Hyperventilation (pCO₂ > 32 mmHg)
 - Analgosedierung
 - Hypothermie
 - Hämatomevakuierung mit/ohne Kraniotomie
 - Die Fiebersenkung kann erwogen werden. Für diese Empfehlung sprechen allerdings nur indirekte Hinweise bei Patienten mit ICB (IV, GCP).
 - Zur Prophylaxe von thrombembolischen Komplikationen sollte entweder eine Kombination von elastischen Strümpfen und intermittierender pneumatischer Kompression durchgeführt werden oder die Gabe von niedermolekularem Heparin erfolgen (IIb, B).
 - Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika wird nicht empfohlen, da eine Verbesserung des funktionellen Ergebnisses oder Verringerung der Letalität nach 30 und 90 Tagen bisher in prospektiven randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden konnte (Ib, B).
 - Es gibt keine Evidenz, die die Gabe von Dexamethason bei ICB-Patienten unterstützt (Ib, A).
 - Als Sekundärprophylaxe wird eine strikte Blutdrucksenkung empfohlen. Zielblutdruckwerte sind < 140/90 mmHg bzw. < 130/80 mmHg bei Patienten mit Diabetes oder bei Hochrisiko-Patienten (nach den Empfehlungen der European Society of Hypertension [ESH] und der European Society of Cardiology [ESC]; Mancia et al. 2007) (IIb, B).

Einführung

Die Inzidenz für einen ersten Schlaganfall (inkl. TIA) liegt in Deutschland etwa bei 250 pro 100.000 Einwohnern (Foerch et al. 2008). Etwa 15 % dieser Patienten erleiden eine intrazerebrale Blutung (ICB). Die Erkrankung hat eine hohe Sterblichkeit von bis zu 50 % innerhalb von 3 Monaten und von bis zu 60 % innerhalb eines Jahres (Sacco et al. 2009).

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Wir unterteilen intrazerebrale Blutungen (ICB) in spontane und sekundäre intrazerebrale Blutungen. Sekundäre ICBs sind Folge einer nachweisbaren Grunderkrankung. Finden sich für intrazerebrale Blutungen keine Ursachen, werden sie als „spontane“ intrazerebrale Blutungen bezeichnet. Dabei können 2 Formen unterschieden werden: Bei der kryptogenen spontanen ICB findet sich mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden und nach dem jetzigen Kenntnisstand keine Ursachen; es wird aber angenommen, dass prinzipiell eine Ursachen vorliegt. Bei der idiopathischen spontanen ICB besteht gegenwärtig kein pathophysiologisches Konzept als Erklärung dieser Blutung.

Klassifikation

Sekundäre intrazerebrale Blutungen

- arterielle Erkrankungen
 - Erkrankungen der kleinen Gefäße
 - erworbene Erkrankungen der kleinen Gefäße (Small Vessel Disease)
 - Amyloidangiopathie
 - genetisch bedingte Erkrankungen der kleinen Gefäße
 - Erkrankungen der großen Gefäße
 - zerebrales Aneurysma
 - Moya-Moya
 - Vaskulitis
 - reversibles Vasokonstriktionssyndrom
 - sekundäre hämorrhagische Transformation
- Venöse Erkrankungen
 - Venen-/Sinusthrombose
- Gefäßmissbildungen (Malformation)
 - arteriovenöse Malformation

- durale arteriovenöse Fistel
 - zerebrale kavernöse Malformation
 - Gerinnungsstörungen
 - hämatologische Erkrankungen
 - iatrogene Gerinnungsstörungen
 - mit Vitamin-K-Antagonisten assoziierte Blutungen
 - intrazerebrale Blutungen im Kontext mit anderen Erkrankungen
 - Substanzmissbrauch
 - infektiöse Endokarditis
- Spontane intrazerebrale Blutungen
- kryptogen: Ursache vermutet, aber nach jetzigem Kenntnisstand und/oder mit heutigen Methoden nicht nachweisbar
 - idiopathisch: Gegenwärtig besteht kein pathophysiologisches Konzept über die Ursache.

Diagnostik

Voraussetzung für die Behandlung ist die zweifelsfreie Unterscheidung einer intrazerebralen Blutung von einem ischämischen Schlaganfall, da die therapeutischen Konzepte, insbesondere in der Akutphase, voneinander differieren. Anhand anamnestischer Angaben und klinischer Befunde ist eine zweifelsfreie Unterscheidung nicht möglich (Weir et al. 1994). Eine Unterscheidung kann nur durch bildgebende neuroradiologische Verfahren, d. h. zerebrale Computertomografie (cCT) oder zerebrale Magnetresonanztomografie (cMRT), vorgenommen werden.

Über eine Darstellung der Hirngefäße mittels computertomografischer Angiografie (CTA), magnetresonanztomografischer Angiografie (MRA) oder digitaler Subtraktionsangiografie (DSA) kann im Einzelfall entschieden werden. Gerinnungstests gehören ebenfalls zur Akutdiagnostik. Sollte bis zu diesem Punkt keine Ursachen gefunden worden sein, sind weiterführende Labortests notwendig, wie z. B. Drogenscreening, Marker für Gefäßentzündungen und Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen, Gentests u. a.

Therapie

Behandlung in spezialisierten versus nicht spezialisierten Einrichtungen

- PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer intrazerebralen Blutung [P] eine Behandlung auf der Intensivstation / Neurointensivstation / akuten Stroke Unit [I] im Vergleich zur Behandlung auf einer Normalstation [C] das Outcome [O]?
- PICO: Verbessert bei einem erwachsenen Patienten mit einer intrazerebralen Blutung [P] die Behandlung auf einer Intensivstation / Neurointensivstation [I] im Vergleich zur Behandlung auf einer akuten Stroke Unit [C] das Outcome [O]?

Patienten mit Schlaganfall und insbesondere intrazerebraler Blutung erleiden häufig Komplikationen. Diese führen zur Verlegung auf die Intensivstation und damit einhergehend zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und Verschlechterung des Outcomes. Während für ischämische Schlaganfälle nachgewiesen wurde, dass eine Behandlung auf Stroke Units einer Behandlung auf Normalstation überlegen ist (Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007, Indredavik et al. 2008, Drury et al. 2010), liegen solche Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien für ICBs nicht vor. In der RIKS Stroke Study hatten Patienten mit Blutungen die besten Ergebnisse bei einer Stroke-Unit-Behandlung (Terent et al. 2009). Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Evidenz zu diesem Thema ergeben sich aus folgenden Gründen: Die Behandlungsstrategien von Ischämien und ICBs sind unterschiedlich, die Definition der Behandlungseinheiten (Intensivstation, Semiintensivstation, Stroke Unit [akut, nicht akut]) sind kaum nachvollziehbar bezüglich Qualifikation des Personals, Behandlungsstandards, Überwachungsmodalitäten und technischer Ausstattung (Garraway et al. 1980, Indredavik et al. 1989, Erila et al. 1990, Qureshi et al. 2011).

In einer prospektiv kontrollierten Studie zeigten Ronning et al. 2001, dass die akute Behandlung auf einer Stroke Unit die Mortalitätsrate 30 Tage und ein Jahr nach einer intrazerebralen Blutung im Gegensatz zu einer konventionellen Behandlung auf einer Normalstation senkt (Ronning et al. 2001). Evans et al. fanden, dass Patienten auf einer Stroke Unit im Vergleich zu einer Normalstation intensiver überwacht wurden, häufiger Sauerstoff und eine Aspirationsprophylaxe erhielten, antipyretisch behandelt und früher oral ernährt wurden. Dies reduzierte Komplikationen wie Pneumonien und Dehydratation. Aspirationsprophylaxe, frühe Ernährung, Stroke-Unit-Management und Häufigkeit von Komplikationen beeinflussen unabhängig voneinander das Outcome (Evans et al. 2001). Es ist anzunehmen, dass diese Aspekte erst recht für eine Neurointensivstation gelten. Mehrere Untersuchungen, meist Single-Center-Studien, beschreiben Behandlungsvorteile durch standardisierte Behandlungsstrategien bei ICB-Patienten auf Neurointensivstationen (Diringier 2004, Broessner et al. 2009, Ziai et al. 2009). Laufende Studien lassen auf wissenschaftlich fundierte Behandlungen für ICBs hoffen (Adeoye u. Broderick 2010).

- Zusammenfassung: Es konnten keine Studien identifiziert werden, die – auf prospektiver randomisierter Basis – die

Effektivität der Behandlung von Patienten mit ICB auf Stroke Units oder Neurointensivstationen mit der Behandlung auf Normalstationen verglichen haben. Allerdings finden sich zahlreiche Hinweise auf Vorteile der Behandlung in kleineren Studien. Für die Behandlung von ischämischen Schlaganfällen wurde ein Vorteil der Behandlung in spezialisierten Einrichtungen nachgewiesen.

► Empfehlungen

Es gibt eine Reihe von intensivtherapeutischen Gemeinsamkeiten von akuten ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen. Die Behandlung von ICBs in Stroke Units oder neurologisch-neurochirurgischen Intensivstation wird empfohlen.

Qualität der Evidenz: III, Stärke der Empfehlung: B

Blutdrucktherapie

► PICO: Verbessert bei Erwachsenen mit ICB [P] die Senkung [I] des Blutdrucks im Vergleich zur Nicht-Behandlung [C] das Outcome nach 3 Monaten [O]?

Die INTERACT-Studie (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial) untersuchte den Effekt der antihypertensiven Therapie innerhalb von 6 Stunden nach ICB auf die Reduktion der Blutungsvolumenzunahme (Anderson et al. 2008). Der systolische Zieldruck betrug 140 mmHg in der Interventionsgruppe (n = 203) und 180 mmHg in der Kontrollgruppe (n = 201). Die Wahl der Antihypertonika war den behandelnden Ärzten freigestellt. Die mittlere proportionale Volumenzunahme (primärer Endpunkt) betrug nach 24 Stunden 13,7 % in der Interventionsgruppe und 36,5 % in der Kontrollgruppe (Differenz 22,6 %, 95 % KI 0,6–44,5 %; p = 0,04). Nach Adjustierung für initiales Blutvolumen und Zeit von Symptombeginn bis Aufnahme-CT war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (Anderson et al. 2010, Arima et al. 2010a).

Die ATACH-Studie (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) untersuchte die Sicherheit und Machbarkeit einer Blutdrucksenkung in 3 verschiedenen systolischen Zielblutdruckbereichen – 170–199 mmHg, 140–169 mmHg und 110–139 mmHg – bei 60 Patienten innerhalb von 6 Stunden nach ICB. Die vordefinierten Abbruchkriterien wurden nicht erreicht, sodass prinzipiell das primäre Ziel – Machbarkeit und Sicherheit – erreicht wurde. Bezüglich einer Reduktion der Volumenzunahme fand sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten einer Blutdrucksenkung in jedem Zieldruckbereich (Qureshi et al. 2010a, Qureshi et al. 2010b).

Die ICH-ADAPT-Studie (The Intracerebral Haemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial) verglich die Wirkung der Blutdrucksenkung auf den zerebralen Blutfluss (CBF, gemessen mit der CT-Perfusion) in 2 Gruppen (systolischer Blutdruck < 150 mmHg oder < 180 mmHg) (Butcher et al. 2010). Trotz einer deutlichen Blutdrucksenkung fand sich keine ischämische Verminderung des CBF im Bereich um die Hirnblutung (Butcher et al. 2012).

Kleinere Studien lassen ebenfalls vermuten, dass die Blutdrucksenkung keine negativen Effekte hat (Koch et al. 2008, Xu et al. 2011).

Eine Behandlung mit Candesartan in der SCAT-Studie (The Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke) (Sandset et al. 2011) oder mit Lisinopril oder Labetolol in der CHHIPS-Studie (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) zeigte keine klinischen Effekte (Potter et al. 2009).

Gegenwärtig wird in 2 prospektiven randomisierten Studien der klinische Effekt einer blutdrucksenkenden Therapie < 140 mmHg bzw. < 180 mmHg in der INTERACT-2-Studie (Delcourt et al. 2010) und der ATACH-2-Studie (NCT01176565) untersucht.

► Empfehlungen

1. Bei Patienten mit akuter ICB kann eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg zu einer Senkung der Blutungsvolumenzunahme führen. Ein klinischer Effekt ist bisher nicht nachgewiesen.
Qualität der Evidenz: Ib, Stärke der Empfehlung: 0
2. Der Einsatz von Candesartan, Lisinopril oder Labetolol zur Senkung des Blutdrucks in der Subakutphase einer ICB kann nicht empfohlen werden, da sich bislang kein klinischer Effekt nachweisen ließ.
Qualität der Evidenz: IIa, Stärke der Empfehlung: 0

Hämostatische Akuttherapie

► PICO: Verringert bei erwachsenen Patienten mit akuter spontaner ICZB [P] die Gabe hämostatischer Medikamente [I] im Vergleich zur Standardbehandlung [C] die Sterblichkeit oder Behinderung nach 6 Monaten [O]?

Die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) senkt die Rate der Nachblutungen bei Patienten mit akuter ICB (Al-Shahi Salman 2009, Yuan et al. 2010, Yank et al. 2011). Allerdings zeigen veröffentlichte und unveröffentlichte (NCT00266006) randomisierte kontrollierte Studien, dass dieser Effekt nicht zu einer Senkung der Letalität und der Behinderung führt, wohl aber das Risiko thrombembolischer Ereignisse erhöht (Al-Shahi Salman 2009, Diringier et al. 2010, Yuan et al. 2010). In einer kleinen, randomisierten kontrollierten Studie wurde rFVIIa nach einer frühen

Hämatomausräumung gegeben. Dies führt jedoch nicht zu einer Reduktion des Volumenzuwachses oder Verbesserung des klinischen Outcomes (Imberti et al. 2012). Gegenwärtig laufen weitere Studien mit rFVIIa (ISRCTN50867461, NCT00222625, ISRCTN29749408 und NCT00810888).

► Empfehlungen

Gegenwärtig wird die Gabe von rFVIIa bei Patienten mit akuter ICB nicht empfohlen.
Qualität der Evidenz: Ia, Stärke der Empfehlung: A

Die Behandlung von spontanen ICBs unter Therapie mit Antiaggreganzien war Gegenstand eines systematischen Reviews. Es fanden sich keine abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Thema (Campbell et al. 2010). Gegenwärtig werden 2 Studien zu diesem Thema durchgeführt (NCT00699621 und The Netherlands National Trial Register NTR1303).

► Empfehlungen

Gegenwärtig kann der Einsatz von Thrombozyten-Konzentraten bei ICB nicht empfohlen werden.
Qualität der Evidenz: IV, Stärke der Empfehlung: GCP

Das Outcome von akuten ICBs, die unter Therapie mit Antikoagulanzen auftreten, ist schlechter im Vergleich zu spontanen ICBs mit normalem Gerinnungsstatus (Flibotte et al. 2004). Neben dem sofortigen Absetzen der Antikoagulanzen werden Maßnahmen ergriffen, um die Gerinnung zu normalisieren, wie die Gabe von 5–10 mg intravenösem Vitamin K (bei oralen Vitamin-K-Antagonisten) oder Protaminsulfat (bei Heparin). Wir fanden eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, in der die Wirkung von Faktor-IX-Konzentrat (n = 8) und gefrorenem Frischplasma (FFP, n = 5) auf das Gerinnungssystem bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (ICB, sub-, epidurale Blutungen, Subarachnoidalblutungen) untersucht wurde, die mit Warfarin behandelt worden waren (Boulis et al. 1999). Diese Studie wird hier ausgeschlossen, da sie nicht auf spontane ICBs beschränkt war. Weitere abgeschlossene Studien zu dem Thema finden sich nicht. Die Frage, ob eine Behandlung mit Prothrombin-Komplex PPSB einer Behandlung mit FFP (jeweils zusätzlich zu Vitamin K) überlegen ist, wurde bisher nicht beantwortet (Bershad u. Suarez 2010). Hierzu werden derzeit Studien durchgeführt (NCT00928915 und NCT00222625).

► Empfehlungen

Bei Patienten, die unter der Einnahme von oralen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eine Hirnblutung erleiden, kann bei erhöhter INR der VKA gestoppt, Vitamin K in einer Dosierung von 10 mg intravenös gegeben und kann die INR normalisiert werden entweder durch intravenöse Gabe von Prothrombin-Komplex-Konzentrat (z. B. PPSB 30 U/kg) oder gefrorenem Frischplasma (z. B. 20 ml/kg).
Qualität der Evidenz: IV, Stärke der Empfehlung: GCP

Hämatomevakuuation: bei supratentorieller Blutung

► PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer supratentoriellen, nicht spontanen ICB [P] die chirurgische Hämatomevakuuation [I] im Vergleich zur konservativen Behandlung [C] das Outcome [O]?

Der Cochrane Review von Prasad und Mitarbeitern berücksichtigte 10 randomisierte kontrollierte Studien mit 2059 Patienten und wertete den Effekt der Kombinationsbehandlung aus neurochirurgischer Hämatomausräumung plus medizinischer Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen medizinischen Standardbehandlung bei Patienten mit CT-bestätigter ICB aus (Prasad et al. 2008). Die Hämatomausräumung beinhaltete die folgenden Prozeduren: Kraniotomie, stereotaktische endoskopische Evakuuation und stereotaktische Aspiration; die Patienten wurden innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftreten der Blutung eingeschlossen. Es wurde ein signifikantes Crossover festgestellt: In der größten Studie (STICH: Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage) wurde bei fast einem Viertel der der alleinigen medizinischen Standardtherapie zugeordneten Patienten wegen einer klinischen Verschlechterung eine späte Hämatomausräumung durchgeführt (Mendelow et al. 2005). Als Endpunkte wurden „Tod oder Abhängigkeit“ und „Tod bei der letzten Nachbeobachtungsuntersuchung“ definiert. Die Hämatomausräumung war mit einer statistisch signifikanten Reduktion von „Tod oder Abhängigkeit“ (OR 0,71; 95 % KI 0,58–0,88) und Reduktion der Letalität (OR 0,74; 95 % KI 0,61–0,90) assoziiert. Die Aussagekraft der Gesamtergebnisse wird allerdings durch die hohe Rate von Patienten geschmälert, die während der Nachbeobachtung in der STICH-1-Studie verloren gingen. Die angenommenen Effekte sind daher nicht stabil und könnten durch Bias bedingt sein.

In die nachfolgende Metaanalyse (n = 2783) wurden 3 weitere Studien eingeschlossen. Diese führten zu einer Odds Ratio von 0,72 (KI 95 % 0,61–0,84) (Mendelow u. Gregson 2011).

► Zusammenfassung: Die chirurgische Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen innerhalb von 72 Stunden kann nutzbringend sein. Allerdings fußt diese Gesamtaussage nicht auf robuster Evidenz und muss durch weitere Studien bestätigt werden. Weitere Studien müssen Selektionskriterien klar definieren, so z. B. die Art des operativen Verfahrens, die Lage der Blutung, das Alter der Patienten etc.

Eine Metaanalyse fand einen Zusammenhang zwischen chirurgischen Interventionen und einer Reduktion des - Risikos für Tod oder Abhängigkeit. Allerdings waren die Ergebnisse nicht robust und könnten durch Bias entstanden sein.

► Empfehlungen

Eine Hämatomevakuierung kann im individuellen Fall eines Patienten mit spontaner supratentorieller ICB in Erwägung gezogen werden.

Qualität der Evidenz: Ib, Stärke der Empfehlung: 0

Hämatomevakuierung: bei infratentorieller Blutung

► PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer infratentoriellen, nicht spontanen ICB [P] die chirurgische Hämatomevakuierung [I] im Vergleich zu einer konservativen Behandlung [C] das Outcome [O]?

Bislang wurden weder randomisierte kontrollierte Studien noch Metaanalysen publiziert, die einen Vorteil der neurochirurgischen gegenüber der konservativen Behandlung gezeigt hätten. Die einzige RCT in diesem Bereich vergleicht verschiedene chirurgische Techniken und kommt zu dem Ergebnis, dass kleine Zugänge zum Hämatom zwar mit weniger Komplikationen einhergehen, nicht aber zu einem besseren Outcome führen (Tamaki et al. 2004). Für die Kriterien, die in der Literatur für eine Evakuierung bei infratentoriellen Blutungen (meistens im Kleinhirn) sprechen, findet sich nur wenig Evidenz. Meist stammen sie aus retrospektiven Serien und einer prospektiven Beobachtungsstudie (Da Pian et al. 1984, Auer et al. 1986, Kobayashi et al. 1994, Dolderer et al. 2004, Krylov et al. 2009).

Kirollos und Mitarbeiter beschreiben die Ergebnisse von 50 konsekutiven Patienten mit Kleinhirnblutung, die nach einem festgelegten Protokoll, das auf dem Grad der Kompression des 4. Ventrikels basiert, prospektiv behandelt wurden (Kirollos et al. 2001). Die Autoren schlussfolgern, dass im Fall einer vollständigen Kompression des 4. Ventrikels eine Entfernung des Blutgerinnsels auch dann durchgeführt werden sollte, wenn die Patienten bewusstseinsklar sind. Und andererseits müssten auch große Hämatome (< 3 cm) nicht notwendigerweise evakuiert werden, wenn der 4. Ventrikel nicht komprimiert wäre.

Damman und Mitarbeiter evaluierten eine Serie von 57 Patienten, bei denen eine Hämatomevakuierung nach einer Kleinhirnblutung durchgeführt worden war (Damman et al. 2011). Der initiale klinische Schweregrad und die Bewusstseinslage waren signifikante prognostische Faktoren des klinischen Outcomes ($p = 0,0032$ bzw. $p = 0,0001$). Ein GCS-Score bei Aufnahme von ≥ 13 war ein prognostischer Faktor für ein günstiges Outcome, definiert als ein Glasgow Outcome Score (GOS) von 4–5. Unter den neuroradiologischen Parametern erwiesen sich eine Hirnstammkompression und eine enge hintere Schädelgrube als prädiktive Faktoren für ein schlechtes klinisches Outcome ($GOS \leq 3$; $p = 0,0113$ bzw. $p = 0,0167$).

Papacocea und Mitarbeiter untersuchten eine Serie von 34 zerebellären spontanen ICBs (Papacocea et al. 2010). 50 % waren operiert und 50 % konservativ behandelt worden. Die Letalität war in der neurochirurgischen Gruppe niedriger (5,88 %) als in der konservativ behandelten Gruppe (17,64 %). Die Hauptkriterien für eine neurochirurgische Behandlung waren ein GCS-Score ≤ 13 oder ein Blutungsdurchmesser von $> 3\text{cm}$ (oder Volumen $> 20\text{cm}^3$).

► Zusammenfassung: Die Mehrzahl der zitierten Studien spricht für eine „frühe neurochirurgische“ Intervention. Dennoch müssen der klinische Nutzen und klare Kriterien für die Indikationsstellung in prospektiven Studien bestimmt werden.

Im Fall eines assoziierten Hydrozephalus wird häufig eine externe Ventrikeldrainage (EVD) angelegt. Zwar wurde vorgeschlagen, diese als einzige Maßnahme bei infratentoriellen ICBs durchzuführen, allerdings gilt auch hier, dass keine RCTs vorliegen, die die alleinige EVD-Anlage mit einer Evakuierung oder konservativem Vorgehen verglichen hätten. In der oben erwähnten, prospektiven Beobachtungsstudie von Kirollos et al. (2001) wurden 12 Patienten mit zerebellärer ICB lediglich mit EVD therapiert. In 3 Fällen wurde sekundär eine Hämatomausräumung durchgeführt. Von den übrigen 9 hatten 5 Patienten ein gutes, einer ein schlechtes Outcome und 3 Patienten waren verstorben.

► Zusammenfassung: Es finden sich keine qualitativ hochwertigen RCTs, die die Überlegenheit einer Hämatomevakuierung, alleinigen EVD-Anlage oder eines konservativen Vorgehens bei Patienten mit ICB in der hinteren Schädelgrube belegen würden.

► Empfehlungen

Niedrige Evidenz findet sich für folgende Aspekte, wobei immer das Alter des Patienten und Begleiterkrankungen Berücksichtigung finden müssen:

1. Eine Hämatomevakuierung kann bei Patienten mit oberflächlich-lobären Blutungen ohne Ventrikeleinbruch und mit einem GCS > 9 bei klinischer Verschlechterung in Erwägung gezogen werden
2. Die Anlage einer EVD kann bei einem begleitenden Hydrozephalus erwogen werden.

Qualität der Evidenz: IV, Stärke der Empfehlung: GCP

Überwachung des intrakraniellen Druckes (ICP)

► PICO: Verbessert bei Patienten mit einer intrazerebralen Blutung [P] die Überwachung des Intrakraniellen Druckes [I] im Vergleich zu keiner Überwachung [C] das Outcome [O]?

Ab einem bestimmten zusätzlichen intrakraniellen Volumen, d. h. bei intrakraniellen Blutungen, Tumoren oder anderen raumfordernden Prozessen, steigt der intrakranielle Druck (ICP), was zu einem Abfall des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) führt. In der Konsequenz kommt es zu einem vermehrten Hirnschaden und einer Verschlechterung des klinisch-funktionellen Ergebnisses sowie zu einer erhöhten Sterblichkeit (Mokri 2001). Es scheint daher plausibel, den ICP zu messen, um kritische Werte des ICP und des CPP als Indikatoren für Interventionen zu erkennen und so eine weitere Hirnschädigung zu vermeiden (Constantini et al. 1988, Bullock et al. 1989). Forsyth und Mitarbeiter legten eine Untersuchung vor, die allerdings über die hier angelegten Suchkriterien hinausging und intrakranielle Druckmessung bei Patienten mit akutem Koma einschloss, wobei die Mortalität gleich welcher Ursache oder Ausprägung der Behinderung als primäres Outcome gewählt wurden. Allerdings konnte keine Studie gefunden werden, die die Selektionskriterien erfüllte (Forsyth et al. 2010).

Indirekte Schlüsse auf die Rolle von intrazerebralen Druckmesswerten und Verlaufsmustern zur Vorhersage des Outcomes können aus einem systematischen Review bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen gezogen werden (Treggiari et al. 2007). In dieser Untersuchung war ein normaler ICP als Wert zwischen 0 und 20 mmHg definiert worden. Das Outcome (Tod versus gute oder moderate Behinderung nach einem Jahr) für ICP-Werte zwischen 20 und 40 mmHg war mit einer Odds Ratio von 1,9 (95 % KI 1,05–3,38) verknüpft. ICPs zwischen 20 und 40 mmHg zeigten eine OR von 7,6 (95 % KI 3,99–14,38). War der ICP erhöht, aber senkbar, betrug die OR von Tod oder schlechtem neurologischem Outcome versus guter oder moderater Behinderung 4 (95 % KI 2,27–7,04). Für refraktäre ICPs betrug die OR 6,9 (95 % KI 1,13–42,83), während die OR dramatisch auf 88 (95 % KI 40,5–322,3) anstieg, wenn Tod gegenüber allen anderen Resultaten gestellt wurde.

Bei der Planung zukünftiger Studien über den Effekt der intrakraniellen Druckmessung sollten folgende Aspekte bedacht werden:

1. Bestimmte (Grenz-)Werte für den ICP und CPP haben möglicherweise unterschiedliche Bedeutung bei verschiedenen Erkrankungen.
2. Es sollte eine klare Definition des Schweregrades der Erkrankung erfolgen, um einen Bias zu vermeiden, der aufgrund des überwiegenden Einschlusses von Patienten mit schlechter Prognose zustande kommt.
3. Die Behandlung sollte auf vordefinierte ICP-Therapiekonzepte fokussiert werden (z. B. ICP-gerichtete oder CPP-gerichtete CPP-Therapie) (Chieregato 2007).

► Zusammenfassung: Kontrollierte randomisierte Studien (RCT), Metaanalysen von RCTs oder systematische Reviews zum Effekt von ICP-Messungen und dem Outcome von Patienten mit einer intrazerebralen Blutung wurden nicht gefunden.

Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma wird ein ICP von 20 mmHg als Schwellenwert für die Indikation hirndrucksenkender Maßnahmen empfohlen.

► Empfehlungen

Aufgrund dieser indirekten Hinweise kann bei ICB ein Schwellenwert von 20 mmHg für den ICP im individuellen Fall erwogen werden.

Qualität der Evidenz: IV, Stärke der Empfehlung: GCP

Senkung des intrakraniellen Drucks

► PICO: Verbessern bei erwachsenen Patienten mit einer intrazerebralen Blutung [P] Maßnahmen zur Senkung des intrakraniellen Drucks [I] im Vergleich zur Standardbehandlung oder vergleichbarer Behandlung [C] das Outcome [O]?

Ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP) stellt eine Hauptursache für die Sterblichkeit bei Patienten mit ICB dar. Er entsteht durch große Hämatomate, perifokale Ödeme, Hydrozephalus oder sekundäre Infarzierung in ursprünglich nicht betroffenen Regionen. Bei der Definition „erhöhter ICP“ schließen wir uns zahlreichen Studien an, die einen Wert größer oder gleich 20 mmHg verwendeten (Brenneis et al. 2008). Verschiedene Ansätze zur Reduzierung des ICPs umfassen:

- die optimale Ausrichtung des Kopfes/Oberkörpers des Patienten in erhöhter Position,
- die Shunt-Anlage bei Hydrozephalus,
- eine osmotische Therapie,
- die Hyperventilation,
- die Analgesie und Sedation,

- eine generelle Anästhesie mit Barbituraten,
- eine neuromuskuläre Blockade,
- die Hypothermie und
- die Kraniotomie.

Oberkörper-/Kopfhochlage

Zum Effekt der Lagerung bei akuter ICB liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die einen Einfluss der Oberkörper-/Kopfhochlagerung auf das klinische Outcome zeigen.

Eine Oberkörper-/Kopfhochlage von 30 ° führt bei Erwachsenen und Kindern zur Hirndrucksenkung, wohingegen eine Drehung des Kopfes zur Seite den ICP erhöht, vermutlich durch eine Obstruktion des venösen Abflusses (Goldberg et al. 1983, Feldman et al. 1992). Aus diesem Grund wird allgemein eine Oberkörper-/Kopfhochlagerung in Mittelposition empfohlen.

Shunt-Anlage und Liquordrainage

Bei 47 % der Patienten mit ICB ereignet sich ein Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem (IVH) mit konsekutivem obstruktivem Hydrozephalus. Dadurch erhöht sich die Letalität um das 4-Fache (Tuhim et al. 1999, Steiner et al. 2006).

Ein obstruktiver Hydrozephalus und eine Hirnstammkompression sind häufige Komplikationen einer zerebellären Blutung, die klinisch durch Verschlechterung des Bewusstseins gekennzeichnet ist. Zahlreiche Fallserien bestätigen, dass bei einer Verschlechterung des Bewusstseins im CCT regelhaft ein obstruktiver Hydrozephalus des 4. Ventrikels und ein sekundärer Hydrozephalus zu finden waren. Eine kleine Fallserie beschreibt, dass eine frühe Evakuation plus Shunt-Anlage zu einem guten Ergebnis geführt habe, wohingegen bei alleiniger Shunt-Anlage häufig eine zweite Operation zur Hämatomausräumung notwendig war (Mathew et al. 1995).

Zum Effekt einer hirndrucksenkenden Therapie durch Anlage einer Liquordrainage oder eines Shunts liegen jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die einen Einfluss auf das klinische Outcome bei Patienten mit ICB belegen.

Osmotische Therapie

Glycerol wurde in einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studie bei Patienten mit ICB untersucht. Es fand sich kein Vorteil für Glycerol in Bezug auf das klinische oder irgendein anderes Outcome. In der Studie erhielten 107 Patienten 500 ml 10 %iges Glycerol intravenös über 4 Stunden an 6 Tagen und 109 Patienten Kochsalzlösung. Die Sterblichkeitsrate lag bei 37 von 107 und 33 von 109 Patienten nach 6 Monaten (Yu et al. 1992).

Die Wirkung von Mannitol wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie von Misra und Mitarbeitern bei Patienten mit supratentorieller Blutung untersucht (Misra et al. 2005). 65 Patienten erhielten 100 ml 20 %iges Mannitol alle 4 Stunden intravenös über 5 Tage, was in den nachfolgenden 2 Tagen reduziert (Tag 6: 100 ml alle 8 Stunden, Tag 7: 100 ml alle 12 Stunden) und beendet wurde; 63 Patienten erhielten Kochsalzlösung in gleichem Volumen. Primärer Endpunkt war die Sterblichkeit nach einem Monat. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Autoren spekulieren, dass die Dosis von Mannitol möglicherweise zu gering gewesen sei (Diringer u. Zazulia 2004).

Bislang liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die einen Einfluss hypertoner Kochsalzlösung auf das klinische Outcome bei Patienten mit ICB zeigen. Die Wirkung von intravenöser 3 %iger hypertoner Kochsalzlösung wurde in einer nicht randomisierten Machbarkeitsstudie bei Patienten mit supratentorieller ICB untersucht (Wagner et al. 2011). Ziel der Behandlung war das Erreichen eines Natriumspiegels zwischen 145 und 155 mmol/l bzw. einer Osmolalität zwischen 310 und 320 mOsmol/kg. Diese Therapie erhielten 26 Patienten, die mit einer historischen Kontrollgruppe (n = 64) verglichen wurden. Als primäre Outcomes wurden Sicherheitsparameter definiert. Als Ergebnis fanden sich ein geringeres perifokales Ödem sowie ein Trend zu einer geringeren Sterblichkeit in der mit hypertoner Kochsalzlösung behandelten Gruppe.

Hyperventilation

Hyperventilation führt zu einer Senkung des pCO₂, in der Folge zu einer Kontraktion zerebraler Gefäße mit Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF), des zerebralen Blutvolumens (CBV) und so zu einer Senkung des ICP. Dieser Mechanismus wurde bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma nachgewiesen (Fortune et al. 1995, van Santbrink et al. 1996). Inwieweit dieser Mechanismus bei Patienten mit ICB greift und einen Effekt auf das Outcome hat, ist unklar. Randomisierte Studien liegen hierzu nicht vor.

Analgesie und Sedierung

Analgetika und Sedativa werden häufig bei kritisch kranken Patienten eingesetzt, unter anderem auch unter der Vorstellung, dass Sedierung und Schmerzhemmung zur Hirndrucksenkung beitragen. Eine systematische Untersuchung liegt hierzu jedoch nicht vor (Brenneis et al. 2008). Die Wirkung von Barbituraten wird im nachfolgenden Abschnitt behandelt.

Barbiturate

Zur Wirkung von Barbituraten bei Hirndruckerhöhung findet sich eine Metaanalyse bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Diese zeigte keinen Vorteil der Barbiturat-Therapie hinsichtlich des klinischen Outcomes. Zum Einsatz von Barbituraten zur Hirndrucksenkung bei Patienten mit fokalen Läsionen, insbesondere bei Schlaganfall oder ICB, gibt es keine randomisierten Studien oder Metaanalysen.

Hypothermie

Eine nicht randomisierte Pilotstudie verglich die Wirkung der hypothermen Behandlung bei 10 Patienten mit 25 Kontrollpatienten. Die invasive Kühlung wurde innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn begonnen und über 10 Tage durchgeführt. Die Zieltemperatur lag bei 35 °C. Die Kontrollpatienten wurden ebenfalls auf einer Neurointensivstation mit Intubation und Lebenserhaltung behandelt. Unter Hypothermie kam es zu einer signifikanten Reduktion des perifokalen Ödems, zu keinem kritischen Anstieg des ICP und zu einer signifikant verbesserten Überlebensrate (Kollmar et al. 2010).

Kraniotomie

Die Wirkung der dekompressiven Kraniektomie ohne gleichzeitige Evakuierung wurde bei ICB bisher nicht in einer randomisierten Studie untersucht.

Verschiedene nicht randomisierte Studien verglichen die dekompressive Kraniektomie plus Hämatomausräumung mit einer alleinigen Hämatomausräumung (Dierssen et al. 1983, Ma et al. 2010, Shimamura et al. 2011). Zwei dieser Studien fanden ein besseres Outcome für die Kombination aus Dekompression und Evakuierung (Dierssen et al. 1983, Ma et al. 2010), während die dritte Studie keinerlei Effekt zeigte (Shimamura et al. 2011).

► Zusammenfassung: Es liegen keine Daten aus prospektiven randomisierten Studien zur Effektivität verschiedener hirndrucksenkender Maßnahmen mit Bezug auf das klinische Outcome vor.

► Empfehlungen

Folgende Maßnahmen zur Hirndrucksenkung können im individuellen Fall erwogen werden:

- Oberkörperhochlagerung in Abhängigkeit vom CPP
 - EVD-Anlage/Shunt-Anlage bei drohendem Hydrozephalus oder klinischen oder neuroradiologischen Zeichen der Hirnstammkompression
 - osmotische Therapie mit:
 - Glycerol: 500 ml 10 % pro Tag
 - Mannitol: Tag 1–5: 100 ml (20 %) 6 × täglich; Tag 6: 100 ml 3 × täglich; Tag 7: 100 ml 2 × täglich
 - Hyper-HAES: 3 %, Natrium-Zielwert: 145–155 mmol/l bzw. Osmolalität 310–320 mOsmol/kg
 - kurzfristige Hyperventilation ($p\text{CO}_2 > 28$ mmHg)
 - Analgosedierung
 - Hypothermie
 - Hämatomevakuierung mit/ohne Kraniotomie
- Qualität der Evidenz: IV, Stärke der Empfehlung: GCP

Behandlung von Fieber

► PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer ICB [P] die Prävention und frühe Therapie von Fieber (mittels pharmakologischer oder physikalischer Therapie) [I] im Vergleich zur konventionellen Behandlung [C] das Outcome [O]?

Das Auftreten von Fieber führt zu einer Verschlechterung des Outcomes bei akuten zerebrovaskulären Krankheiten inklusive intrazerebraler Blutungen (Greer et al. 2008). In Tierversuchen war die Hyperthermie eindeutig mit einer Zunahme der zerebralen Schädigung bei Schlaganfällen verbunden.

Bislang liegt eine große, prospektive randomisierte Interventionsstudie vor, die spezifisch Fieber bei ischämischen Schlaganfällen und ICBs untersuchte (den Hertog et al. 2009). Darin wurden 1400 Patienten eingeschlossen, von denen 11 % (n = 273) eine ICB erlitten hatten. Die Intervention bestand aus der Gabe von Paracetamol, das prophylaktisch verabreicht wurde. Es ließ sich kein signifikanter Effekt auf das Outcome nachweisen, obwohl die mittlere Körpertemperatur in der Therapiegruppe signifikant niedriger war. Es zeigte sich ein Trend für einen positiven Effekt bei Patienten mit ICB mit sehr weiten Konfidenzintervallen. Das Studiendesign sah jedoch keine separate Untersuchung von Patienten mit einer ICB vor. Die Subgruppe der Patienten mit ICB ist zu klein, um hieraus eine starke Empfehlung abzuleiten. Mittlerweile wurde die Studie „Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke 2“ (PAIS 2) begonnen (NTR2365) (NN 2010).

Mehrere kleinere Studien untersuchten die Machbarkeit und die Effekte von verschiedenen Kühlstrategien bei ICBs (Feng et al. 2002, Xu et al. 2002, Huang et al. 2003, Diringier 2004, Su et al. 2004, Fu et al. 2005, Dohi et al. 2006, Zhang et al. 2006, Kollmar et al. 2008, Broessner et al. 2009, Kollmar et al. 2010, Abdullah u. Husin 2011, Kallmunzer et al. 2011, Penner et al. 2011). Die meisten dieser Studien, die verschiedene physikalische Geräte zur Kühlung

verwendeten, untersuchten die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie und waren nicht speziell auf die Fieberkontrolle angelegt. Obwohl man daraus folgern kann, dass sowohl Normothermie als auch Hypothermie bei Patienten mit ICB erreicht werden kann, liegen keine Erkenntnisse darüber vor, ob diese Maßnahmen das Outcome verbessern. Die Anwendung von Antipyretika war einer der messbaren Unterschiede zwischen Stroke Units und internistischen Allgemeinstationen. Sie konnte allerdings nicht mit einer Verbesserung des Outcomes in Zusammenhang gebracht werden. In dieser Studie waren 10–15 % der Patienten von einer Hirnblutung betroffen (Govan et al. 2007).

► **Zusammenfassung:** Es gibt keinen Nachweis auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien dafür, dass die Behandlung von Fieber das Outcome bei ICBs verbessert. Allerdings ist Fieber mit erhöhter Sterblichkeit und stärkerem Behinderungsgrad nach Schlaganfällen assoziiert und es gibt keine Daten, die zeigen, dass sich dies bei ICBs anders verhält.

► **Empfehlungen**

Antipyretische Maßnahmen können bei Patienten mit ICB angewendet werden.

Qualität der Evidenz: IV, Stärke der Empfehlung: GCP

Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose

► **PICO:** Verhindern bei erwachsenen Patienten mit intrazerebralen Hämatomen [P] physikalische oder pharmakologische Maßnahmen zur Verhinderung von tiefen Beinvenenthrombosen (TBVT) oder pulmonalen Embolien (PE) [I] im Vergleich zur Standardbehandlung [C] symptomatische TBVT/PE bzw. verbessern diese das Outcome?

Eine frühe Mobilisation von Patienten wird als beste Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen (TBVT) und pulmonalen Embolien (PE) angesehen.

In einer randomisierten Studie mit 150 Patienten mit ICB wurden elastische Strümpfe (ES) mit einer Kombination aus intermittierender pneumatischer Kompression (IPK) und elastischen Strümpfen verglichen. Durch Kompressionsultraschalluntersuchung wurden insgesamt 14 asymptomatische TBVT nachgewiesen, 11 (15,9 %) in der ES-Gruppe (3 proximal und 8 distal) und 3 (4,7 %) in der Gruppe mit ES plus IPK (alle distal). Die Kombination von ES und IPK ging mit einem reduzierten Risiko von asymptomatischen TBVT im Vergleich zur ES-Gruppe einher: relatives Risiko 0,29 (95 % KI 0,08–1,00, $p = 0,03$). Die absolute Risikoreduktion lag bei 0,11 (95 % KI 0,00–0,22) (Lacut et al. 2005).

Orken und Mitarbeiter führten eine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie bei 75 Patienten mit ICB durch. Sie untersuchten, ob sich die Volumenzunahme der ICB nach Gabe von subkutanem niedermolekularem Heparin (LMWH, Enoxaparin 40 mg/d) oder Anwendung von langen (inkl. Oberschenkel) Kompressionsstrümpfen (KS) nach den ersten 48 Stunden unterschied (Orken et al. 2009). In keiner Gruppe wurde eine Volumenzunahme der ICB zu den definierten Zeitpunkten (Tag 3, 7, 21) nachgewiesen. Symptomatische TBVT traten in keiner Gruppe auf, eine symptomatische PE fand sich am 17. Tag in der KS-Gruppe. Asymptomatische TBVT traten häufiger in der LMWH-Gruppe ($n = 3$) als in der KS-Gruppe ($n = 1$) auf; der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 1,0$).

Eine Metaanalyse schloss sowohl 2 randomisierte als auch 2 nicht randomisierte Studien mit 1000 Patienten ein (Paciaroni et al. 2011). Unter Antikoagulanzen (unfraktioniertes Heparin, LMWH oder Heparinoide) fand sich im Vergleich zu anderen Maßnahmen (ES, IPK oder Placebo) eine signifikante Reduktion von pulmonalen Embolien (1,7 % vs. 2,9 %; RR 0,37; 95 % KI 0,17–0,80; $p = 0,01$), eine TBVT-Rate von 4,2 % im Vergleich zu 3,3 % (RR 0,77; 95 % KI 0,44–1,34; $p = 0,36$), eine nicht signifikant erhöhte Rate der Hämatomzunahme (8,0 % vs. 4,0 %; RR 1,42; 95 % KI 0,57–3,53; $p = 0,45$) und eine nicht signifikante Reduktion der Mortalität (16,1 % vs. 20,9 %; RR 0,76; 95 % KI 0,57–1,03; $p = 0,07$).

Wir analysierten weitere Studien in diesem Zusammenhang, die allerdings ein retrospektives Design hatten (Boer et al. 1991, Tetri et al. 2008, Wasay et al. 2008).

Das Problem der TBVT-Prophylaxe ist bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall möglicherweise ähnlich wie bei Patienten mit ICB gelagert. Aus diesem Grund erwähnen wir hier auch die CLOTS-Studie, eine randomisierte kontrollierte Studie zum Effekt von Kompressionsstrümpfen innerhalb von 7 Tagen nach einem akuten Schlaganfall bei 2500 immobilen Patienten. In CLOTS zeigte sich kein Effekt bezüglich der Prävention von TBVTs, allerdings erhöhten Kompressionsstrümpfe das absolute Risiko von Hautdefekten, Bläschenbildung, Wunden und Nekrosen signifikant von 1 % auf 5 % (Dennis et al. 2009).

► **Zusammenfassung:** Die Kombination von elastischen Strümpfen und intermittierender pneumatischer Kompression senkte signifikant das Auftreten von TBVT bei Patienten mit einer ICB (Single Center RCT, Lacut et al. 2005). Allerdings erhöhten elastische Strümpfe das Risiko von Bläschenbildung und anderen Hautschäden bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Dennis et al. 2009). In 2 kleinen randomisierten Studien fanden sich Hinweise darauf, dass die frühe Gabe von Heparin oder niedermolekularem Heparin bei Patienten mit einer ICB

sicher ist und nicht mit einem signifikanten Wachstum des Hämatoms einhergeht (Boer et al. 1991, Orken et al. 2009). Im Vergleich zu anderen Behandlungen zeigten Antikoagulanzen eine signifikant erniedrigte Rate an pulmonalen Embolien (Paciaroni et al. 2011), allerdings sollten diese bereits innerhalb der ersten 2 Tage bei immobilen Patienten mit ICB verabreicht werden. Der frühe Einsatz von Antikoagulanzen bei akuten intrazerebralen Hämatomen könnte ein erhöhtes Risiko für ein Hämatomwachstum bergen. In weiteren Studien sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden: Schweregrad der Hirnblutung, Grad der Immobilität, Blutdruck, Hämatomgröße und Blutvolumenzunahme.

► Empfehlungen

Bei Patienten mit ICB sollte eine Thromboseprophylaxe mit LMWH, UFH oder Heparinoiden durchgeführt werden.

Qualität der Evidenz: III, Stärke der Empfehlung: B

Alternativ sollte eine Kombination von elastischen Strümpfen und intermittierender pneumatischer Kompression zur Prophylaxe einer TVT durchgeführt werden.

Qualität der Evidenz: IIIb, Stärke der Empfehlung: B

Anfälle und intrazerebrale Blutungen

Der natürliche Verlauf von epileptischen Anfällen bei Patienten mit ICB ist weithin unbekannt. Die berichtete Inzidenz von Anfällen nach einer ICB ist abhängig vom Studiendesign, den diagnostischen Kriterien, der Dauer der Nachbeobachtung und der untersuchten Population. Sie variiert zwischen 3 und 17 % (Giroud et al. 1994, Arboix et al. 1997, Bladin et al. 2000, Passero et al. 2002, Alberti et al. 2008, Burneo et al. 2010) und erreicht 42 %, wenn klinisch inapparente elektrophysiologisch nachweisbare Anfälle hinzugenommen werden (Garrett et al. 2009).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit spontaner ICB (n = 522) traten in 8 % der Fälle Anfälle beim Einsetzen der ICB und in 14 % der Fälle frühe Anfälle – innerhalb von 7 Tagen – auf (De Herdt et al. 2011). Diese frühen Anfälle waren nicht mit einem schlechteren neurologischen Outcome oder mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.

Eine prospektive randomisierte Studie verglich den präventiven antiepileptischen Effekt von Valproinsäure und Placebo bei 72 Patienten mit ICB. Es fand sich ein potenziell protektiver Effekt von Valproinsäure auf das Ausmaß des neurologischen Defizits nach einer Nachbeobachtung von einem Jahr (Gilad et al. 2011).

Zwei nicht randomisierte Studien zum präventiven Einsatz von Benzodiazepinen (Lodder et al. 2006) und von Phenytoin (Naidech et al. 2009b) fanden negative Auswirkungen auf die Prognose.

Präventive Gabe von Antiepileptika zur Verbesserung des Langzeit-Outcomes

► PICO: Verbessert die präventive Gabe von Antiepileptika das Langzeit-Outcome bei Patienten mit einer ICB?

Die Daten zum präventiven Gebrauch von Antiepileptika sind kontrovers. Eine prospektive randomisierte Studie bei 72 ICB-Patienten, die mit Valproat behandelt worden waren (n = 31), ergab einen verbesserten NIHSS-Score 1 Jahr nach dem Auftreten der ICB (Gilad et al. 2011).

Retrospektive Daten geben Hinweise darauf, dass die prophylaktische Gabe von Antiepileptika mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, unabhängig von anderen prädiktiven Faktoren (Messe et al. 2009).

Hingegen fand sich die Prophylaxe mit Phenytoin in einer retrospektiven Studie (n = 98) mit einem schlechteren Outcome assoziiert, verglichen mit Patienten, die keine antiepileptische Therapie erhalten hatten (Naidech et al. 2009b).

► Zusammenfassung: Eine Verbesserung des Langzeit-Outcomes durch die Gabe von Antiepileptika konnte in prospektiven Studien bisher nicht nachgewiesen werden.

Präventive Gabe von Antiepileptika zur Verhinderung von Anfällen

► PICO: Reduziert die präventive Gabe von Antiepileptika das Auftreten von epileptischen Anfällen/Epilepsie bei Patienten mit intrazerebralen Hämatomen?

Bei 95 Patienten mit ICB war die Häufigkeit einer Pneumonie sowie die Sterblichkeit in der Diazepam-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe: 35 vs. 10 % bzw. 22 vs. 12 % (Lodder et al. 2006).

► Empfehlungen

Benzodiazepine sollten nicht zur antiepileptischen Prävention angewendet werden.

Qualität der Evidenz: Ib, Stärke der Empfehlung: B

In einer prospektiven randomisierten Studie wurden 72 Patienten mit ICB mit Valproinsäure gegen Placebo getestet. Die frühe Prophylaxe mit Valproinsäure reduzierte das Risiko von frühen Anfällen, aber nicht das Risiko von späten

Anfällen (Gilad et al. 2011).

► Empfehlungen

Die Studienlage ist nicht ausreichend, um eine Empfehlung zur präventiven antiepileptischen Therapie mit Valproat zu geben.

Qualität der Evidenz: Ib, Stärke der Empfehlung: B

Für andere Antiepileptika sind keine prospektiven Daten verfügbar.

► Empfehlungen

Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika ist nicht gesichert.

Qualität der Evidenz: Ib, Stärke der Empfehlung: B

Behandlung von frühen Anfällen

► PICO: Verringert bei Patienten mit einer ICB, die einen Frühanfall erleiden, die Langzeitbehandlung mit Antiepileptika das Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln?

Es liegen keine prospektiven Daten vor.

Kortikosteroide

► PICO: Verbessert bei Erwachsenen mit intrazerebralen Hämatomen [P] die Gabe von Kortikosteroiden [I] im Vergleich zur Standardbehandlung [C] das Outcome [O]?

Kortikosteroide reduzieren das vasogene Ödem bei Hirntumoren und führen zu einer Verbesserung oder Beseitigung von Symptomen. Es gibt einige Hinweise dafür, dass das Ödem um ein intrazerebrales Hämatom eher vasogen als zytotoxisch bedingt ist. Aus diesen Gründen wurde Dexamethason häufig bei Patienten mit ICB eingesetzt. Dies führte zu 6 randomisierten klinischen Studien, die einen möglichen positiven Effekt der Steroidbehandlung auf das Outcome von Patienten mit ICB fanden. Fünf (Hooshmand et al. 1972, Tellez u. Bauer 1973, Pongvarin et al. 1987, Desai u. Prasad 1998, Ogun u. Odusote 2001) dieser 6 Studien wurden in einer Cochrane-Analyse (Feigin et al. 2005) behandelt, die sechste Studie wurde 2008 veröffentlicht (Sharafadinzadeh et al. 2008).

Ein CT zur Bestätigung der ICB war eine Voraussetzung in 3 Studien (Pongvarin et al. 1987, Desai u. Prasad 1998, Sharafadinzadeh et al. 2008). Infratentorielle ICBs waren in 3 Studien ausgeschlossen worden (Pongvarin et al. 1987, Desai u. Prasad 1998, Ogun u. Odusote 2001), stellten allerdings 27,5 % der Patienten in der Studie von Tellez et al. dar (Tellez u. Bauer 1973). In 2 Studien wurde nicht spezifiziert, ob Patienten mit infratentoriellen Hämatomen eingeschlossen worden waren (Hooshmand et al. 1972, Sharafadinzadeh et al. 2008).

Die absolute Zahl der eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 20 und 30 in den 5 Studien der Cochrane-Analyse (Feigin et al. 2005) und 200 in der sechsten Studie (Sharafadinzadeh et al. 2008).

Die Dauer der Nachbeobachtung lag zwischen 2 und 5 Wochen in 4 Studien (Tellez u. Bauer 1973, Pongvarin et al. 1987, Desai u. Prasad 1998, Sharafadinzadeh et al. 2008), 2–4 Monate in einer Studie (Ogun u. Odusote 2001) und 6 Monate in der letzten Studie (Hooshmand et al. 1972).

In allen Studien wurde Dexamethason allerdings in unterschiedlichen Dosierungen und über verschiedene Zeiträume verabreicht: 48 Stunden (Ogun u. Odusote 2001), 9–10 Tage (Hooshmand et al. 1972, Tellez u. Bauer 1973, Pongvarin et al. 1987, Sharafadinzadeh et al. 2008) oder 16 Tage (Desai u. Prasad 1998).

Die Metaanalyse der 4 Studien, in denen die 1-Monats-Sterblichkeit angegeben war, ergab, dass die Letalität der mit Dexamethason behandelten Patienten 62 % (57 von 92 Patienten) und in der Kontrollgruppe 53 % (50 von 94 Patienten) betrug (RR 1,14; 95 % KI 0,91–1,42) (Feigin et al. 2005). In der Studie von Sharafadinzadeh verstarben 49 % der Patienten mit Dexamethason-Behandlung nach 21 Tagen im Vergleich zu 23 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,05$) (Sharafadinzadeh et al. 2008). Diese Studie ist nicht eindeutig zu interpretieren, da im Methodenteil von 200 Patienten (100 in jedem Behandlungsarm) berichtet wird, wohingegen im Ergebnisteil die Anzahl der Patienten in der Dexamethason-Gruppe mit 144 und in der Placebo-Gruppe mit 81 angegeben wird. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 48 Stunden verstarben, wobei unklar ist, ob die Anzahl in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist.

Eine kleine Studie, die die Sterblichkeit nach 6 Monate untersuchte, zeigte, dass 3 von 10 Patienten in der Dexamethason-Gruppe im Gegensatz zu 5 von 10 in der Kontrollgruppe verstorben waren (RR 0,60; 95 % KI 0,19–1,86) (Hooshmand et al. 1972). Basierend auf 3 Studien mit einer Gesamtzahl von 146 Patienten zeigte der Cochrane-Review keinen Effekt des Dexamethasons auf ein schlechtes Outcome nach einem Monat (RR 0,95; 95 % KI 0,83–1,09) (Pongvarin et al. 1987, Desai u. Prasad 1998, Ogun u. Odusote 2001, Feigin et al. 2005).

Basierend auf dem Cochrane-Review waren die häufigsten Nebenwirkungen von Dexamethason Infektionen,

Blutzuckerentgleisungen bei Diabetikern und gastrointestinale Blutungen; allerdings zeigte keine dieser Nebenwirkungen einen signifikanten Unterschied in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe (Feigin et al. 2005).

► Zusammenfassung: Gegenwärtig findet sich keine Evidenz für einen Effekt von Dexamethason bei der Behandlung von Patienten mit ICB.

► Empfehlungen

Der Einsatz von Dexamethason bei ICB-Patienten kann derzeit nicht empfohlen.

Qualität der Evidenz: Ib, Stärke der Empfehlung: B

Reanimation und Abbruch der Behandlung

► PICO: Reduziert bei Erwachsenen mit intrazerebraler Blutung [P] der Verzicht auf Wiederbelebungsmaßnahmen (Do-Not-Attempt-Resuscitation, DNAR) oder die Anordnung zum Abbruch der Behandlung (Withdrawal Of Care, WOC) [I] im Gegensatz zur Ablehnung von DNAR oder WOC Anordnungen [C] weiteres Leiden der Patienten?

Die Sterblichkeit nach einer ICB liegt nach einem Jahr über 60 % (Sacco et al. 2009). In einer prospektiven Kohorten-Studie resultierte der Hirntod a) aus einer transtentoriellen Herniation, b) aus dem Beenden lebenserhaltender Maßnahmen oder c) aus medizinischen Gründen zu bestimmten Zeitpunkten nach stattgehabter Blutung. Während der Abbruch der Behandlung (Withdrawal of Care, WOC) bei Patienten mit höheren ICH-Scores (vgl. Hemphill et al. 2001, Hemphill et al. 2009) früher erfolgte und der ICH-Score sowohl mit höherer Letalität als auch mit der Zeit bis zum Tod assoziiert war, sagten höhere ICH-Scores einen Abbruch der Behandlung nicht voraus. (Naidech et al. 2009a).

Es gibt konzeptionelle Unterschiede bei den Vorgaben zum Verzicht auf Wiederbelebung (DNR: Do-Not-Resuscitate), zum Abbruch der Behandlung (WOC) und zum Begrenzen der Behandlungsintensität bei hoffnungslos Erkrankten. Während die DNR-Anordnung meist für Wiederbelebungsversuche bei Herzstillstand vorgegeben und darauf beschränkt ist, basieren der angewandte Grad der Behandlungsintensität und der Abbruch der Behandlung auf mutmaßlichen Prognosen, Nebenerkrankungen, der ärztlichen Expertise und auf den individuellen Wünschen der Patienten und Angehörigen. Während DNR und WOC relativ eindeutig vorgegeben sind und aus den meisten Patientenakten und -verfügungen abgeleitet werden können, ist der initial eingesetzte Grad der Behandlungsintensität ebenso abhängig von den verfügbaren Ressourcen und der Expertise der Behandler, die substanzial zwischen den verschiedenen Einrichtungen variiert. Unabhängig davon besteht die Gefahr, beobachtbare und vorhersagbare Prognosen zu verwechseln (Hemphill et al. 2004) und zu selbsterfüllenden Prophezeiungen zu tendieren (Becker et al. 2001, Creutzfeldt et al. 2011).

Der Großteil der Todesfälle im Krankenhaus ereignet sich in den meisten europäischen Ländern nach Aufnahme auf Intensivstationen. Die Behandlung von kritisch kranken Patienten ist zu einer Schlüsselkompetenz des Intensivpersonals geworden. Die Kombination von rationalem Denken und mitfühlender Behandlung sowie effektiver Entscheidungsfähigkeit und außergewöhnlicher Sterbebegleitung basiert allerdings generell auf niedrigem Evidenzgrad (Siegel 2009). Das Ziel der Entscheidungen bei Sterbebegleitung ist, den Wünschen und Bedürfnissen der Patienten durch die Auswahl an geeigneten Maßnahmen zu entsprechen. In Europa werden diese Entscheidungen in einem ethischen Rahmen getroffen, der auf dem Respekt für die Autonomie des Patienten, dem hippokratischen Eid und der Pflicht für eine gerechte Verteilung der Ressourcen des Gesundheitswesens beruht (Carrese u. Sugarman 2006). Die Komplexität, die durch diese Variablen entsteht, hat die Durchführung einer Studie zum Erstellen einer höheren Evidenz verhindert.

Laut einer Befragung zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen der Ansicht von Medizinern und der öffentlichen Meinung über sterbehilfliche Entscheidungen in Schweden, sind Ärzte eher dazu geneigt, spezifische Maßnahmen wie eine Kraniotomie bei einem hoffnungslos Erkrankten zurückzuhalten, während die öffentliche Meinung dazu tendiert, solche Maßnahme durchzuführen. Es besteht jedoch Einigkeit zwischen Ärzten und der Öffentlichkeit zugunsten eines Abbruchs der Lebenserhaltung bei hoffnungslos erkrankten Patienten (Rydvall u. Lynoe 2008).

Obwohl verschiedene Modelle zur Prognoseabschätzung vorliegen (Broderick et al. 1993, Diringier et al. 1998, Hemphill et al. 2001), ist die wichtigste einzelne Variable zur prognostischen Abschätzung des Outcomes nach einer ICB der Grad der medizinischen Versorgung (Becker et al. 2001, Zahuranec et al. 2007). In einer prospektiven Kohortenstudie von Becker und Mitarbeitern verfälschte ein Abbruch der Behandlung – als prognostisches Zeichen – bei Patienten, bei denen ein „schlechtes Outcome“ angenommen wurde, das Prognose-Modell und führte zu sich selbst erfüllenden Vorhersagen. Manche Patienten, bei denen ein „schlechtes Outcome“ angenommen wird, haben ein akzeptables Outcome, wenn sie aggressiv behandelt werden. In einem neueren, retrospektiv zugeschnittenen prognostischen Outcome-Modell, das die Auswirkung von DNR-Anordnungen auf die prognostische Einschätzung bei intraparenchymalen Hämatomen untersuchte, waren die Einschätzungen signifikant pessimistischer bei Patienten ohne und optimistischer bei Patienten mit DNR-Anordnung. Zukünftige prognostische intraparenchymatöse Blutungsmodelle sollten auf große intraparenchymatöse Blutungskohorten ohne DNR-Anordnungen bezogen verwendet werden (Creutzfeldt et al. 2011).

Eine weitere wichtige Überlegung bei Entscheidungen über das Lebensende sind geschlechtliche, ethnische und

kulturelle Unterschiede. Obwohl keine relevanten Forschungsergebnisse zu diesem wichtigen Thema über europäische Minderheiten vorliegen, werfen Ergebnisse von Studien über US-Minderheiten etwas Licht auf die offensichtlichen Unterschiede. In einem großen, mehrere 100.000 Patienten beinhaltenden retrospektiven Review über Patienten, die in nicht bundeseigenen, kalifornischen Gesundheitseinrichtungen eingewiesen worden waren, zeigte sich, dass bei Frauen und nicht lateinamerikanischen Weißen eher DNR-Anordnungen ausgesprochen worden waren. Außerdem beeinflusste der DNR-Status das Ausmaß von geschlechts-ethnischen Unterschieden des Sterberisikos. Während Nichtweiße eine niedrigere Krankenhaus-Sterblichkeit nach einer ICB aufwiesen, zeigten asiatische Minderheiten nach der Adjustierung für den DNR-Status eine höhere Sterblichkeitsrate, während Afro-Amerikaner und Lateinamerikaner ähnliche Sterblichkeitsraten wie Weiße aufwiesen (Bardach et al. 2005). Im Gegensatz hierzu fand eine bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie in Süd-Texas heraus, dass bei mexikanischen Amerikaner weniger häufig als bei nicht hispanischen Weißen DNR-Anordnungen nach ICB verordnet worden waren, wobei dieser Zusammenhang weniger stark war, nachdem eine Adjustierung für Alter und andere Störvariablen erfolgte (Zahuranec et al. 2009).

Die Krankenhaussterblichkeit nach ICB wird signifikant von der DNR-Rate in einzelnen Krankenhäusern beeinflusst, selbst nach Adjustierung des Case Mix. Dies ist nicht nur auf den individuellen DNR-Status der Patienten zurückzuführen, sondern auch auf andere Aspekte der Gesamtversorgung (Hemphill et al. 2004).

► **Meinung:** Die derzeitige Evidenz aus prospektiven Serien und retrospektiven Analysen deutet darauf hin, dass bestehende DNR- und WOC-Anordnungen die Sterblichkeit von erwachsenen Patienten mit ICB erhöhen bzw. beschleunigen. Während DNR- und WOC-Anordnungen aufgrund der Informationen aus medizinischen Unterlagen eingeschätzt werden können, sind Kriterien, die die Wahl der medizinischen Behandlungsintensität bei erwachsenen Patienten mit einer ICB beeinflussen, nicht gleichwertig transparent. Die Vorstellungen über die Angemessenheit des initialen Grades der Behandlungsintensität bei ICB-Patienten variiert zwischen Fachpersonal und Laien, wohingegen die Vorstellungen von DNR- und WOC-Anordnungen im Allgemeinen ähnlich sind. Möglicherweise existieren ethnische und geschlechtliche Unterschiede, allerdings wurden diese bisher in der europäischen Bevölkerung nicht untersucht.

Diese Aspekte sollten bei der Behandlung von Patienten mit ICB berücksichtigt werden.

Sekundärprophylaktische Blutdrucksenkung

► **PICO:** Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer ICB [P] die nachfolgende blutdrucksenkende Therapie [I] im Vergleich zur Standardtherapie [C] das Outcome [O]?

Die pharmakologische Blutdrucksenkung verbesserte das Outcome durch die Senkung des Rezidivrisikos eines Schlaganfalls um 28 % (95 % KI 17–38 %) in einer gemischten Population von Patienten mit Schlaganfällen (Infarkt und ICB) oder TIA in der PROGRESS-Studie (PROGRESS Collaborative Group 2001). In der Subgruppen-Analyse der Patienten mit ICB zeigte sich ein positiver Trend für ein reduziertes Rezidivrisiko einer ICB (tiefe und lobäre Lokalisation) aufgrund der Blutdrucksenkung mit einer adjustierten Hazard Ratio von 0,37 (95 % KI 0,1–1,38).

Eine weitere Subgruppen-Analyse von Patienten mit ICB bestätigte die Ergebnisse für ätiologische Untergruppen von ICBs (Amyloidangiopathie, blutdruckassoziierte ICB, nicht klassifizierbare ICB) mit der größten Wirkung in der Subgruppe mit Amyloidangiopathie (Arima et al. 2010b).

In einer Post-hoc-Subgruppen-Analyse der LIFE-Studie (Losartan vs. Atenolol), basierend auf den 8 % der eingeschlossenen Patienten mit vorherigem Schlaganfall (inklusive ICB), zeigte sich ein vergleichbarer Trend in der Teilmenge der Patienten mit vorherigem Schlaganfall (inklusive ICB) und TIA mit einer 25 %igen Risikoreduktion (Kizer et al. 2005). In weiteren Studien, die Antihypertonika und vaskuläre Ereignisse als Endpunkte untersuchten, ist Anzahl von Patienten mit vorangegangenen Hirnblutungen zu gering, um eine separate Analyse zu rechtfertigen (Perry et al. 2000, Dahlof et al. 2005, Jamerson et al. 2008).

Ein Cochrane-Review untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Erreichen bestimmter Zielblutdruckwerte und der Sterblichkeit. Eine Senkung des Blutdrucks unter Werte von 140/90 mmHg führte nicht zu einer Reduktion von Sterblichkeit und Morbidität (Arguedas et al. 2009). Allerdings wurden in diese Untersuchungen Patienten mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen eingeschlossen.

► **Zusammenfassung:** Bisher gibt es keine Beweise für einen möglichen Klasseneffekt von Antihypertonika bei ICBs. Basierend auf den klaren Beweisen für eine ICB-Risikoreduktion durch Blutdrucksenkung aus primären Präventionsstudien, die von den Trends aus placebokontrollierten Sekundärpräventionsstudien untermauert werden, sind weitere placebokontrollierte Studien zur Wirkung einer Blutdrucksenkungen auf die sekundäre Prävention von Rezidiv-ICBs aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Ein relevanter Klasseneffekt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden und der optimale Zielbereich für die Blutdruckeinstellung ist bisher nicht eindeutig geklärt. Die blutdrucksenkende Therapie nach einer ICB verbessert das Outcome. Dieses Vorgehen wird durch Ergebnisse aus Studien zur Primärprävention unterstützt.

Der Effekt der Reduktion des Risikos für eine erneute Hirnblutung nach ICB durch eine prophylaktische Blutdrucksenkung lässt sich aus Subgruppen-Analysen von RCTs schätzen und beträgt etwa 25 %.

► Empfehlungen

Zur Prävention einer erneuten ICB sollte eine strikte Blutdrucksenkung erfolgen.

Qualität der Evidenz: IIb, Stärke der Empfehlung: B

Antithrombotische Behandlung zur Sekundärprophylaxe

► PICO: Verbessert bei erwachsenen Patienten mit einer ICB, die eine antithrombotische Behandlung aufgrund von thrombotischen Erkrankungen vor einer ICB erhielten [P], die Weiterführung der antithrombotischen Therapie [I] im Vergleich zum Abbruch der antithrombotischen Therapie [C], das Outcome [O]?

In einer populationsbasierten Studie stieg der Anteil der Patienten mit ICB, die vor der ICB aufgrund von thrombotischen Erkrankungen eine antithrombotische Medikation einnahmen, über die Zeit stetig an (Lovelock et al. 2007). Das Kurzzeit-Outcome bei Patienten, die thrombozytenhemmende Medikamente oder Antikoagulanzen vor der ICB einnahmen, erschien verschlechtert (Thompson et al. 2010).

Patienten, die die ICB überleben, sind mit der Frage konfrontiert, ob sie ihre antithrombotische Medikation zur sekundären Prävention von thrombotischen Erkrankungen wieder aufnehmen oder ob sie darauf verzichten sollen, um das Risiko einer erneuten ICB und/oder Verschlechterung des weiteren Outcomes zu vermeiden. Zur Klärung dieses Behandlungsdilemmas gibt es bisher keine kontrollierten randomisierten Studien. Kleine Fall-Beobachtungsstudien zeigten keinen tiefgreifenden Effekt auf das Risiko einer Rezidivhirnblutung nach erneuter antithrombotischer Therapie bei Überlebenden einer ICB (Biffi et al. 2010, Flynn et al. 2010a, Flynn et al. 2010b). Auch die Frage, ob und wann die orale Antikoagulation wieder aufgenommen werden sollte, wurde bisher nur in Beobachtungsstudien untersucht (Eckman et al. 2003, Claassen et al. 2008, Majeed et al. 2010).

► Zusammenfassung: Es liegen keine RCTs vor. Deshalb können keine belastbaren Empfehlungen zum Thema, ob und wann eine Wiederaufnahme der Therapie mit antithrombotischen Medikamenten nach ICB erfolgen sollte, ausgesprochen werden.

Qualität der Evidenz: IV, Stärke der Empfehlung: GCP

Versorgungskoordination

Patienten mit Verdacht auf eine ICB müssen in kürzester Zeit in eine Einrichtung transportiert werden, die sowohl über die diagnostischen (cCT, CTA oder/und MRT/MRA) als auch die personellen und technischen Möglichkeiten (Stroke Unit) der Akutversorgung von Patienten mit ICBs verfügt. Eine rehabilitative Therapie sollte so früh wie möglich beginnen. Sofern die Patienten nach der Akutbehandlung weiterhin symptomatisch sind, sollte die weitere Versorgung in geeigneten Rehabilitationseinrichtungen erfolgen. In Abhängigkeit von den individuellen Defiziten umfasst die Rehabilitation physiotherapeutische, logopädische, neuropsychologische und/oder ergotherapeutische Aspekte.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Martin Dichgans, Institut für Schlaganfall und Demenzforschung, Interdisziplinäres Schlaganfallzentrum, Klinikum Großhadern der Universität München

Prof. Dr. Michael Forsting, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Essen

Prof. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Dr. Horst Schmidt-Kliniken, Wiesbaden

Prof. Dr. Krassen Nedeltchev, Neurologische Klinik, Klinikum Aarau

PD Dr. Ronny Beer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Innsbruck

Prof. Dr. Hanno Riess, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin

Prof. Dr. Volker Seifert, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Frankfurt

Prof. Dr. Stefan Schwab, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. Christian Schwerdtfeger, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Homburg-Saar

Prof. Dr. Thorsten Steiner, Neurologische Klinik, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt

Prof. Dr. Andreas Unterberg, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Federführender Autor: Prof. Dr. Thorsten Steiner, Neurologische Klinik, Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6–8, 65929 Frankfurt

E-Mail: Thorsten.Steiner@med.uni-heidelberg.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2e

Finanzierung der Leitlinie

Die systematische Literatursuche durch die Cochrane Stroke Group (University Division of Clinical Neurosciences, Edinburgh) wurde finanziell von der European Stroke Organisation (ESO) unterstützt.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Diese Leitlinie entstand durch Zusammenarbeit von Mitgliedern folgender Organisationen:

- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
- European Stroke Organization (ESO)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizer Gesellschaft für Neurologie (SGN)
- Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Diese Leitlinien wurden in zwei Schritten entwickelt. Im ersten Schritt erfolgte die Literatursuche und Auswertung durch die ICH-Leitlinien-Gruppe der European Stroke Organisation und die Cochran Stroke Trial Registry Group (ESO, vgl. Redaktionskomitee), im zweiten Schritt fand die Konsensus-Findung unter den Mitgliedern der DGN, der DGÖ und SGN statt.

Zum Schritt 1: Die Mitglieder der ICH-Leitlinien-Gruppe wurden vom Leitlinien-Komitee der ESO vorgeschlagen und vom Executive-Komitee der ESO bestätigt. Die Gruppe setzt sich aus Neurologen, Neurochirurgen, Neuroradiologen zusammen.

Grundlage der systematischen Literatursuche bildeten die PICO- (Patienten – Intervention – Comparator – Outcome) Fragen. (The Grading of Recommendations Assessment 2011). Es wurden folgende Festlegungen getroffen:

1. Eingeschlossen wurde nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Metaanalysen von RCTs und systematische Reviews.
2. Quelle der Suche waren Embase, Medline und die Cochran Stroke Trial Registry. Beginn der Suche war das Jahr 1984.

PICO-Fragen wurden im Rahmen eines Konsensus-Prozesse durch die ESO ICH-Guideline-Writing Group entwickelt. Die Definition der Suchstrategie wurde in Zusammenarbeit der PICO-Autoren und der Cochran Stroke Group entwickelt. Die Programmierung der Suchstrategie und Durchführung der Literatursuche wurde von der Cochran Stroke Group durchgeführt. Anschließend wurden vollständigen Suchergebnisse den PICO-Autoren zur Verfügung gestellt.

Mitglieder der ICH-Leitlinien-Gruppe führten anschließend die Aus- und Bewertung der Literatursuche durch. Grundlage der Bewertung bildeten die Kriterien der GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). (The Grading of Recommendations Assessment 2011)

Schritt 2: Die Empfehlungen wurden ins Deutsche übersetzt. Anschließend fand eine Konsensus-Bildung im Umlaufverfahren unter den Mitgliedern der DGN, ÖGN und SGN statt.

Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensus-Findung fand im Umlaufverfahren unter den Mitgliedern der DGN, ÖGN und SGN statt.

Literatur

- Abdullah JM, Husin A. Intravascular hypothermia for acute hemorrhagic stroke: a pilot study. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 111: 421–424
- Adeoye O, Broderick JP. Advances in the management of intracerebral hemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 593–601
- Al-Shahi Salman R. Haemostatic drug therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD005951
- Alberti A, Paciaroni M, Caso V et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 715–720
- Anderson CS, Huang Y, Arima H 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* 2010; 41: 307–312
- Anderson CS, Huang Y, Wang JG et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–399
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1590–1594
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD004349
- Arima H, Anderson CS, Wang JG et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in

- hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010a; 56: 852–858
- Arima H, Tzourio C, Anderson C et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2010b; 41: 394–396
 - Auer LM, Auer T, Sayama I. Indications for surgical treatment of cerebellar haemorrhage and infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 79: 74–79
 - Bardach N, Zhao S, Pantilat S et al. Adjustment for do-not-resuscitate orders reverses the apparent in-hospital mortality advantage for minorities. *Am J Med* 2005; 118: 400–408
 - Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 2001; 56: 766–772
 - Bershad EM, Suarez JI. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 2010; 12: 403–413
 - Biffi A, Halpin A, Towfighi A et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 75: 693–698
 - Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–1622
 - Boer A, Voth E, Henze T et al. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 466–467
 - Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113–1118; discussion 1118–1119
 - Brenneis C, Meixensberger J, Müllges W et al. Hirndruck. In: Diener HC, Putzki N, Berlit L et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008
 - Broderick J, Brott T, Duldner JE et al. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987–993
 - Broessner G, Beer R, Lackner P et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. *Stroke* 2009; 40: e657–e665
 - Bullock R, Golek J, Blake G. Traumatic intracerebral hematoma – which patients should undergo surgical evacuation? CT scan features and ICP monitoring as a basis for decision making. *Surg Neurol* 1989; 32: 181–187
 - Burneo JG, Fang J, Saposnik G. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 52–58
 - Butcher K, Hill MD, Jeerakathil T et al. The Intracerebral Haemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial: ICH ADAPT. 21th European Stroke Conference, 2012
 - Butcher K, Jeerakathil T, Emery D, et al. The Intracerebral Haemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial: ICH ADAPT. *Int J Stroke* 2010; 5: 227–233
 - Campbell PG, Sen A, Yadla S et al. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg* 2010; 74: 279–285
 - Carrese JA, Sugarman J. The inescapable relevance of bioethics for the practicing clinician. *Chest* 2006; 130: 1864–1872
 - Chieregato A. Randomized clinical trial of intracranial pressure monitoring after severe head injury. *Crit Care Med* 2007; 35: 673–674
 - Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY et al. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008; 65: 1313–1318
 - Constantini S, Cotev S, Rappaport ZH et al. Intracranial pressure monitoring after elective intracranial surgery. A retrospective study of 514 patients. *J Neurosurg* 1988; 69: 540–544
 - Creutzfeldt CJ, Becker KJ, Weinstein JR et al. Do-not-attempt-resuscitation orders and prognostic models for intraparenchymal hemorrhage. *Crit Care Med* 2011; 39: 158–162
 - Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res* 1984; 6: 145–151
 - Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906
 - Dammann P, Asgari S, Bassiouni H et al. Spontaneous cerebellar hemorrhage – experience with 57 surgically treated patients and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2011; 34: 77–86
 - De Herdt V, Dumont F, Henon H et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 2011; 77: 1794–1800
 - Delcourt C, Huang Y, Wang J et al. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int J Stroke* 2010; 5: 110–116
 - den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 434–440
 - Dennis M, Sandercock PA, Reid J et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958–1965
 - Desai P, Prasad K. Dexamethasone is not necessarily unsafe in primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 799–800

- Dierssen G, Carda R, Coca JM. The influence of large decompressive craniectomy on the outcome of surgical treatment in spontaneous intracerebral haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1983; 69: 53–60
- Diringner MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004; 32: 559–564
- Diringner MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1352–1357
- Diringner MN, Skolnick BE, Mayer SA et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke* 2010; 41: 48–53
- Diringner MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care* 2004; 1: 219–233
- Dohi K, Jimbo H, Ikeda Y et al. Pharmacological brain cooling with indomethacin in acute hemorrhagic stroke: antiinflammatory cytokines and antioxidative effects. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 96: 57–60
- Dolderer S, Kallenberg K, Aschoff A et al. Long-term outcome after spontaneous cerebellar haemorrhage. *Eur Neurol* 2004; 52: 112–119
- Drury P, Levi C, Griffiths R et al. Routine practices for fever, hyperglycaemia and dysphagia management in NSW acute stroke units. *Int J Stroke* 2010; 5 (Suppl. 1): 26
- Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003; 34: 1710–1716
- Erila T, Fogelholm R. Where and who should manage patients stricken with acute cerebrovascular disorders? *Duodecim* 1989, 105(7): 552–554
- Evans A, Perez I, Harraf F et al. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001; 358: 1586–1592
- Feigin VL, Anderson NE, Rinkel GJE et al. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid hemorrhage and primary intracerebral hemorrhage. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005; 4: CD 004583
- Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS et al. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992; 76: 207–211
- Feng H, Shi D, Wang D et al. [Effect of local mild hypothermia on treatment of acute intracerebral hemorrhage, a clinical study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82: 1622–1624
- Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059–1064
- Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD et al. Systematic review of observational research studying the long-term use of antithrombotic medicines following intracerebral hemorrhage. *Cardiovasc Ther* 2010a; 28: 177–184
- Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD et al. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010b; 41: 2606–2611
- Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M et al. für die Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen. Die Schlaganfallzahlen bis 2050. *Dtsch Arztebl* 2008; 105: 467–473
- Forsyth RJ, Wolny S, Rodrigues B. Routine intracranial pressure monitoring in acute coma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD002043
- Fortune JB, Feustel PJ, Graca L et al. Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 1995; 39: 1091–1097; discussion 1097–1099
- Fu XH, Sun J, Li HP. [Functional prognosis affected by temperature control treatment in the near future in patients with stroke]. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2005; 9: 4–5
- Garraway WM et al. Management of acute stroke in the elderly: preliminary results of a controlled trial. *Br Med J* 1980; 280(6220): 1040–1043
- Garrett MC, Komotar RJ, Starke RM et al. Predictors of seizure onset after intracerebral hemorrhage and the role of long-term antiepileptic therapy. *J Crit Care* 2009; 24: 335–339
- Gilad R, Boaz M, Dabby R et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011; 95: 227–231
- Giroud M, Gras P, Fayolle H et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994; 35: 959–964
- Goldberg RN, Joshi A, Moscoso P et al. The effect of head position on intracranial pressure in the neonate. *Crit Care Med* 1983; 11: 428–430
- Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2536–2540
- Greer DM, Funk SE, Reaven NL et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 3029–3035
- Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891–897
- Hemphill JC 3rd, Farrant M, Neill TA jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology* 2009; 73: 1088–1094
- Hemphill JC 3rd, Newman J, Zhao S et al. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 1130–1134
- Hooshmand H, Quinn JC, Houff SA. Cerebrospinal fluid pressure changes with chemotherapy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1972; 22: 56–61
- Huang H, Liu F, Zhan R. Treatment of hypertensive cerebral hemorrhage by early-used mild hypothermia. *Zhejiang*

Med J 2003; 25: 326–327

- Imberti R, Pietrobono L, Klersy C et al. Intraoperative intravenous administration of rFVIIa and hematoma volume after early surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage: a randomized prospective phase II study. *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 168–175
- Indredavik B, et al. Stroke unit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998; 29(5): 895–899
- Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E et al. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke* 2008; 39: 414–420
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428
- Kallmunzer B, Krause C, Pauli E et al. Standardized antipyretic treatment in stroke: a pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 382–389
- Kirolos RW, Tyagi AK, Ross SA et al. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001; 49: 1378–1386; discussion 1386–1377
- Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 46–52
- Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y et al. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage – surgical or conservative management? *Neurosurgery* 1994; 34: 246–250; discussion 250–241
- Koch S, Romano JG, Forteza AM et al. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. *Neurocrit Care* 2008; 8: 316–321
- Kollmar R, Schellinger P, Schwab S. Hypothermia and decompression after intracerebral hemorrhage (HyDe-H). 17th European Stroke Conference (ESC), Nizza; 2008
- Kollmar R, Staykov D, Dorfler A et al. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 1684–1689
- Krylov VV, Dash'ian VG, Murashko AA et al. [Diagnostic and treatment of hypertensive cerebellar hematomas]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2009; 109: 24–29
- Lacut K, Bressollette L, Le Gal G et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865–869
- Lodder J, van Raak L, Hilton A et al. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-Ergic activation study in stroke trial. a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 120–127
- Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 487–493
- Ma L, Liu WG, Sheng HS et al. Decompressive craniectomy in addition to hematoma evacuation improves mortality of patients with spontaneous basal ganglia hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 294–298
- Majeed A, Kim YK, Roberts RS et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 2860–2866
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187
- Mathew P, Teasdale G, Bannan A et al. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 287–292
- Mendelow AD, Gregson B. Surgery for Intracerebral Haemorrhage. In: Mohr JP, ed. *Stroke – Pathophysiology, Diagnosis, and Management with Expert Consult*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: Chapter 69
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 9457: 387–397
- Messe SR, Sansing LH, Cucchiara BL et al. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009; 11: 38–44
- Misra UK, Kalita J, Ranjan P et al. Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study. *J Neurol Sci* 2005; 234: 41–45
- Mokri B. The Monroe-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56: 1746–1748
- Naidech AM, Bernstein RA, Bassin SL et al. How patients die after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009a; 11: 45–49
- Naidech AM, Garg RK, Liebling S et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009b; 40: 3810–3815
- NN. (2010). Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke 2 (PAIS 2): A randomized clinical trial to investigate the effect of high-dose paracetamol in patients with acute stroke and a body temperature of 37,0 °C or above. Retrieved 26.1.2012, 2012, from <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2365>
- Ogun SA, Odusote KA. Effectiveness of high dose dexamethasone in the treatment of acute stroke. *West Afr J Med* 2001; 20: 1–6
- Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2009; 15: 329–331
- Paciaroni M, Agnelli G, Venti M et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous

- thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893–898
- Papacocea A, Papacocea T, Danaila L et al. [Primary intracerebellar hematomas: surgical indications, prognosis]. *Chirurgia (Bucur)* 2010; 105: 805–807
 - Passero S, Rocchi R, Rossi S et al. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002; 43: 1175–1180
 - Penner M, Silasi G, Wowk S et al. Brief hyperthermia does not worsen outcome after striatal hemorrhage in rats. *Curr Neurovasc Res* 2011; 8: 35–43
 - Perry HM jr, Davis BR, Price TR et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Med Ass* 2000; 284: 465–471
 - Potter JF, Robinson TG, Ford GA et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 48–56
 - Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316: 1229–1233
 - Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD000200
 - PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041
 - Qureshi AI, ATACH investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010a; 38: 637–648
 - Qureshi AI, Palesch YY, Martin R et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* 2010b; 67: 570–576
 - Qureshi AI. Intracerebral hemorrhage specific intensity of care quality metrics. *Neurocrit Care* 2011; 14(2): 291–317
 - Ronning OM, Guldvog B, Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 631–634
 - Rydvall A, Lynoe N. Withholding and withdrawing life-sustaining treatment: a comparative study of the ethical reasoning of physicians and the general public. *Crit Care* 2008; 12: R13
 - Sacco S, Marini C, Toni D et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009; 40: 394–399
 - Sandset EC, Bath PM, Boysen G et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741–750
 - Sharafadinzadeh N, Baghebanian SM, Pipelzadeh M et al. Effects of dexamethasone in primary intracerebral hemorrhage in the south west of Iran. *Pak J Med Sci* 2008; 24: 502–505
 - Shimamura N, Munakata A, Naraoka M et al. Decompressive hemi-craniectomy is not necessary to rescue supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage patients: consecutive single-center experience. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 111: 415–419
 - Siegel MD. End-of-life decision making in the ICU. *Clin Chest Med* 2009; 30: 181–194
 - Steiner T, Schneider D, Mayer S et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery* 2006; 59: 767–774
 - Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000197
 - Su ZQ, Wang Y, Zhao QJ et al. Recent effect of local mild hypothermia for improving neurological deficits in patients with cerebral hemorrhage. *Chinese J Clin Rehabil* 2004; 8: 1816–1817
 - Tamaki T, Kitamura T, Node Y et al. Paramedian suboccipital mini-craniectomy for evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 578–582; discussion 583
 - Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1973; 4: 541–546
 - Terent A, Asplund K, Farahmand B et al. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 881–887
 - Tetri S, Hakala J, Juvela S et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb Res* 2008; 123: 206–212
 - The Grading of Recommendations Assessment DaE, GRADE. „Overview of GRADE Approach.“ Retrieved 28.6.2011 from <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
 - Thompson BB, Bejot Y, Caso V et al. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 2010; 75: 1333–1342
 - Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND et al. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care* 2007; 6: 104–112
 - Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M et al. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 617–621
 - van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1996; 38: 21–31

- Wagner I, Hauer EM, Staykov D et al. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. *Stroke* 2011; 42: 1540–1545
- Wasay M, Khan S, Zaki KS et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J Pak Med Ass* 2008; 58: 362–364
- Weir CJ, Murray GD, Adams FG et al. Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 1994; 344: 999–1002
- Xu L, Li X, Zhang X. Clinical efficacy of head mild hypothermia in treatment of hypertensive intracerebral haemorrhage. *Chinese Journal of Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases* 2002; 4: 327–329
- Xu MY. Effect of blood pressure lowering strategy on the enlargement of hematoma and clinical outcome in patients with acute intracerebral haemorrhage. *Chinese J Cerebrovasc Dis* 2011; 8: 23–27
- Yank V, Tuohy CV, Logan AC et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 2011; 154: 529–540
- Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ et al. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo controlled, randomized trial. *Stroke* 1992; 23: 967–971
- Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 685–693
- Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 1651–1657
- Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD et al. Ethnic differences in do-not-resuscitate orders after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2009; 37: 2807–2811
- Zhang XM, Li XL, Tang SH et al. [Effect of head hypothermia on serum inflammatory cytokines levels in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18: 294–296
- Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ et al. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 403–410

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie