

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Neues zum Management
intrazerebraler Blutungen // What's
new in the management of
intracerebral hemorrhage?**

Staykov D

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2018; 19 (3), 89-94

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



die lebendige Kraft

spüren

erleben

bewegen

意拳

YIQUAN

Meditation & Gesundheitstraining
lebendige Kraft für Körper und Geist

YIQUAN 意拳

("I Tschuan") lehrt uns in die Stille zu gehen, um frische Energie zu tanken.

Yiquan stärkt unsere Aufmerksamkeit und Willenskraft.
Ganz in Kontakt mit uns Selbst lernen wir innere Kraft aufzubauen.
Das Training umfasst stilles und bewegtes Qi Gong.
Durch harmonische Bewegungen schulen wir unsere Wahrnehmung
und legen wichtige Grundlagen für einen klaren, kraftvollen Zustand.
Tauche jetzt ein in dieses belebende Training aus China.

Genieße die Ruhe und finde den Weg Deiner inneren Kraft.

www.einfach-stehen.at

YIQUAN 意拳 Training: Donnerstag 17:30 - 18:30

Ort: KWAN UM Zen-Schule, Kolingasse 11/4, 1090 Wien

Kosten: 1x € 13.- | 3er Block € 36.- | 10er Block € 110.-

Einzeltraining: € 42.- Ort & Zeit nach Vereinbarung

1x GRATIS PROBETRAINING
...mach Dir gleich jetzt einen Termin aus!

jetzt anmelden: Mag^a Anna Teichgräber | 0650 / 921 91 92 | info@einfach-stehen.at | www.einfach-stehen.at

Neues zum Management intrazerebraler Blutungen

D. Staykov

Kurzfassung: Die intrazerebrale Blutung (ICB) stellt die schwerste Schlaganfallform dar. Sie ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität auf neurologischem Fachgebiet und betrifft ca. 2 Millionen Patienten pro Jahr weltweit. Nach Jahrzehnten der Erforschung ist es immer noch nicht gelungen, eine spezifische evidenzbasierte Behandlungsstrategie für die ICB zu entwickeln. Das wissenschaftliche Interesse hat jedoch wesentlich zum Verständnis der Pathophysiologie der ICB und zur entsprechenden Entwicklung therapeutischer Zugänge beigetragen. Die vorliegende Übersicht fokussiert auf neuere Untersuchungen dieser Therapiemethoden bei ICB und Ventrikelblutung und behandelt die Themen Blutdruckmanagement, Hämostase und Management OAK-assoziiierter ICBs, operative

Behandlung, intraventrikuläre Fibrinolyse und lumbale Drainage.

Schlüsselwörter: intrazerebrale Blutung, intraventrikuläre Blutung, orale Antikoagulantien, Behandlung, Operation, intraventrikuläre Fibrinolyse, lumbale Drainage

Abstract: What's new in the management of intracerebral hemorrhage? Intracerebral hemorrhage (ICH) is the most devastating subtype of stroke. It affects approximately 2 million patients worldwide every year and is a major cause of morbidity and mortality. After decades of research there is still no specific evidence based treatment strategy for this disease. However, research has contributed to a better understanding of the pathophysiology of intra-

cerebral hemorrhage, and has facilitated the development of different treatment approaches addressing different pathophysiological mechanisms. The present article reviews some of the latest research investigating treatment strategies for ICH and intraventricular hemorrhage (IVH) and comments on the practical relevance of those data, including topics as blood pressure management, hemostasis and management of oral anticoagulant-associated ICH, surgery, intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (3): 89–94.**

Keywords: intracerebral hemorrhage, intraventricular hemorrhage, oral anticoagulant, treatment, surgery, intraventricular fibrinolysis, lumbar drainage

■ Einleitung

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICB) machen ca. 10–15 % aller Schlaganfälle und ca. 25 % der schweren Schlaganfälle aus [1, 2]. Mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 10–30 pro 100.000 Personen sind jedes Jahr ca. 2 Millionen Patienten weltweit davon betroffen [3]. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz intrazerebraler Blutungen rapide an. Während sie bei Personen jünger als 45 nur 1,9/100.000 Personenjahre und bei 55–64-jährigen 36,5/100.000 beträgt, erreicht sie bei über 85-jährigen bereits 196/100.000, d.h. das Zehnfache im Vergleich mit der erstgenannten Gruppe [4]. Angesichts der derzeitigen Trends der Altersentwicklung in der industrialisierten Gesellschaft wird künftig eine weitere Zunahme der gesundheitsökonomischen Bedeutung der ICB erwartet [5].

Bis zu 70–90 % der ICB werden durch Ruptur kleiner, durch Hypertonie chronisch geschädigter Blutgefäße verursacht. Typischerweise sind solche so genannten „primären“ hypertensiven ICB in den Basalganglien (28–42 %) oder im Thalamus (10–26 %) lokalisiert [6, 7]. Lobäre Blutungen sowie zerebelläre und Hirnstamm-ICBs sind weniger häufig [7]. Sekundäre ICB sind mit vaskulären Malformationen, Aneurysmata, Tumoren, sekundärer hämorrhagischer Transformation ischämischer Areale, Amyloidangiopathie (insbesondere bei älteren Patienten), Drogenmissbrauch oder Gerinnungsstörungen im Rahmen einer oralen Antikoagulation (bis zu 20 % aller ICB) assoziiert [7, 8]. Entsprechend ihrer variablen Ätiologie sind solche ICB häufig atypisch lokalisiert.

Die Prognose der ICB ist im Vergleich zum ischämischen Schlaganfall schlechter. Dies widerspiegelt sich in einer hohen Mortalität, die in den ersten 30 Tagen ca. 40 % beträgt, und einer verhältnismäßig hohen Morbidität [4]. Nur etwa 20 % der Patienten erlangen nach 6 Monaten eine weitestgehende funktionelle Unabhängigkeit [9].

Inzwischen wurden in klinischen Studien zahlreiche prognostische Faktoren identifiziert, die bei einer ICB maßgeblich sind: Neben einem höheren Alter und einem niedrigen Wert der Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme [10–12] existieren eine Reihe spezifischerer Faktoren, die ein schlechtes Outcome begünstigen. Dazu gehören ein höheres ICB-Volumen [10], Blutungswachstum [13], das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung [14] und eines Hydrozephalus [15] oder die Entwicklung eines perifokalen Ödems [16, 17]. Die Kenntnis der genannten prognostischen Prädiktoren ist wichtig, um spezifische Therapiestrategien zu entwickeln, die auf die verschiedenen Aspekte der Pathophysiologie der ICB zugeschnitten sind. Obwohl seit Jahrzehnten ein hohes wissenschaftliches Interesse an der Behandlung der ICB besteht, ist es bisher nicht gelungen, eine spezifische Therapiestrategie in einer klinischen Phase-III-Studie nachzuweisen, die eine robuste Empfehlung für die klinische Routinebehandlung erlaubt.

Die vorliegende Übersicht beschränkt sich auf einige ausgewählte Bereiche des Managements intrazerebraler und intraventrikulärer Blutungen. Hierbei werden die Themen Blutdruckmanagement, Behandlung OAK-assoziiierter ICB, operative Therapie und spezifische Behandlung der Ventrikelblutung mit dem Hauptfokus auf neue Entwicklungen der letzten Jahre angeschnitten.

■ Blutdruckmanagement nach intrazerebraler Blutung

Die Tatsache, dass hypertensive Blutdruckwerte in der frühen Phase nach einer ICB mit einem vermehrten Blutungswachstum und einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert

Eingelangt am 18.02.2018, angenommen nach Review am 18.03.2018, Pre-Publishing Online am 11.07.2018

Aus der Abteilung für Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt

Korrespondenzadresse: Prim. Priv.-Doz. Dr. Dimitre Staykov, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt, Abteilung für Neurologie, A-7000 Eisenstadt, Johannes-von-Gott Platz 1, E-mail: dimitre.staykov@bbrbeisen.at, staykov@gmx.at

sind, ist inzwischen sehr gut mit klinischen Daten belegt. Vor diesem Hintergrund erscheint das stringente Blutdruckmanagement als eine attraktive Therapieoption, die flächendeckend verfügbar ist und keine spezielle Expertise verlangt. Bis vor wenigen Jahren waren die Leitlinien zur Blutdruckeinstellung nach ICB sehr konservativ bezüglich der empfohlenen Ziel- und Grenzwerte des systolischen Blutdrucks (meist wurden Werte um 160–180 mmHg empfohlen). Eine aggressivere Blutdrucksenkung wurde unter der Befürchtung ischämischer Komplikationen skeptisch betrachtet, zeitgleich wurden jedoch mehrere Studien zur Untersuchung aggressiverer Blutdruck-Management-Regimes durchgeführt, die inzwischen veröffentlicht sind und zur Änderung der Leitlinien geführt haben.

Zu den wichtigsten dieser Studien gehört das INTERACT- (INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial) Studienprogramm. Bereits die Phase-II-INTERACT-Studie, welche 2008 veröffentlicht wurde und die zu diesem Zeitpunkt bestehende Standardtherapie (Blutdrucksenkung ab Werten über 180 mmHg systolisch) mit einem intensiven Therapieregime verglich [18], konnte an insgesamt 404 eingeschlossenen Patienten demonstrieren, dass eine Blutdrucksenkung auf Zielwerte von 140 mmHg systolisch sicher ist. Die Autoren konnten sogar ein reduziertes Blutungswachstum im experimentellen Arm der Studie nachweisen. Die Phase-III-Studie INTERACT-2 wurde daraufhin durchgeführt und 2013 veröffentlicht [19]. Dies war eine multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie an insgesamt 2.839 Patienten mit akuter spontaner ICB und erhöhtem systolischem Blutdruck (150–220 mmHg) innerhalb 6 Stunden nach Symptombeginn. Die Studie verglich die bereits oben erwähnten und in INTERACT getesteten Blutdruckregimes Standardtherapie (Ziel-Blutdruck < 180 mmHg systolisch) versus Intensivtherapie (Ziel-Blutdruck < 140 mmHg systolisch) mit der Vorgabe, die Zielwerte innerhalb 1 Stunde nach der Randomisierung zu erreichen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der verstorbenen oder schwer behinderten Patienten (modified Rankin Scale (mRS) 3–6) 90 Tage nach dem Blutungsereignis. Dieses Ergebnis trat ein für 52 % der Patienten im Intensiv-Behandlungsarm im Vergleich zu 55,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe ($p = 0,06$). Obwohl ein starker Trend zum Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung bestand, war er nicht statistisch signifikant. Die als sekundärer Endpunkt prädefinierte ordinale Analyse der Verteilung des mRS zwischen den zwei Gruppen zeigte einen marginal signifikanten Unterschied zum Vorteil des intensiven Therapiearms. Im Unterschied zur Phase-II-Studie konnte in INTERACT-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich Blutungswachstum gezeigt werden.

Ein sehr wichtiger Aspekt dieser Studie war die wiederholte Demonstration der Sicherheit des intensiven Blutdruck-Managementregimes. Zwischen den zwei Gruppen zeigte sich in keinem der definierten Sicherheitsendpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied, insbesondere in Hinblick auf das Auftreten ischämischer Schlaganfälle. Zusammenfassend konnte INTERACT-2 zeigen, dass eine intensive Blutdrucktherapie mit Zielblutdruckwerten von 140 mmHg systolisch das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht begünstigt und zu einem starken Trend in Richtung Verbesserung des klinischen Outcomes bei Patienten mit akuter spontaner ICB führt.

Inzwischen sind mehrere Subanalysen der INTERACT-2-Studie veröffentlicht worden. Eine dieser Subanalysen beschäftigt sich mit dem Einfluss der Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach ICB auf das klinische Outcome. Die Studie konnte zeigen, dass hohe Peak-Blutdruckwerte sowie eine höhere Variabilität des Blutdrucks mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind [20]. In dieselbe Richtung deutet eine Analyse der Daten aus der US-amerikanischen FAST-MAG-Studie, die vor kurzer Zeit veröffentlicht wurde [21]. FAST-MAG untersuchte primär die prähospitalen i.v.-Gabe von Magnesium in insgesamt 1700 Patienten mit akutem Schlaganfall, 386 davon mit einer akuten ICB [22]. Die aktuelle Subanalyse beschäftigt sich mit den prähospitalen und innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme ins Krankenhaus dokumentierten Blutdruckwerten bei den 386 ICB-Patienten. Die Autoren konnten feststellen, dass eine höhere Blutdruckvariabilität bei dieser Patienten-Gruppe ein unabhängiger negativer prognostischer Prädiktor war. Eine Assoziation zwischen höherer Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach ICB und einem schlechten Outcome wurde auch von einer japanischen Arbeitsgruppe anhand von Daten aus der SAMURAI-Studienkohorte berichtet [23]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der positive Effekt der Blutdrucksenkung möglicherweise durch eine strikte Blutdruckeinstellung und engmaschiges Monitoring zur Vermeidung einer hohen Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach einer ICB weiter ausgebaut werden kann. Das Ergebnis von INTERACT-2 führte zu Veränderungen der ESO- und AHA/ASA-Leitlinien zum Blutdruckmanagement nach ICB mit der Empfehlung, den Blutdruck auf Werte < 140 mmHg systolisch zu senken [24, 25].

Die INTERACT-Studie wurde von einem australischen Team geleitet und rekrutierte den Großteil ihrer Patienten in China. Daher wurde die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse in Frage gestellt. Eine US-amerikanische Studie (ATACH II) sollte daher mehr Klarheit darüber bringen. ATACH II [26] schloss 1000 Patienten ein, die nach einem dem INTERACT-Studienprogramm sehr ähnlichen Protokoll hinsichtlich der untersuchten Zielblutdruckwerte behandelt wurden. Während INTERACT-2 eine pragmatische Vorgehensweise bezüglich der Auswahl der Antihypertensiva zuließ, war in ATACH II nur die i.v.-Gabe des Ca-Antagonisten Nifedipin zugelassen. Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen INTERACT-2 und ATACH II war, dass obwohl die Zielwerte für den systolischen Blutdruck in der Therapiegruppe und in der Kontrolle in beiden Studien gleich definiert waren, die eigentlich erreichten Blutdruckwerte in der Kontrollgruppe von ATACH um ca. 140 mmHg systolisch lagen und somit den erreichten Werten in der Intensiv-Therapiegruppe von INTERACT-2 entsprachen. Währenddessen war der erreichte mittlere systolische Blutdruck im Intensiv-Therapiearm von ATACH II ca. 120 mmHg. Dieser Vergleich einer intensiven mit einer noch intensiveren Blutdrucksenkung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im klinischen Outcome zwischen den beiden Gruppen, es wurde nicht einmal ein Trend beobachtet. Es traten allerdings signifikant mehr unerwünschte Ereignisse im Therapiearm ein. Nachdem ATACH II im Jahr 2016 veröffentlicht wurde, sahen die meisten Experten keine Notwendigkeit, die Leitlinien zum akuten Blutdruckmanagement nach ICB erneut zu ändern. Es wird jedoch die Notwendigkeit weiterer Studien erkannt [27].

Ein wichtiger Beitrag der ATACH-II-Studie war die Anregung einer Diskussion über das akute Blutdruckmanagement nach ICB, insbesondere in Hinblick auf einen möglichen Schaden bei einer Blutdrucksenkung über einen optimalen Blutdruck (einen sicheren „sweet spot“, bei dem keine negativen Effekte auftreten) hinaus. Diese Diskussion wurde durch neuere MRT-Studien bei Patienten mit ICB weiter belebt. Eine retrospektive Studie von Phabkaran und Mitarbeitern [28] beschrieb in ICB-Patienten, die mittels MRT untersucht worden waren, kleine, von der Blutungslokalisierung entfernte ischämische Läsionen (diffusionsgestörte Areale) und fand eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein dieser Läsionen, einer extensiven Blutdrucksenkung in der Akutphase der Behandlung und einem schlechteren klinischen Outcome. Diese Ergebnisse wurden in einer rezenten, größeren, prospektiven Kohorte im Rahmen des ERICH-Registers bestätigt [29]. Dabei konnte gezeigt werden, dass rund ein Viertel aller Patienten mit spontaner ICB solche Diffusionsläsionen im MRT haben.

Zusammengefasst scheint im akuten Blutdruckmanagement nach ICB ein Zielwert von 140 mmHg nach wie vor sicher zu sein, wobei die Vermeidung einer starken Blutdruckvariabilität möglicherweise ebenso sehr wichtig sein könnte. Künftige Studien zu diesem Thema sollten eine MRT-Bildgebung mit einschließen, um die Rolle der genannten DWI-Läsionen und deren Assoziation mit der Blutdrucksenkung besser beleuchten zu können.

■ Intrazerebrale Blutungen unter oraler Antikoagulation

ICB unter oraler Antikoagulation (OAK) machen ca. 20 % aller Hirnblutungen aus. Da die Indikationen für eine OAK mit steigendem Alter häufiger auftreten (dies gilt z. B. für das Vorhofflimmern) und der Anteil älterer Menschen in unserer entwickelten Gesellschaft zunimmt, ist auch hier ein Anstieg der Häufigkeit OAK-assoziiierter Blutungen in naher Zukunft zu erwarten. Es wird sogar geschätzt, dass sich die Inzidenz innerhalb einer Generation verdoppeln wird. OAK-assoziierte ICB haben generell eine schlechtere Prognose als spontane ICB, weisen größere Volumina, ein häufigeres und vom Ausmaß größeres Blutungswachstum sowie mehr Ventrikelbeteiligung auf. Obwohl es für diese Patientengruppe kaum randomisiert-kontrollierte Therapiestudien gibt, besteht allgemeiner Konsens, dass die Wiederherstellung einer suffizienten Gerinnung einen wichtigen Pfeiler der Akuttherapie darstellt.

Vor wenigen Jahren wurde eine große retrospektive Analyse aus 19 Zentren in Deutschland veröffentlicht (RETRACE – Kohortenstudie) [30], in die Daten von insgesamt 1179 Patienten mit VitK-Antagonisten-assoziierten ICB einfließen. In dieser Arbeit wurden sowohl klinische, als auch radiologische Parameter, die Antagonisierung der Antikoagulation sowie Mortalität und klinisches Outcome analysiert. Bezogen auf das Blutungswachstum in der Kontroll-Bildgebung konnten die Autoren feststellen, dass eine suffiziente Antagonisierung der OAK (INR < 1,3), ein ausreichend kontrollierter systolischer Blutdruck (< 160 mmHg) und eine schnelle Behandlung der o.g. Parameter (innerhalb 4h nach Aufnahme) mit einem signifikant geringeren Blutungswachstum assoziiert waren. Die berichteten Outcome-Daten für die gesamte Kohorte be-

stätigen die bisher bekannte hohe Mortalität OAK-assoziiierter ICB (43,1 % nach 3 Monaten, 56,1 % nach 1 Jahr).

Die Frage, wie eine bestehende OAK (mit VitK-Antagonisten) antagonisiert werden sollte, wurde bisher in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie (INCH) [31] untersucht. Hier wurden 50 Patienten mit Phenprocoumon-assoziiierter ICB randomisiert, um entweder mit FFP (n = 23) oder mit PCC (n = 27) behandelt zu werden. Die Studie zeigte eine signifikante Überlegenheit der PCC-Therapie hinsichtlich des primären Endpunkts, nämlich einen Ziel-INR-Wert < 1,2 innerhalb 3 Stunden zu erreichen. Dieses Ziel wurde bei 67 % der PCC-Gruppe und nur bei 9 % der FFP-Gruppe erreicht. Trotz der geringen Patientenzahl zeigte sich ein deutlicher, nicht signifikanter, statistischer Trend zu einer höheren Mortalität in der FFP-Gruppe. Neben diesem Ergebnis sollte die erforderliche höhere Volumenbelastung bei Verwendung von FFP erwähnt werden.

Zum Thema, womit VKA-assoziierte ICB antagonisiert werden, existieren auch Registerdaten. In einer 2015 veröffentlichten Arbeit berichten Parry-Jones & al. [32] über 1547 Patienten mit VKA-assoziiierter ICB, deren Daten aus 16 Schlaganfallregistern in 9 Ländern gepoolt wurden. Davon wurden 377 Patienten (24 %) mit FFP behandelt, 585 (38 %) mit PCC, 131 (9 %) mit PCC und FFP und 454 (29 %) erhielten keine von beiden Therapien. Diese Analyse zeigte, dass Patienten, die mit der Kombination aus FFP und PCC behandelt wurden, die niedrigste Mortalitätsrate hatten (27,8 %), gefolgt von Patienten, die nur PCC erhielten (37,3 %). FFP alleine schnitt noch schlechter ab (45,6 %) und die höchste Mortalitätsrate zeigte sich in der Gruppe ohne Antagonisierung (61,7 %). Des Weiteren wurde eine niedrigere Mortalität bei Patienten festgestellt, die 3-Faktor-PCC erhielten im Vergleich zu Patienten, die mit 4-Faktor-PCC behandelt wurden. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie erlauben die Daten keinen definitiven Rückschluss für die klinische Praxis, demonstrieren aber durchaus die Notwendigkeit weiterer prospektiver Untersuchungen.

Seit der Einführung neuer oraler Antikoagulantien (NOAK) sind inzwischen größere Fallserien und Registerdaten veröffentlicht worden [33, 34]. In Bezug auf einige wichtige Charakteristika wie Blutungsgröße und Blutungswachstum scheinen sich NOAK- und Warfarin-assoziierte Blutungen zu ähneln [33]. Eine kürzlich veröffentlichte Analyse der „Get with the Guidelines“-Hospitalsregister (1662 Krankenhäuser, insgesamt 141.311 Patienten mit ICB, davon 15.036 unter Warfarin, 4.918 unter NOAK) zeigt jedoch eine signifikant geringere Mortalität bei Patienten unter NOAK im Vergleich zu Patienten unter Warfarin im therapeutischen oder supratherapeutischen Bereich [34]. Trotz einer möglicherweise etwas besseren Prognose gilt auch hier die Antagonisierung bei wirksamer Antikoagulation als besonders wichtiger Teil des Akutmanagements.

Es liegen bereits mehrere expertenbasierte Empfehlungen zum Vorgehen bei NOAK-assoziierten ICB vor. Die Neurocritical Care Society hat eine Leitlinie veröffentlicht [35], die bei einer < 2 h zurückliegenden Medikamenteneinnahme die zusätzliche Gabe von Aktivkohle empfiehlt, bei letzter Einnahme

innerhalb 3–5 HWZ (inklusive im Falle einer kurz zurückliegenden Einnahme) die Antagonisierung der Antikoagulation. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion wird auch nach länger zurückliegender Einnahme eine Behandlung empfohlen.

Für Dabigatran wird auf das Vorliegen eines spezifischen Antidots (Idarucizumab) hingewiesen, welches in einer prospektiven Kohorte getestet wurde [36] und in Österreich bereits seit mehreren Jahren zugelassen ist. Für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban wird mangels eines Antidots die Gabe von PCC (50 IE/kg KG) empfohlen. Andere Autoren sprechen sich für eine Dosis zwischen 25–50 IE/kg KG aus [37]. Die Feststellung des Vorliegens einer effektiven Antikoagulation ist bei allen NOAKs mittels Testung der substanzspezifischen Anti-FXa-Aktivität bzw. Spiegelbestimmung möglich, diese Untersuchungen sind jedoch noch nicht flächendeckend verfügbar. Eine Antagonisierung wird ab einem Spiegel > 30 ng/dL empfohlen [37]. Während für den direkten Thrombininhibitor Dabigatran bei normaler Thrombinzeit mit hoher Empfindlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass das Medikament in wirksamer Konzentration vorhanden ist, gibt es für die FXa-Antagonisten keine verlässlichen unspezifischen Tests.

■ Operative Therapie der ICB

Vor dem pathophysiologischen Hintergrund der ICB macht die frühe Evakuierung des Hämatoms aus mehreren Gründen Sinn. Einerseits könnte sie eine Reduktion der Raumforderung bewirken, die durch die ICB entsteht, und so die Kompression des umliegenden zerebralen Gewebes vermindern. Andererseits könnte die operative Behandlung durch die Entfernung des intrazerebralen Hämatoms die spätere Ausschwemmung von gewebeschädlichen Blutabbauprodukten reduzieren und so einen extensiven Sekundärschaden und das Entstehen eines ausgeprägten perifokalen Ödems verhindern.

Die größte neuere randomisierte, kontrollierte Studie – STICH (Surgical Trial in IntraCerebral Hemorrhage) – verglich eine frühe Operation mit initialem konservativem Management in über 1000 Patienten und konnte keinen Vorteil der frühen operativen Behandlung demonstrieren [38]. Obwohl STICH die bisher besten Daten über die operative Behandlung der ICB liefert, weist die Studie manche wesentlichen methodischen Schwächen auf. Einen wichtigen Kritikpunkt stellt das sogenannte „klinische Unsicherheitsprinzip“ des Einschlusses geeigneter Patienten dar. Nach dieser Regel wurden Patienten erst dann in die Studie randomisiert, wenn der behandelnde Neurochirurg unsicher war, ob eine Operation sinnvoll gewesen wäre oder nicht – eine Frage, die eigentlich durch die Studie hätte beantwortet werden sollen. Des Weiteren erlaubte das Protokoll, dass Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, bei einer sekundären Verschlechterung operiert werden konnten. Dies war in einem Viertel der Patienten der Kontrollgruppe der Fall.

Die Subgruppenanalysen der STICH-Studie zeigten, dass Patienten mit einer lobären Blutungslokalisierung, sehr nah an der Kortexoberfläche (< 1 cm) und einem GCS von 9–12 am meisten von einer frühen Operation profitieren. Basierend auf dieser Grundlage wurde STICH II geplant, die eine frühe Operation verglichen mit initial konservativem Management in

genau dieser Patientengruppe untersuchte. Leider wurde auch im Design dieser Studie, die vor wenigen Jahren veröffentlicht wurde, das „Unsicherheitsprinzip“ der Patientenauswahl beibehalten [39]. STICH II schloss Patienten mit oberflächlich lokalisierter lobärer ICB mit einem Volumen zwischen 10–100 ml und einem Symptombeginn innerhalb 48 h vor der Randomisierung ein. Patienten mit einer Ventrikelbeteiligung wurden von der Studie ausgeschlossen. Die frühe Hämatomevakuierung innerhalb 12 h nach Randomisierung wurde mit initial konservativem Management verglichen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das klinische Outcome (Glasgow Outcome Scale Extended – GOSE) nach 6 Monaten. Die Mortalität wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Von 601 eingeschlossenen Patienten wurden 307 in den operativen Arm der Studie randomisiert. Ähnlich wie in STICH war der Anteil der Patienten aus der Kontrollgruppe, die später operiert wurden (meist aufgrund einer sekundären Verschlechterung) relativ hoch (62 von 294, 21 %). Die offene Kraniotomie war die am häufigsten angewandte operative Behandlungsmethode (98 % der Patienten).

STICH II zeigte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Im primären Endpunkt bestand kein Unterschied ($p = 0,37$), hinsichtlich Mortalität zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zum Vorteil der Operation (ARR 5,6 %, $p = 0,095$). Weitere Subgruppenanalysen zeigten keine konklusiven Ergebnisse. Da die statistische Power der Studie für die Detektion eines 12 %igen absoluten Unterschieds gerechnet war, konnte kein signifikantes Ergebnis auf dem Niveau der gezeigten Trends erreicht werden. Mit der Publikation von STICH II wurde von Mendelow et al. eine aktualisierte Meta-Analyse randomisierter, kontrollierter Studien zur operativen Therapie der ICB präsentiert. In diese Meta-Analyse flossen Daten von insgesamt 15 Studien unterschiedlicher Größe und Qualität, veröffentlicht zwischen 1961 und 2013, ein. Die größte Patientenzahl wurde jedoch von STICH I und II beigesteuert. Kurz zusammengefasst wurde dabei ein signifikanter Vorteil der Operation (OR für schlechtes Outcome 0,74, 95 % CI 0,64–0,86, $p < 0,0001$), allerdings bei ebenso signifikanter Heterogenität der Studien, festgestellt. Die Subanalyse individueller Daten von Patienten mit lobärer Blutung ohne Ventrikelbeteiligung zeigte einen Trend zum Vorteil der Operation, allerdings nicht statistisch signifikant (OR 0,78; 95 % CI 0,59–1,02, $p = 0,07$).

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse von STICH und STICH II inkonklusiv waren. Leider kann dabei nicht ausgeschlossen werden, dass eine potentielle Behandlungsoption für ICB aufgrund von Schwächen im Studiendesign möglicherweise nicht ausreichend untersucht werden konnte. Obwohl die Meta-Analyse von Mendelow et al. positive Trends der operativen Behandlung zeigt, erlaubt die geringe Qualität der Daten keine eindeutige Empfehlung für die klinische Routine.

Die Methode der offenen Kraniotomie könnte durch den großen Zugang zum Hämatom die Gefahr eines zusätzlichen Schadens bergen, der eventuell den Vorteil der Hämatomevakuierung relativiert. Vor diesem Hintergrund erscheinen minimal invasive Operationstechniken (minimally invasive surgery – MIS) attraktiv. In den vergangenen 10–15 Jahren wurden

mehrere, meist kleinere klinische Studien mit endoskopischer oder stereotaktischer MIS an Patienten mit ICB veröffentlicht [40–45]. Diese Daten sind in der Mehrzahl sehr positiv und bilden die Grundlage für weitere größere Studien, erlauben jedoch keine Empfehlung für die klinische Routine.

Einen anderen interessanten Zugang stellt die Kombination aus minimal invasivem Einbringen eines Katheters in das intrazerebrale Hämatom und der nachfolgenden Thrombolyse mit sehr kleinen Dosen rtPA mit nachfolgender Drainage des Blutes [46]. Diese Behandlung wird im MISTIE-Studienprogramm untersucht. Die Phase-II-MISTIE-Studie wurde vor wenigen Jahren veröffentlicht und zeigte positive Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit der Methode [47]. Es konnten sogar Trends zur Verbesserung des klinischen Outcomes gezeigt werden. MISTIE III, eine Studie mit klinischem Endpunkt, begann im Dezember 2014 und rekrutierte bereits die ursprünglich geplanten 200 Patienten Ende 2017. Die Veröffentlichung der Studie wird im Jahr 2018 erwartet (<http://braininjuryoutcomes.com/mistie-iii-about>).

Ein weiteres operatives Therapiekonzept, welches in einer randomisierten kontrollierten Studie (Swiss trial of decompressive craniectomy versus best medical treatment of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage – SWITCH) untersucht wird, ist die alleinige Entlastungskraniektomie größerer ICB ohne Hämatomevakuierung. SWITCH rekrutiert Patienten (18–75a) mit ICB-Volumina zwischen 30 und 100 ml, GCS 8–13 und NIHSS 10–30 innerhalb 72 h nach Symptombeginn. Inzwischen sind 66 von geplanten 300 Patienten rekrutiert (<https://www.switch-trial.ch>).

■ Therapie der intraventrikulären Blutung

Intraventrikuläre Fibrinolyse

Die Beteiligung des Ventrikelsystems ist eine häufige Komplikation der ICB und betrifft rund die Hälfte aller ICB-Patienten. Das alleinige Vorliegen einer Ventrikelblutung ist ein starker negativer prognostischer Prädiktor. Wenn allerdings der III. und /oder IV. Ventrikel betroffen sind, kann die akut lebensbedrohliche Komplikation eines obstruktiven Hydrozephalus auftreten. In diesem Fall ist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) notwendig. Insbesondere größere Ventrikelblutungen können zu einer Verlegung der EVD mit Gerinnseln und ineffektiver Drainage führen [48].

Das Konzept der intraventrikulären Fibrinolyse (IVF) wird hier mit dem Ziel des Aufrechterhaltens einer funktionierenden Ventrikeldrainage und der schnelleren Entfernung der Ventrikelblutung angewandt. Voraussetzung für den Beginn der Therapie ist das Sistieren und Konsolidieren der akuten Blutung, üblicherweise mehrere Stunden nach dem Akutereignis. Durch den liegenden Ventrikelskatheter werden dann gering dosierte Fibrinolytika (rtPA oder Urokinase), teils in mehreren Einzelgaben in bestimmten Zeitintervallen appliziert. Experimentell wurde die IVF bereits in den 1980ern getestet, erste klinische Berichte wurden in den frühen 1990ern veröffentlicht [49]. Daten von eingeschränkter Qualität, meist aus nicht randomisierten Studien, die sich in den vergangenen zwei Dekaden akkumuliert haben, zeigen Trends zu einer geringeren Mortalität und besserem klinischem Outcome vergli-

chen mit einer alleinigen EVD-Anlage ohne IVF oder mit einer rein konservativen Therapie [49].

Eine große, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CLEAR III) untersuchte die Effektivität der IVF mit rtPA in 500 Patienten mit Ventrikelblutung und akutem obstruktivem Hydrozephalus [50]. Die vor ca. einem Jahr veröffentlichte Studie zeigte keinen Unterschied im primären Endpunkt, nämlich im Anteil der Patienten mit gutem klinischem Outcome (mRS 0–3) nach 180 Tagen zwischen dem Verum- und dem Placeboarm. Es zeigte sich allerdings eine signifikant reduzierte Mortalität (absolute Risikoreduktion von 10 %, $p = 0,006$) zum Vorteil der rtPA-Behandlung. Dieser Vorteil wurde um den Preis eines höheren Anteils von Patienten mit schlechterem klinischem Outcome (mRS 4–5) erkaufte. Eine Subgruppenanalyse zeigte allerdings, dass Patienten mit schwerwiegender Ventrikelblutung (> 20 ml), die zu mehr als 80 % entfernt wurde, auch hinsichtlich des klinischen Outcomes von einer IVF mit rtPA profitierten. Obwohl der primäre Endpunkt von CLEAR III nicht konklusiv war und die IVF nicht generell für die klinische Routine empfohlen werden kann, können die Ergebnisse dieser Studie die individuelle Entscheidung zur Anwendung dieser Behandlung, insbesondere bei schwerer betroffenen Patienten, unterstützen.

Lumbale Drainage

Ein großer Anteil der Patienten mit Ventrikelblutung entwickelt einen kommunizierenden Hydrozephalus und je nach Studie ist in bis zu 30–60 % die Implantation eines dauerhaften Liquor-Shunts erforderlich [51, 52]. Auch in Patienten, die eine IVF erhalten, ist es häufig so, dass eine prolongierte Liquordrainage notwendig ist, nachdem der initial vorliegende obstruktive Hydrozephalus ausreichend behandelt und die Kommunikation zwischen inneren und äußeren Liquorräumen wiederhergestellt wurde [53]. Eine längere EVD-Liegedauer ist jedoch mit einem exponentiell ansteigenden Infektionsrisiko verbunden [54]. Bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus kann eine lumbale Drainage (LD) eine sinnvolle, weniger invasive und einfachere Alternative zur EVD darstellen, die sogar ein geringeres Komplikationsprofil aufweist [51, 53, 55].

Die Möglichkeit, die EVD bei solchen Patienten durch eine LD zu ersetzen, wurde in einigen kleinen Studien demonstriert [51, 53, 55]. Der Erfolg dieser Prozedur führte hier zu einer Reduktion der EVD-Wechselrate. Ein weiterer interessanter Effekt der frühen Anwendung der LD nach IVF ist die Reduktion der Notwendigkeit einer permanenten Shuntversorgung. Dies wurde in einer prospektiven Fallserie gezeigt und in einer randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt [53, 56]. Eine mögliche Erklärung für diese Wirkung könnte die schnelle Auflösung der Ventrikelblutung durch die IVF einerseits sein, kombiniert mit der ebenso schnellen Entfernung der entstehenden Blutabbauprodukte aus dem Ort, wo die Liquorresorption stattfindet – dem Subarachnoidalraum. Die vorhandenen Daten erlauben keinen Rückschluss, ob die dadurch erreichte Vermeidung eines Shunts einen Effekt auf das funktionelle Outcome hat. Angesichts der bekannten Komplikationsraten der Shuntimplantation [57] scheint dies jedoch zumindest aus diesem Gesichtspunkt von Vorteil für die betroffenen Patienten zu sein.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Dimitre Staykov



Medizinstudium an der Universität Wien, Ausbildung in Neurologie, Intensivmedizin und Geriatrie am Universitätsklinikum Erlangen. Habilitation 2012 zum Thema „Neue Behandlungsmethoden bei Ventrikelblutung und posthämorrhagischem Hydrozephalus“. Seit April 2015 Abteilungsvorstand der neu gegründeten Abteilung für Neurologie am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Neurologische Intensivmedizin, Behandlung intrazerebraler und intraventrikulärer Blutungen, therapeutische Hypothermie.

Literatur:

- Qureshi AI et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450–60.
- Labovitz DL et al. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology* 2005; 65: 518–22.
- Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632–44.
- van Asch CJ et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167–76.
- 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: 487–93.
- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078–83.
- Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 361–81.
- Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30: 565–72.
- Staykov D et al. Novel approaches to the treatment of intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke* 2010; 5: 457–65.
- Broderick JP et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987–93.
- Daverat P et al. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 1991; 22: 1–6.
- Tuhim S et al. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1995; 23: 950–4.
- Davis SM et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175–81.
- Steiner T 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: 767–73; discussion 773–4.
- Dinger MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1352–7.
- Wu TY et al. Natural history of perihematomal edema and impact on outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2017; 48: 873–9.
- Staykov D et al. natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 2625–9.
- Anderson CS et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–9.
- Anderson CS, Chalmers J, Stapf C. Blood-pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 369: 1274–5.
- Manning L et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 364–73.
- Chung PW et al. Association between hyperacute stage blood pressure variability and outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2018; 49: 348–54.
- Saver JL et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 528–36.
- Tanaka E et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke* 2014; 45: 2275–9.
- Steiner T et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 838–9.
- Hemphill JC 3rd, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–60.
- Qureshi AI et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375: 1033–43.
- Rabinstein AA. Optimal blood pressure after intracerebral hemorrhage: still a moving target. *Stroke* 2018; 49: 275–6.
- Prabhakaran S et al. Acute brain infarcts after spontaneous intracerebral hemorrhage: a diffusion-weighted imaging study. *Stroke* 2010; 41: 89–94.
- Kidwell CS et al. Ischemic lesions, blood pressure dysregulation, and poor outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017; 88: 782–8.
- Kuramatsu JB et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–36.
- Steiner T et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566–73.
- Parry-Jones AR, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015; 78: 54–62.
- Boulouis G et al. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2018; 89: 263–70.
- Inohara T et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin k antagonist vs vitamin k antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA* 2018; 319: 463–73.
- Frontera JA et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24: 6–46.
- Pollack CV Jr. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41.
- Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in the era of reversal agents. *Stroke* 2017; 48: 1432–7.
- Mendelow AD 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; 365: 387–97.
- Mendelow AD et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 397–408.
- Hattori N et al. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg* 2004; 101: 417–20.
- Wang WZ et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke* 2009; 4: 11–6.
- Chen X et al. Frameless stereotactic aspiration and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2011; 25: 369–75.
- Gaeb MR. Intracerebral hemorrhage (IVH): improvement of bad prognosis by minimally invasive neurosurgery. *World Neurosurg* 2011; 75: 206–8.
- Kuo LT et al. Early endoscope-assisted hematoma evacuation in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: case selection, surgical technique, and long-term results. *Neurosurg Focus* 2011; 30: E9.
- Lin HL et al. Endoscopic evacuation of hypertensive putaminal hemorrhage guided by the 3D reconstructed CT scan: a preliminary report. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 892–6.
- Hanley DF, MISTIE II Trial. 365-day Results Demonstrate Improved Outcomes and Cost Benefit. International Stroke Conference 2013; Honolulu, Hawaii, USA.
- Hanley DF, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1228–37.
- Adams RE, Diringer MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998; 50: 519–23.
- Staykov D et al. Intraventricular fibrinolysis for intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement. *Neurocrit Care* 2011; 15: 194–209.
- Hanley DF et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multicenter, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet* 2017; 389: 603–11.
- Huttner HB et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke* 2007; 38: 183–7.
- Tung MY et al. A study on the efficacy of intraventricular urokinase in the treatment of intraventricular haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1998; 12: 234–9.
- Staykov D et al. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3275–80.
- Lozier AP et al. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2002; 51: 170–81; discussion 181–2.
- Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J. Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5: 193–6.
- Staykov D et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol* 2017; 81: 93–103.
- O'Kelly CJ et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *J Neurosurg* 2009; 111: 1029–35.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)