

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur Katheter gestützten rtPA- und Sonothrombolyse am
Schweinemodell der intrazerebralen Blutung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Christian Schneider
aus Ludwigsfelde

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

12.07.2022

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	III
2. Tabellen- und Bildverzeichnis	V
3. Einleitung und Ziel der Dissertation	- 1 -
4. Literaturdiskussion	- 3 -
4.1 Intrazerebrale Blutung: Definition, Nomenklatur, Symptomatik.....	- 3 -
4.2 Epidemiologie	- 4 -
4.3 Ätiologie	- 4 -
4.4 Pathophysiologie	- 8 -
4.4.1 Primärverletzung: Masseeffekt und Barotrauma	- 8 -
4.4.2 Sekundäre Pathomechanismen	- 9 -
4.5 Diagnostik	- 11 -
4.6 Therapie.....	- 13 -
4.6.1 Konservative Behandlung.....	- 13 -
4.6.2 Chirurgische Hämatomausräumung	- 15 -
4.6.3 Minimalinvasive Chirurgie und Thrombolyse	- 16 -
4.6.4 Ultraschall und seine medizinische Bedeutung	- 18 -
4.6.5 Mechanismen der Sonothrombolyse	- 20 -
4.6.6 Nebenwirkungen der Sonothrombolyse.....	- 22 -
4.6.7 Sonothrombolyse.....	- 23 -
5. Material und Methoden	- 26 -
5.1 Versuchstiere	- 26 -
5.2 Versuchsablauf	- 26 -
5.3 Vorbereitung	- 27 -
5.3.1 Sedierung und Narkose	- 27 -
5.3.2 Monitoring.....	- 28 -
5.4 Trepanation und Applikation der intrazerebralen Blutung	- 29 -
5.5 MR-Bildgebung und Auswertung	- 31 -
5.6 Therapie.....	- 34 -
5.6.1 Therapiegruppen	- 34 -
5.6.2 Durchführung.....	- 34 -
5.7 Ergebnissicherung	- 37 -
5.7.1 Statistische Analyse	- 37 -
6. Ergebnisse	- 38 -

6.1 Hämatomvolumen.....	- 38 -
6.2 Monitoring der Vitalzeichen.....	- 40 -
6.3 Diffusionsrestriktionen	- 42 -
7. Diskussion	- 44 -
8. Zusammenfassung und Ausblick	- 49 -
9. Literaturverzeichnis	- 51 -
10. Danksagung.....	- 63 -
11. Tabellarischer Lebenslauf	- 65 -

1. Abkürzungsverzeichnis

APRP: acoustic peak rarefaction pressure

bpm: engl.: beats per minute, Herzschläge pro Minute

CAA: zerebrale Amyloidangiopathie

CBF: engl.: cerebral Blood Flow, zerebraler Blutfluss

CCT: engl.: cranial Computer Tomography, kraniale Computertomographie

cMRT: engl.: cranial Magnet Resonance Tomography, kraniale Magnetresonanztomografie

CPP: engl.: cerebral perfusion pressure, zerebraler Perfusionsdruck

DSA: digitale Subtraktionsangiographie

EKG: Elektrokardiogramm

EVD: externe Ventrikeldrainage

FLAIR: engl.: fluid-attenuated inversion-recovery, spezielle MRT-Sequenz

FLASH: engl.: fast low angle shot, spezielle MRT-Sequenz

Fos: c-fos. Protein

GCS: engl.: Glasgow Coma Scale

GFAP: engl.: glial fibrillary acidic protein, saures Gliafaserprotein

GOS: Glasgow Outcome Skala

HE: Hämatoxylin-Eosin, ein Farbstoff zur Färbung von Gewebeschnitten

HU: Hounsfield Einheit

ICB: engl.: intracerebral bleeding, intrazerebrale Blutung

ICP: engl.: intracranial pressure

ICH-Score: engl.: Intracerebral Hemorrhage Score

INR: engl.: International Normalized Ratio, ein Parameter für das extrinsische System der Blutgerinnung

JNK: c-Jun N-terminal Kinase

MAP: engl.: mean arterial pressure, mittlerer arterieller Blutdruck

MI: mechanischer Index

MMP-9: Metalloproteinase 9

mRS: engl.: modified ranking scale

MRT: Magnetresonanztomographie

NF-κB: nukleärer Faktor Kappa B

NO: Stickstoffmonoxid

Rt-PA: engl.: recombinant tissue-type plasminogen activator, oder auch Alteplase genannt

SD: engl.: standard deviation, Standardabweichung

TE: engl.: Time Echo: Echozeit in der MRT-Darstellung

TI: engl.: Time Inversion: Inversionszeit in der MRT-Darstellung

T-PA: engl.: tissue-type plasminogen activator, gewebespezifischer Plasminaktivator

TR: engl.: Time Repetition: Repetitionszeit in der MRT-Darstellung

2. Tabellen- und Bildverzeichnis

Abbildung 1: Bevölkerungsentwicklung ab 67 Jahren	- 5 -
Abbildung 2: Darstellung der Lokalisationen der ICB	- 6 -
Abbildung 3: Schema Pathomechanismen (modifiziert) (56).....	- 8 -
Abbildung 4: CT- Aufnahme einer ICB	- 12 -
Abbildung 5: T2*- gewichtete Gradientenechosequenz einer ICB.....	- 13 -
Abbildung 6: Wirkmechanismus der Sonothrombolyse (25)	- 21 -
Abbildung 7: Operationssitus nach Bohrlochanlage	- 30 -
Abbildung 8: Operationssitus ICB-Applikation	- 31 -
Abbildung 10: MRT T2-Wichtung (122)	- 33 -
Abbildung 11: MRT Diffusion (122)	- 33 -
Abbildung 12: Darstellung verwendeter Katheter	- 35 -
Abbildung 13: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes (122)	- 36 -
Abbildung 14: Hämatomvolumina vor und nach der Therapie (122)	- 38 -
Abbildung 15: relative Volumenreduktion (122).....	- 39 -
Abbildung 16: Intrakranieller Druck (ICP) (122).....	- 40 -
Abbildung 17: Herzfrequenzen (122).....	- 41 -
Abbildung 18: : Mittlerer arterieller Blutdruck (122)	- 41 -
Abbildung 19: Volumen der Diffusionsrestriktionen (122).....	- 42 -
Abbildung 19: Differenzen der Diffusionsrestriktionen (122)	- 43 -

3. Einleitung und Ziel der Dissertation

Diese experimentelle Arbeit befasst sich mit dem Thema der spontanen intrazerebralen Blutung (ICB).

Der Schlaganfall spielt als eine der häufigsten Todesursachen weltweit (1) eine tragende Rolle in den Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken. Ebenfalls ist er einer der führenden Gründe für Invalidität und Langzeitschäden (2). Die ICB als Form des hämorrhagischen Schlaganfalls macht circa 10-20% der Schlaganfälle aus (3) und geht im Vergleich mit der ischämisch bedingten Form mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher (4). Während die klinische Forschung der letzten Jahre deutliche Fortschritte in der Behandlung der ischämischen Schlaganfälle machte (5), ist die Studienlage bezüglich einer suffizienten Therapie der ICB sehr heterogen.

Bislang gilt die wenig evidenzbasierte konservative Therapie weiterhin als Standard (6). Es existiert momentan keine allgemeine Handlungsempfehlung für eine invasive Therapie dieser Erkrankung (7).

Die STICH-Studie untersuchte in 2 Phasen, ob Patienten von einer frühen chirurgischen Hämatomausräumung profitieren würden, konnte jedoch keine signifikante Verbesserung des Behandlungserfolges feststellen, sodass keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden konnte (8,9).

Die MISTIE-Studie verfolgte den Ansatz mittels stereotaktischer Verfahren und minimalinvasiver Chirurgie einen Katheter in die Blutung zu platzieren. Ziel war es, mithilfe von lokal appliziertem rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) die ICB aufzulösen und zu entfernen. Während zu Beginn Erfolge in der Lyse der Blutung erzielt wurden, konnte die Phase-3-Studie keine Verbesserung des klinischen Behandlungserfolges nachweisen (10–12). Jedoch ergaben sich Hinweise darauf, dass eine effektivere Clotreduktion das Outcome verbessern würde.

Einige Ultraschallstudien zur Behandlung ischämischer Schlaganfälle zeigten, dass diagnostische Ultraschallanwendungen ebenfalls das Potenzial haben, thrombolytische Effekte zu verstärken (13–17) und somit gegebenenfalls auch therapeutisch eingesetzt werden könnten. Mehrere Studien wiesen darauf hin, dass eine Kombination von Ultraschall und lokaler rt-PA -Applikation die thrombolytische Wirkung verstärkt (18–21).

Diese Hinweise konnten von Newell et al. in der ersten klinischen Studie, die sich mit der lokal Katheter gestützten Ultraschall-Lyse von ICBs beschäftigte, bestätigt werden (22).

Keric et al. konnten zeigen, dass Ultraschalleinstellungen im Bereich von 10 MHz ebenfalls zur Echtzeitbildgebung und -überwachung geeignet sind (23).

Aufgrund der Inhomogenität der einzelnen Studien und schwierigen Datenlage zu verschiedenen therapeutischen Parametern folgte eine in vitro Studie unserer Arbeitsgruppe anhand eines Clot-Modells.

In einer ersten Studie wurde die optimale zur Clot-Lyse eingesetzte rt-PA Dosis ermittelt (24).

Masomi-Bornwasser et al. prüften in ihren Versuchen die optimalen Lysebedingungen bezüglich der Ultraschallparameter in Kombination mit rt-PA und untersuchten diese ebenfalls in Bezug auf sicherheitsrelevante Aspekte (25).

Auf der Basis dieser grundlegenden Ergebnisse befasst sich diese Arbeit mit der erstmaligen Anwendung an einem Tiermodell. Hierzu wurde ein bereits etabliertes Tiermodell verwendet (26), in welchem durch gesteuerte intraparenchymale Injektion von arteriellem körpereigenem Blut in das Hirngewebe eine ICB im Schweinehirn erzeugt wird. Anschließend folgt die Anwendung unserer sonothrombolytischen Therapie.

Die Auswertung erfolgt mittels Magnetresonanztomographien (MRT) nach Applikation der Blutung und nach Therapie, sowie mittels histologischer und immunhistochemischer Untersuchung der Schweinehirne im Anschluss an die Versuche. Dabei werden die Volumina der Blutungen und Auswirkungen auf das umliegende Hirngewebe vor und nach der Therapie miteinander verglichen.

Ziel der Untersuchung ist die Ermittlung der Auswirkungen einer Kombination von rt-PA und Ultraschall zur Therapie der ICB auf das Gehirn.

Die zentrale Fragestellung der Arbeit ist, ob diese Methode zur Behandlung von ICBs geeignet sein könnte und sicher durchzuführen ist.

4. Literaturdiskussion

4.1 Intrazerebrale Blutung: Definition, Nomenklatur, Symptomatik

Die ICB gehört zur Gruppe der hämorrhagischen Schlaganfälle und ist Definitionsgemäß eine Blutung direkt in das Hirnparenchym. Zu unterscheiden sind primäre von sekundären Blutungen. Für die primäre ICB wird auch das Synonym spontane ICB verwendet. Sie tritt ohne direkt erkennbare Ursache, wie zum Beispiel einem vorangegangenen Trauma auf. Sekundäre ICBs ereignen sich als Folge einer nachgewiesenen Grunderkrankung (27).

Verursacht wird die ICB durch die Ruptur kleinkalibriger arterieller Gefäße mit der Folge des Blutaustritts in das Hirngewebe. Daraufhin kann es aufgrund des Masseneffektes der Blutung zunächst zur kompressionsbedingten Ischämie des Parenchyms und zur Ruptur weiterer Gefäße bis hin zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes kommen (28). Daher ist die klinische Symptomatik der ICB kaum von der eines ischämischen Schlaganfalls abzugrenzen. Die Symptome sind in ihrem Schweregrad und Verlauf sehr stark von der Lokalisation und der Größe der Blutung abhängig. Zu den klinischen Ausprägungen gehört allem voran ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit, welches sich beispielsweise als Schwäche (Parese), Missempfindungen (Dysästhesie) und Taubheit (Parästhesie) einer oder mehrerer Extremitäten oder des Gesichtsbereiches äußern kann. In der Regel tritt diese Symptomatik einseitig auf der kontralateralen Seite der Schädigung auf. Als weitere klinische Zeichen können ataktische Störungen, Gleichgewichts-, Gang- und Koordinationsstörungen, Probleme der Sprachproduktion und des Sprachverständnisses (Aphasie), Kopfschmerzen und Sehstörungen eines oder beider Augen auftreten. Eine plötzliche Bewusstlosigkeit kann ebenfalls Zeichen einer ICB sein, welche im Falle von großen Blutungsvolumina nicht selten letal verläuft (29). Aufgeführt werden hier lediglich die Hauptsymptome, da der Symptomkomplex einer ICB sehr vielfältig sein kann.

4.2 Epidemiologie

Schlaganfälle spielen eine sehr große Rolle unter den lebensgefährlichen Krankheiten. Sie sind die zweithäufigste Todesursache weltweit (1), sowie die dritthäufigste in Deutschland (30). Die Zahl der Neuerkrankungen beträgt in Deutschland schätzungsweise 260000 pro Jahr und stellt somit eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität dar (31). Ebenfalls ist der Schlaganfall eine der Hauptursachen für Pflegebedürftigkeit und Invalidität und hat somit neben den Auswirkungen auf Patienten und Angehörige auch beträchtliche finanzielle Folgen für das Gesundheitssystem. Der Schlaganfall ist in seiner Behandlung und seinen Folgen eine der teuersten Krankheiten (32).

Die ICB als Unterform dieser Erkrankung macht 10 bis 20% aller Schlaganfälle aus und ist somit ebenfalls ein beträchtlicher Faktor (3). Weltweit erleiden mehr als fünf Millionen Menschen pro Jahr ICBs (33). Die Inzidenz in Europa liegt bei circa 30 pro 100000 Einwohnern (34). In den westlichen Industrienationen ist die Inzidenz der ICB leicht rückläufig, allerdings steigt sie in den Ländern mit mittlerem oder niedrigem Einkommen. Dies führt weltweit insgesamt zu einer Zunahme von Neuerkrankungen (35). Weiterhin ist davon auszugehen, dass die absoluten Zahlen der ICBs zukünftig steigen werden, da das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter steigt und durch den demographischen Wandel befördert wird. Das Auftreten ist generell jedoch in jedem Alter möglich, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Des Weiteren liegt die Inzidenz in der afroamerikanischen, hispanischen und asiatischen Bevölkerung höher (36,37).

Der Anteil der ICBs an der Gesamtheit der Schlaganfälle ist zwar geringer, als die der ischämisch bedingten, allerdings weisen sie eine höhere Mortalität und Morbidität auf (4). Die Sterblichkeitsrate nach 30 Tagen beträgt bis zu 50% und nach einem Jahr bis zu 60% (34), womit die hohe Relevanz des Themas deutlich wird.

4.3 Ätiologie

Die Ursachen einer ICB unterliegen komplexen Mechanismen unterschiedlicher Natur und werden im Folgenden nach absteigender Häufigkeit besprochen.

Die Hauptursache für spontane ICBs stellt die arterielle Hypertonie mit einem Anteil von schätzungsweise 70 bis 80% dar (38). In der Altersgruppe zwischen 40 und 70 Jahren ist sie als Ursache am häufigsten zu finden. Fast zwei Drittel aller Menschen über 65 Jahren leiden an einer ärztlich diagnostizierten arteriellen Hypertonie (39). In den USA und Europa sind es sogar 70 bis 80% der Menschen über 70 Jahren (40). Das Risiko des Auftretens einer Blutung erhöht sich im Durchschnitt mit jedem Anstieg des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg um das Anderthalbfache. Am ausgeprägtesten ist die Risikoerhöhung in der Altersgruppe von 30 – 59 Jahren (41). Da die Wahrscheinlichkeit eine ICB zu erleiden mit dem Lebensalter ansteigt, verdeutlicht dies zusätzlich die Wichtigkeit der Prävention und Behandlung der arteriellen Hypertonie und somit auch der ICB. Aufgrund der demographischen Entwicklung in den westlichen Industrienationen erscheint dies umso bedeutsamer. (Abb. 1)

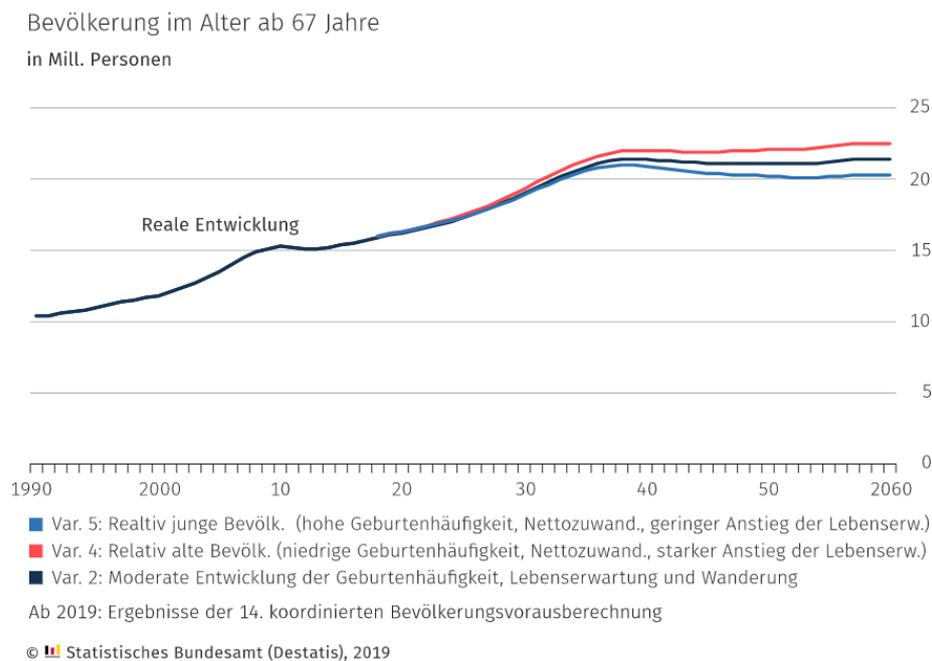


Abbildung 1: Bevölkerungsentwicklung ab 67 Jahren

Die Abbildung zeigt die voraussichtliche Entwicklung des Bevölkerungsanteils ab einem Alter von 67 Jahren in Deutschland

Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Blutungen, die aufgrund einer arteriellen Hypertonie entstehen, befinden sich meist an den typischen und häufigsten Lokalisationen (*loco typico*). Dazu zählen allen voran die Basalganglien und der Thalamus mit einem Anteil von ca. 60% der Blutun-

gen. Weitere Blutungslokalisationen befinden sich lobär bzw. kortikal (ca. 25% der Blutungen) und infratentoriell (Cerebellum 10% oder Pons 5%) (29). (Abb. 2)

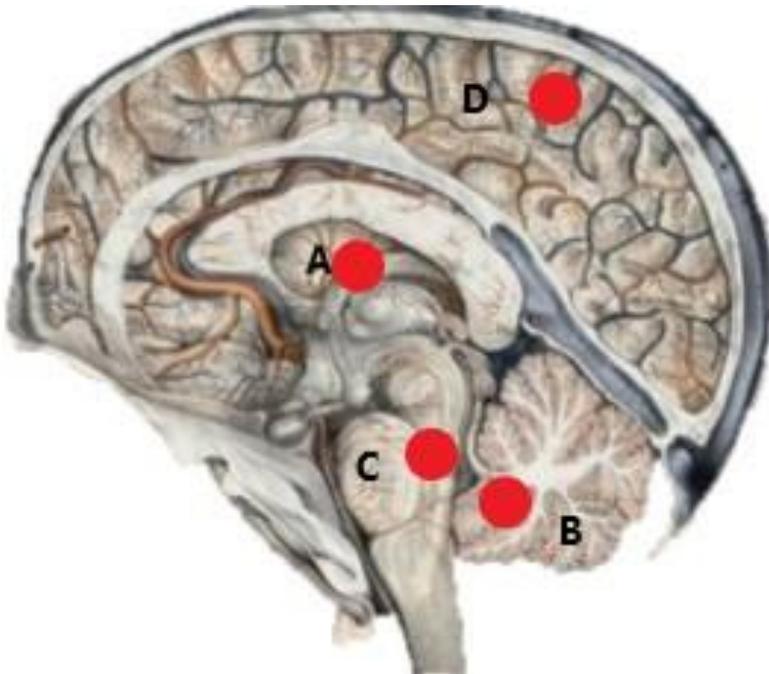


Abbildung 2: Darstellung der Lokalisationen der ICB

Quelle (modifiziert): <https://anatomia.library.utoronto.ca>

- A) Basalganglien/Thalamus
- B) Infratentoriell/Cerebellum
- C) Infratentoriell Pons
- D) Lobär/kortikal

Durch die andauernde Hypertonie kommt es zu arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäßwände und somit zu einer zerebralen Mikroangiopathie. Diese destabilisiert die Gefäßwand. Eine Folge kann die Bildung von Mikroaneurysmen und lokalen Nekrosen sein, womit die Gefahr einer Ruptur steigt. Betroffen sind hier vor allem kleine Gefäße im Marklager aufgrund der höheren Druckverhältnisse (29).

Eine weitere Ursache für ICBs ist die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA). Die CAA ist eine Erkrankung, bei der es zur Einlagerung von β -Amyloid in die Gefäßwände der Arteriolen kommt. In der Folge entstehen Mikroaneurysmen und Wandnekrosen und es kommt zu einer Destabilisierung der Gefäßwände. Die CAA ist die häufigste Ursache von ICBs in der Altersgruppe über 70 Jahren. Da hier die Arteriolen betref-

fen sind, befinden sich die Blutungen oft lobär. Ebenfalls scheinen in der Pathophysiologie das Apolipoprotein E und seine Allele $\epsilon 2$ und $\epsilon 4$ einen Einfluss zu haben, da sie vermehrt mit lobären Blutungen assoziiert sind (42).

Ein weiterer Risikofaktor für ICBs ist die iatrogen erzeugte Antikoagulation. Studien zeigen, dass mit Vitamin-K-Antagonisten in Verbindung stehende ICBs zunehmen und mit einem erhöhtem Risiko für große Blutungen einhergehen (43,44). Des Weiteren kamen Metaanalysen zu dem Schluss, dass eine plättchenhemmende Therapie mit Aspirin ebenfalls mit einer leichten, aber signifikanten Risikoerhöhung assoziiert ist (45,46). Die doppelte Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel führt zu einem fast doppelt so hohen Risiko wie eine Monotherapie mit Aspirin (47). Neuere direkte orale Antikoagulanzen, wie Dabigatran (direkter Thrombin Inhibitor) und die Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban und Rivaroxaban weisen hingegen niedrigere Blutungsraten auf (48). Andere Gerinnungsstörungen können das Risiko einer ICB ebenfalls erhöhen, beispielsweise im Rahmen einer Leberzirrhose.

Einer der häufigen Ursachen für ICBs in jüngerem Alter sind Gefäßfehlbildungen, wie arteriovenöse Malformationen, durale Fisteln oder Kavernome. Sie gehen oft mit einem veränderten Wandaufbau der Gefäße einher und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur (49).

Als weitere Hauptrisikofaktoren für das Auftreten von ICBs werden das Rauchen und übermäßiger, beziehungsweise sehr hoher Alkoholkonsum angesehen, wie die weltweite INTERSTROKE-Studie zeigte (50). Beide Noxen schädigen das Gefäßendothel und es wird davon ausgegangen, dass übermäßiger Alkoholkonsum die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenfunktion negativ beeinflussen kann. Nach häufigem Konsum von sympathomimetischen Drogen, wie Kokain oder Amphetamin treten ebenfalls verstärkt Blutungen auf. Ein möglicher Mechanismus ist in diesem Fall der blutdrucksteigernde Effekt dieser Substanzen (3,51,52).

Einen weiteren Grund für eine Risikoerhöhung der ICB stellt die chronische Niereninsuffizienz dar (53).

Außerdem ist der Diabetes mellitus eine Hauptursache der Mikroangiopathie und mit zerebralen Mikroblutungen assoziiert (54). Das Vorkommen von zerebralen Mikroblutungen steht wiederum in Zusammenhang mit einem höheren ICB-Risiko (55).

Die Ursachen und Risikofaktoren einer ICB sind, wie bereits erörtert, sehr vielfältig und verdeutlichen die Bedeutung dieses Themas.

4.4 Pathophysiologie

Im Folgenden werden die pathophysiologischen Hintergründe einer ICB weitergehend erläutert. Durch die Ruptur kleinkalibriger oder mittelgroßer Arterien (sog. Rhexisblutung) kommt es zum Austritt von Blut in das Hirngewebe und es folgt primär die Verdrängung des Gewebes. Dabei spielen sowohl primäre als auch sekundäre Mechanismen eine Rolle, von denen einige nachfolgend schematisch dargestellt werden. (Abb. 3)

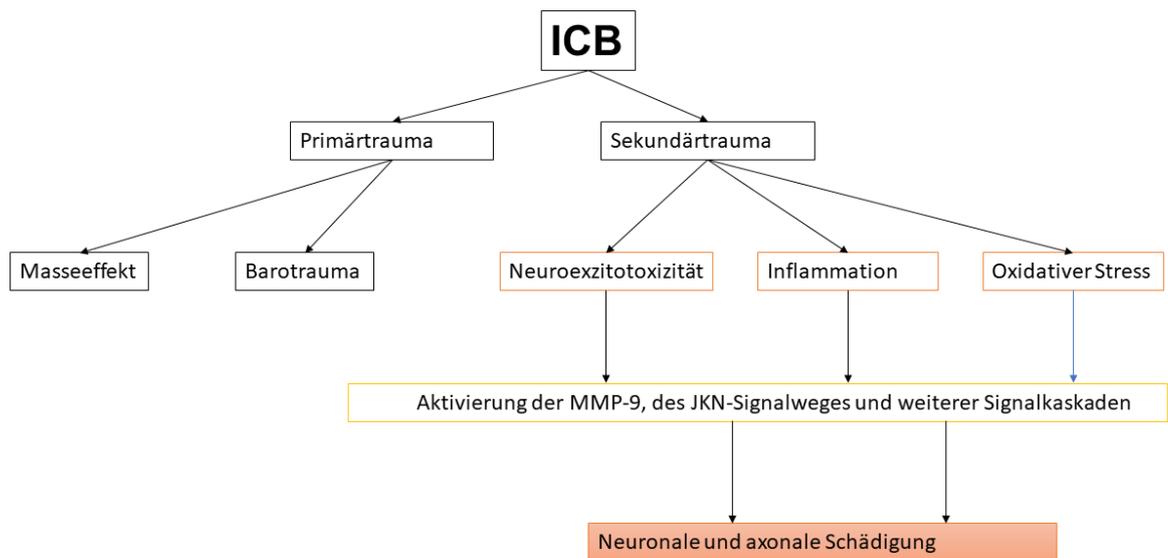


Abbildung 3: Schema Pathomechanismen (modifiziert) (56)

Überblick über wahrscheinliche pathologische Mechanismen als Folge von intrazerebralen Blutungen

4.4.1 Primärverletzung: Masseeffekt und Barotrauma

Durch die Ruptur weiterer kleiner umliegender Arterien wird die Blutung verstärkt. Der dadurch entstehende Masseeffekt ist durch die mechanische Zerstörung der umliegenden Nerven- und Gliazellen für die Initialsymptomatik verantwortlich. Durch das zusätzliche Volumen entsteht ein zunehmender intrakranieller Druck (ICP), welcher mit der Blutungsgröße zunimmt. Diese Kompression hat nun vielfältige Auswirkungen auf das Gewebe. Es kommt zur Zerstörung der Gewebsarchitektur und zur Zerreißung der Axone durch die Expansion der Blutung und der daraus resultierenden

Druckwellen der Flüssigkeit (56). Dieser und andere Mechanismen wurden ebenfalls bei traumatischen Hirnverletzungen beobachtet (57). Der Effekt tritt in Minuten bis Stunden nach Beginn der Blutung ein.

4.4.2 Sekundäre Pathomechanismen

Abgesehen von den physikalischen Auswirkungen der Primärverletzungen kommt es sekundär ebenfalls zu zahlreichen Pathomechanismen auf molekularbiologischer Ebene. Dazu gehören allem voran Neuroexzitotoxizität, Inflammation und oxidativer Stress. Diese drei Hauptgruppen sind maßgeblich an der Zerstörung grauer und weißer Substanz, sowie an der konsekutiven Entwicklung eines perifokalen Ödems beteiligt, welches die Problematik der ICP-Erhöhung fördert. Im Folgenden werden diese Mechanismen näher erläutert.

Neuroexzitotoxizität:

Aufgrund einer Schädigung oder eines Energiemangels der Nerven- oder Gliazellen, beispielsweise durch Ischämie, kommt es zum Zusammenbruch des Membranpotentials und der Ionenhomöostase. Daraufhin depolarisieren diese Zellen und es folgt eine Akkumulation von exzitatorischen Neurotransmittern, vor allem von Glutamat oder auch von ATP im Interstitium. Diese wurden in einer präklinischen Studie bereits nachgewiesen (58). Aufgrund des Energiemangels ist es den Zellen nicht mehr möglich, das Glutamat aufzunehmen. Die Akkumulation korreliert mit der Entwicklung einer Blut-Hirn-Schrankenstörung und der Entstehung des Perifokalen Ödems (59). Pathophysiologisch kommt es durch Aktivierung von glutamatergen Rezeptoren, wie AMPA- (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) oder Kainat-Rezeptoren zu einem verstärkten Einstrom von Kalziumionen in die Nervenzellen und in der Folge auch in die Mitochondrien. Daraufhin werden über verschiedene Signalwege freie Radikale, reaktive Sauerstoffspezies und proapoptotische Faktoren produziert. Diese Faktoren führen zu einer Caspasenaktivierung über Cytochrom C und somit zur Apoptose (60). Es hat sich gezeigt, dass die Apoptose einen wichtigen Pathomechanismus in Verbindung mit ICBs darstellt (61). Freie Radikale wiederum schädigen die Zellmembran und reaktive Sauerstoffspezies schädigen DNA, Lipide und Proteine.

Ein weiterer Mechanismus ist der Einstrom von Natrium und Chlorid durch die glutamaterge Reaktion, welcher dem Kaliumausstrom überwiegt. Da dem Natrium ein passiver Wassereinstrom folgt, kommt es zur hydroptischen Zellschwellung und der Ausbildung eines Ödems. Ebenfalls kann Glutamat selbst in noch nicht toxischen

Konzentrationen die Zellen für eine Komplementaktivierung sensibilisieren (62). Diese und viele weitere sehr komplexe molekulare Mechanismen führen letztendlich zur Zerstörung der Nerven- und Gliazellen über eine gemeinsame Endstrecke, die später erläutert wird.

Inflammation:

Eine weitere wichtige Rolle spielt die anschließende Entzündungsreaktion, die durch eine Vielzahl an Faktoren hervorgerufen wird. Durch die physikalische Schädigung, Ischämie und die Neuroexzitotoxizität werden in den Nerven- und Gliazellen verschiedene proinflammatorische Transkriptionsfaktoren, wie der nukleäre Faktor Kappa B (NF- κ B) und Gene für die Zytokinproduktion, wie Interleukin 1 β oder Tumornekrosefaktor α hochreguliert (63). Daraufhin kommt es zur Aktivierung von Mikroglia und Oligodendrozyten und zur Expression von CD47-Molekülen, welche die Migration der Immunzellen ins Gewebe ermöglichen (64). Daraus folgt eine Migration von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen. Neutrophile Granulozyten fördern die Produktion toxischer Konzentrationen von Stickstoffmonoxid (NO) durch Synthese der NO-Synthase (65).

Im Rahmen der ICB kommen die Hirnzellen ebenfalls in Kontakt mit Proteinen, die sich im Blut befinden. Eine wichtige Rolle spielt in diesem Zusammenhang Thrombin. Die Protease Thrombin ist ein wichtiger Faktor der plasmatischen Blutgerinnung. In hohen Dosen fördert und induziert es ebenfalls die Aktivierung von Komplementkaskaden und Mikrogliazellen und somit die Inflammation, Ödembildung und Blut-Hirn-Schrankenstörung (66).

Durch diese und noch einige weitere Prozesse kommt es zu massiven Entzündungsreaktionen, die ebenfalls eine wichtige Rolle in der Entstehung des vasogenen perifokalen Ödems spielen.

Oxidativer Stress:

Nach circa 20 Stunden beginnt die Lyse der Erythrozyten, wodurch Hämoglobin Moleküle freigesetzt werden. Diese werden von dem Enzym Häm-Oxygenase in Eisen, Biliverdin und NO gespalten. Das Hämoglobin und seine Abbauprodukte sind toxisch für umliegende Zellen, indem sie freie Radikale bilden (65). Das Eisen selbst wird in die Zellen aufgenommen und zerstört diese durch die Bildung von freien Radikalen (67). Diese greifen sämtliche Strukturen der Zellen an.

Letztendlich enden oxidativer Stress durch Eiseninflux und die inflammatorischen Prozesse oft gemeinsam in der Aktivierung der Metalloproteinase 9 (MMP-9) und der Aktivierung des c-Jun N-terminal-Kinase(JNK)-Signalweges. Die MMP-9 scheint einen der wichtigsten Faktoren in der Zerstörung von Hirngewebe darzustellen und wird von Astrozyten, Oligodendrozyten und Leukozyten produziert. Sie ist die Endstrecke vieler Signalwege und wird zum Beispiel über den Receptor-for-advanced-glycation-end-products (RAGE) - Signalweg aktiviert (68). Der JNK-Signalweg wird hauptsächlich über den Eiseninflux eingeleitet und ist an der Produktion von Zytokinen und anderen Inflammatorischen Prozessen beteiligt (56).

Am Ende dieser zahlreichen Faktoren steht die Neurotoxizität des Hirngewebes.

In Zusammenhang mit ICBs treten ebenfalls zahlreiche Komplikationen auf, wie intraventrikuläre Blutungen, Ventrikeltamponaden und ein damit einhergehender Hydrozephalus occlusus oder malresorptivus (28). Weiterhin kann es jederzeit zu Nachblutungen kommen; die Inzidenz von Krampfanfällen infolge einer ICB liegt laut einer größeren Erhebung bei ca. 8,1 % in den ersten 30 Tagen (69).

4.5 Diagnostik

Es ist derzeit nicht möglich, anhand der klinischen Symptomatik zwischen einem ischämischen Schlaganfall oder einer ICB zu unterscheiden (70). Aus diesem Grund sind radiologische Verfahren, wie die kraniale Computertomographie (CCT) oder die kraniale Magnetresonanztomographie (cmRT) die effektivsten Mittel für die Diagnosestellung. Da beide Verfahren in der Initialdiagnostik eine sehr hohe Sensitivität aufweisen (71,72) und mittlerweile integrale Bestandteile der Diagnostik sind (73,74), stellt die CCT in der Initialsymptomatik den Goldstandard dar (Abb. 4). Die CCT benötigt weniger Zeit und ist kostengünstiger, weswegen sie sich direkt nach Symptombeginn besser zur Unterscheidung von Blutung oder Ischämie eignet, damit schnellstmöglich eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann (28).

Akute Blutungen stellen sich in der Computertomographie (CT) mit Hounsfieldeinheiten (HU) von 40 bis 60 hyperdens dar. Bei einem niedrigen Hämatokritwert des Patienten kann die Darstellung auch isodens erscheinen. Es lassen sich auch Aussagen zur Blutungsgröße und Lokalisation treffen. Im Computertomogramm nimmt die Densität der Blutung um circa 0,7 bis 1,5 HU pro Tag ab, sodass die ICB mit der Zeit zu-

nächst iso- und später hypodens erscheint. Somit ist auch eine Zuordnung zum Alter der stattgehabten Blutung möglich (75).

Im weiteren Verlauf ist die Magnetresonanztomographie (MRT) der CT zur Bestimmung der Ausdehnung und der Ursachenermittlung überlegen, da sie eine detailliertere Darstellung zulässt. Somit können auch Mikroblutungen (Abb. 5), Tumore oder eine CAA festgestellt werden, die in der Computertomographie nicht sichtbar sind, bzw. magnetresonanztomographisch besser interpretiert werden können (76). Aus diesem Grund wird die MRT oft zur Verlaufskontrolle und bei unklarer Genese zur weiteren Ursachenforschung eingesetzt. Eine neuroradiologische Verlaufskontrolle wird am Folgetag und gegebenenfalls bei klinischer Verschlechterung empfohlen (77).

In manchen Fällen kann zur Detektion von Gefäßpathologien, wie arteriovenösen Malformationen oder Aneurysmen auch eine CT-, MR- oder digitale Subtraktionsangiographie (DSA) sinnvoll sein.

Zusätzlich zur radiologischen Diagnostik gehört neben einer Anamnese und Erhebung des individuellen Risikoprofils auch eine ausführliche Laborchemische Diagnostik, insbesondere der Gerinnungsparameter (29).

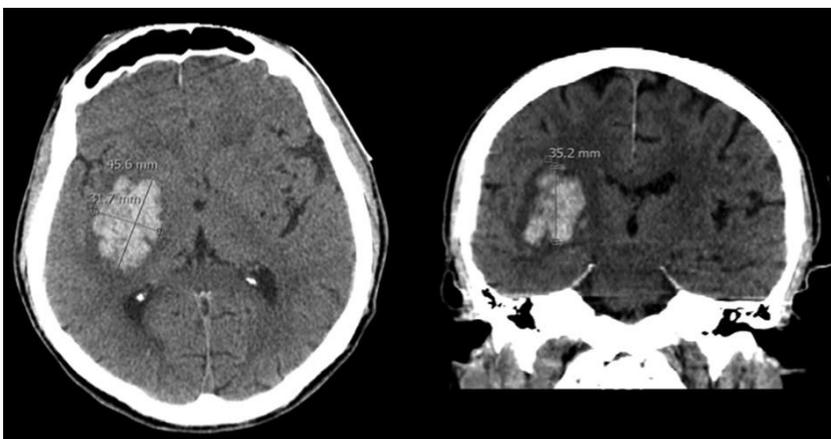


Abbildung 4: CT- Aufnahme einer ICB

Dargestellt ist eine ICB im Transversal- (links),
sowie Coronarschnitt (rechts) (71)

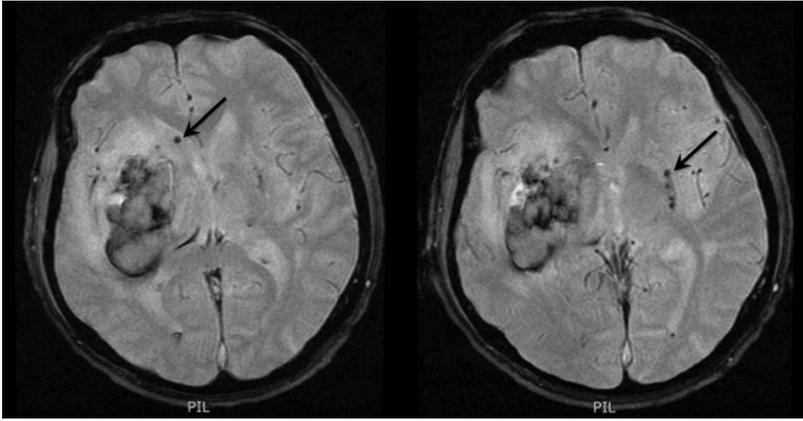


Abbildung 5: T2*- gewichtete Gradientenechosequenz einer ICB

Die schwarzen Pfeile markieren kleine punktförmige hypointense Areale, welche tiefen Mikroblutungen entsprechen (71)

4.6 Therapie

Da die ICB ein hochakutes Notfallereignis darstellt, ist es von großer Wichtigkeit, die Diagnose schnellstmöglich zu sichern, um eine Therapie einleiten zu können. Initial sollten die Patienten in spezialisierten Zentren, wie einer Stroke-Unit oder einer Neurointensivstation versorgt werden, da dies einen signifikanten Einfluss auf das Outcome hat (78). Des Weiteren scheinen standardisierte Therapieregime auf Neurointensivstationen ebenfalls von Vorteil zu sein (79–81). Da es aktuell kontroverse Evidenz für chirurgische Therapien gibt, steht zunächst die konservative Versorgung im Fokus. Im Folgenden wird auf die verschiedenen Therapiemöglichkeiten eingegangen.

4.6.1 Konservative Behandlung

Direkt nach dem Akutereignis stehen das Monitoring, die Stabilisierung von Vitalparametern und der Ausgleich des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes im Vordergrund. Des Weiteren empfiehlt die European Stroke Organisation in ihren Leitlinien zur Therapie der spontanen ICB eine antihypertensive Therapie bis zu einem systolischen Blutdruckwert von ≤ 140 mmHg (6). In den INTERACT-Studien zeigte sich, dass sich eine schnelle Blutdrucksenkung günstig auf die Hämatomexpansion auswirkt (82,83). Es wurde ebenfalls die Sicherheit einer frühen Blutdrucksenkung und die Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss (CBF) untersucht (84). Ziel dieses Blutdruckmanagements ist es, Nachblutungen und somit eine Vergrößerung des Hämatoms zu vermeiden.

Im Falle eines Blutungsgeschehens unter antikoagulatorischer Therapie oder anderen Koagulopathien, ist mit einem erhöhten Risiko von Hämatomexpansion und Nachblutungen zu rechnen und somit auch mit einem schlechteren Outcome. Antikoagulatorische Medikamente und Thrombozytenaggregationshemmer sollten direkt abgesetzt und wenn möglich mittels Antidot antagonisiert werden. Eine Empfehlung zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Patienten mit vorhergehender Plättchenhemmung ist Gegenstand aktueller Forschung und kann aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse nicht ausgesprochen werden (85), während eine erhöhte International Normalized Ratio (INR) durch intravenöse Gabe von Vitamin K und Prothrombin-Komplex-Konzentrat in den Normbereich gesenkt werden sollte (86).

Ein Monitoring des intrakraniellen Druckes (ICP) beim bewusstlosen Patienten sollte ebenfalls gewährleistet sein. Durch die Druckerhöhung im knöchernen Schädel kann es zur Verminderung des cerebralen Blutflusses (CBF) und damit zur Ischämie kommen. Weitere Folgen sind Parenchymschäden, bis hin zu Einklemmungen und eine damit einhergehende Erhöhung der Mortalität (87). Eine Senkung des ICPs ist daher ab einem Wert von ≥ 20 mmHg erforderlich. Die drucksenkende Therapie kann Oberkörperhochlagerung, ausreichende Analgesie, forcierte Hyperventilation und die Gabe von osmotisch wirksamen Medikamenten, beispielsweise Mannitol oder hyper-toner Kochsalzlösung beinhalten. ICP-Erhöhungen entstehen außerdem im Rahmen von Nachblutungen, der Bildung von perifokalen Ödemen oder Blutungseinbrüchen in das Ventrikelsystem, welche 45% der Patienten erleiden (88). Infolgedessen erhöht sich der ICP durch einen Hydrocephalus occlusus oder malresorptivus und es kann die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder eine Kraniotomie nötig werden.

Das Auftreten von epileptischen Anfällen, welche häufig mit lobären Blutungen einhergehen, sollte mit Benzodiazepinen, oder Phenytoin behandelt werden. Eine generelle Anfallsprophylaxe wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nicht empfohlen (27).

Bis auf die antihypertensive Behandlung gehören alle hier genannten Therapieempfehlungen einer sehr niedrigen Evidenzklasse an, da oft wenig randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) und viele Studien mit widersprüchlichen oder wenig aussagekräftigen Ergebnissen vorliegen (6). Die meisten konservativen Maßnahmen orientieren sich lediglich an der Behandlung von Komplikationen, sodass der Effekt auf Gesamtmortalität und -morbidity oft unklar ist. Als weitere direkte Therapieoptio-

nen sind daher chirurgische Interventionen, wie die chirurgische Hämatomausräumung oder minimalinvasive Techniken zu diskutieren.

4.6.2 Chirurgische Hämatomausräumung

Aufgrund der verschiedenen Pathomechanismen liegt es nahe, dass Patienten von einer frühen chirurgischen Hämatomausräumung und somit einer Entlastung des Hirngewebes profitieren könnten. Dieser Fragestellung nahm sich die STICH-Studie von 2005 an (8). In dieser multizentrischen Studie wurden über 1000 Patienten mit einer spontanen supratentoriellen ICB eingeschlossen und in zwei Kohorten randomisiert. Die Therapiegruppe wurde innerhalb von 24 Stunden mit einer chirurgischen Hämatomausräumung behandelt, während die Kontrollgruppe einem konservativen Behandlungsschema zugeführt wurde. Nach einem halben Jahr wurde der Therapieerfolg mithilfe von Fragebögen und der Glasgow Outcome Skala (GOS) evaluiert. Es zeigte sich, dass die chirurgische Hämatomausräumung kein signifikant besseres Outcome vorweisen konnte als die konservative Therapiegruppe. In der Subgruppenanalyse fiel jedoch auf, dass eine Patientengruppe mit einem Glasgow Coma Scale (GCS) von ≥ 9 , oberflächlichen lobären Blutungen von 10 - 100 ml Größe und ohne Ventrikeleinbruch profitieren könnten. Diese Vermutung konnte die STICH-2-Studie, in die über 600 Patienten eingeschlossen und in welcher die Therapiegruppe innerhalb von 12 Stunden einer chirurgischen Hämatomausräumung unterzogen wurde, nicht bestätigen. Die Operationsmethode wurde jedoch als sicher identifiziert und es fanden sich Hinweise darauf, dass dieses Verfahren einen kleinen klinisch relevanten Überlebensvorteil für die Patienten haben könnte (9).

In einer weiteren Studie wurde die Rolle von ICP und CPP (zerebraler Perfusionsdruck) im Rahmen einer chirurgischen Therapie untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass der präoperative ICP Einfluss auf neurologische Verschlechterungen und die Mortalität innerhalb der ersten drei Tage nach der Blutung hat, allerdings nicht auf den Therapieerfolg nach sechs Monaten. Postoperativ haben ICP, sowie CPP einen Einfluss auf das Outcome der nächsten drei Tage, sind aber ebenfalls nicht relevant für den Therapieerfolg nach sechs Monaten. Die chirurgische Therapie wiederum zeigte einen positiven Effekt auf die Entwicklung des ICP und des CCP und somit auf das kurzfristige Outcome des Patienten (89).

Daraus ergibt sich, dass die chirurgische Therapie eine Option für bestimmte Konstellationen zur Sicherung des kurzfristigen Überlebens sein könnte. Eine Metaanalyse von 14 Studien zeigte, dass Patienten von einer chirurgischen Intervention profi-

tieren können, wenn sie innerhalb von acht Stunden nach der Blutung erfolgt, die Hämatomgröße zwischen 20 und 50 ml liegt, oder der GCS zwischen neun und zwölf Punkten beträgt (90).

Eine weitere Möglichkeit zur Hämatomevakuuation besteht in minimalinvasiven Techniken.

4.6.3 Minimalinvasive Chirurgie und Thrombolyse

Hierbei wird in der Regel mithilfe einer erfolgten Bildgebung und entsprechender Navigationssoftware ein neurochirurgischer Zugang über die Schädelkalotte direkt zur Blutung geschaffen. Die stereotaktischen Verfahren erlauben in dem Falle eine sehr hohe Genauigkeit (91). Der über ein Bohrloch eingeführte Katheter dient dabei als Arbeitskanal (92). Ziel ist es, wie im Falle der konventionellen Chirurgie möglichst viel Volumen der Blutung zu evakuieren, um die Konsequenzen des Masseneffektes und der Ödembildung frühzeitig zu unterbrechen. Ziel der minimalinvasiven Technik ist hierbei, im Gegensatz zur chirurgischen Hämatomausräumung deutlich weniger Hirngewebe zu verletzen und das Risiko für Komplikationen wie Infektionen und Blutungen zu minimieren. Die Sicherheit dieser Verfahren konnte bereits bestätigt werden (93). Für die minimalinvasive Therapie mit Aspiration und Irrigation der Blutung konnte in einer Studie eine signifikante Volumenreduktion der Blutung erreicht werden. Die Hinzunahme von rt-PA konnte diesen Effekt sogar steigern (94). Rt-PA ist die rekombinante Variante des körpereigenen Enzyms t-PA (tissue-type plasminogen activator). T-PA ist ein gewebespezifischer Plasminogenaktivator und Bestandteil der körpereigenen Fibrinolyse. Er wandelt an Fibrin gebundenes Plasminogen zu Plasmin um und führt so zu einer Fibrinolyse (95). In der Behandlung von ischämischen Schlaganfällen hat sich die systemische Gabe von rt-PA zur Rekanalisierung von Blutgefäßen bewährt und ist bereits fester Bestandteil der Akuttherapie (5). Da eine stattgehabte Blutung aufgrund des hohen Risikos von Nachblutungen eine absolute Kontraindikation für den systemischen Einsatz von rt-PA darstellt, wurde sich in diesem Fall für eine lokale Therapie entschieden (96).

In Schweineversuchen konnte bereits gezeigt werden, dass eine minimal invasive Aspiration der Blutung in Kombination mit vorheriger Instillation von rt-PA sehr effektiv in der Hämatomevakuuation ist und mit einer verminderten Massewirkung einhergeht (97,98). Da eine fibrinolytische Therapie mit einer vermehrten perifokalen Ödementwicklung einhergehen kann (98), wurde in einem weiteren Tierversuch mit späterer Zugabe eines Plasminogenaktivator-Inhibitors die Reaktion auf die Clot-

Lyse und Ödementwicklung untersucht. In dieser Studie verringerte sich die Lyserate des rt-PAs mit der Zugabe des Inhibitors. Jedoch verringerte sich die Entstehung des perifokalen Ödems nach der Lyse ebenfalls (99). Weitere häufige Nebenwirkungen, welche vor allem in der systemischen Anwendung beobachtet wurden, sind hauptsächlich mit der erhöhten Blutungsneigung vergesellschaftet. Dazu zählen Blutungen in diversen Organsystemen, einschließlich zerebraler Hämorrhagien. Außerdem wurde das Auftreten von Lungenödemen, Herzversagen, Hypotension, Schock und allergischen Reaktionen beobachtet. Psychiatrische Nebenwirkungen wie Angst, Depression und Delir können in seltenen Fällen ebenfalls auftreten (96).

Eine kleine klinische Studie lieferte bereits im Jahr 1994 erste Hinweise auf eine gesteigerte Effektivität der Hämatomaspiration von ICBs in Kombination mit rt-PA (100). Die CLEAR-III-Studie verglich an einem Patientenkollektiv von 500 Teilnehmern die Wirkung von einer Behandlung mit lokal appliziertem rt-PA und einer 0,9% Natriumchlorid-Lösung. Eingeschlossen wurden Patienten mit intraventrikulären Blutungen, einer Unterform der ICB. Dabei zeigte sich, dass die Therapie mit rt-PA deutlich effektiver als die Kontrolle bezüglich der Volumenreduktion der Blutung und sicher durchzuführen ist; allerdings konnte kein signifikanter Unterschied im funktionellen Therapieerfolg nach 180 Tagen festgestellt werden (101).

Eine weitere großangelegte klinische Studie untersuchte die möglichen Vorteile einer lokalen rt-PA-Therapie. In der ersten Phase der MISTIE-Studie deutete sich bereits das erhöhte Lysepotential einer Therapie mit rt-PA an (10). In Phase zwei wurden daraufhin 96 Patienten mit spontanen ICBs eingeschlossen. Eine Gruppe wurde konservativ und jeweils eine Kohorte mit 0,3 bzw. 1,0 mg rt-PA achtstündlich bis zu neunmal behandelt. Dabei zeigte sich kein Unterschied bezüglich Mortalität, Infektionen oder symptomatischen Blutungen zwischen allen Gruppen. Lediglich etwas mehr asymptomatische Blutungen traten in den rt-PA-Gruppen auf. Nach 180 Tagen entwickelte sich in den Behandlungsgruppen ein besseres funktionelles Outcome verglichen mit der konservativen Therapie. Des Weiteren erwies sich die Dosis von 1,0 mg rt-PA effektiver als die Gabe von 0,3 mg bei einem vergleichbaren Blutungsrisiko (11). In Phase drei wurden dann in einer randomisiert kontrollierten verblindeten Studie 255 Patienten mit ICBs, welche mit rt-PA therapiert wurden mit 251 Patienten verglichen, welche eine konservative Behandlung erhielten. In dieser Studie wurde das Outcome mit verschiedenen Parametern bis zu einem Jahr nach stattgehabter Blutung evaluiert. Es wurde keine signifikante Verbesserung des Outcomes für die

Therapiegruppe festgestellt, allerdings zeigte die Studie einige Vorteile einer rt-PA-Therapie im Vergleich zur rein konservativen Behandlung. Die Behandlung wurde weiterhin als sicher evaluiert und kein vermehrtes Auftreten von negativen Begleiterscheinungen festgestellt. Außerdem zeigten sich in der Behandlungsgruppe signifikant weniger ICP-Erhöhungen, CCP-Erniedrigungen, schwere Begleitkomplikationen in den ersten 30 Tagen und weniger Todesfälle in den ersten 180 Tagen. Des Weiteren korrelierte das Volumen der Clotreduktion nicht mit den Punktwerten der modifizierten Ranking Skala (mRS-Skala). Die Subgruppenanalyse veranschaulichte, dass Patienten, welche das chirurgische Ziel (Clotvolumen <15 ml) erreichten, eine Risikoreduktion von 10,5% und eine geringere Mortalität gegenüber der konservativen Behandlung vorwiesen (12).

Somit wurde gezeigt, dass eine thrombolytische Lokalthherapie sehr effektiv sein könnte, wenn der chirurgische Endpunkt erreicht wird. Leider war dies in dieser Studie bei lediglich 146 von 250 (58%) Patienten der Fall (12). Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung diese Therapie weiterzuentwickeln, um höhere Lyseraten zu erzielen und den möglichen Behandlungserfolg für mehr Patienten sicherzustellen.

Da es in der MISTIE-Studie bereits Hinweise darauf gab, dass rt-PA-Dosen zwischen 0,3 und 1,0 mg sicher und effektiv sind, führte unsere Arbeitsgruppe einen Dosisfindungsstudie an einem In-vitro-Clotmodell durch. In dieser Studie zeigte sich, dass die optimale Lyserate bei einer Clotgröße von 25 bis 50 ml im Bereich einer Dosis von 1,0 mg liegt und wahrscheinlich ca. 85% der Gesamtlyse bereits in den ersten 15 Minuten stattfinden. Weiterführend zeigten diese Versuche, dass der Lyseerfolg mit dem Alter der Clots sinkt (24). Aufgrund dieser Ergebnisse entschieden wir uns in unserem Versuch mit einer rt-PA-Dosis von 1,0 mg zu arbeiten.

4.6.4 Ultraschall und seine medizinische Bedeutung

Eine weitere Möglichkeit Blutgerinnsel aufzulösen, bietet der Ultraschall.

Ultraschall stellt eine Form der Bewegungsenergie dar, durch welche Teilchen verschiedener Medien in Schwingung versetzt werden können. In Schwingung versetzte Teilchen wiederum können benachbarte Teilchen ebenfalls in Schwingung versetzen. Dieser Mechanismus benötigt die Anwesenheit von Teilchen und verursacht die Ausbreitung der Schallwellen im entsprechenden Medium. Dies begründet wiederum die Notwendigkeit von Leitmedien wie Wasser oder Gel. Aufgrund der Schwingungseigenschaften wird der Raum zwischen den Teilchen wechselnd komprimiert und erweitert. Dieser Wechseldruck wird als Schalldruck bezeichnet. Ab einer Frequenz

von ≥ 20 Kilohertz (kHz) spricht man von Ultraschall, welcher sich außerhalb der menschlichen Hörschwelle befindet. Ab einer Frequenz von einem Gigahertz wird definitionsgemäß von Hyperschall und unterhalb von 1600 Hz von Infraschall gesprochen (102).

In der Medizin wird sich der sogenannte piezoelektrische Effekt zu Nutze gemacht. Er beruht auf der Tatsache, dass sich Kristalle und andere Festkörper aufgrund der Anlage von elektrischer Spannung elastisch verformen können und wiederum aufgrund mechanischer Verformung elektrische Spannung entstehen kann. Somit entstehen im Rahmen der Anlage von wechselnden Potentialen mechanische Schallwellen aufgrund der Verformung der Kristalle (103). Die sich ausbreitenden Wellen werden nun an Medien mit verschiedenen Schallwellenwiderständen (Impedanzen) gebrochen und reflektiert und treffen wieder auf die Kristalle im Schallkopf, die sich daraufhin verformen und elektrische Signale weiterleiten. Durch einen Bildwandler erzeugt das Ultraschallgerät auf diese Weise ein dynamisches Bild, welches sich auf den Dichteunterschieden der verschiedenen Organe begründet (104). Je höher die Dichte eines Stoffes, desto größer ist auch die Absorption der Schallwellen. Je mehr Schallwellen absorbiert werden, desto mehr kinetische Energie wird dabei in Wärme umgewandelt. Dies kann an Stellen mit großen Impedanzsprüngen, wie der Grenze von Knochen und Weichteilen zu Problemen führen. Thermische Effekte sind abhängig von Frequenz, Intensität und Dauer der Schallwirkung. Ebenfalls wirkt der Knochen aufgrund seiner hohen Absorption als Hindernis und die Frequenz verhält sich proportional zur Absorption der Schallwellen. Daraus folgt, dass Ultraschallwellen mit einer niedrigen Frequenz eine höhere Eindringtiefe, allerdings zu Lasten der Auflösung vorweisen. Schallwellen hoher Frequenzen hingegen dringen weniger tief ein, besitzen dafür jedoch ein besseres Auflösungsvermögen (102).

Somit ergeben sich Parameter, die je nach Einsatzgebiet variiert werden können. Zu diesen zählen Frequenz und Leistung. Ultraschallwellen geben eine bestimmte Menge an Energie pro Zeit an Ihre Umgebung ab, welche in Joule pro Sekunde angegeben wird. Dies entspricht der Leistung in Watt. Daraus ergibt sich wiederum die Intensität, welche in Leistung pro Fläche angegeben wird (W/cm^2) (102). Die Beschallungsdauer wiederum wird über die Frequenz (wie oft wird der Ultraschall in einer Minute an- und wieder abgeschaltet) variiert. Die Pulsationsdauer kann in Bezug zur Periodendauer ebenfalls variiert werden. Das Verhältnis der Zeit, in der der Ultraschall angeschaltet beziehungsweise ausgeschaltet ist, wird in Prozent angegeben

und als Duty-Cycle (Pulslängen-, Pulsweitenmodulation) bezeichnet. Ein Duty-Cycle von 100% entspräche einer kontinuierlichen Beschallung, beispielweise bei einem cw(continuous wave)-Ultraschall. Bei einer geringeren Duty-Cycle-Einstellung ist die zeitliche Gesamtdauer der Beschallung zwar geringer, dafür entstehen größere Amplituden und somit mehr Energie, die für einen kürzeren Zeitraum auf das Gewebe einwirkt (105).

Für die Verwendung von Ultraschall in der Medizin gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten. Ein Großteil entfällt auf die diagnostische Bildgebung, bei der Frequenzen von 1 bis 40 MHz eingesetzt werden. Therapeutisch findet der Ultraschall ebenfalls vielfältig Anwendung. Die thermischen Absorptionseffekte werden sich beispielsweise mittels HIFU (hochintensiv-fokussierter Ultraschall) in der Hyperthermiebehandlung bei Tumoren oder Mikroporationsverfahren zu Nutze gemacht. Bei diesen Verfahren gelingt es Medikamente, DNA oder andere Zellbestandteile durch natürliche Membranen und somit in Zellen einzubringen. In niedriger Intensität findet er Anwendung zur Durchblutungs- und Wundheilungsförderung. In der Zahnheilkunde wird Ultraschall zur Extraktion von Zahnstein und zur Reinigung von Instrumenten eingesetzt (104,106).

4.6.5 Mechanismen der Sonothrombolyse

Wenn der Plasminogenaktivator auf den Blutclot trifft, bindet er hauptsächlich an oberflächlichen Rezeptoren und hat aufgrund der Dichte des Fibrinnetzes keine Möglichkeit, an tiefer liegende Strukturen zu binden. Aus diesem Grund kommt es zu einer eingeschränkten Lysefähigkeit bei alleiniger rt-PA-Anwendung (107).

Auf der anderen Seite zeigt die alleinige Ultraschallapplikation ebenfalls nur eingeschränkte Erfolge in der Fibrinolyse (25). In-vitro-Versuche konnten zwar zeigen, dass Ultraschallanwendungen in der Lage sind, Fibrin zu zerkleinern und Fibrinfasern aufzulockern, allerdings ist dieser Mechanismus reversibel (21).

Diesem Effekt liegen Mechanismen wie Kavitationen und „Acoustic streaming“ zu Grunde.

Als Kavitationen werden Hohlräume bezeichnet, die sich unter Einfluss eines Ultraschallfeldes bilden und deren Inhalt aus Gas oder Vakuum besteht. Sie entstehen in der negativen Druckphase als Produkt der Sogwirkung auf das Gewebe und bilden sich in Zusammenhang mit der Verwendung hoher Schallintensitäten. Es werden stabile und instabile Kavitationen unterschieden. Stabile Kavitationen oszillieren in vorgegebener Frequenz und Resonanz und unterliegen keiner Größenzunahme

(104). Sie können unterstützend auf die Ultraschallthrombolyse wirken und diese verstärken (18,108). In Verbindung mit Gasbläschen in Kontrastmitteln wurden Kavitationseffekte ebenfalls erfolgreich dazu genutzt Thromben aufzulösen (109).

Durch einen Ultraschallimpuls in Flüssigkeiten wird eine Form von nicht linearer Strömung erzeugt. Diese Strömung ist ursächlich für die Entwicklung von Scherkräften. Entsteht sie durch oszillierende Bläschen, spricht man von „acoustic microstreaming“ (106). Dieser Mechanismus wird als einer der Hauptverantwortlichen für die gesteigerte Wirksamkeit der Sonothrombolyse diskutiert. Er scheint die Eindringtiefe und Diffusion des rt-PAs zu steigern und die Disaggregation des Fibrinnetzes zu fördern (20,21,110).

Bei Kombination beider Methoden zeigte sich, dass Ultraschall die Wirkung von rt-PA verstärken kann. Dies geschieht durch eine vermehrte Aufnahme und tiefere Penetration in den Clot (20). Auf dieser Grundlage lässt sich die gesteigerte Lysefähigkeit des kombinierten Verfahrens erklären. (Abb. 6)

Der Hauptfaktor als messbarer Parameter, der direkt mit der Lysequalität zusammenhängt, ist der Schallspitzendruck („acoustic peak rarefaction pressure“; APRP), welcher in kPa angegeben wird (107). Hierauf wird im Verlauf in Bezug auf sicherheitsrelevante Aspekte noch näher eingegangen.

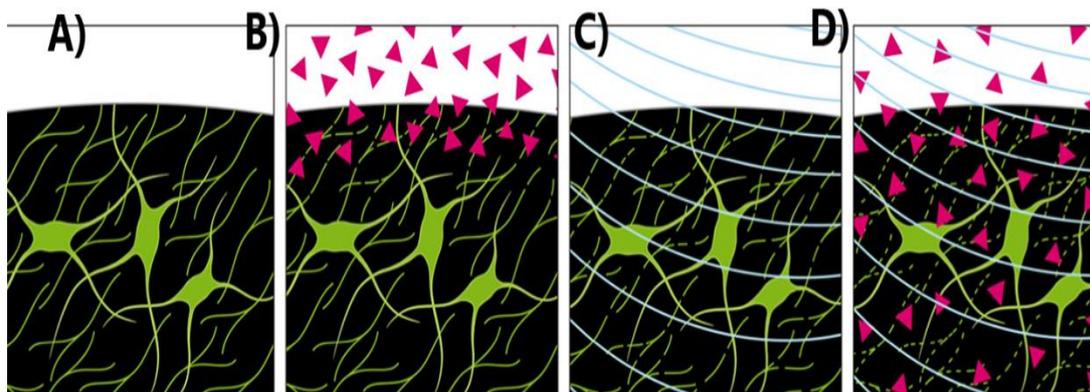


Abbildung 6: Wirkmechanismus der Sonothrombolyse (25)

A) Schematische Darstellung des Fibrinnetzwerkes in einem Blutclot (grün).

B) Die Dreiecke symbolisieren das rt-PA, welches bei alleiniger Anwendung oberflächlich verbleibt und dabei Fibrinfasern auflöst.

C) Darstellung der reversiblen Disaggregation des Fibrinnetzes unter Ultraschall.

D) Ultraschall verhilft den rt-PA-Molekülen zu einer vermehrten Aufnahme, sowie einer größeren Eindringtiefe in das Fibrinnetz. Dies wiederum führt zu einer gesteigerten Lyse und irreversiblen Spaltung des feinen Fibrinnetzes. (25)

4.6.6 Nebenwirkungen der Sonothrombolys

Die verschiedenen Wirkmechanismen der Ultraschallanwendung stellen gleichzeitig auch deren potenzielle Nebenwirkungen dar. Die Menge an Energie, die hierbei auf das Gewebe trifft, entscheidet in diesem Fall über Wirkung und Nebenwirkung. Im Rahmen von Ultraschall kann es zu thermischen, mechanischen und chemischen Effekten kommen, welche anschließend näher erläutert werden. Als Folge können unter Ultraschall Parenchymnekrosen, ICBs, Subarachnoidalblutungen, Blut-Hirn-Schrankenstörungen, vasogene und zytotoxische Ödeme, sowie Vergrößerungen von ischämischen Arealen entstehen (111,112). Aus diesem Grund sind die Sicherheitsaspekte von großer Bedeutung. Ein wesentlicher Risikofaktor sind thermische Effekte.

Thermische Effekte

Temperaturerhöhungen entstehen vor allem durch Absorption von Schallwellen am Übergang von Materialien, welche große Impedanzunterschiede aufweisen, beispielsweise am Übergang von Parenchym und Knochen. Die Temperaturerhöhung verhält sich linear zur Intensität (106). Vor allem in Bereichen mit hohen Intensitäten stellen thermische Effekte ein Problem dar (113,114). Die vorangegangenen Versuche konnten zeigen, dass es bei niedrigen Intensitäten und einer Frequenz von 10 MHz lediglich zu moderaten Temperaturerhöhungen kommt ($0,53 \pm 0,75 \text{ }^\circ\text{C}$) (25).

Zu den mechanischen Effekten gehören Kavitationen, Scherkräfte und „acoustic streaming“.

Kavitationen

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen stabilen Kavitationen wachsen instabile Kavitationen stetig und drohen in der positiven Druckphase zu kollabieren (104). Im Rahmen dieses Kollapses wird Energie in Form von mechanischen und thermischen Reizen frei, die das Gewebe nachhaltig schädigen können. Die Bildung von schädigenden freien Radikalen wird ebenfalls diskutiert (102,115,116).

Das Auftreten von Kavitationen ist abhängig von Intensität und Frequenz des Ultraschallfeldes und somit auch von den Spitzenschalldrücken (102). Aufgrund der po-

tenziellen Gefahren, wie Blutungen, Ödeme und Nekrosen, ist es jedoch in unserem Fall zunächst sinnvoll, Frequenzen und Intensitäten zu wählen, die eine Entstehung von instabilen Kavitationen vermeiden. Vorherige Untersuchungen zeigen, dass die Schwelle zur Entstehung von Kavitationen bei einem mechanischen Index (MI) von $<0,7$ liegt, weshalb ein MI in diesem Bereich auch im Hirngewebe zu empfehlen ist (117,118). Der MI errechnet sich unter anderem aus dem APRP, der Frequenzabhängigkeit und dem Dämpfungsfaktor des betreffenden Gewebes und gibt die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Kavitationen an (119). Aus diesem Grund spielt er im Rahmen der Sicherheitsaspekte eine wichtige Rolle. Zu den weiteren mechanischen Effekten zählen die Scherkräfte und das sogenannte „acoustic streaming“.

„Acoustic streaming“ und Scherkräfte

Acoustic streaming spielt, wie bereits erläutert insbesondere als Förderer der Sonothrombolyse eine wichtige Rolle. Wenn die nicht linearen Flüssigkeitsströmungen und die daraus resultierenden Scherkräfte zu stark oder unkontrolliert frei werden, kann es zu mechanischen Gewebeschäden kommen. Dies geschieht beispielsweise als Folge von instabilen Kavitationen (102,104).

Die beschriebenen Mechanismen haben Effekte auf die Wirkung und Nebenwirkungen von therapeutischen Ultraschallanwendungen und beeinflussen sich in einem komplexen Zusammenspiel gegenseitig.

4.6.7 Sonothrombolyse

Wie bereits beschrieben wird der Ultraschall in vielfältigen Anwendungen therapeutisch genutzt. Dass die Anwendung von Ultraschall ebenfalls effektiv zur Lyse von Blutgerinnseln beziehungsweise Blutclots eingesetzt wird und die Lysefähigkeit von rt-PA verbessern kann, wurde bereits in verschiedenen präklinischen Studien gezeigt (20,21). Pieters et al. zeigten, dass bereits im niedrigen Frequenzbereich die Lysefähigkeit von rt-PA verstärkt wird (19). Allerdings traten in Tierversuchen erhebliche Nebenwirkungen auf, sodass einige Versuche aufgrund einer hohen Mortalität abgebrochen werden mussten (111,112). Ein Großteil der aktuellen Forschung konzentriert sich auf die Behandlung von ischämischen Schlaganfällen mittels Ultraschall und systemischer Gabe von rt-PA.

Eine große Rolle hierbei spielt der Einsatz transkranieller Doppler- und Duplexverfahren. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von transkraniell Ultraschall mit diagnostischen Frequenzen die Rekanalisationsraten bereits ohne den Einsatz von rt-PA steigern kann (16). Die Kombination aus Ultraschall in diagnostischen Fre-

quenzen und rt-PA erwies sich in verschiedenen Studien jedoch als deutlich effektiver verglichen mit dem Einsatz von rt-PA oder Ultraschall allein (13,17). Eine Arbeit aus dem Jahr 2000 beobachtete eine bessere Rekanalisationsrate in Patienten unter gleichzeitiger diagnostischer 2-MHz-Dopplerkontrolle im Vergleich mit einer Kohorte, die ausschließlich mit rt-PA behandelt wurde (14). Diese Ergebnisse konnten die Phasen 2 und 3 der CLOTBUST-Studie gerade in Bezug auf ein verbessertes Outcome nicht bestätigen, Hinweise auf eine erhöhte Rekanalisationsrate fanden sich dennoch. Die Mortalitätsraten unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. (15,120). Es konnte lediglich gezeigt werden, dass die Ultraschallanwendung nicht mit einem höheren Risiko für Blutungen assoziiert ist. Je nach Lokalisation des Gerinnsels ist die transkranielle Applikation jedoch limitiert, da die Schädelknochen für diagnostische Frequenzen eine Barriere darstellen und die Ultraschallwirkung durch Reflexion aufheben oder abschwächen können (113).

Des Weiteren gibt es Studien, welche von einer gesteigerten Lysefähigkeit von rt-PA mit Kontrastmitteln und anderen Echosignalverstärkern in Kombination mit 2 MHz Doppler- oder Duplexultraschall berichten. Durch die Entstehung kleiner Gasbläschen wird die rt-PA Thrombolyse verstärkt. Allerdings stehen diese Möglichkeiten ebenfalls im Zusammenhang mit Nebenwirkungen, wie Blutungen oder Gefäßschäden (110).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Applikation von Ultraschall mithilfe eines intrahämatomalen Katheters dar. Newell et al. behandelten neun ICB-Patienten in Ihrer Versuchsreihe mit lokal appliziertem rt-PA in drei Dosen (0,3 mg) und einer stereotaktisch platzierten Ultraschallsonde. Die Behandlung erfolgte mit einem cw-Ultraschall und einer Frequenz von 2 MHz über 24 Stunden. Dabei konnte eine Volumenabnahme der Blutung von durchschnittlich $59 \pm 5\%$ erreicht werden. Dieses Ergebnis scheint im Vergleich zur MISTIE-I-Studie bzw. MISTIE-III-Studie mit einer durchschnittlichen Clotreduktion von 46% bzw. 69% vielversprechend. Darüber hinaus zeigte sich diese Therapie als sicher (22). Im Gegensatz zu den transkraniellen Ultraschallverfahren existiert für die intraläsionale Anwendung ausschließlich die beschriebene Studie, weswegen es kaum verlässliche Daten bezüglich der optimalen Einstellungen der Parameter gibt. Keric et al. zeigten in einer präklinischen Studie, dass eine endosonografische Ultraschallsonde von 10 MHz in B-Mode, Doppler- und Duplexeinstellungen sehr gut geeignet ist, intrakranielle Strukturen hochauflösend

darzustellen und den Verlauf von ICBs und der Ödementstehung in Echtzeitbildung zu verfolgen (23).

Im Folgenden stellte sich die Frage, ob ein diagnostischer Ultraschall in dieser Frequenz ebenfalls dafür geeignet ist, die rt-PA-gestützte Thrombolyse zu verstärken und in seiner Anwendung auch sicher ist. Dieser Fragestellung widmeten sich Masomi-Bornwasser und Kollegen mithilfe ihres in vitro Clotmodells (25). Da eine der potenziell schädlichen Wirkungen des Ultraschalls die thermische Belastung darstellt, maßen sie in einem Agarosemodell und im Wasserbad Temperaturerhöhungen mit verschiedenen Frequenzen von 5,5 bis 10 MHz und bewerteten sie als sicher. Ebenso erfolgte in der Mikroskopie kein Nachweis von Kavitationen bei 10 MHz. Anschließend wurden der Lyseradius und die Lyseeffektivität der verschiedenen Frequenzen, der unmittelbar mit der Lysequalität zusammenhängende APRP und die optimale Schalldauer ermittelt. Die Lysegrenze des APRP betrug $516 \pm 113,4$ kPa. Da die vorangegangene rt-PA-Studie ohne Ultraschall zeigte, dass ältere Clots weniger gut auf die rt-PA-Lyse ansprechen (24), wurden die Versuche mit B-Mode-Ultraschall an Clots mit einem Alter von 1,5, 24 und 48 Stunden durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Kombination von rt-PA und Ultraschall am effektivsten ist und sich im Gegensatz zur alleinigen rt-PA-Gabe keine signifikante Abnahme des Lyseerfolgs in den älteren Clots darstellte. Der optimale Lyseradius (5 cm) und -erfolg wurden mit einer Frequenz von 10 MHz erreicht, welche gleichzeitig den geringsten mechanischen Index (0,55) aller Frequenzen aufwies und somit auch unter dem von Apfel et al. (117) empfohlenen Grenzwert von 0,7 liegt. Die optimale ermittelte Behandlungsdauer betrug eine Stunde (25).

Somit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass eine intraläsionale Ultraschallanwendung mit einer Frequenz von 10 MHz zur Sonothrombolyse mit gleichzeitiger Echtzeitbildung geeignet und sicher ist.

Zur weiteren Evaluation ist die Anwendung an einem In-vivo-Modell unter der Voraussetzung der Einhaltung der drei Prinzipien für Tierversuche von Nöten. Diese besagen, Tierversuche wenn möglich zu vermeiden, die Anzahl der Tiere auf das kleinstmögliche Maß zu verringern und das Leiden auf das unerlässliche Maß zu beschränken (121).

5. Material und Methoden

5.1 Versuchstiere

Die in dieser Dissertation beschriebene Untersuchung wurde vom lokalen Ethikkomitee des Landesuntersuchungsamtes Rheinland-Pfalz in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien des Tierschutzgesetzes und den Institutsleitlinien für Tierschutz und experimentellen Handlungsweisen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vorab geprüft und genehmigt (Tierversuchsantragsnummer: 23177-07/G14-1-094).

Für alle Versuche wurden männliche Hausschweine der deutschen Landrasse/Pietrain (*Sus scrofa/Sus domestica*) verwendet. Die Tiere stammten aus dem Ferkelzuchtbetrieb Bernd Eisenmenger in Schwabsheim, wogen zwischen 30 und 35 kg und waren zu dem Zeitpunkt der Messungen zwei bis drei Monate alt.

Im Rahmen dieser Arbeit fand ein bereits etabliertes Tiermodell (26) mit einer Modifikation Anwendung: die Menge des autologen arteriellen Blutes zur Blutungsapplikation wurde von 1,7 ml im Originalmodell auf 5 ml in folgenden Versuchen erhöht.

5.2 Versuchsablauf

Um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Versuchsgruppen zu gewährleisten, folgten alle Kohorten dem gleichen zeitlichen Schema. Die Vorbereitung der Tiere und Applikation der ICB nahm einen Zeitraum von zwei bis zweieinhalb Stunden in Anspruch. Anschließend folgte die erste MRT-Bildgebung. Die Therapie wurde nach einer einstündigen Einwirkzeit eingeleitet. Unabhängig vom Therapieverfahren betrug die Zeit bis zur zweiten MR-Bildgebung weitere zwei Stunden. Darauf folgte die Euthanasie des Versuchstieres, um nach Eintritt des Todes das Cerebrum entnehmen zu können.

5.3 Vorbereitung

5.3.1 Sedierung und Narkose

Materialien	
Midazolam Injektionslösung	Ratiopharm, Ulm, Deutschland
Azaperon Injektionslösung	Stresnil®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland
Atropin Injektionslösung	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Thiopental	Rotexmedica, Trittau, Deutschland
Piritramid Injektionslösung	Piritramid-hameln, Hameln Pharma Plus GmbH, Hameln, Deutschland
Venenverweilkanülen Größe 22G	Vasofix®, B. Braun, Melsungen, Deutschland
Spritzenpumpe	Perfusor® segura, B. Braun, Melsungen Deutschland
Endotrachealtubus 6,5 oder 7,0 mm Ø	Rüschelit®, Teleflex Medical GmbH, Fellbach
Beatmungsgerät	(Servo Ventilator 900 B®, Siemens- Elema)
Xylocain Pumpspray 10%	AstraZeneca, Cambridge, Großbritannien
Kapnometer	Capnomac Ultima, Datex Engstrom Division, Helsinki, Finnland

Zur Prämedikation erhielten die Tiere eine intramuskuläre Mischinjektion aus Midazolam (0,3 -0,5 mg/kg Körpergewicht), Azaperon (2 mg /kg Körpergewicht) und Atropin (0,033 mg/kg Körpergewicht). Anschließend erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle in eine Ohrvene und die Narkoseeinleitung mittels Thiopental (7-10 mg/kg Körpergewicht). Die Narkose wurde mit einer Infusion von 125 – 200 mg Thiopental pro Stunde über eine Spritzenpumpe aufrechterhalten.

Die orotracheale Intubation gelang mittels Laryngoskops und langem geraden Fogger-Spatel (Größe 4) in Rückenlage. Der Endotrachealtubus mit Cuff wurde mit Lidocain-Spray befeuchtet und unter Sicht eingeführt. Die Lageüberprüfung erfolgte kapnometrisch und auskultatorisch. Daraufhin wurde der Tubus unter Cuffdruckkontrolle geblockt und fixiert. Die volumenkontrollierte Beatmung mittels Beatmungsgerätes mit einem Tidalvolumen von 100 – 125 ml/kg Körpergewicht, einem Fluss von 4,2 ± 1,5 l/min und einer Atemfrequenz von 19–25/min unterlag einer Adaptation an arteriell gemessene Blutgaswerte und endtidale Kohlenstoffdioxidwerte für physiologische pH-Werte (7,4) und Sauerstoff-, sowie Kohlenstoffdioxidpartialdrücke (6,3 – 6,5 kPa). Blutgasanalysen wurden etwa dreistündlich durchgeführt. Die inspiratorische Sauerstofffraktion lag im Durchschnitt bei 25 – 26 %.

Zur Analgesie erhielten die Tiere zu Beginn einen Bolus von 7,5 mg Piritramid. Diese wurde nach Anlage eines zentralen Venenkatheters in der Vena femoralis mit 10 – 15 mg pro Stunde über eine Spritzenpumpe fortgeführt.

5.3.2 Monitoring

Materialien	
EKG-Elektroden	Kendall/Arbo, Tyco Healthcare, Neustadt, Deutschland
Schleuse 6 Fr.	Terumo, Eschborn, Deutschland
Messschlauch	MX544B, Medex Medical Ltd, Kennington, Großbritannien
Transducer	Medex MX860, Medex Medical Ltd, Kennington, Großbritannien
Monitor	Sirecust 1261, Siemens, München, Deutschland
Wärmekissen	Homeothermic Blanket Control Unit, Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts, USA

Die Überwachung der Tiere erfolgte über ein drei-Kanal-Elektrokardiogramm und einer invasiven Blutdruckmessung in der Arteria femoralis über eine Schleuse, einen Messschlauch und einen Transducer. Die Ableitungen der Vitalparameter wurden über einen Monitor dargestellt.

Die Überwachung und Korrektur der physiologischen Körperkerntemperatur ($38,5 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$) wurde während der Operationsdauer mittels einer rektalen Sonde und eines rückgekoppelten Wärmekissens gewährleistet.

5.4 Trepanation und Applikation der intrazerebralen Blutung

Materialien	
Schere, Spreizer, Nadelhalter, Pinzetten, Spatel	Aesculap, Tuttlingen, Deutschland
Einmalskalpell	Cutfix®, B. Braun, Melsungen, Deutschland
Nahtmaterial	Prolene 4-0, Ethicon, Norderstedt, Deutschland
Bohrer	
Drucksonde	Raumedic®, Helmbrechts, Deutschland
Einmalspritze 10 ml	Injekt®, B. Braun, Melsungen, Deutschland
Programmierbare Spritzenpumpe	Type 540210, TSE Systems, Bad Homburg, Deutschland
Ballonkatheter 10 Fr (Abb. 12)	Fogarty® Venen-Thrombektomie Katheter, Edwards Lifescience Corporation, Irvine, Kalifornien, USA
Modifizierter Blasenkatheter 16 Fr (Abb. 12)	Unomedical, Conva Tec, Deeside, Großbritannien
Knochenwachs	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Combi-Stopper	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Plastiklineal	

Nachdem das Tier tief in Narkose versetzt wurde, erfolgte nach Rasur und Desinfektion der Haut eine sagittale, ca. 8 cm lange Inzision der medialen Schädelhaut. Anschließend wurde die Kopfschwarte entlang der Inzision ca. 2 bis 3 cm nach lateral vom Schädelknochen gelöst und das Operationsgebiet mit einem Spreizer offengehalten. Daraufhin wurde 1,0 cm lateral und 2,3 cm anterior der Sutura coronalis auf beiden Seiten ein Bohrloch durch die Schädelkalotte angelegt. In das linke Bohrloch mit einem Durchmesser von 0,5 cm wurde eine Sonde zur Messung des intrazerebralen Druckes eingeführt (Abb. 7) und die Ränder mit Knochenwachs verschlossen. Das rechte Bohrloch mit einem Durchmesser von 1,0 cm diente zur Applikation der ICB. Hierfür folgte die Einführung eines 10-French-Ballonkatheters um 2,5 cm orthogonal zur Schädeloberfläche und die anschließende zweiminütige Vordehnung mit 5 ml Raumluft, die danach langsam abgezogen wurde (Abb. 8).



Abbildung 7: Operationssitus nach Bohrlochanlage

Darstellung des Operationssitus nach Anlage der beiden Bohrlöcher mit Hirndrucksonde (rechts im Bild)

Daraufhin wurde der Ballonkatheter durch einen 10-Fr-Zwischenkatheter mit Spritzenpumpenanschluss ersetzt, um die ICB zu applizieren. Anschließend wurden dem Versuchstier über den arteriellen Zugang in der Arteria femoralis 5 ml Blut mit einer Einmalspritze entnommen und diese mit einer Verlängerungsleitung vom Typ Heidelberger versehen. Es folgte die Injektion von 5 ml Blut mittels einer programmierbaren Spritzenpumpe mit einer konstanten Rate von 3 ml/min. (Abb. 9)

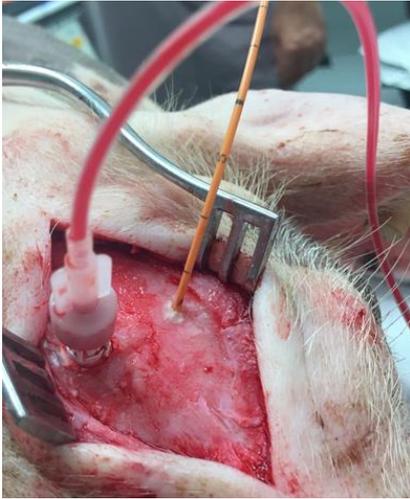


Abbildung 8: Operationssitus ICB-Applikation

Darstellung der Applikation der ICB über einen Übergangskatheter mit Verlängerung vom Typ Heidelberger und ICP-Sonde

Schließlich wurde der Übergangskatheter, welcher der Injektion diente, durch einen gekürzten und von uns mit seitlich vier Perforationen von jeweils 4 mm Durchmesser versehenen 16-Fr-Blasen-katheter ersetzt und mit einem Combi-Stopper verschlossen. Dieser Katheter wurde ebenfalls 2,5 cm tief orthogonal eingeführt. Die Perforationen befanden sich im Bereich von 2 cm ab Katheterspitze. Der Verschluss des Operationssitus und die Fixierung des Therapiekatheters erfolgten mittels Nahtmaterial.

Der intrakranielle Druck wurde kontinuierlich im Rahmen der ICB-Applikation gemessen, die Drucksonde anschließend entfernt und das rechte Trepanationsloch mit Knochenwachs verschlossen. Danach folgte die MRT-Bildgebung zur Größen- und Lagekontrolle der ICB und zur Beurteilung der Diffusion, Perfusion und der Ödemzone.

5.5 MR-Bildgebung und Auswertung

Die Bildgebung erfolgte mithilfe eines kranialen 3-Tesla-Magnetresonanztomografen (MAGNETOM Prisma, Siemens, München) unter Verwendung einer flexiblen 4-Kanal-Spule. Während der Untersuchung befanden sich die Versuchstiere in Narkose und wurden invasiv beatmet. Bei den durchlaufenen Sequenzen handelt es sich um T1- und T2-gewichtete strukturelle Darstellungen, diffusionsgewichtete Bildgebung sowie Perfusionsbildgebung mit und ohne Kontrastmittel. Die aus T1-, T2*- , T2-

und protonendichtegewichteten Protokollen bestehende strukturelle Bildgebung wurde zur Unterdrückung von störenden Umgebungssignalen um ein „fluid-attenuated inversion-recovery“ (FLAIR)-Protokoll ergänzt.

Die Volumenpixelgröße der T1-gewichteten Gradienten-Echo-Bilder betrug 0,7 mm mit einer Repetitionszeit (TR) von 2180 ms, einer Echozeit (TE) von 3,65 ms und einer Inversionszeit (TI) von 1100 ms.

Im Rahmen der T2- und Protonenechosequenzen wurden Dual-Turbo-Spin-Echo-Protokolle mit einer TR/TE1/TE2 von 3600 ms/9.6 ms/94 ms, Schichtdicken von 3 mm und einer Auflösung von 0,56 mm x 0,56 mm verwendet.

Das FLAIR-Protokoll enthielt eine TIRM(turbo inversion magnitude)-Sequenz mit zugrundeliegenden TR/TE/TI von 9000ms, 81ms und 2500ms und einem Auflösungsverhältnis entsprechend der T2-Bildgebung.

Die T2*-Wichtung enthielt eine „fast low angle shot“(FLASH) Pulssequenz mit einer Ebenenauflösung von 0,7 mm x 0,7 mm und einer Schichtdicke von 3 mm.

Die Perfusionssequenzen wurden ohne Kontrastmittel mithilfe arterieller Spinmarkierung und mit Kontrastmittel mittels Suszeptibilitätswichtung ermittelt. Die Auflösung der arteriellen Spinmarkierung betrug 2,8 mm x 2,8 mm mit einer Schichtdicke von 6 mm. Im Anschluss an diese Sequenz folgte die EPI-Pulssequenz mit der Gabe von Gadolinium-Kontrastmittel (0,1 mg/kg Körpergewicht, Gadovist®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) über die Vena femoralis zehn Sekunden nach Start der Messung. Die Auflösung betrug hier 1,4 mm x 1,4 mm mit einer Schichtdicke von 3 mm.

Die Diffusionsdaten entstanden mit den gleichen Auflösungsparametern durch eine EPI (echo planar imaging)-Sequenz.

Die Gerätesoftware errechnete Diffusionskoeffizient, fraktionelle Anisotropie, Tracegewichtete, sowie diffusionsgewichtete Bilder, Perfusionsdaten und den relativen Blutfluss.

Die Messung des Blutvolumens erfolgte mittels iPlan (Brainlab®)-Software. Die Volumina der Ödemzone, der Diffusionsrestriktion und Umgebungsblutungen ermittelten wir mithilfe der Software Sectra® (Abb. 10 und 11). Die Hämatomgröße ergab sich aus den Schnittvolumina der T2*- und T1-Aufnahmen. Die Ödemzone definieren wir als Hyperintensitäten in den FLAIR-Sequenzen abzüglich der Volumina von Diffusionsrestriktionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung.

5.6 Therapie

5.6.1 Therapiegruppen

	Art der Therapie	Gruppengröße: n
Gruppe 1 (ICB konservativ)	Drainage	3
Gruppe 2 (ICB+rtPA)	Applikation von rtPA lokal + Drainage	6
Gruppe 3 (ICB+Sono)	Ultraschall lokal + Drainage	6
Gruppe 4 (ICB+rtPA+Sono)	Kombination aus rtPA und Ultraschall + Drainage	6

Die Versuchstiere wurden in vier Therapiegruppen randomisiert. Die konservative Gruppe wurde ausschließlich mit der Anlage einer intrahämatomalen Drainage behandelt (n=3). Die zweite Gruppe wurde zusätzlich mit rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator, Alteplase) therapiert (n=6). Gruppe drei bekam eine Ultraschalltherapie, anstatt des rtPAs (n=6). Und die vierte Gruppe wurde mit der Kombination aus rt-PA, Ultraschall und einer anschließenden Drainage therapiert (n=6). Die Therapie- und die Drainagedauer betrug bei allen Tieren jeweils eine Stunde.

Vier Versuchstiere mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, zwei Tiere aufgrund von technischen Problemen in der MRT, ein Versuch scheiterte an technischen Problemen mit dem Kathetersystem und ein Tier verstarb nach der Applikation der ICB an Herz-Kreislauf-Versagen.

5.6.2 Durchführung

Materialien	
Drainage	X-tra®, Promedics, Düsseldorf, Deutschland
Drainagesystem	VentrEX®, Neuromedex, Hamburg, Deutschland
Ultraschallsonde 10 Fr (Abb. 12)	AcuNav™, Biosense Webster, Irvine, Kalifornien, USA
Ultraschallgerät	Acuson Sequoia™ 512 Ultrasound Systems, Siemens, München, Deutschland
rt-PA	Actilyse®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland

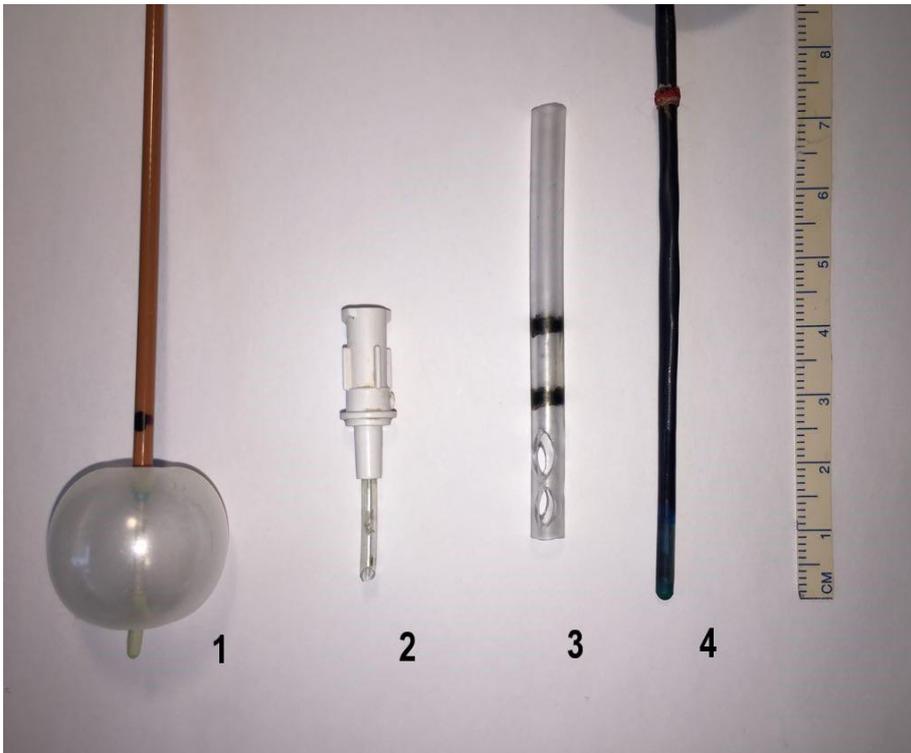


Abbildung 11: Darstellung verwendeter Katheter

- 1: Fogarty Ballonkatheter 10 Fr zur Vordehnung des Hirngewebes
- 2: Übergangskatheter mit Perforationen zur Applikation der ICB
- 3: gekürzter Blasenkatheeter 16 Fr mit 4 seitlichen Perforationen (\varnothing 4 mm) als Therapiekatheter
- 4: Ultraschallsonde

Nach der Durchführung der MRT wurde der Versuchsgruppe vier 1 mg rt-PA in 1 ml Wasser für Injektionszwecke lokal über den modifizierten Blasenkatheeter verabreicht und dieser mit 1 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Anschließend folgte die Einführung der Ultraschallsonde in das Zentrum der Blutung. Normalerweise findet dieser Katheter Anwendung bei endokardialer sonographischer Bildgebung (123). Die verwendete Frequenz des Ultraschalls betrug 10 MHz und der mechanische Index 0,55. Mit dieser Frequenz gelang es, zuerst mittels Bildgebung die richtige Lokalisation des Schallkopfes zu gewährleisten und diesen dann therapeutisch einzusetzen. Der Schallkopf wurde mittig in die Blutung eingebracht und absorbierte Schallwellen nach lateral in Form eines kegelförmigen Schallfensters. Aus diesem Grund

wurde die Ultraschallsonde nach 30 Minuten Schallzeit um 180 Grad gedreht und weitere 30 Minuten in dieser Position belassen, um beide Seiten der Blutung zu beschallen. Schließlich wurde der Ultraschallkatheter entfernt und ein schwerkraftgesteuertes Drainagesystem angeschlossen, das eine Stunde lang unter regelmäßiger Ablaufspülung verblieb, um den Abfluss der gelösten Clotbestandteile zu gewährleisten. Versuchsgruppe zwei wurde mit 1 mg in 1 ml rt-PA behandelt und an das Drainagesystem angeschlossen. Gruppe drei erhielt die Ultraschallbehandlung ohne rt-PA mit anschließender Drainage, während die Kontrollgruppe eins ohne weitere Behandlung lediglich an das Drainagesystem angeschlossen wurde.

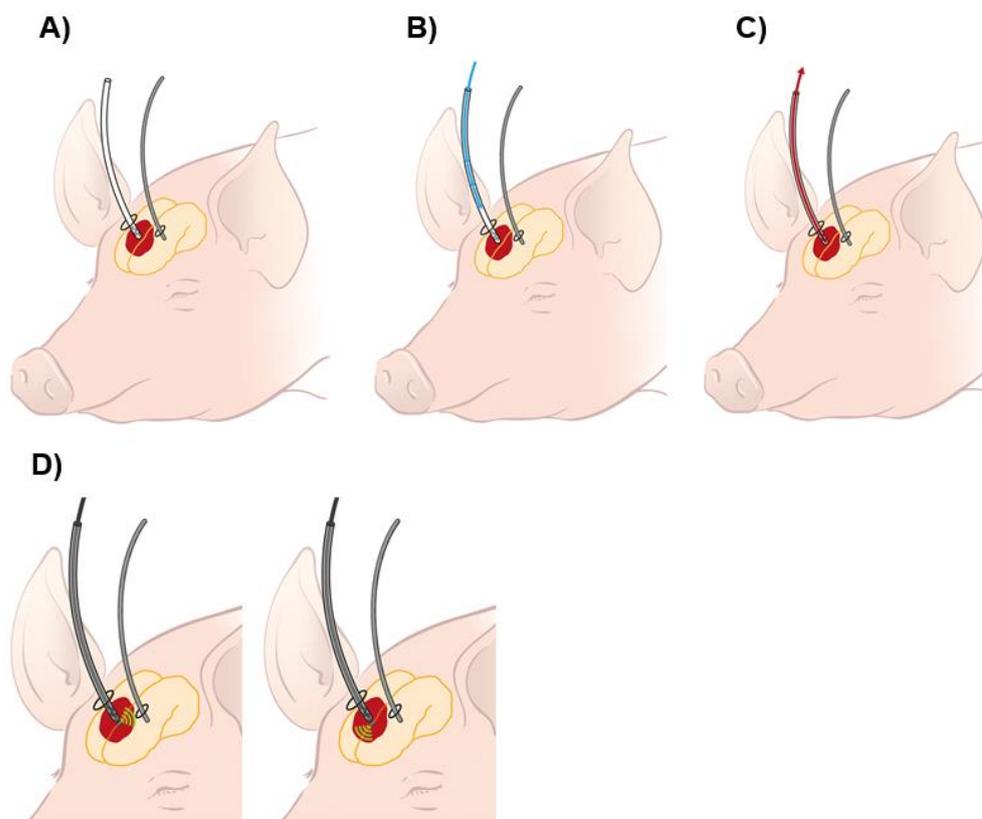


Abbildung 12: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes (122)

- A) Versuchstier mit einliegender Sonde zur ICP-Messung links frontal und mittig intrahämatomal platziertem Therapiekatheter rechts frontal
- B) Darstellung des Lysekatheters im Rahmen der rt-PA-Therapie (Markierung blauer Pfeil) nach der ersten MRT
- C) Nach einstündiger Therapie folgte die Anlage eines schwerkraftgesteuerten Drainagesystems für eine weitere Stunde, um den Abfluss des nun flüssigen

Teiles des Blutclots zu gewährleisten (Markierung roter Pfeil). Im Anschluss an die Drainagezeit erfolgte die zweite MR-Bildgebung

D) Darstellung des Versuchstieres während der Ultraschalltherapie. Über den intrahämatomalen Katheter wird die Ultraschallsonde (schwarz markiert) mittig in die Blutung eingeführt. Sie absorbiert Schallwellen von lateral kegelförmig (grüne Wellen). Nach 30 Minuten Schallzeit folgt eine Drehung um 180 Grad zur Beschallung der anderen Seite für weitere 30 Minuten.

5.7 Ergebnissicherung

Nach Entfernung der Drainage folgte eine weitere MR-Bildgebung von einer Stunde Dauer mit identischer Auswertung.

Anschließend begann die Euthanasie des Tieres mit der intravenösen Gabe von 40 mval Kaliumchlorid und der restlich verbliebenen Narkosemedikamente. Nach Feststellung des sicheren Todes erfolgte die Entnahme des Cerebrums, das zunächst in einer vierprozentigen Paraformaldehydlösung fixiert wurde.

5.7.1 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde die GraphPad PRISM Software (Version 8) (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) gewählt. Für alle Variablen erfolgte die Angabe des 95%-Konfidenzintervalls und der mittleren Standardabweichung (SD). Der Vergleich der Daten erfolgte mittels einer einfaktoriellen Streuungsanalyse. Zum Vergleich der paarweisen Post-hoc-Mittelwerte und der korrigierten p-Werte wurde der Tukey-Test eingesetzt. Als statistisch signifikant wurden in unserer Analyse zweiseitige p-Werte von unter 0,05 betrachtet.

Für die Erstellung einer Korrelation zwischen den Blutungsvolumina vor der Therapie und der erfolgten Volumenreduktion der Blutung nach Therapie fand die Spearman'sche Rangkorrelation Anwendung. Gleiches gilt für die Korrelation der Diffusionsrestriktionen vor- und nach der Behandlung.

6. Ergebnisse

6.1 Hämatomvolumen

Das durchschnittliche intrazerebrale Blutungsvolumen vor Therapie betrug in der Kontrollgruppe (n=3) $3,11 \pm 0,22 \text{ cm}^3$. Das der Therapiegruppe 2 (rt-PA, n=6) betrug $3,44 \pm 0,42 \text{ cm}^3$, die durchschnittlichen Volumina der Gruppe 3 (Ultraschall, n=6) erreichten $3,38 \pm 0,56 \text{ cm}^3$ und die Gruppe 4 (rt-PA + Ultraschall, n=6) zeigte im Durchschnitt ein Blutungsvolumen von $3,89 \pm 0,88 \text{ cm}^3$. Damit waren die Volumina aller Gruppen auf einem vergleichbaren Niveau.

Nach der Therapie zeigten sich signifikante Unterschiede in den mittleren Endvolumina zwischen den verschiedenen Gruppen. Am deutlichsten gilt dies für die Behandlungsgruppe 4 (rt-PA + Ultraschall), die einen Wert von $1,51 \pm 0,5 \text{ cm}^3$ erzielte. Dieser Wert ist signifikant niedriger als das posttherapeutische Volumen der rt-PA-Gruppe (Gruppe 2), welche ein Endvolumen von $4,41 \pm 0,61 \text{ cm}^3$ erreichte ($p=0,0278$). Ebenso zeigt sich ein signifikant niedrigeres Volumen im Vergleich mit der Ultraschallgruppe (Gruppe 3), welche einen Wert von $2,75 \pm 0,44 \text{ cm}^3$ erzielte ($p=0,0023$) und der Kontrollgruppe mit $3,05 \pm 0,21 \text{ cm}^3$ ($p=0,002$). (Abb. 14)

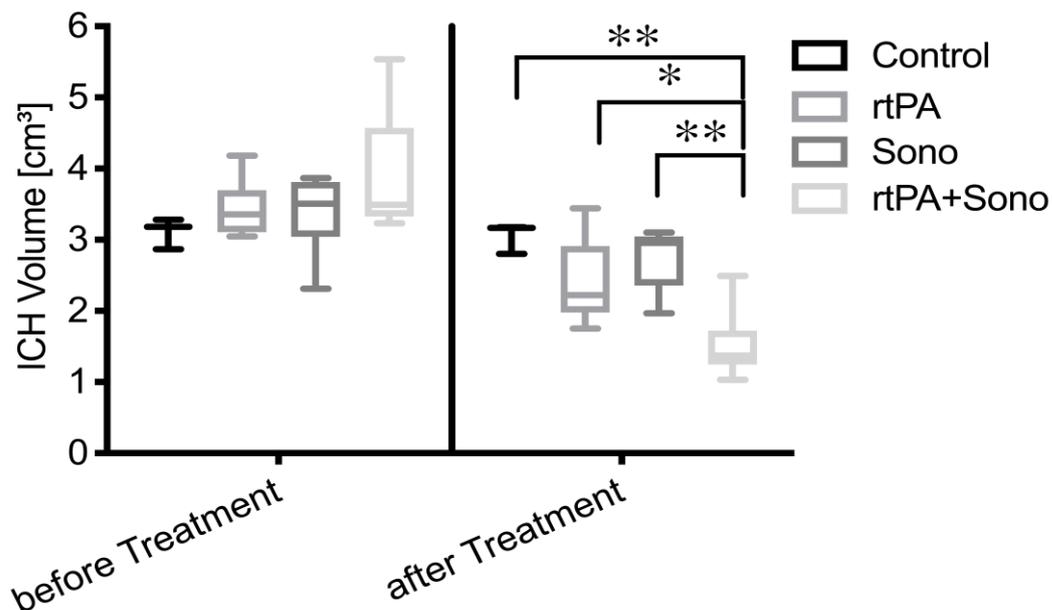


Abbildung 13: Hämatomvolumina vor und nach der Therapie (122)

In diesem Boxplot sind die intrazerebralen Blutungsvolumina in cm^3 auf der y-Achse und zeitlich vor- und nach der Therapie auf der x-Achse aufgetragen. „*“ zeigt die signifikante Volumendifferenz nach der Behandlung zwischen der Gruppe 4 (rt-PA + Ultraschall) und der Gruppe 2 (rt-PA) mit einem p-Wert von 0,0278. „***“ zeigt die signifikanten Volumenunterschiede zwischen der kombinierten Therapiegruppe (Gruppe 4) und der Kontrollgruppe (Gruppe 1) nach Behandlung mit einem p-Wert von 0,002, sowie zwischen der mit Ultraschall behandelten und der kombiniert therapierten Gruppe mit einem p-Wert von 0,0023.

Somit erreichte Gruppe 4 (rt-PA + Ultraschall) die höchste mittlere Volumenreduktion von $62 \pm 5\%$. Diese Ergebnisse sind signifikant höher gegenüber der Volumenreduktion aller anderen Gruppen. Die Kontrollgruppe erreichte eine mittlere Volumenreduktion von $2 \pm 1\%$, Gruppe 2 (rt-PA) von $30\% \pm 12\%$ und Gruppe 3 (Ultraschall) von $18 \pm 8\%$. Die Volumenreduktion dieser drei Gruppen im Vergleich zur Gruppe 4 (rt-PA und Ultraschall) war mit einem p-Wert von $<0,0001$ hochsignifikant, ebenso die von Gruppe 2 (rt-PA) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,0007$) (Abb. 15).

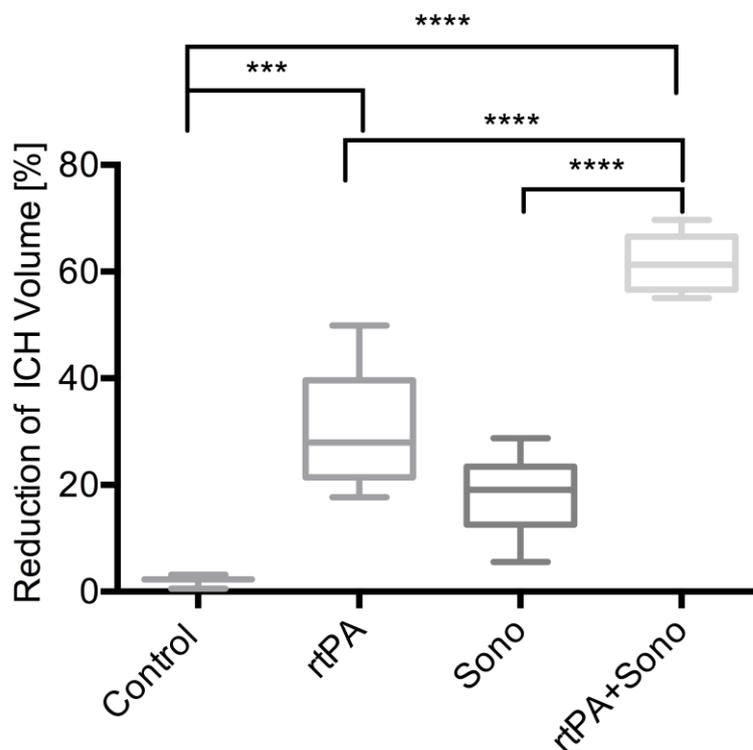


Abbildung 14: relative Volumenreduktion (122)

Boxplot, in dem auf der y-Achse die relative Hämatomvolumenreduktion in Prozent aufgetragen ist, sowie die verschiedenen Behandlungsgruppen auf der x-Achse. „***“ zeigt die signifikante Volumenreduktion von Gruppe 2 verglichen mit der Kontrollgruppe mit einem p-Wert von 0,0007. „****“ zeigt die signifikante relative Volumenreduktion von Gruppe 4 mit den jeweiligen anderen Behandlungsgruppen mit einem p-Wert von <0,0001.

6.2 Monitoring der Vitalzeichen

Der durchschnittliche ICP aller Gruppen betrug $10,36 \pm 1,83$ mmHg vor, $79,13 \pm 14,85$ mmHg während und $12,15 \pm 4,24$ mmHg nach Applikation der ICB. (Abb. 16)

Sichtbar ist ein deutlicher Anstieg des intrakraniellen Druckes im Rahmen der Applikation der ICB mit spontaner Erholung der Werte im Anschluss, die noch leicht über dem Ausgangsniveau liegen.

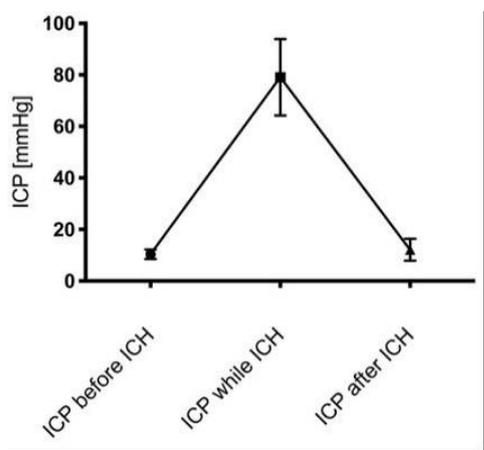


Abbildung 15: Intrakranieller Druck (ICP) (122)

Aufgetragen sind die durchschnittlichen ICP-Werte aller Versuchsgruppen (n=21) auf der y-Achse in Relation zum Zeitpunkt vor, während und nach Applikation der ICB auf der x-Achse.

Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug in der Kontrollgruppe $70,33 \pm 13,44$ Schläge pro Minute (bpm), Gruppe 2 erreichte $80,48 \pm 25,9$ bpm, Gruppe 3 zeigte eine mittlere Herzfrequenz von $77,03 \pm 11,58$ bpm und die Herzfrequenz der Gruppe 4 betrug $106,7 \pm 21,25$ bpm (Abb. 17).

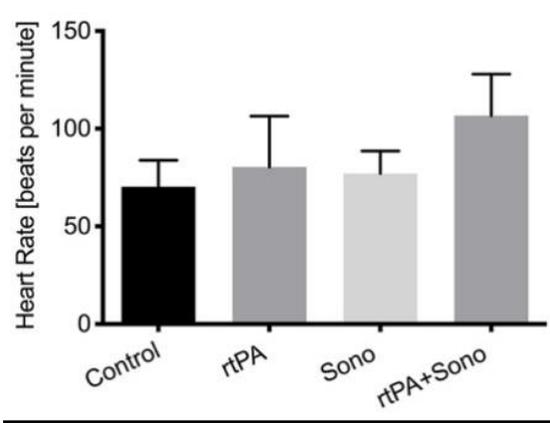


Abbildung 16: Herzfrequenzen (122)

Dieses Balkendiagramm zeigt die durchschnittlichen Herzfrequenzen der Versuchstiere in Schlägen pro Minute (y-Achse) bezogen auf die verschiedenen Versuchsgruppen (x-Achse)

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) der Kontrollgruppe betrug $77,93 \pm 10,42$ mmHg, der MAP der Gruppe 2 zeigte $87,42 \pm 12,28$ mmHg, die Gruppe 3 erzielte im Durchschnitt einen MAP von $85,66 \pm 11,43$ mmHg und die Gruppe mit der Kombinationstherapie wies einen MAP von $77,79 \pm 12,71$ mmHg auf.

(Abb. 18)

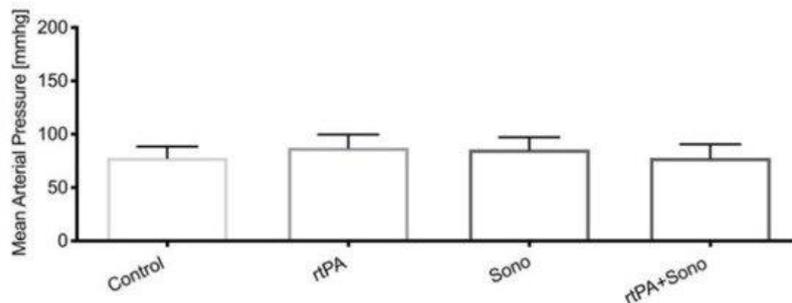


Abbildung 17: : Mittlerer arterieller Blutdruck (122)

Dieses Balkendiagramm zeigt den durchschnittlichen mittleren arteriellen Blutdruck in mmHg (y-Achse) in den verschiedenen Versuchsgruppen (x-Achse)

Somit weisen alle Versuchsgruppen vergleichbare Vitalparameter auf.

6.3 Diffusionsrestriktionen

Die Ausprägung der Diffusionsrestriktion in der kranialen MRT bewegte sich im Durchschnitt in allen Gruppen auf einem vergleichbaren Niveau. Nach der Blutungsapplikation betrug sie in der Kontrollgruppe $5,1 \pm 8,83 \text{ cm}^3$, in der Gruppe 2 $5,51 \pm 7,14 \text{ cm}^3$, die Gruppe 3 erreichte durchschnittliche Werte von $14,1 \pm 10 \text{ cm}^3$ und die Gruppe der Kombinationstherapie zeigte Werte von $8,39 \pm 9,53 \text{ cm}^3$. Nach Therapie ergaben sich Mittelwerte von $10,77 \pm 9,33 \text{ cm}^3$ in der Kontrollgruppe, $8,69 \pm 14,38 \text{ cm}^3$ in Gruppe 2, $14,95 \pm 9,77 \text{ cm}^3$ in Gruppe 3 und $9,77 \pm 9,27 \text{ cm}^3$ in Gruppe 4 (Abb. 19). Somit zeigte sich in allen Gruppen eine leichte Erhöhung nach der Behandlung.

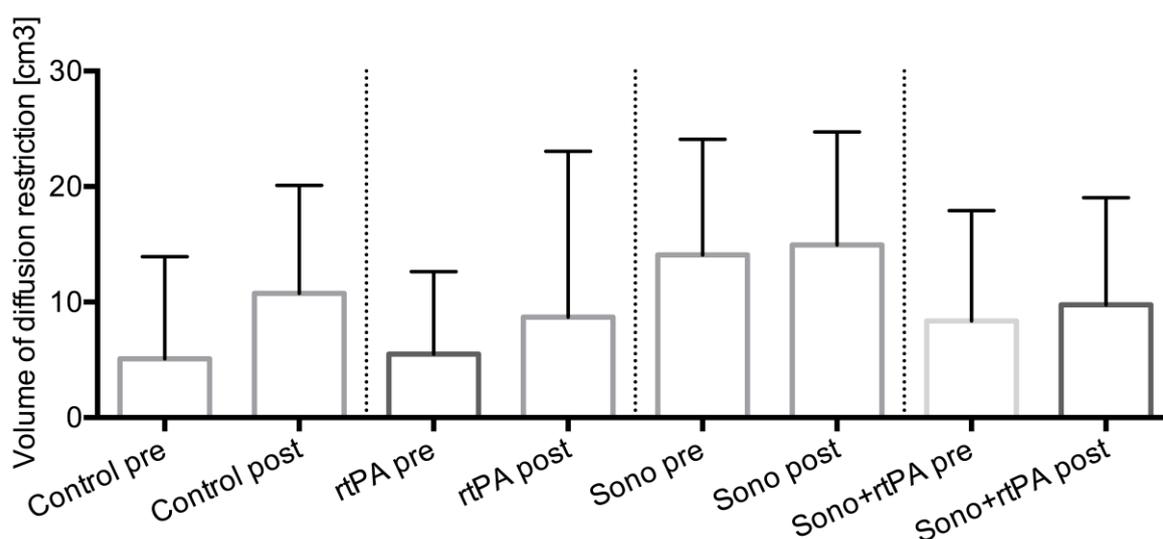


Abbildung 18: Volumen der Diffusionsrestriktionen (122)

In diesem Balkendiagramm sind die Volumina der Diffusionsrestriktionen der Gruppen 1 - 4 in cm^3 (y-Achse) mit Mittelwert und Standardabweichung vor und nach Therapie (x-Achse) dargestellt. (Kontrollgruppe: $n=3$, Gruppe 2 - 4: jeweils $n=6$)

Die durchschnittliche Erhöhung der Diffusionsrestriktion nach Therapie fiel in der Kontrollgruppe mit $5,67 \pm 9,02 \text{ cm}^3$ am höchsten aus. In der rt-PA-Gruppe (Gruppe 2) erhöhte sich die Diffusionsrestriktion im Mittel um $3,18 \pm 10,03 \text{ cm}^3$, in der Ultraschallgruppe (Gruppe 3) um $0,85 \pm 5,48 \text{ cm}^3$ und in der Gruppe der Kombinationstherapie um $0,82 \pm 11,58 \text{ cm}^3$ (Abb. 20).

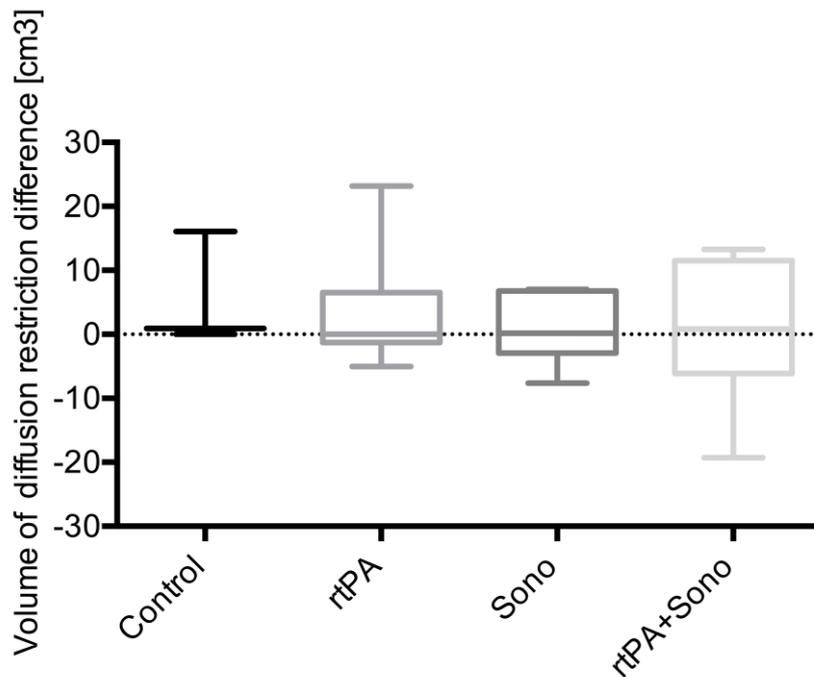


Abbildung 19: Differenzen der Diffusionsrestriktionen (122)

In diesem Boxplot-Diagramm sind die Volumina der Differenzen der Diffusionsrestriktionen vor und nach Therapie auf der y-Achse in cm³ dargestellt. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Versuchsgruppen aufgeführt.

Zwischen der Volumenreduktion und Diffusionsrestriktion nach der Therapie bestand keine Korrelation ($r = -0,02$). Ebenso konnte keine Korrelation zwischen dem initialen Blutungsvolumen und der Diffusionsrestriktion vor Therapie ermittelt werden. ($r = 0,275$).

In der Perfusionsgewichteten Bildgebung ergaben sich keine Hinweise auf Hyper- oder Hypoperfusion. Des Weiteren zeigte die MRT-Bildgebung keine intrakranielle Vasokonstriktion oder Ödeme der perihämatomalen Zone.

Nach Applikation der ICB zeigte sich eine kleine perihämatomale Blutung bei jeweils einem Tier der Gruppe 2 (rt-PA) und der Gruppe 4 (rt-PA + Ultraschall). Die Blutungen wiesen ein kleines Volumen von $\leq 0,6$ cm³ auf und blieben im weiteren Verlauf größenstabil.

7. Diskussion

Es bestehen aktuell noch zahlreiche Unklarheiten bezüglich der Therapie der intrazerebralen Blutung. Derzeit stellt nach wie vor die konservative Behandlung einen großen Teil der Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien dar (27), auch wenn der Erfolg dieser Handlungsempfehlungen überschaubar ist. Die Tatsache, dass große Untersuchungen zeigten, dass einige Patienten von einer chirurgischen Hämatomausräumung profitieren (8,9), untermauert die Möglichkeit und Notwendigkeit von weiteren Behandlungsoptionen.

Eine Reihe von klinischen und präklinischen Studien beschäftigte sich mit minimalinvasiven Behandlungsstrategien der spontanen ICB mithilfe von lokal appliziertem rt-PA (3–5, 68, 69, 71). Dabei zeigte sich unter anderem, dass eine suffiziente Reduktion des Blutungsvolumens einen wichtigen Faktor für die Prognose der Patienten darstellt (12). Es beschäftigte sich bislang lediglich eine Studie von Newell et al. mit der Möglichkeit einer intrahämatomalen Ultraschallbehandlung in Kombination mit rt-PA (22). Soweit bekannt, ist unsere Studie die erste, in der eine kombinierte Behandlung mit Ultraschall und rt-PA an einem In-vivo-ICB-Modell durchgeführt wird. In der Vergangenheit setzten sich zahlreiche Arbeiten, darunter auch Phase-3-Studien mit der transkraniellen Anwendung von Ultraschall zur Thrombolyse in der Behandlung von ischämischen Schlaganfällen auseinander (14–17,19,111,112,120), wobei teilweise erhebliche Nebenwirkungen beschrieben wurden. In Vorgängerstudien wurden in vitro bereits die optimalen Lysebedingungen bezüglich der Ultraschallparameter (25) und der erforderlichen rt-PA-Dosis (24) ermittelt und auf relevante Sicherheitsaspekte untersucht (25). Darauf aufbauend konnten eine möglichst geringe Versuchstieranzahl gewährleistet und die Bedingungen für potenzielle weiterführende Studien bezüglich der ICB-Therapie optimiert und standardisiert werden. Somit wurde eine Arbeit nach den Richtlinien des 3-R-Konzeptes für Versuchstiere (Radice, Replace, Refine) ermöglicht.

Für diese Untersuchung wurde ein etabliertes Tierversuchsmodell (26) mit einer entscheidenden Veränderung herangezogen: anstatt einer Menge von 1,7 ml autologem arteriellem Blut wurden 5 ml zur Blutungsapplikation eingesetzt. Dadurch konnte ein besseres Größenverhältnis in Bezug auf die Volumina von Blutungen im menschlichen Organismus gewährleistet werden. Auf dieser Grundlage war es möglich, volumenstabile, intrazerebrale Blutungen zu simulieren. Die Vitalwerte aller Tiere bewegten sich in physiologischen Bereichen (124). Die durchschnittlichen ICP-Werte betru-

gen vor Applikation der ICB 10 mmHg, stiegen während der Applikation auf 80 mmHg an und normalisierten sich in einem Zeitfenster von 10 bis 20 Minuten wieder. Diese Beobachtungen spiegeln die ausgeprägte akute kompensatorische Kapazität des Gehirns wider und könnten zur Aufklärung des Sachverhaltes beitragen, dass manche Patienten in der Lage sind, die akute Phase von sehr ausgeprägten ICBs zu überleben.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten eine signifikante Clotvolumenreduktion von 59 ± 5 % mit einer einmaligen Anwendung der kombinierten Therapie aus 1 mg rt-PA lokal und intrahämatomaler Ultraschallanwendung. Die erreichte Volumenreduktion stellte sich als doppelt so effektiv dar, wie die der Behandlungsgruppen mit alleiniger Ultraschallanwendung (18%) und alleiniger rt-PA-Therapie (30%). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der In-vitro-Vorgängerstudien, in denen sich die Clotreduktion noch etwas ausgeprägter zeigte (19,25). Im Gegensatz zur MISTIE-Studie (12) benötigte die kombinierte Therapie lediglich eine einmalige Anwendung von 1 mg rt-PA, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Im MISTIE-Protokoll hingegen waren bis zu neun Dosen rt-PA mit jeweils 0,3 mg bzw. 1 mg rt-PA pro Gabe nötig. Der Grund für die verbesserte Wirkung der kombinierten Therapie beruht auf der zugrundeliegenden Disaggregation der Fibrinnetze (25). Vorherige Untersuchungen gaben Hinweise darauf, dass es durch die Ultraschalleinwirkung zu einer reversiblen Lockerung der Fibrinfasern kommt, welche die Clotdichte verringert. Somit kann vermehrt rt-PA an Bindungsstellen im Clotinneren gelangen und durch „acoustic streaming“ tiefer in das Hämatom eindringen (19–21). Ein weiterer großer Vorteil der intrahämatomalen Ultraschallanwendung ist die Möglichkeit der hochauflösenden intrakraniellen Echtzeitbildgebung, die es möglich macht, den Verlauf von Blutvolumenveränderungen und Ödembildung in B-Bild-, Doppler- und Duplex-Einstellungen sichtbar zu machen (23). Dadurch könnten risikobehaftete Transporte der Patienten auf Intensivstationen zur CT-Bildgebung reduziert werden.

In der aktuellen Literatur werden die genauen Pathomechanismen der ICB kontrovers diskutiert, beispielsweise in Bezug auf das Vorhandensein von sekundären neuronalen Verletzungsmustern und Ischämie (125–127); dabei sind zahlreiche mögliche sekundäre Pathomechanismen wahrscheinlich (56,58,65). Die Entstehung einer Penumbra wurde ebenfalls diskutiert, aktuelle Arbeiten kamen jedoch zu keinem eindeutigen Ergebnis (128,129). Weiterhin gibt es Hinweise auf die Entstehung von hyperakut auftretenden Diffusionsrestriktionen, die mit einem schlechten klinischen

Outcome assoziiert sind (130). In der Studie von Kidwell et al. wurden bei drei von zwölf Patienten, die in den ersten sechs Stunden nach Symptombeginn CT- und MRT-Bildgebungen erhielten, perihämatomale Diffusionsrestriktionen beobachtet. Alle drei Patienten zeigten im Anschluss deutliche klinische und radiologische Verschlechterungen. Eine Arbeit von Garg et al., in der 121 Patienten mit spontaner ICB untersucht wurden, konnte die Ergebnisse von Kidwell et al. bestätigen. 49,6% aller Patienten zeigten Diffusionsrestriktionen, die mit einem schlechteren mRS-Score nach 3 Monaten und einer schlechteren Genesung assoziiert waren (131).

Die Studienlage für das Auftreten von Hypoperfusionen ist ebenfalls sehr heterogen. Direkt benachbarte Hypoperfusionen konnten in Kidwells Studie nicht beobachtet werden (130), lediglich diffuse hypoperfundierte Bereiche auf der ipsilateralen Seite der Blutung. Dies ist ein Indikator dafür, dass eine partielle diffuse Ischämie wahrscheinlich aufgrund einer Gefäßkompression möglich ist. In einer weiteren Arbeit konnten ebenfalls keine perihämatomalen Hypoperfusionen in einem Tiermodellversuch innerhalb von zwölf Stunden nach Blutungsbeginn detektiert werden (132). Zazulia et al. hingegen konnten reduzierte Sauerstofffraktionen in der perihämatomalen Zone nachweisen, allerdings ohne Hinweise für ein ischämisches Geschehen (133).

In dieser Arbeit konnte unsererseits in 70% der Versuchstiere lediglich eine sehr geringe Diffusionsrestriktion mittels MRT vor und eine leichte Erhöhung nach Therapie festgestellt werden. Das betraf jedoch alle Gruppen, einschließlich der Kontrollgruppe. Somit ergab sich weder eine Korrelation der Diffusionsrestriktion mit dem initialen Blutungsvolumen noch mit der erreichten Volumenreduktion. Daraus kann geschlossen werden, dass es keinen Zusammenhang von Diffusionsrestriktion und der gewählten Therapie besteht. Eine mögliche Ursache für das Auftreten könnte das hohe Volumen der applizierten Blutung im Vergleich zur Größe des Schweinehirns sein. Weiterhin konnten in der MRT-Diagnostik keine Minderperfusionsen, Hyperperfusionsen oder Ödeme festgestellt werden. Dass für die Gesamtheit dieser Faktoren keine signifikanten Beobachtungen gemacht werden konnten, ist eventuell den Limitationen dieser Studie geschuldet. Aufgrund der frühen Bildgebung ist es wahrscheinlich, dass die Zeit nicht für die Entwicklung der sekundären Pathomechanismen ausreichte.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der MRT konnte in der weiterführenden Untersuchung unserer Arbeitsgruppe mittels HE-Färbung eine Ödembildung nachgewiesen

werden (122). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, in denen ein frühes perihämatomales Ödem detektiert wurde (26,125,134). Als mögliche Erklärungen werden hier unter anderem der Austritt von Serumproteinen in das Interstitium aufgrund eines erhöhten hydrostatischen Druckes während der Hämatomentstehung, Blutprodukte, Thrombin und eine Clotretraktion genannt (26,135). Die Ergebnisse der Kollegen zeigten signifikant erhöhte Ödemkonfigurationen der Kontrollgruppe, die perihämatomal, aber auch auf der kontralateralen Seite nachgewiesen werden konnten; das steht in einem klaren Kontrast zu den Ergebnissen in den Behandlungsgruppen, welche keine Ödeme in den kontralateralen Hemisphären aufwiesen (122). Diese weiterführenden Beobachtungen bestätigen jene von Wagner et al. In ihrem Tierversuch zeigte sich eine mögliche Reduktion des perihämatomalen Ödems, sowie eine Prävention des vasogenen Ödems im Rahmen einer frühen Hämatomreduktion mittels rt-PA-Fibrinolyse (97).

In der immunhistochemischen weiteren Auswertung im Anschluss an unsere Versuche ergaben sich Hinweise auf eine frühe gliale Aktivierung durch höhere GFAP-Spiegel der unbehandelten Gruppe (122), die mit einem schlechteren klinischen Therapieerfolg assoziiert sind. Diese erhöhten GFAP-Spiegel könnten als Zeichen einer Blut-Hirn-Schrankenstörung und einer Destruktion von Astrozyten gedeutet werden und daher künftig als frühe Biomarker in der präklinischen Phase eine Rolle in der Beurteilung von Verlauf und Therapie von ICBs spielen (136–139). Diese Beobachtungen stützen die Ergebnisse, die hinsichtlich der Ödembildung vorliegen.

Abschließend ist herauszustellen, dass die kombinierte Therapie aus rt-PA und Ultraschall, welche in dieser Studie Anwendung fand, sicher und sehr effektiv ist. Es konnten keine negativen Nebeneffekte in der MR-Bildgebung beobachtet werden. Ebenso zeigten sich in weiterführenden Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe in der HE-Färbung und Immunhistochemie keine schädigenden Auswirkungen (122), die in anderen Studien unter anderen Ultraschallmodalitäten beobachtet wurden (13,14,16,111,113,140).

Diese Studie weist einige wichtige Limitationen auf, die die Aussage einschränken können. Die Zahl der eingeschlossenen Tiere ist klein, weiterhin sind Beobachtungen über einen längeren Zeitraum nötig, um sekundäre neuronale Verletzungsmuster besser auswerten zu können. Darüber hinaus liegen in unserem Modell aufgrund der Injektion des Blutes nicht exakt dieselben pathophysiologischen Voraussetzungen

verglichen mit einer spontanen ICB im menschlichen Organismus vor. Das betrifft im Speziellen das mikrovaskuläre Milieu.

Weiterführende Versuche mit einer größeren Anzahl von Versuchstieren und einem längeren Beobachtungszeitraum sind nötig, um sekundäre pathologische Mechanismen darstellen und Heilungsprozesse sowie den Therapieerfolg besser evaluieren zu können.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die intrazerebrale Blutung stellt eine Erkrankung mit sehr hoher Morbidität und Mortalität und einen nicht unerheblichen Teil der Schlaganfälle weltweit dar. Deswegen ist es von zentraler Bedeutung, geeignete Therapieverfahren für Patienten zu entwickeln. Aktuell gibt es wenig evidenzbasierte Therapien für diese Erkrankung und die Studienlage wird mitunter sehr kontrovers diskutiert.

Es finden sich jedoch Hinweise dafür, dass ein wichtiger Bestandteil einer geeigneten Therapie die frühe und möglichst effektive Hämatomreduktion ist. Einige kleine und große randomisierte Studien (10–12,22) konnten bereits die Effektivität und Sicherheit von minimalinvasiver Chirurgie in Kombination mit einer lokalen intrahämatomalen rt-PA-Instillation nachweisen. Es fanden sich im Rahmen dieser Arbeiten Hinweise darauf, dass Patienten von einer noch effektiveren Clotlyse profitieren könnten.

Da bereits vorhandene Studien von einer möglichen Verstärkung der rt-PA-Lyse durch Ultraschall berichteten, beschäftigt sich diese experimentelle Arbeit mit den Auswirkungen einer Kombinationstherapie aus ultraschall- und Katheter gestützter rt-PA-Thrombolyse an einem bereits etablierten Tiermodell. Die Behandlung erfolgt mittels einer Ultraschallsonde, die nach vorheriger lokaler rt-PA-Applikation direkt in die Blutung eingeführt wird. In In-vitro-Vorgängerstudien wurden bereits die optimale rt-PA-Dosis und Ultraschallparameter ermittelt und auf ihre Sicherheit geprüft. Weiterhin zeigte sich, dass eine hochauflösende Echtzeitbildgebung mit der gewählten Frequenz möglich ist.

In unseren Versuchen konnten wir am Tiermodell zeigen, dass die lokale Behandlung mit 1 mg rt-PA und einstündiger hochfrequenter intrahämatomaler 10-MHz-Ultraschallapplikation sich als die signifikant beste und eine sichere Therapie zur Clotreduktion im Vergleich zur alleinigen rt-PA oder Ultraschallanwendung zeigt. Negative Nebenwirkungen konnten in den verschiedenen Therapiegruppen verglichen mit der Kontrollgruppe nicht ermittelt werden, wobei die biologischen Effekte auf das umliegende Gewebe in vivo evaluiert wurden.

Die effektive Wirkung dieser Therapie ist auf eine synergistische Wirkung von rt-PA und der Ultraschallapplikation zurückzuführen. Hierbei kommt es zu einer mechanischen Disaggregation der Fibrinstruktur durch die Ultraschallanwendung und somit

zu einer verbesserten Eindringtiefe des rt-PA in den Blutclot. Durch diesen und weitere Mechanismen wird die Lysefähigkeit verstärkt.

Trotz guter Ergebnisse sind weiterführende Studien mit größeren Versuchszahlen und längeren Beobachtungszeiträumen nötig, um weitere Rückschlüsse auf Pathophysiologie, Heilungsverlauf und Therapieerfolg ziehen zu können.

9. Literaturverzeichnis

1. The top 10 causes of death [Internet]. [zitiert 21. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. akuttherapie_des_ischaemischen_schlaganfalls.pdf [Internet]. [zitiert 26. Oktober 2020]. Verfügbar unter: https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/akuttherapie_des_ischaemischen_schlaganfalls.pdf
3. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. Januar 2017;19(1):3–10.
4. Cadilhac DA, Dewey HM, Vos T, Carter R, Thrift AG. The health loss from ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: evidence from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):49.
5. 030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_final.pdf [Internet]. [zitiert 26. Oktober 2020]. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2015/10/030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_final.pdf
6. Steiner T, Salman RA-S, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, u. a. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Int J Stroke*. Oktober 2014;9(7):840–55.
7. ll_28_2012_intrazerebrale_blutungen_archiviert-1.pdf [Internet]. [zitiert 26. Oktober 2020]. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/ll_28_2012_intrazerebrale_blutungen_archiviert-1.pdf
8. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, u. a. 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 Lond Engl*. 29. Februar 2005;365(9457):387–97.
9. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, u. a. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 3. August 2013;382(9890):397–408.
10. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:147–51.
11. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, u. a. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus recombinant tissue plas-

minogen activator in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* November 2016;15(12):1228–37.

12. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, u. a. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 9. März 2019;393(10175):1021–32.
13. Eggers J, Koch B, Meyer K, König I, Seidel G. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion: Transcranial Ultrasound. *Ann Neurol.* Juni 2003;53(6):797–800.
14. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, u. a. High Rate of Complete Recanalization and Dramatic Clinical Recovery During tPA Infusion When Continuously Monitored With 2-MHz Transcranial Doppler Monitoring. *Stroke.* 1. März 2000;31(3):610–4.
15. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, u. a. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 18. November 2004;351(21):2170–8.
16. Cintas P, Le Traon AP, Larrue V. High Rate of Recanalization of Middle Cerebral Artery Occlusion During 2-MHz Transcranial Color-Coded Doppler Continuous Monitoring Without Thrombolytic Drug. *Stroke.* 1. Februar 2002;33(2):626–8.
17. Bor-Seng-Shu E, Nogueira RDC, Figueiredo EG, Evaristo EF, Conforto AB, Teixeira MJ. Sonothrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review of randomized controlled trials. *Neurosurg Focus.* Januar 2012;32(1):E5.
18. Prokop AF, Soltani A, Roy RA. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis. *Ultrasound Med Biol.* Juni 2007;33(6):924–33.
19. Pieters M, Hekkenberg RT, Barrett-Bergshoeff M, Rijken DC. The effect of 40 kHz ultrasound on tissue plasminogen activator-induced clot lysis in three in vitro models. *Ultrasound Med Biol.* November 2004;30(11):1545–52.
20. Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21(3):419–24.
21. Braaten JV, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost.* September 1997;78(3):1063–8.
22. Newell DW, Shah MM, Wilcox R, Hansmann DR, Melnychuk E, Muschelli J, u. a. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis. *J Neurosurg.* September 2011;115(3):592–601.
23. Keric N, Kantelhardt SR, Neulen A, Dechent P, Henning A, Vollmer FC, u. a. Image-guided Intracranial Endosonography: *J Neurosurg Anesthesiol.* Juli 2013;25(3):317–23.

24. Keric N, Masomi-Bornwasser J, Müller-Werkmeister H, Kantelhardt SR, König J, Kempfski O, u. a. Optimization of Catheter Based rtPA Thrombolysis in a Novel In Vitro Clot Model for Intracerebral Hemorrhage. *BioMed Res Int.* 2017;2017:5472936.
25. Masomi-Bornwasser J, Winter P, Müller-Werkmeister H, Strand S, König J, Kempfski O, u. a. Combination of ultrasound and rtPA enhances fibrinolysis in an In Vitro clot system. *Hagemeyer CE, Herausgeber. PLOS ONE.* 16. November 2017;12(11):e0188131.
26. Wagner Kenneth R., Xi Guohua, Hua Ya, Kleinholz Marla, de Courten-Myers Gabrielle M., Myers Ronald E., u. a. Lobar Intracerebral Hemorrhage Model in Pigs. *Stroke.* 1. März 1996;27(3):490–7.
27. LL 28 2012 Intrazerebrale Blutungen [Internet]. DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [zitiert 23. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinien/2370-ll-28-2012-intrazerebrale-blutungen>
28. Orakcioglu B, Staykov D, Unterberg A, Sakowitz O, Bendszus M, Steiner HH, u. a. Blutungen. In: Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W, Herausgeber. *NeuroIntensiv* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015 [zitiert 27. Oktober 2020]. S. 425–69. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4_29
29. Bösel J, Orakcioglu B, Steiner T. Spontane intrazerebrale Blutungen. In: Hacke W, Herausgeber. *Neurologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016 [zitiert 27. Oktober 2020]. S. 241–54. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0_6
30. [gesundheit-in-deutschland-publikation.pdf](#) [Internet]. [zitiert 21. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/gesundheit-in-deutschland-publikation.pdf?__blob=publicationFile
31. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, u. a. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol.* September 2010;37(7):333–40.
32. Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Jungehulsing GJ, Selim D, Bruggenjürgen B, u. a. Medical resource use and costs of health care after acute stroke in Germany. *Eur J Neurol.* 2005;12(11):862–8.
33. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, u. a. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health.* November 2013;1(5):e259–81.
34. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke.* Februar 2009;40(2):394–9.

35. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, u. a. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 20. März 2018;137(12):e67–492.
36. Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Donehoo RS, Giles WH, u. a. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998. *Am J Epidemiol*. 1. Dezember 2001;154(11):1057–63.
37. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, u. a. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. Mai 2005;36(5):934–7.
38. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 10. Mai 2001;344(19):1450–60.
39. JoHM_2017_01_gesundheitliche_lage3.pdf [Internet]. [zitiert 15. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2017_01_gesundheitliche_lage3.pdf?__blob=publicationFile
40. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 15. Januar 2005;365(9455):217–23.
41. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, u. a. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911.
42. Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Comeau ME, Sauerbeck LR, u. a. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*. 4. Dezember 2012;79(23):2275–82.
43. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, u. a. anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. :7.
44. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, u. a. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 30. September 2008;71(14):1084–9.
45. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 9. Dezember 1998;280(22):1930–5.
46. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the Primary Prevention of Stroke and Other Major Vascular Events: Meta-analysis and Hypotheses. *Arch Neurol*. 1. März 2000;57(3):326–32.
47. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 14. Mai 2009;360(20):2066–78.

48. Charidimou A, Shakeshaft C, Werring DJ. Cerebral Microbleeds on Magnetic Resonance Imaging and Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage Risk. *Front Neurol* [Internet]. 19. September 2012 [zitiert 16. März 2020];3. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446731/>
49. Möhlenbruch M, Sakowitz O. Gefäßmalformationen. In: Hacke W, Herausgeber. *Neurologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016 [zitiert 28. Oktober 2020]. S. 269–82. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0_8
50. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, u. a. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. Juli 2010;376(9735):112–23.
51. Elijovich L, Patel PV, Hemphill JC. Intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol*. November 2008;28(5):657–67.
52. Lappin JM, Darke S, Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(12):1079–91.
53. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Decreased Glomerular Filtration Rate Is a Risk Factor for Hemorrhagic But Not for Ischemic Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke*. Dezember 2007;38(12):3127–32.
54. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 1. August 2007;130(8):1988–2003.
55. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral Microbleeds and Recurrent Stroke Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Cohorts. *Stroke*. April 2013;44(4):995–1001.
56. Tao C, Hu X, Li H, You C. White Matter Injury after Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 25. August 2017 [zitiert 21. März 2020];11. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575148/>
57. Powers WJ. Intracerebral Hemorrhage and Head Trauma: Common Effects and Common Mechanisms of Injury. *Stroke*. 1. Oktober 2010;41(10, Supplement 1):S107–10.
58. Qureshi AI, Ali Z, Suri MFK, Shuaib A, Baker G, Todd K, u. a. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: An in vivo microdialysis study. *Read Online Crit Care Med Soc Crit Care Med*. Mai 2003;31(5):1482–9.
59. Wu G, Li S, Wang L, Mao Y. The perihematomal glutamate level is associated with the outcome of patients with basal ganglia hematomas treated by minimally invasive procedures. *Neurol Res*. 1. Oktober 2013;35(8):829–36.

60. Matute C, Alberdi E, Domercq M, Sánchez-Gómez M-V, Pérez-Samartín A, Rodríguez-Antigüedad A, u. a. Excitotoxic damage to white matter. *J Anat.* Juni 2007;210(6):693–702.
61. Qureshi AI, Suri MFK, Ostrow PT, Kim SH, Ali Z, Shatla AA, u. a. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery.* Mai 2003;52(5):1041–7; discussion 1047-1048.
62. Alberdi E, Sánchez-Gómez MV, Torre I, Domercq M, Pérez-Samartín A, Pérez-Cerdá F, u. a. Activation of Kainate Receptors Sensitizes Oligodendrocytes to Complement Attack. *J Neurosci.* 22. März 2006;26(12):3220–8.
63. Wagner KR, Beiler S, Beiler C, Kirkman J, Casey K, Robinson T, u. a. Delayed profound local brain hypothermia markedly reduces interleukin-1beta gene expression and vasogenic edema development in a porcine model of intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2006;96:177–82.
64. Zhou X, Xie Q, Xi G, Keep RF, Hua Y. Brain CD47 expression in a swine model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 29. Juli 2014;1574:70–6.
65. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury. *Stroke J Cereb Circ.* Juni 2011;42(6):1781–6.
66. Xi G, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? *J Neurochem.* 2003;84(1):3–9.
67. Hu X, Tao C, Gan Q, Zheng J, Li H, You C. Oxidative Stress in Intracerebral Hemorrhage: Sources, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3215391.
68. Yang F, Wang Z, Zhang JH, Tang J, Liu X, Tan L, u. a. Receptor for advanced glycation end-product antagonist reduces blood-brain barrier damage after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* Mai 2015;46(5):1328–36.
69. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Epilepsia.* 2002;43(10):1175–80.
70. Weir CJ, Murray GD, Adams FG, Muir KW, Grosset DG, Lees KR. Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet Lond Engl.* 8. Oktober 1994;344(8928):999–1002.
71. Macellari Federica, Paciaroni Maurizio, Agnelli Giancarlo, Caso Valeria. Neuroimaging in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 1. März 2014;45(3):903–8.
72. Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, u. a. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke.* Februar 2004;35(2):502–6.
73. Smith SD, Eskey CJ. Hemorrhagic Stroke. *Radiol Clin North Am.* 1. Januar 2011;49(1):27–45.

74. Hakimi R, Garg A. Imaging of Hemorrhagic Stroke. *Contin Minneap Minn.* Oktober 2016;22(5, Neuroimaging):1424–50.
75. Smith SD, Eskey CJ. Hemorrhagic Stroke. *Radiol Clin North Am.* 1. Januar 2011;49(1):27–45.
76. Smith EE, Rosand J, Greenberg SM. Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am.* Mai 2005;15(2):259–72, ix.
77. Diener H-C, Putzki N, Ackermann H, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herausgeber. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 237 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008. 984 S.
78. Rønning OM, Guldvog B, Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Mai 2001;70(5):631–4.
79. Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfausler B, u. a. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. *Stroke.* Dezember 2009;40(12):e657-665.
80. Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, Williams MA, Bullock R, Marmarou A, u. a. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2009;27(4):403–10.
81. Diring MN, Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med.* Februar 2004;32(2):559–64.
82. Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, u. a. 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.* Februar 2010;41(2):307–12.
83. Carcel C, Wang X, Sato S, Stapf C, Sandset EC, Delcourt C, u. a. Degree and Timing of Intensive Blood Pressure Lowering on Hematoma Growth in Intracerebral Hemorrhage: Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial-2 Results. *Stroke.* 2016;47(6):1651–3.
84. Butcher K, Jeerakathil T, Emery D, Dowlatshahi D, Hill MD, Sharma M, u. a. The Intracerebral Haemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial: ICH ADAPT. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* Juni 2010;5(3):227–33.
85. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, u. a. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* September 2010;41(9):2108–29.
86. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiburger A, u. a. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial ha-

emorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* Mai 2016;15(6):566–73.

87. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand J-A. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2007;6(2):104–12.
88. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, u. a. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology.* 11. März 2008;70(11):848–52.
89. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, u. a. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:463–6.
90. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen X-C, Juvela S, u. a. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke.* Juni 2012;43(6):1496–504.
91. Gratzl O, Merlo A. Stereotaktische Hirnoperationen und funktionelle Neurochirurgie. In: Siewert JR, Herausgeber. *Chirurgie: mit integriertem Fallquiz — 40 Fälle nach neuer AO* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006 [zitiert 30. Oktober 2020]. S. 248–50. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-30639-9_30
92. Rohde V, Rohde I, Reinges MHT, Mayfrank L, Gilsbach JM. Frameless Stereotactically Guided Catheter Placement and Fibrinolytic Therapy for Spontaneous Intracerebral Hematomas: Technical Aspects and Initial Clinical Results. *Min - Minim Invasive Neurosurg.* März 2000;43(1):9–17.
93. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral Hemorrhage. *Contin Minneap Minn.* 2018;24(6):1603–22.
94. Bhatia K, Hepburn M, Ziu E, Siddiq F, Qureshi AI. Modern Approaches to Evacuating Intracerebral Hemorrhage. *Curr Cardiol Rep.* 11. Oktober 2018;20(12):132.
95. Lüllmann H, Mohr K. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker ; 129 Tabellen.* Georg Thieme Verlag; 2006. 620 S.
96. <http://boehringer-ingenelheim.com>. Actilyse® | Gebrauchsinformation [Internet]. hcp.boehringer-ingenelheim.com/at/. 2019 [zitiert 1. November 2020]. Verfügbar unter: <https://hcp.boehringer-ingenelheim.com/at/content/actilyse-gebrauchsinformation>
97. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Zuccarello M, de Courten-Myers GM, Broderick JP, u. a. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection. *J Neurosurg.* März 1999;90(3):491–8.

98. Rohde V, Rohde I, Thiex R, Ince A, Jung A, Dückers G, u. a. Fibrinolysis therapy achieved with tissue plasminogen activator and aspiration of the liquefied clot after experimental intracerebral hemorrhage: rapid reduction in hematoma volume but intensification of delayed edema formation. *J Neurosurg.* Oktober 2002;97(4):954–62.
99. Keric N, Maier GS, Samadani U, Kallenberg K, Dechent P, Brueck W, u. a. Tissue plasminogen activator induced delayed edema in experimental porcine intracranial hemorrhage: reduction with plasminogen activator inhibitor-1 administration. *Transl Stroke Res.* Juli 2012;3(Suppl 1):88–93.
100. Lippitz BE, Mayfrank L, Spetzger U, Warnke JP, Bertalanffy H, Gilsbach JM. Lysis of basal ganglia haematoma with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) after stereotactic aspiration: initial results. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;127(3–4):157–60.
101. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, u. a. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet Lond Engl.* 11 2017;389(10069):603–11.
102. Lutz H, Frenzel-Beyme B. *Ultraschallfibel Innere Medizin: mit 49 Tabellen.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer; 2007. 476 S.
103. piezoelektrischer Effekt [Internet]. [zitiert 31. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/lexikon/physik/piezoelektrischer-effekt/11270>
104. Müller G, Möser M. *Ultraschall in Medizin und Technik.* Springer-Verlag; 2017. 36 S.
105. Meunier JM, Holland CK, Lindsell CJ, Shaw GJ. DUTY CYCLE DEPENDENCE OF ULTRASOUND ENHANCED THROMBOLYSIS IN A HUMAN CLOT MODEL. *Ultrasound Med Biol.* April 2007;33(4):576–83.
106. Kim Y, Rhim H, Choi MJ, Lim HK, Choi D. High-intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists. *Korean J Radiol.* August 2008;9(4):291–302.
107. Barlinn K, Tsivgoulis G, Molina CA, Alexandrov DA, Schafer ME, Alleman J, u. a. Exploratory analysis of estimated acoustic peak rarefaction pressure, recanalization, and outcome in the transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis trial. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(6):354–60.
108. Datta S, Coussios C-C, McAdory LE, Tan J, Porter T, De Courten-Myers G, u. a. Correlation of cavitation with ultrasound enhancement of thrombolysis. *Ultrasound Med Biol.* August 2006;32(8):1257–67.
109. Mizushige K, Kondo I, Ohmori K, Hirao K, Matsuo H. Enhancement of ultrasound-accelerated thrombolysis by echo contrast agents: dependence on microbubble structure. *Ultrasound Med Biol.* November 1999;25(9):1431–7.
110. Goel L, Jiang X. Advances in Sonothrombolysis Techniques Using Piezoelectric Transducers. *Sensors.* Januar 2020;20(5):1288.

111. Wilhelm-Schwenkmezger T, Pittermann P, Zajonz K, Kempfski O, Dieterich M, Nedelmann M. Therapeutic application of 20-kHz transcranial ultrasound in an embolic middle cerebral artery occlusion model in rats: safety concerns. *Stroke*. März 2007;38(3):1031–5.
112. Nedelmann M, Reuter P, Walberer M, Sommer C, Alessandri B, Schiel D, u. a. Detrimental effects of 60 kHz sonothrombolysis in rats with middle cerebral artery occlusion. *Ultrasound Med Biol*. Dezember 2008;34(12):2019–27.
113. Pfaffenberger S, Devcic-Kuhar B, Kollmann C, Kastl SP, Kaun C, Speidl WS, u. a. Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model. *Stroke*. Januar 2005;36(1):124–8.
114. Nedelmann M, Gerriets T, Kaps M. Therapeutische Ultraschallbehandlung des akuten Hirnarterienverschlusses. *Nervenarzt*. 14. August 2008;79(12):1399.
115. Prieur F, Pialoux V, Mestas J-L, Mury P, Skinner S, Lafon C. Evaluation of inertial cavitation activity in tissue through measurement of oxidative stress. *Ultrason Sonochem*. September 2015;26:193–9.
116. Kondo T, Kano E. Effect of Free Radicals Induced by Ultrasonic Cavitation on Cell Killing. *Int J Radiat Biol*. Januar 1988;54(3):475–86.
117. Apfel RE, Holland CK. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1991;17(2):179–85.
118. Miller DL, Gies RA. The influence of ultrasound frequency and gas-body composition on the contrast agent-mediated enhancement of vascular bioeffects in mouse intestine. *Ultrasound Med Biol*. Februar 2000;26(2):307–13.
119. Bioeffekte und Sicherheit der diagnostischen Ultraschallanwendung. In: *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien* [Internet]. 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme Verlag; 2000 [zitiert 21. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0034-18436.pdf#>
120. Alexandrov AV, Köhrmann M, Soenne L, Tsivgoulis G, Barreto AD, Demchuk AM, u. a. Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. April 2019;18(4):338–47.
121. Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*. Methuen; 1959. 260 S.
122. Masomi-Bornwasser J, Heimann A, Schneider C, Klodt T, Elmehdawi H, Kronfeld A, u. a. Intrahematoma Ultrasound Enhances RtPA-Fibrinolysis in a Porcine Model of Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med* [Internet]. 3. Februar 2021 [zitiert 4. März 2021];10(4). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913235/>
123. *Ultrasound Solutions | J&J Medical Devices* [Internet]. [zitiert 4. März 2021]. Verfügbar unter: <https://www.jnjmedicaldevices.com/en-US/product-family/ultrasound-solutions>

124. mhoedema. Anesthesia: Swine [Internet]. AHC Research Services - University of Minnesota. 2017 [zitiert 29. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.researchservices.umn.edu/services-name/research-animal-resources/research-support/guidelines/anesthesia-swine>
125. Orakcioglu B, Fiebach JB, Steiner T, Kollmar R, Jüttler E, Becker K, u. a. Evolution of early perihemorrhagic changes--ischemia vs. edema: an MRI study in rats. *Exp Neurol*. Juni 2005;193(2):369–76.
126. Pascual AM, López-Mut JV, Benlloch V, Chamarro R, Soler J, Láinez MJA. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute intracerebral hemorrhage at baseline and during the 1st and 2nd week: a longitudinal study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2007;23(1):6–13.
127. Orakcioglu B, Kentar MM, Schiebel P, Uozumi Y, Unterberg A, Sakowitz OW. Perihemorrhagic ischemia occurs in a volume-dependent manner as assessed by multimodal cerebral monitoring in a porcine model of intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. Februar 2015;22(1):133–9.
128. Schellinger PD, Fiebach JB, Hoffmann K, Becker K, Orakcioglu B, Kollmar R, u. a. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke*. Juli 2003;34(7):1674–9.
129. Herweh C, Jüttler E, Schellinger PD, Klotz E, Jenetzky E, Orakcioglu B, u. a. Evidence against a perihemorrhagic penumbra provided by perfusion computed tomography. *Stroke*. November 2007;38(11):2941–7.
130. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Warach S, Liebeskind DS, Starkman S, u. a. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 13. November 2001;57(9):1611–7.
131. Garg RK, Khan J, Dawe RJ, Connors J, John S, Prabhakaran S, u. a. The Influence of Diffusion Weighted Imaging Lesions on Outcomes in Patients with Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 18. Februar 2020;
132. Orakcioglu B, Kentar M, Uozumi Y, Santos E, Schiebel P, Unterberg A, u. a. Multiparametric characterisation of the perihemorrhagic zone in a porcine model of lobar ICH. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:19–23.
133. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, u. a. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. Juli 2001;21(7):804–10.
134. Thiex R, Tsirka SE. Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications. *Neurosurg Focus*. 15. Mai 2007;22(5):E6.
135. Enzmann DR, Britt RH, Lyons BE, Buxton JL, Wilson DA. Natural history of experimental intracerebral hemorrhage: sonography, computed tomography and neuropathology. *AJNR Am J Neuroradiol*. Dezember 1981;2(6):517–26.

136. Luger S, Jæger HS, Dixon J, Bohmann FO, Schaefer J, Richieri SP, u. a. Diagnostic Accuracy of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase-L1 Serum Concentrations for Differentiating Acute Intracerebral Hemorrhage from Ischemic Stroke. *Neurocrit Care*. 24. Februar 2020;
137. Aydin I, Algin A, Poyraz MK, Yumrutas O. Diagnostic value of serum glial fibrillary acidic protein and S100B serum levels in emergency medicine patients with traumatic versus nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Niger J Clin Pract*. Dezember 2018;21(12):1645–50.
138. Kumar A, Misra S, Yadav AK, Sagar R, Verma B, Grover A, u. a. Role of glial fibrillary acidic protein as a biomarker in differentiating intracerebral haemorrhage from ischaemic stroke and stroke mimics: a meta-analysis. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. Februar 2020;25(1):1–8.
139. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, u. a. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Februar 2006;77(2):181–4.
140. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzler M, Sliwka U, Els T, u. a. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*. Juli 2005;36(7):1441–6.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

11. Tabellarischer Lebenslauf

Personalien:

Name und Vorname: Christian Schneider
Geburtsdatum: 13.01.1990
Geburtsort: Ludwigsfelde

Schulischer Werdegang:

07/1996 – 07/2002: 5. Grundschule Ludwigsfelde
07/2002 – 07/2006: Marie-Curie Gymnasium, Ludwigsfelde
07/2006 – 07/2009: Geschwister Scholl Gesamtschule mit gymnasialer Oberstufe, Zossen
26.06.2009: Abitur

Universitärer Werdegang:

01.04.2013 – 31.03.2020: Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
01.10.2013 – 30.07.2015: Tätigkeit als studentische Hilfskraft im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, PD Dr. Rolf Beetz/Lehre
17.03.2015: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)
01.10.2017 – 31.03.2018: Auslandsstudium an der Medizinischen Universität Innsbruck, Österreich
11.10.2018: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
19.11.2018 – 30.06.2019: Praktisches Jahr
GPR Klinikum Rüsselsheim (Wahlfach Pädiatrie)
Tirol Kliniken/Universitätsklinik Innsbruck (Chirurgie)
Katholisches Klinikum Mainz (Innere Medizin)
12.11.2019: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit dem 01.12.2016: Beginn des Promotionsvorhabens in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Florian Ringel, in der Arbeitsgruppe „ICB“ unter Leitung von Frau PD Dr. Naureen Keric

Beruflicher Werdegang:

01.10.2009 – 01.10.2012: Berufsausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger in der Wannsee – Schule e.V. Berlin

- 01.11.2012 – 31.11.2013: Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpfleger in den DRK – Kliniken Berlin Westend, zentrale Notaufnahme
- 01.10.2015 – 30.09.2017: Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpfleger Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie
- 10.05.2020 – 30.06.2021: Arzt in Weiterbildung Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Frankfurt Höchst
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Seit dem 01.08.2021: Arzt in Weiterbildung Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie,
Landeskrankenhaus, Rheinhessen-Fachklinik Alzey,
Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie und -psychosomatik