

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

**Kombination von Sonothrombolyse mit Tenecteplase/Urokinase zur  
Verstärkung der Fibrinolyse in einem *in vitro*-Clot-Modell der intrazerebralen  
Blutung**

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

Vorgelegt von

Oliver Dietmar Fabrig  
aus Aschaffenburg

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12.07.2022

Gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Epidemiologie.....	3
2.2 Anatomische Grundlagen.....	4
2.3 Lokalisation und Ätiologie.....	6
2.4 Klinische Präsentation.....	9
2.5 Morbidität und Mortalität.....	10
2.6 Pathophysiologie.....	12
2.6.1 Primärschaden.....	12
2.6.2 Sekundärschaden.....	12
2.6.2.1 Oxidativer Stress.....	14
2.6.2.2 Hämatomprogress.....	14
2.6.2.3 Ventrikelinbruchblutung.....	14
2.7 Hämostase.....	16
2.7.1 Primäre und sekundäre Hämostase.....	16
2.7.2 Fibrinolyse.....	19
2.7.3 Fibrinolytika.....	20
2.7.3.1 Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator.....	20
2.7.3.2 Urokinase.....	21
2.7.3.3 Tenecteplase.....	21
2.7.3.4 Sonothrombolyse.....	22
2.8 Therapiestrategien.....	22
2.8.1 Supportiv-konservative Therapiemaßnahmen.....	22
2.8.2 Chirurgische Therapieoptionen.....	24
2.8.3 Minimal-invasive Chirurgie.....	25
2.8.3.1 Die MISTIE-Trials.....	25
2.8.3.2 Sonothrombolyse in MIS.....	26
2.8.3.3 MIS in IVH.....	26
3 Material und Methoden.....	28
3.1 Material.....	28
3.1.1 Wirkstoffe und Enzyme.....	28
3.1.2 Lösungen und Puffer.....	28

3.1.3	Verbrauchsmaterialien.....	28
3.1.4	Geräte .....	30
3.1.5	Computersoftware .....	31
3.2	Methoden.....	32
3.2.1	Herstellung der Blutkoagel .....	32
3.2.2	Intervention.....	34
3.2.2.1	Messung und Vorbereitung auf Intervention.....	34
3.2.2.2	Intervention .....	36
3.2.3	Koagelentitäten.....	41
3.2.3.1	Versuchsreihe 2 .....	41
3.2.3.2	Versuchsreihen 3 und 4 .....	41
3.2.4	Datenauswertung, -darstellung und statistische Analyse .....	43
4	Ergebnisse .....	44
4.1	Versuchsreihe 1 .....	44
4.2	Versuchsreihe 2.....	48
4.3	Versuchsreihe 3.....	52
4.4	Versuchsreihe 4.....	56
5	Diskussion.....	60
5.1	Methodendiskussion .....	60
5.2	Einordnung der Daten vor dem pharmakologischen Hintergrund .....	61
5.3	<i>Quo vadis</i> ICB-Therapie .....	63
5.4	Wahl des Fibrinolytikums .....	67
6	Zusammenfassung.....	68
7	Literaturverzeichnis .....	70
8	Danksagung.....	85
9	Tabellarischer Lebenslauf .....	86

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AP	<i>Anterior-posterior</i>
ATACH	Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Trial
bzw	beziehungsweise
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie
CLEAR-IVH	Clinical Trial on Treatment of Intraventricular Hemorrhage
cm	Zentimeter
COX-2	Cyclooxygenase-2
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
CT-A	Computertomographie-Angiographie
DALY	Disability adjusted Lifeyears
DPBS	Dulbecco's Phosphat-gepufferte Salzlösung
EVD	Externe Ventrikeldrainage
g	Gramm
GBDS	Global Burden of Disease Study
h	Stunde
HWZ	Halbwertszeit
HT	<i>Hight/Tiefe</i>
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICH	<i>Intracerebral Hemorrhage</i> /Intrazerebrale Blutung
IE	Internationale Einheit
ICP	Intrakranieller Druck
IVH	Intraventriculäre Blutung
LAT	<i>Lateral</i>
min	Minute
MIS	Minimal invasive Chirurgie
MISTIE	Minimally Invasive Surgery plus rt-PA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation Trial
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mRS	Modifizierte Rankin-Skala

NaCl	Natriumchlorid
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor-1
PATCH	Platelet Transfusion in Cerebral Hemorrhage Trial
rt-PA	Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator/Alteplase
STICH	Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage
SWITCH	Swiss Trial of Decompressive Craniectomy versus Best Medical Treatment of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage
Tab	Tabelle
t-PA	Gewebsplasminogenaktivator
U	Unit
vWF	Von-Willebrand-Faktor

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 *Circulus arteriosus cerebri*
- Abb. 2 Versorgungsgebiete der drei großen Hirnarterien
- Abb. 3 arterielle Versorgungsstruktur der infratentoriell gelegenen Strukturen
- Abb. 4 ICB *loco typico*
- Abb. 5 Pathophysiologische Mechanismen im Rahmen der Zellschädigung und der perihämorrhagischen Ödemformation
- Abb. 6 CT-/CT-A-Bildgebung einer linksthalämischen ICB (ICH) mit Hämatomexpansion im Verlauf
- Abb. 7 Schema der sekundären Hämostase und Fibrinolyse
- Abb. 8 Schema der Plasminogenaktivierung und der Fibrinolyse
- Abb. 9 Schematische Anwendung des intraläsionalen Ultraschalls von Newell et al
- Abb. 10 Schematischer Ablauf der Herstellung der Blutkoagel mit Blutentnahme, Befüllen des Ballons und Inkubation im Brutschrank
- Abb. 11 Aufnahme eines Blutkoagels getrennt vom flüssigen Anteil
- Abb. 12 Schematische Darstellung der Messung
- Abb. 13 Schematische Darstellung der Medikamenten- und NaCl-Applikation im Wasserbad inklusive der 180°-Rotation des Ballons um die Ultraschallsonde
- Abb. 14 Schematische Darstellung der 180°-Wendung um den Sonographiekatheter
- Abb. 15 Schema des offenen Drainagesystems
- Abb. 16 Mathematische Formel zur Definition des Zielwertes
- Abb. 17 Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 1
- Abb. 18 Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 2
- Abb. 19 Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 3

Abb. 20      Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 4

## **Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1 modifizierte Rankin Skala zur klinischen Evaluation des Patientenstatus nach Schlaganfall
- Tab. 2 Versuchsplan
- Tab. 3 Übersicht über Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 1 – 25 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubationszeit – in Gramm
- Tab. 4 Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 1 – 25 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubationszeit – in Gramm
- Tab. 5 Übersicht über Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 2 – 50 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubationszeit – in Gramm
- Tab. 6 Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 2 – 50 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubationszeit – in Gramm
- Tab. 7 Übersicht über Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 3 – 25 ml Abnahmevolumen mit 24 h Inkubationszeit – in Gramm
- Tab. 8 Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 3 – 25 ml Abnahmevolumen mit 24 h Inkubationszeit – in Gramm
- Tab. 9 Übersicht über Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 4 – 25 ml Abnahmevolumen mit 48 h Inkubationszeit – in Gramm
- Tab. 10 Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 4 – 25 ml Abnahmevolumen mit 48 h Inkubationszeit – in Gramm

# 1 Einleitung

Eine sogenannte intrazerebrale Blutung (ICB) beschreibt eine Erkrankung, bei der es zu einer Blutung aus den arteriell-versorgenden Gefäßen des Gehirns in dessen Gewebe kommt.(1, 2) Als neurovaskuläre Krankheit wird sie mit 10 – 30% der Gruppe der Schlaganfälle untergeordnet. Insgesamt treten weltweit laut der Global Burden of Disease Study (GBDS) von 2010 jährlich insgesamt über 5 Millionen Neuerkrankungen auf, wobei die frühe Mortalität bis zu 40% beträgt. Nur ca. 16-25% aller Patienten können zwölf Monate nach dem Ereignis ein unabhängiges Alltagsleben führen. Nicht zu unterschätzen sind neben den direkten Folgen für Patienten und deren Angehörige die sozioökonomischen Auswirkungen, die durch hohe Kosten im Gesundheitssystem verursacht werden.(1-9)

Die Zusammenschau dieser Zahlen macht die Last der Erkrankung deutlich, wobei auch heute noch keine evidenzbasierte Kausaltherapie existiert, die zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Betroffenen führt. Nachdem in STICH I nachgewiesen werden konnte, dass die Kraniotomie mit chirurgischer Hämatomevakuierung bei supratentoriellen Blutungen keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer konservativen Therapie besitzt, zeigte die STICH II-Studie zu lobären ICBs einen Überlebensvorteil im chirurgischen Therapiearm. Dieser war allerdings nicht signifikant, sodass auch andere Therapieoptionen evaluiert werden müssen.(10-13)

Unter anderem zeigte sich hier die minimalinvasive, katheterbasierte Lysetherapie als vielsprechende Alternative. Durch das Einbringen eines Katheters in das Hämatom und die Applikation von Fibrinolytika – zumeist rt-PA – soll in der Theorie das Hämatomvolumen schonend reduziert werden. Nachdem die Handhabung der chirurgischen Intervention über die Jahre bereits im Rahmen einiger Studien als mögliche therapeutische Alternative eruiert wurde, ist es notwendig, die Optionen zu den bestmöglichen Lyseraten auszuschöpfen.(14-19)

Grundlagenforschung zur Untersuchung und Optimierung dieser Lyse hat also einen großen Stellenwert im Zusammenhang der zukünftigen ICB-Therapie. An diesem Punkt setzt das *in vitro* Clot-Modell an, das in dieser Dissertation genutzt wurde. Nach der Herstellung von humanen Blutkoageln werden diese mit einer katheterbasierten Lysetherapie behandelt und die Lysekapazität durch Messen der Koagelgewichte vor

und nach der Therapie untersucht. Unter reproduzierbaren Rahmenbedingungen kann auf diese Weise vorerst ohne die Notwendigkeit von Tierversuchen eine große Zahl an Versuchen durchgeführt und die Fragestellung genau untersucht werden. In Vorstudien konnte die Wirksamkeit der Anwendung von Alteplase (rt-PA) nachgewiesen werden. Unter anderem zeigte sich zudem die Überlegenheit einer kombinierten Therapie der medikamentösen Lyse mit der Sonothrombolyse gegenüber einer alleinigen rt-PA-Therapie. Außerdem wurde in älteren und größeren Koageln eine effektivere Lyse durch das Applizieren von alternativen Fibrinolytika wie Tenecteplase, bzw. Urokinase erreicht.(16, 17, 20)

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung einer erweiterten kombinierten Lysetherapie, bei der die Blutkoagel mit Tenecteplase und Sonothrombolyse, beziehungsweise mit Urokinase und Sonothrombolyse, behandelt wurden und ob dies zu einer weiteren Steigerung der Lysekapazität führt.

Alle dargestellten und diskutierten Zahlen und Fakten beziehen sich auf spontane und sekundäre ICBs. ICBs mit traumatischen Kausalzusammenhängen werden nicht behandelt.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Epidemiologie

Die Erkrankung des Schlaganfalls wird ja nach Ätiologie in verschiedene Gruppen untergliedert. Die drei häufigsten sind in absteigender Reihenfolge der ischämische Schlaganfall, die intrazerebrale Blutung und die Subarachnoidalblutung. Je nach Studie beläuft sich der Anteil der ICBs auf 10-30% aller Schlaganfälle.(2, 21-26)

Die absolute Anzahl an neu aufgetretenen hämorrhagischen Schlaganfällen – also ICB und SAB – ist von 1990 bis 2021 um 47% gestiegen. Insbesondere in den Schwellen- und Entwicklungsländern kam es laut der GBDS zu einer Zunahme der Inzidenz, was aufgrund der aktuellen Weltbevölkerungsstruktur den globalen Anstieg erklärt. Im Gegensatz dazu nimmt die Inzidenz in den Industrienationen in diesem Zeitraum nämlich um etwa 19% ab. Mehrere Meta-Analysen und Studien in den Industrienationen bestätigen diese Entwicklungen. Dies ist am wahrscheinlichsten durch eine bessere Prävention der medizinischen Risikofaktoren für ICBs in den Industrienationen zu erklären.(5, 22, 25, 27-34)

Zusammengefasst treten pro 100.000 Personenjahre circa 15-30 Neuerkrankungen an ICBs auf.(31, 35-40) Altersadjustiert zeigt sich eine signifikante Häufung des Auftretens ab dem 70. Lebensjahr und darüber hinaus. Ist die altersadjustierte Inzidenz für die Altersgruppe von 50-69 Lebensjahren noch 39/100.000, beziffert sich diese Zahl für die 70-79-jährigen bereits auf 99,6/100.000, bzw. 207/100.000 für die Gruppe der 80-jährigen und älter. Im Zusammenhang des demographischen Wandels in Deutschland müssen wir also hierzulande mit einem weiteren Anstieg der absoluten Zahl von neu aufgetretenen ICBs rechnen. Der Anteil von Antikoagulantien- und zerebralen-Amyloidangiopathie-assoziierten ICBs im höheren Lebensalter nimmt zu. (2, 34, 41-46)

Zudem fällt auf, dass in asiatisch geprägten Kollektiven eine doppelt so hohe Inzidenz an ICBs besteht als in anderen Bevölkerungsstrukturen.(31, 32, 47) Im Vergleich zwischen Afroamerikanern und Kaukasiern, beziehungsweise Hispanics und Kaukasiern, ist in den USA die afroamerikanische und hispanische Population signifikant häufiger von ICBs betroffen.(1, 26, 36)

## 2.2 Anatomische Grundlagen

Grundsätzlich steht der *Circulus arteriosus cerebri* im Mittelpunkt der arteriellen Blutversorgung des Gehirns. Dessen Zufluss wird aus zwei unterschiedlichen Strömungsgebieten gewährleistet - einerseits aus den jeweiligen *Aa. carotides internae*, andererseits aus der *A. basilaris*.(s. Abb. 1) (48, 49)

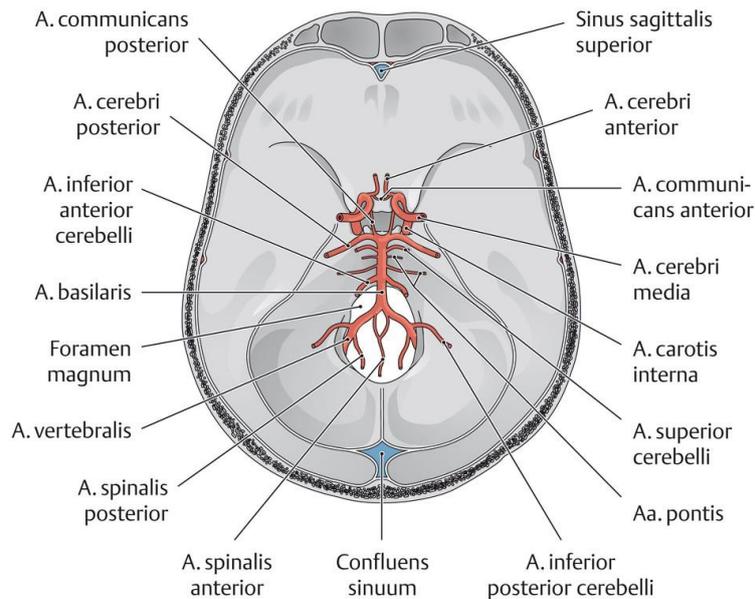


Abb. 1: *Circulus arteriosus cerebri* (48)

Auf der linken Seite dem Aortenbogen und auf der rechten Seite dem *Truncus brachiocephalicus* entspringend, kommt es meist auf Höhe des vierten Halswirbels zur Bifurkation der *Aa. carotides communes*. Dort zweigen sie sich in die *Aa. carotides internae* und *externae* auf. Die *A. carotis interna* zieht weiter bis zum Eintritt in den *Canalis caroticus* des *Pars petrosa* des Schläfenbeins, verlässt diesen im inneren des Schädels und verläuft im *Sinus cavernosus* weiter bevor sie sich im Bereich der *Substantia perforata anterior* in die *A. cerebri anterior* und *A. cerebri media* aufteilt. Die *A. cerebri anterior* versorgt mit ihren Endästen den Frontal- und Parietallappen, die *A. cerebri media* den Frontal-, Parietal- und Temporallappen sowie die Stammganglien. (s. Abb. 2) Dieser Part der arteriell versorgenden Strukturen wird als vorderer Kreislauf bezeichnet.(48-50)

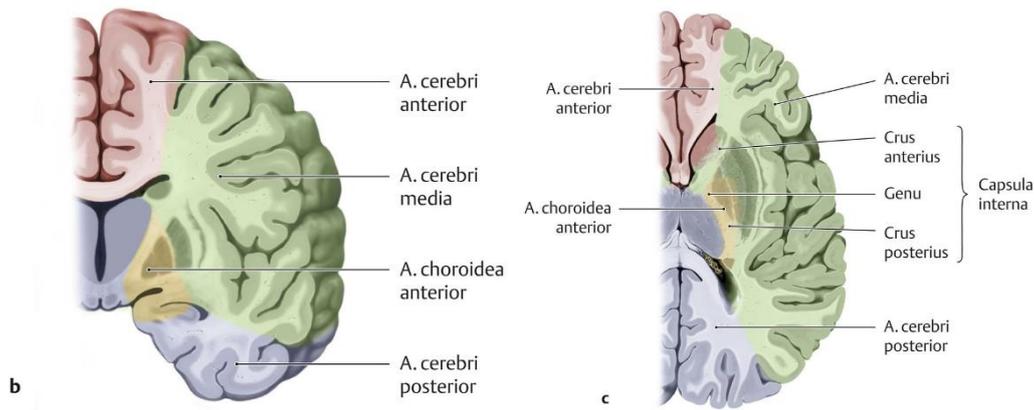


Abb. 2: Versorgungsgebiete der drei großen Hirnarterien (48)

Die *A. basilaris* ist der Konfluens beider *Aa. vertebrales*, die jeweils als erster Abgang der *Aa. subclaviae* entspringen und etwa ab der Höhe des sechsten Halswirbels in den *Foramina transversaria* der Halswirbelkörper verläuft. Nach Austritt aus dem *Foramen transversarium* des Atlas ziehen sie weiter durch das *Foramen magnum* nach intrakraniell. Dort vereinigen sie sich im Bereich des Unterrandes der *Pons* zur *A. basilaris*. Diese läuft bis zur Aufzweigung in die *Aa. cerebri posteriores* am Oberrand der Brücke in deren Medianebene. Äste der *Aa. vertebrales* und *A. basilaris* versorgen je teilweise das Rückenmark, den Hirnstamm und das Kleinhirn, während die *Aa. cerebri posteriores* zusammen mit ihren Endästen den Okzipitallappen und teilweise den Temporallappen versorgen. (s. Abb. 2 und Abb. 3) Als Pendant zum vorderen Kreislauf wird dieser Anteil der intrakraniellen Blutversorgung als hinterer Kreislauf bezeichnet. (48-50)

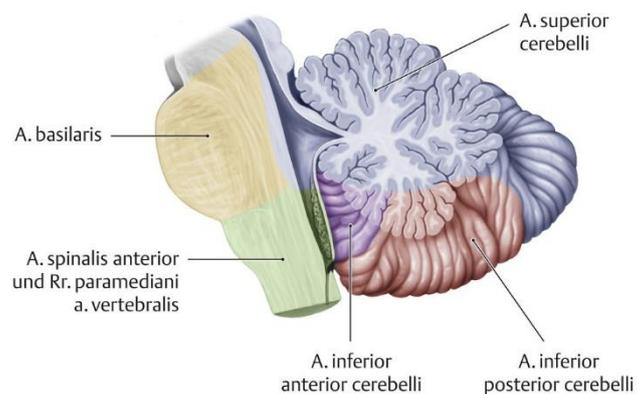


Abb. 3: arterielle Versorgungsstruktur der infratentoriell gelegenen Strukturen (48)

Der vordere und hintere Kreislauf stehen im *Circulus arteriosus cerebri* über die paarigen *Aa. communicantes posteriores* als Anastomose zwischen den *Aa. carotides internae* und *Aa. cerebri posteriores* in Verbindung. Ebenso kommunizieren die rechte und linke *Aa. cerebri anteriores* über die *A. communicans anterior* miteinander. (s. Abb. 1) (48-50)

### **2.3 Lokalisation und Ätiologie**

Mit etwa 50% aller Fälle befinden sich ICBs am häufigsten im Bereich der Stammganglien und werden in dieser Lokalisation deshalb zumeist als typische ICBs bezeichnet. Bis zu 30% sind lobäre, 15% thalamische, 10-15% pontine, 10% zerebelläre und bis zu 6% im Hirnstamm gelegene Blutungen.(1, 2, 26, 51)

Jeder Lokalisation werden eigene ätiologischen Ursachen und Risikofaktoren zugeordnet. Grundsätzlich wird zwischen spontaner und sekundärer ICB unterschieden. Spontane ICBs sind entweder kryptogener oder idiopathischer Genese. Als kryptogen werden ICBs bezeichnet, wenn kausale Ursachen vermutet, aber mit den vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten nicht nachgewiesen werden können oder die pathophysiologischen Grundlagen noch nicht endgültig bewiesen wurden. Als idiopathisch tituliert man ICBs, wenn keine erkennbaren kausalen Ursachen vorliegen. Sekundäre ICBs treten im Rahmen anderer Grunderkrankungen auf.(52, 53)

Allgemeine Risikofaktoren für ICBs sind ein erhöhtes Alter, eine arterielle Hypertonie, das männliche Geschlecht, eine afroamerikanische oder asiatische Herkunft, vorangegangene Schlaganfälle, chronischer Alkoholabusus, Kokain- und Amphetaminmissbrauch sowie Leberzell dysfunktionen mit einer damit einhergehenden gestörten Hämostase. Im Detail besteht ab einem Alter über 70 Lebensjahren und bei chronischem Alkoholabusus je ein etwa siebenfach erhöhtes Risiko für eine ICB, bei einem bereits statt gehabtem Schlaganfall ein 23-fach erhöhtes Risiko, bei einer arteriellen Hypertonie ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko und bei einer dauerhaft durchgeführten oralen Antikoagulation ein etwa zehnfach erhöhtes Risiko. Bei ICBs, die im Rahmen einer Vitamin-K-Antagonisierung entstehen, steigt zudem das Risiko für voluminösere ICBs, eine Hämatomexpansion und ein schlechteres klinisches Ergebnis. (2, 42, 54, 55)

Die typischen Stammganglienblutungen entstehen meistens aufgrund einer Blutung aus den *Aa. lenticulostriatae*, die zum größten Teil die Basalganglien versorgen. Aber auch eine Blutung aus den übrigen Perforatoren dieser Lokalisation, die unter anderem auch aus den *Aa. choroideae anteriores*, *Aa. cerebri anteriores* oder *Aa. cerebri posteriores* entspringen, sind möglich. Als häufigste Ursache ist hier eine durch chronisch erhöhten und unkontrollierten Blutdruck entstandene Mikroangiopathie der entsprechenden Gefäße zu nennen – die sogenannte *small vessel disease*. Man nimmt an, dass bis zu 65% aller ICBs deswegen auf eine arterielle Hypertension zurückzuführen sind. (2, 48, 56-65) (s. Abb. 4)

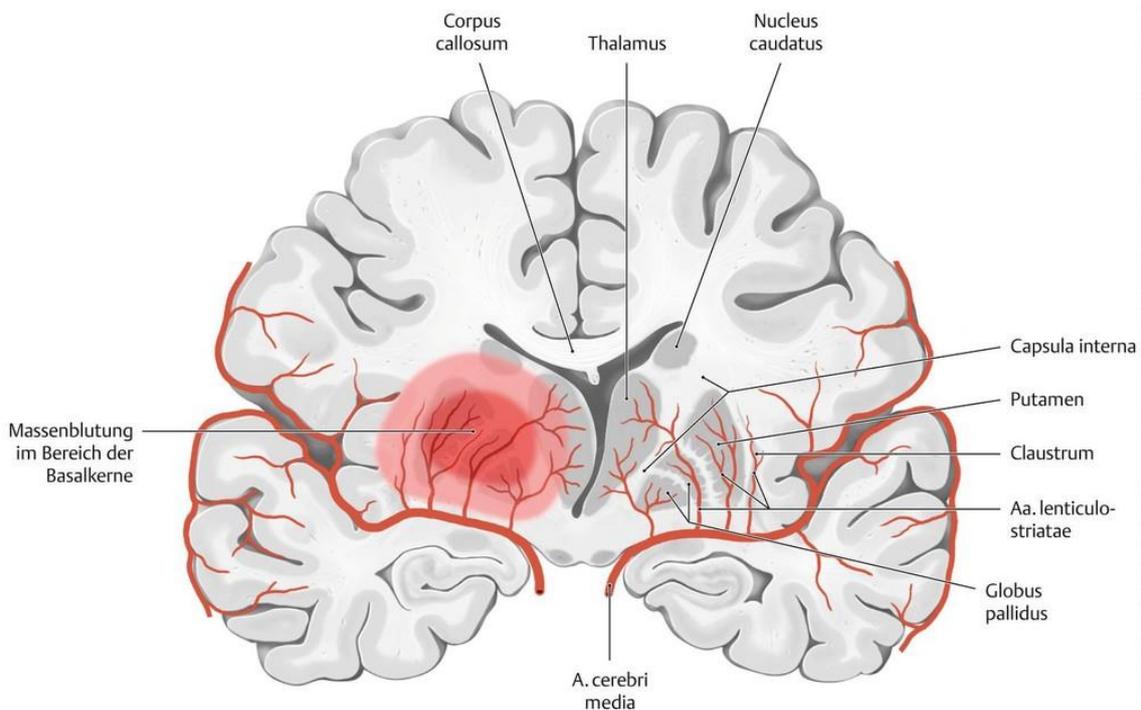


Abb. 4: ICB *loco typico* (48)

Zudem wird die Bedeutung von sogenannten Charcot-Bouchard-Aneurysmen diskutiert. Diese sind Gefäßaussackungen, die an Gefäßbifurkationen mit rechtwinkligem Abgang entstehen. Aufgrund der lokalen Kraftwirkung mit der der dortige Blutstrom auf die Bifurkationen trifft, kommt es ebenda zu Gefäßwandschwachstellen. Durch chronisch erhöhten Blutdruck, Lipohyalinosen und Mikroangiopathien bilden sich an diesen besonders beanspruchten Lokalisationen die vulnerablen Gefäßwanddefekte. Die auch als Miliaraneurysmen bezeichneten Gefäßanomalien sind in über 40% der hypertonen Patienten in den *Aa. lenticulostriatae* zu finden, allerdings nur in  $\leq 7\%$  der jeweiligen Kontrollgruppen. (52, 54, 62, 66-68)

Die atypisch gelegenen Lobärblutungen sind insbesondere mit der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA) vergesellschaftet. Dabei kommt es vor allem in kortikalen Arealen zu Ablagerungen von Amyloid- $\beta$ -Peptiden in der *Tunica media* der arteriellen Gefäße, die dadurch anfälliger für Verletzungen werden. Dieser pathophysiologische Prozess ist unter anderem altersabhängig, sodass sich bei bis zu 50% der über 70-jährigen eine CAA nachweisen lässt. Im Zusammenhang mit der demographischen Entwicklung lässt sich damit der Anstieg der CAA-assoziierten ICBs erklären. Zudem besteht eine ausgeprägte genetische Komponente. Liegt eine Variante des Apolipoprotein-E-Gens mit dem  $\epsilon 2$ - oder  $\epsilon 4$ -Allel vor, ist das Risiko im Vergleich zu dem häufigeren APOE- $\epsilon 3$ -Allel für atypische ICBs höher. Zudem kommt es signifikant häufiger zu Rezidiven, sollte eine CAA-Komponente vorliegen. Insgesamt treten diese bei bis zu 40% der Fälle auf. (2, 37, 42, 43, 61, 66, 69-71)

Ursachen für atypisch gelegene ICBs sekundärer Natur sind beispielsweise hämorrhagische Transformationen nach ischämischen Infarkten, ein erhöhter intrazerebraler Blutfluss nach Endarteriektomien bei Karotisstenosen, vaskuläre Malformationen und Aneurysmen, hirneigene Tumore und intrakranielle Metastasen sowie Koagulopathien oder Infektionen. (2, 52-54, 61)

## 2.4 Klinische Präsentation

Vigilanzminderung und Bewusstseinsstörungen, Übelkeit und Erbrechen, epileptische Anfälle, hohe Blutdruckspitzen, Kopfschmerzen bis hin zu Hirnstammdysfunktionen sind bei ICBs als Allgemeinsymptome zu nennen. Insbesondere Kopfschmerzen und die vegetative Symptomatik sind bei ICBs öfter anzutreffen als bei Schlaganfällen der embolisch-ischämischen Variante. Eine sichere präklinische Differenzierung ist allerdings nicht möglich und die Diagnose muss immer über eine Computertomographie (CT) gestellt werden. Das genaue Ausmaß der neurologischen Defizite und der Symptomatik ist von der Lokalisation der Blutung abhängig. Die klassische Stammganglienblutung präsentiert sich in der Region des *Putamens* und der *Capusla interna* mit einer kontralateralen Hemiparese, die sich im Verlauf bis hin zur Hemiplegie entwickeln kann. Bei thalamischen Anteilen sind kontralaterale Sensibilitätsstörungen sowie möglicherweise Bewusstseinsstörungen zu erwarten. Infratentorielle Blutungen im Kleinhirn können zu Ataxie und Nystagmen führen. Als Folge einer möglichen konsekutiven Kompression des vierten Ventrikels, wegen der anatomischen Gegebenheiten in dieser Region, besteht ein erhöhtes Risiko für eine aggravierte Hirndrucksymptomatik. Darüber hinaus besteht die Gefahr einer Hirnstammbeteiligung, die von Ausfällen der verschiedenen Hirnnerven über komatöse Zustände bis hin zum Tod als Folge des Ausfalls des Atemzentrums führen kann. Das Ausmaß der fokalen neurologischen Defizite von Lobärblutungen ist vom betroffenen Hirnloben abhängig. Je nach Funktionsareal sind neben den in bis zu 50% der Fälle auftretenden Kopfschmerzen verschiedenste Symptomkomplexe denkbar: bei okzipitalen Blutungen kann es zu Sehstörungen kommen, bei temporalen Blutungen je nach Händigkeit der Patienten zu einer Aphasie oder Hörstörungen, bei parietalen Blutungen zu kontralateralen Sensibilitätsstörungen sowie einer kontralateralen Hemiparese und bei frontalen Blutungen ebenso zu einer kontralateralen Hemiparese oder Persönlichkeitsveränderungen. Im Verlauf kann sich durch Nachblutungen oder eine Ödemexpansion eine Exazerbation der Symptome zeigen, weswegen es im Verlauf der präklinischen Erstversorgung bis hin zur klinischen Reevaluation häufig zu einem Abfall auf der Glasgow-Coma-Scale kommt. (2, 12, 72-78)

## 2.5 Morbidität und Mortalität

Weltweit betrachtet ist die Gruppe des Schlaganfalls – also ischämischer und hämorrhagischer Natur – nach der ischämischen Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache und die zweithäufigste Ursache für einen DALY-Verlust, bzw. das Leben mit einer Behinderung. Obwohl die ICB hierbei signifikant weniger häufig vorkommt als die ischämische Form des Schlaganfalls, ist die ICB für etwa die Hälfte aller Schlaganfall-assoziierten Todesfälle und für über 40% der verlorenen DALYs verantwortlich. Die Mortalität und Morbidität der ICB kann also als höher eingeschätzt werden als die des häufigeren ischämischen Schlaganfalls.(2, 4, 5, 14, 25, 42, 79-84)

Nach Metaanalysen mehrerer Gruppen, unter anderem Pinho et al und Poon et al, ist von einer 1-Monats-Mortalität von etwa 35-45% und einer 12-Monatsmortalität von bis zu 55% auszugehen. Fünf Jahre *post ictum* leben nur noch weniger als 30% der Patienten.(3, 24, 31, 32) Während die absolute Anzahl der Todesfälle und verlorener DALYs durch eine ICB weltweit von 1990 bis 2010 um 20% und 14% gestiegen sind, sanken die Mortalität und der Verlust an DALYs in Industrieländern um 38% und 39%. Diese Entwicklung wird dadurch erklärt, dass 80% aller neu aufgetretenen ICBs in Entwicklungs- und Schwellenländern aufgetreten sind, bzw. 84% aller Todesfälle in ebendiesen Regionen registriert wurden.(5)

Nach stattgefundenener ICB geben Pinho et al. einen Überblick über das funktionelle Ergebnis, kognitiven Abbau, psychiatrische Folgeerkrankungen und das Auftreten von epileptischen Anfällen im Verlauf.(3)

Für die Evaluation des funktionellen Ergebnisses im Alltagsleben wird zumeist die modifizierte Rankin Skala (mRS) (s. Tab. 1) genutzt, um die Schwere einer bleibenden Behinderung nach einem Schlaganfall einschätzen zu können.(85) Stellt man die Prämisse auf, dass ein Patient mit einem mRS von  $\leq 2$  ein unabhängiges Alltagsleben führen kann, sind nach einem Jahr nach stattgehabter ICB nur 14-25% aller Patienten in der Lage ihren Alltag alleine zu bestreiten.(86-88)

Punkte	Outcome
0	Keine Symptome
1	Trotz Symptomen keine wesentliche Behinderung; kann alle Pflichten und Aktivitäten ausführen
2	Leichte Behinderung; kann nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausführen, aber die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen
3	Mäßige Behinderung; braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Mäßig schwere Behinderung; kann nicht ohne Hilfe gehen und braucht Hilfe bei der Körperpflege
5	Schwere Behinderung; bettlägerig, inkontinent, braucht ständig pflegerische Hilfe und Überwachung
6	Tod

Tabelle 1: modifizierte Rankin Skala zur klinischen Evaluation des Patientenstatus nach Schlaganfall (konzipiert und modifiziert nach (72, 89, 90))

Bezüglich der kognitiven Kompetenz kann man vier Jahre nach ICB einen Funktionalitätsverlust bei über 30% der Patienten feststellen. Dies kann sich zum Beispiel in einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses oder des Sprachverständnisses niederschlagen. Darüber hinaus werden Demenzen signifikant häufiger neu diagnostiziert. Diese treten nach lobären ICBs doppelt so häufig auf als bei ICBs anderer Lokalisationen.(3, 91, 92)

Angsterkrankungen und depressive Verstimmungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Folgen einer ICB. Die Prävalenz von Angststörungen beträgt nach drei Monaten circa 22% und nach zehn Jahren 40%. Davon abgesehen berichten 20% aller Patienten drei Monate nach Ereignis von einer depressiven Symptomatik.(93, 94)

Bezüglich unprovoked epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit ICBs muss man grundsätzlich zwischen frühen und späten Ereignissen unterscheiden. Bis zu 16% aller Patienten erleiden im Zusammenhang des akuten Geschehens einen epileptischen Anfall, von denen in etwa die Hälfte in der Folge unter weiteren Anfällen leidet. In der Gruppe der Patienten, die in der Akutsituation keinen epileptischen Anfall erlitten haben, tritt in den ersten fünf Jahren nach einer ICB bei etwa jedem zehnten Patienten eine unprovoked epileptische Ereignis auf. (95-98)

Intraventrikuläre Blutungsanteile können als Langzeitfolge einen chronischen, kommunizierenden Hydrozephalus nach sich ziehen. Bei fast der Hälfte der Patienten mit primärer ICB kommt es zu einem solchen intraventrikulären Blutanteil, von denen wiederum 18% einen solchen *Hydrozephalus malresorptivus* entwickeln. Dies kann im Verlauf zu einer Shuntpflichtigkeit und einer daraus resultierenden Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts führen.(99)

## **2.6 Pathophysiologie**

### **2.6.1 Primärschaden**

Bei den im Zusammenhang mit einer ICB entstandenen Gewebedefekten unterscheidet man generell zwischen denen primärer und denen sekundärer Natur. Primäre Verletzungen entstehen aufgrund der lokalen Destruktion von Gewebe durch die Blutung selbst, bzw. das paravasierende Blut, und aufgrund des dadurch ausgelösten Masseneffekts. Bei diesem kommt es wegen des durch die knöchernen Schädelstrukturen begrenzten Volumens bei neu entstandenen intrakraniellen Läsionen wie Blutungen – oder beispielsweise auch Tumoren, Abszessen oder Hirnödemen – zur lokalen mechanischen Verletzung des angrenzenden Gewebes. Darüber hinaus kann der dadurch erhöhte intrakranielle Druck (ICP) einerseits zu einer Kompression des *Aquaeductus mesencephali* führen, woraus ein *Hydrozephalus occlusus* resultieren kann. Andererseits ist eine Kompression von arteriellen oder venösen Gefäßen möglich, wodurch territoriale Ischämie ausgelöst werden können. Zudem führt der erhöhte ICP nach der Monro-Kellie-Hypothese zu einem verminderten zerebralen Perfusionsdruck (CPP), was ebenso zu zerebralen Ischämien führen kann. Im Extremfall sind Herniationssyndrome mit Hirnstammaffektion und kardiorespiratorisch lebensbedrohlichen Zuständen möglich. (43, 57, 61, 100-103)

### **2.6.2 Sekundärschaden**

Sekundäre Hirnverletzungen basieren auf der körpereigenen, physiologischen Reaktion auf den entstandenen Schaden durch die Blutung. Im Mittelpunkt dieser komplexen Zusammenhänge steht die perifokale Ödemformation, die bereits innerhalb von Minuten des initialen Ereignisses beginnt. Als Ursache dafür werden multiple Faktoren angesehen: beispielsweise fluktuierende Druckverhältnisse durch die Hämatomorganisation, Stoffwechselzwischenprodukte der aktivierten

Gerinnungskaskade rund um Thrombin, biochemisch aktive und toxische Clotelemente als Folge des lytischen Abbaus der Erythrozyten und des Hämoglobins, die Invasion von Zellen des Immunsystems und deren Mediatorproteinen, Masseneffekte sowie der Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, um nur einige zu nennen. Gebel et al zeigten, dass dieses Ödem innerhalb der ersten 24 Stunden um etwa dreiviertel zunimmt. Am vierten bis fünften Tag erreicht es sein Maximum, bevor es beginnt sich zurückzubilden. Das perifokale Ödem ist mit einer weiteren Volumenexpansion vergesellschaftet. Der ICP steigt weiter und Mittellinienverlagerungen, bzw. Herniationssyndrome werden begünstigt. Deswegen ist ein ausgeprägtes perifokales Ödem mit einem schlechteren klinischen Ergebnis der Patienten assoziiert. Insbesondere Thrombin wird in diesem Komplex der gesamten Ödemenformation eine elementare Bedeutung zugeschrieben. Darüber hinaus führt das Thrombin selbst sowie das anfallende Häm und Eisen zur Zellschädigung. (s. Abb. 5) (42, 43, 57, 59, 61, 78, 104-112)

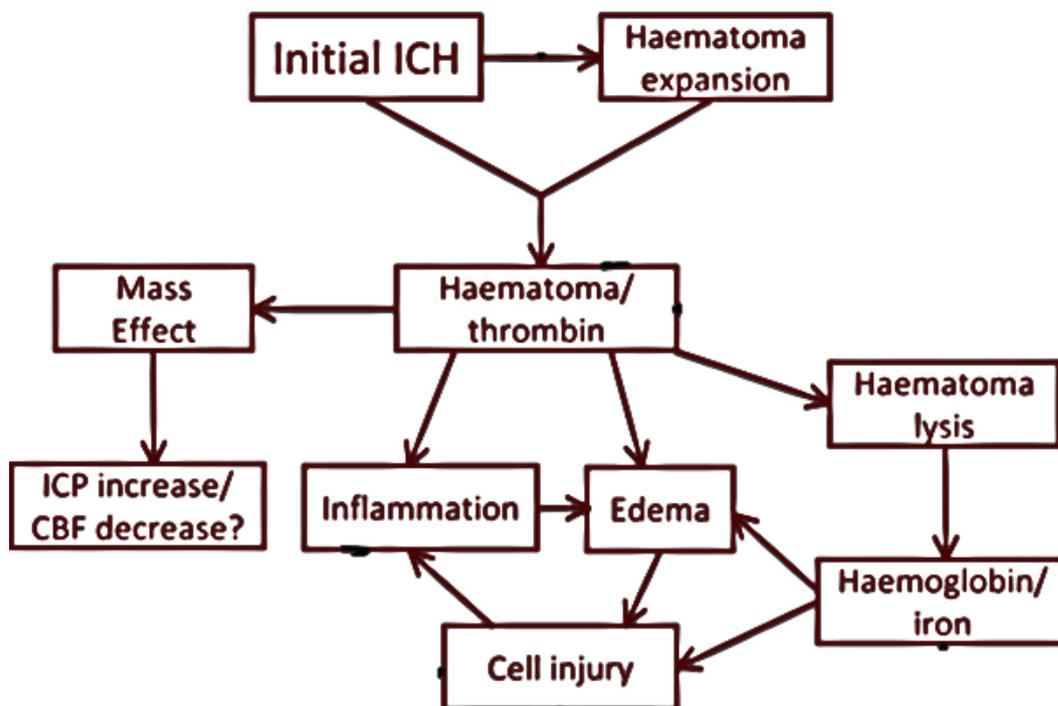


Abb. 5; Pathophysiologische Mechanismen im Rahmen der Zellschädigung und der perihämorrhagischen Ödemformation (modifiziert nach (61))

### **2.6.2.1 Oxidativer Stress**

Die Fenton-Reaktion beschreibt eine eisenbasierte Oxidation von Wasserstoffperoxid mit organischen Molekülen. Teil des Produktes sind reaktive Sauerstoffspezies und Sauerstoffradikale, die aufgrund ihrer negativen Ladung eine hohe endogene Reaktivität besitzen.(113-115) Werden die reaktiven Sauerstoffspezies nicht physiologisch abgepuffert, reagieren diese mit der DNA, Proteinen, Kohlenhydraten sowie Lipiden und destruieren so Zellorganelle.(116) Bei der ICB fällt durch die extravasierten Erythrozyten im Extrazellularraum vermehrt Eisen an, das mit Wasserstoffperoxid unter anderem zu Hydroxyl-Radikal reagiert. In verschiedenen Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass bei ICBs die erhöhten Eisenspiegel eine gesteigerte Sauerstoffradikalaktivität nach sich ziehen und diese direkt zu einem vermehrten neuronalen Schaden führt.(61, 115, 117-122)

### **2.6.2.2 Hämatomprogress**

Brott et. al zeigten, dass es in über einem Drittel der Patienten innerhalb von 24 Stunden zu einer Hämatomausdehnung kommt. Aufgrund dessen sind die beiden Verletzungsmechanismen des Primär- und Sekundärschadens nicht als zeitlich voneinander unabhängige Vorgänge zu betrachten, sondern vielmehr als parallel ablaufende pathophysiologische Prozesse. Als Prädiktor für eine mögliche Hämatomexpansion wird in der klinischen Praxis das sogenannte *spot-sign* im Rahmen der durchgeführten Computertomographie-Angiographie (CT-A) verwendet. (s. Abb. 6) Liegt dieses Phänomen vor, ist eine Hämatomausdehnung zu erwarten und sowohl in Bezug auf die Mortalität als auch auf das klinische Ergebnis ist mit einer schlechteren Prognose zu rechnen. (43, 123-126)

### **2.6.2.3 Ventrikeleinbruchblutung**

In circa 45% aller primären ICBs kommt es zu einem Ventrikeleinbruch und einem intraventrikulärem Blutungsanteil (IVH). (s. Abb. 6) Dieses Phänomen ist vor allem mit typischen ICBs in den Basalganglien assoziiert. Als Folge der Blutungsverteilung kann ein akuter Verschlusshydrozephalus entstehen, der mit einem erhöhten Risiko für einen letalen Ausgang einhergeht. Außerdem führen IVH als Langzeitfolge bei fast jedem fünften Patienten zu einem chronischen, kommunizierenden Hydrozephalus. Inflammatorische Prozesse und toxisch wirkende Abbauprodukte im Zusammenhang mit Koagelanteilen im Ventrikelsystem führen zu einer arachnoidalen Fibrose. Durch

diese werden die *Granulationes arachnoidales* zerstört und eine adäquate Liquorresorption ist nicht mehr möglich. (99, 127-135)

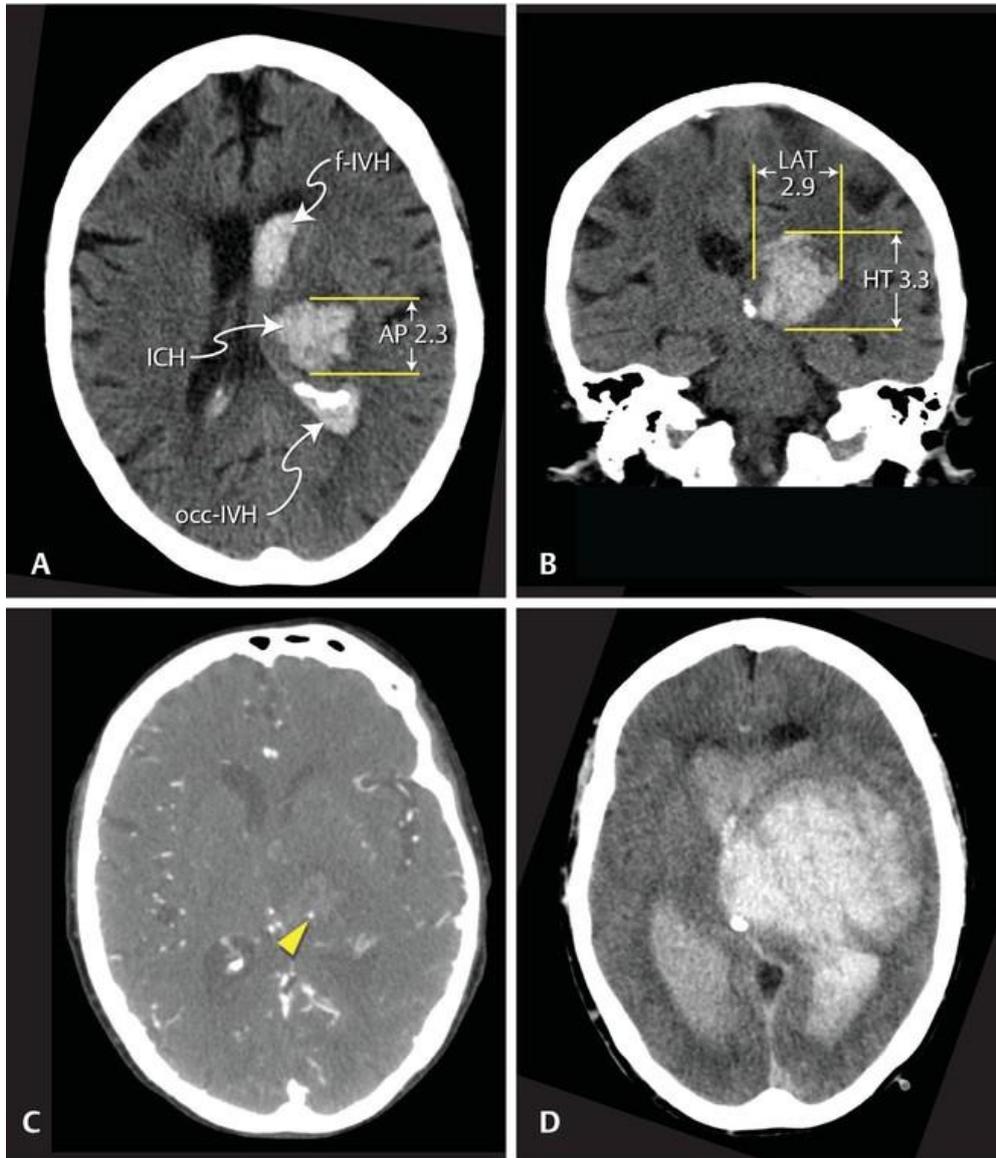


Abb. 6; CT-/CT-A-Bildgebung einer linksthalamischen ICB mit Hämatomexpansion im Verlauf. A: axiale Schnittführung mit der ICB linksseitig, *loco typico*, mit intraventrikulären Anteilen (f-IVH, occ-IVH) und einem Ausmaß von 2,3 cm in der Längsachse (AP); B: coronare Schnittführung der initialen Blutung mit einem Ausmaß von 2,9 cm in der Querachse (LAT) und 3,3 cm in der Tiefe (HT); C: CT-A mit vorliegendem *spot-sign* (Pfeilspitze); D: erneute CT-Bildgebung im kurzfristigen, einständigen Verlauf mit massiver Hämatomexpansion. (2)

## 2.7 Hämostase

### 2.7.1 Primäre und sekundäre Hämostase

Die Hämostase wird in zwei Schritte unterteilt, die primäre und die sekundäre Phase. Während der primären Hämostase werden Thrombozyten aktiviert und sie bilden den sogenannten weißen Thrombus. Nach Gefäßläsionen liegen subendotheliale Strukturen frei und der von-Willebrand-Faktor aus Endothelzellen (vWF) bindet an dort vorhandenes Kollagen. Dieser vWF steht nun im Kontakt mit dem intravasalen Blutfluss und über GP1b-Rezeptoren der Blutplättchen können sich diese dem vWF-Kollagen-Komplex anheften. Dadurch werden die Thrombozyten aktiviert und sie verändern ihre Morphologie indem sie Pseudopodien ausbilden. Außerdem kommt es zur Degranulation verschiedener gerinnungsaktiver Mediatoren, durch die es zu einer positiven Rückkopplung der Thrombozytenadhäsion und -aktivierung kommt. Wegen der erweiterten Aktivierung der Thrombozyten transformiert sich der GPIIb/IIIa-Rezeptor und kann nun mit Fibrinogen eine Bindung eingehen. Dies hat zur Folge, dass sich die Thrombozyten über den Fibrinogen-GPIIb/IIIa-Komplex untereinander vernetzen und der weiße Thrombus entsteht.(116, 136-138)

Die sekundäre Phase der Gerinnung ist für die Bildung des endgültigen roten Thrombus durch Einlagerung von Fibrinpolymeren in das Thrombozytenkonglomerat verantwortlich. (s. Abb. 7) Über den extrinsischen und intrinsischen Weg wird die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt, an deren gemeinsamen Ende die Aktivierung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin steht. Der extrinsische Schenkel beginnt mit dem Gerinnungsfaktor III (*tissue factor*), der von Fibroblasten gebildet wird und bei Gefäßverletzungen mit den intravasalen Blutbestandteilen in Kontakt gerät. Dabei kommt es zur Bildung eines Faktor III-VII-Komplexes mit Kalzium und Phospholipiden. Dieser aktiviert Faktor X, der Thrombin aus Prothrombin spaltet. Dies gelingt jedoch in geringem Ausmaß, sodass nur 5% der gesamten sekundären Hämostase über die extrinsische Aktivierung erfolgt. Allerdings führt die geringe Thrombinaktivität zur Aktivierung der Faktoren V, VIII, XI und XIII, die essentieller Bestandteil des intrinsischen Schenkels sind. Dieser wird über negative Oberflächenladungen des beschädigten Gefäßendothels sowie Kallikrein, Kollagen und Kininogen gestartet, die allesamt die Aktivierung des Faktor XII zur Folge haben. Durch sequentielle Aktivierung der Gerinnungsfaktoren XI, IX, VIII und V kommt es letztendlich zu einem Faktor-X-V-Kalzium-Phospholipid-Komplex, der als Prothrombinase in potentem

Ausmaß Thrombin aktivieren kann. Dies wird durch die positiven Rückkopplungsmechanismen aus dem extrinsischen Schenkel unterstützt. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die sich über nicht kovalente Bindungen zu einem instabilen Polymer zusammenlagern. Durch die Thrombin-geförderte Faktor-XIII-Aktivität werden über Glutamat- und Lysin-Reste kovalente Bindungen gebildet. Der finale rote Thrombus bildet sich dann durch eine weitere Fibrinadhäsion an die Thrombozyten über GPIIb/IIIa-Rezeptoren und eine Retraktion der Thrombozyten über die Kontraktion derer Aktin-Myosin-Filamente.(116, 136-138)

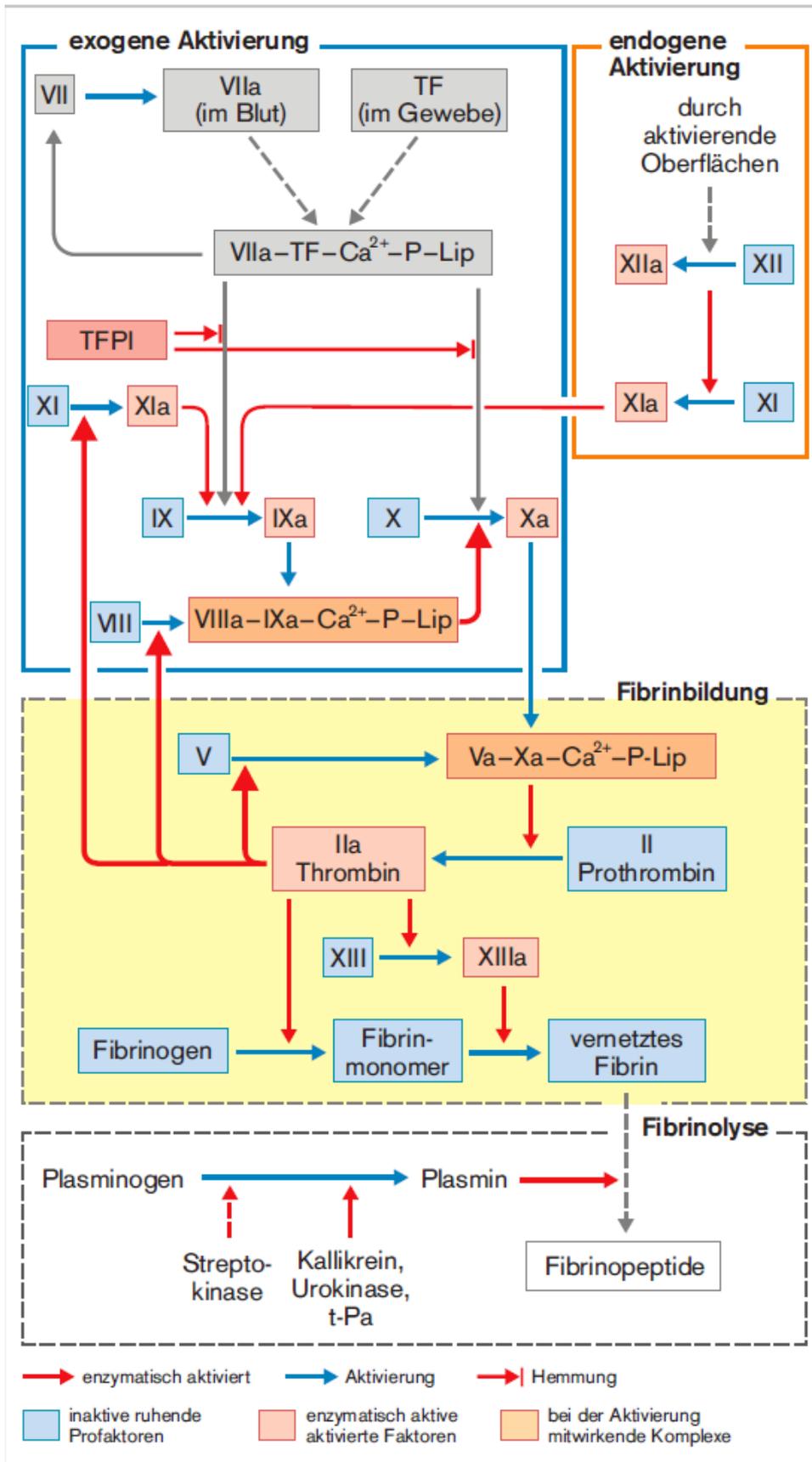


Abb. 7; Schema der sekundären Hämostase und Fibrinolyse (138)

## 2.7.2 Fibrinolyse

Die physiologische Fibrinolyse basiert auf der aktiven Serinprotease Plasmin. Diese spaltet das unlösliche Fibrinnetz des Thrombus in einzelne lösliche Peptidfragmente, die D-Dimere. Die Aktivierung des Plasmin aus Plasminogen erfolgt entweder über einen exogenen Weg oder endogen. Innerhalb der exogenen Regulierung wird in einem gesunden Organismus vor allem aus Endothelzellen ständig der Gewebeaktivator t-PA produziert und sezerniert. Dieser liegt allerdings zu über 3/4 gebunden an den Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) vor und ist somit inaktiv. Durch die Konformationsänderungen der Fibrinmonomere in dem Fibrinnetz erhöht sich aber die enzymatische Affinität von t-PA und Plasminogen in dieser Fibrinmatrix, sodass dadurch die Fibrinolyse stattfinden kann. Dies sichert eine gezielte Aktivität in Lokalisationen aktiver Blutungen und in den konsekutiv gebildeten Gerinnseln.  $\alpha$ -2-Antiplasmin unterstützt dies, da es die Plasminaktivität hemmt, aber aufgrund von Diffusionskriterien schlechter in die Blutkoagel eindringen kann. Auch wenn t-PA nur eine Halbwertszeit (HWZ) von etwa drei Minuten besitzt, ist die enzymatische Potenz in dieser kurzen Zeitspanne relativ stark. Denn aktives Plasmin spaltet ebenso Plasminogen in Plasmin, sodass ein positiver Rückkopplungsmechanismus induziert wird. Zudem spaltet Plasmin mit den Faktoren V, VIII, IX, XI und XII weitere Komponenten der Gerinnungskaskade und die D-Dimere blockieren indes die Thrombinaktivität. Ein gleichzeitiges Ablaufen der sekundären Hämostase und Fibrinolyse wird auf diese Weise verhindert. Abgesehen von t-PA existiert im Urogenitaltrakt die Serinprotease Urokinase als Plasminogenaktivator. Außerdem wird Plasminogen endogen durch den Gerinnungsfaktor XII in Zusammenspiel mit Kallikrein und Kininogen in Plasmin gespalten. Schon während dem Beginn der Gerinnungskaskade werden also schon physiologischerweise Vorbereitungen auf die Fibrinolyse getroffen. (116, 136-138) (s. Abb. 8)

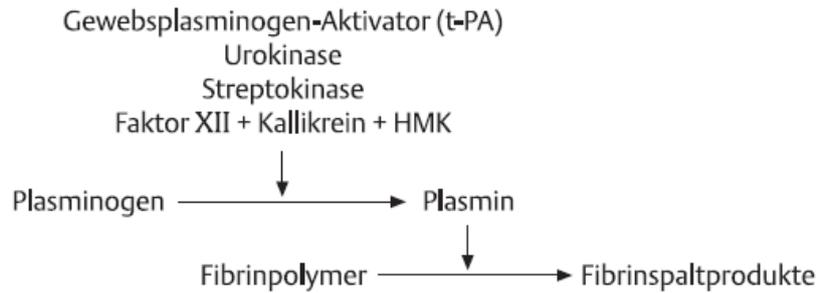


Abb. 8; Schema Plasminogenaktivierung der Fibrinolyse (137)

## 2.7.3 Fibrinolytika

Als Fibrinolytika werden Wirkstoffe bezeichnet, die als Plasminogenaktivatoren die körpereigene Fibrinolyse initiieren.

### 2.7.3.1 Rekombinanter Geweb plasminogenaktivator

Der rekombinante Geweb plasminogenaktivator ist dabei ein gentechnisch hergestelltes Derivat des physiologischen t-PAs und gleicht sich diesem in seinem Wirkmechanismus und Pharmakokinetik. Bei gleichzeitiger Bindung von rt-PA und Plasminogen an Fibrin wird Plasminogen in das aktive Plasmin überführt und die Fibrinolyse gestartet. Die HWZ im Blutplasma beträgt etwa 3-5 Minuten. Nach der hepatischen Inaktivierung werden die Abbauprodukte renal ausgeschieden. Neben den Indikationen beim akuten Herzinfarkt, der akuten Lungenembolie oder beim ischämischen Schlaganfall wird die Wirkung von rt-PA bei intrazerebralen Blutungen untersucht.(99, 139-144) Trotz hoffnungsträchtiger Ergebnisse einiger Gruppen wird kontrovers diskutiert, ob rt-PA aufgrund neurotoxischer Nebenwirkungen als Pharmakon der ICB-Therapie ungeeignet ist. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wurden neurotoxische Effekte nachgewiesen. Beispielsweise zeigte Thiex mit ihren Mitarbeitern in einem Schweine-Modell, dass rt-PA eine intensivere inflammatorische Reaktion zu Folge hat, die die perifokale Ödembildung unterhält.(143, 145-147) Im klinischen Setting wurden allerdings Daten erhoben, die gegen eine solche klinisch relevante Neurotoxizität sprechen. In MISTIE II wurde beispielsweise nach rt-PA-Applikation eine Reduktion des perifokalen Ödems erreicht, statt einer neurotoxisch induzierten Ödemformation. Darüber hinaus kann man in Schlaganfall-Patienten, die

aufgrund einer ischämischen Genese mit parenteralem rt-PA therapiert werden, trotz geschädigter Blut-Hirn-Schranke keine vermehrten Folgen einer rt-PA-assoziierten Neurotoxizität beobachten.(139-150)

### **2.7.3.2 Urokinase**

Ein weiteres Fibrinolytikum, das im klinischen Alltag bereits eine breite Verwendung findet ist Urokinase. Im gesunden Organismus ist es an der Prävention von Thrombenbildung im Harntrakt beteiligt. Therapeutisch indiziert ist es als Medikament bei Lungenembolien, peripheren arteriellen oder venösen Thromben und Shuntthrombosen.(137, 138, 151, 152) Darüber hinaus ist Urokinase schon seit den 1980ern Teil der Überlegung, ICBs über minimal-invasive Ansätze in Kombination mit Plasminogenaktivatoren zu therapieren.(153) Eine fibrinolytische Überlegenheit der Urokinase gegenüber rt-PA konnte bisher nicht bewiesen werden. Im Gegenteil geben die Daten von Mahler et al in Bezug auf femoro-popliteale Gefäßverschlüsse Anhalt dafür, dass rt-PA möglicherweise potenter ist.(151) Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass Urokinase im Gegensatz zu rt-PA nicht fibrinspezifisch ist. Allerdings wurde gezeigt, dass die Verwendung von Urokinase bei IVHs und ICBs in Tiermodellen ein besseres funktionelles Outcome zur Folge hat. Zudem war die inflammatorisch induzierte Neurotoxizität in den Urokinase-Gruppen im Vergleich zu rt-PA reduziert. (137, 138, 148, 151-157)

### **2.7.3.3 Tenecteplase**

Tenecteplase ist ein an rt-PA angelehnter Plasminogenaktivator, der im Vergleich zu rt-PA an drei Positionen der Aminosäuresequenz verändert ist. Dadurch wird die hepatische Elimination verlangsamt und die HWZ erhöht sich auf 20 Minuten. Außerdem ist Tenecteplase gegenüber dem PAI-1 stabiler und besitzt eine erhöhte Affinität zu Fibrin. Diese drei Faktoren führen zu einer potenteren Lysekapazität. Campbell et al wiesen dies beim Vergleich zwischen Tenecteplase und rt-PA im Falle der Reperfusionstherapie beim ischämisch Schlaganfall 2018 nach.(158-164)

#### **2.7.3.4 Sonothrombolyse**

Unterstützt werden kann die von rt-PA induzierte Fibrinolyse durch das Verwenden von Ultraschall. Schon in den 1990er wurde dies von mehreren Gruppen sowohl *in vitro* als auch im Tiermodell *in vivo* bewiesen.(165-174) Die *in vitro* Ergebnisse von Francis und Braaten mit ihren Mitarbeitern führen dies darauf zurück, dass durch Ultraschall reversible strukturelle Brüche in der Fibrinnetzmatrix entstehen. Einerseits erhöht sich dadurch die Angriffsfläche für Fibrinolytika, andererseits können die fibrinolytischen Agenzien das Koagel auf diese Weise besser durchdringen. Beides führt dazu, dass der Ultraschall die enzymatische Aktivität der Plasminogenaktivatoren fördert.(17, 165-167, 174, 175) Darauf baut vor allem ein Ansatz in der Therapie des ischämisch bedingten Schlaganfalls auf, in dem das Applizieren von transkranieller Sonographie zusätzlich zur etablierten rt-PA-Therapie angestrebt wird. Dies wurde bereits in einigen klinischen Studien untersucht und die Wirksamkeit des kombinierten Therapieansatzes bewiesen.(176, 177) Unter anderem Eggers et al und Alexandrov et al zeigten durch diese Technik eine signifikant höhere Rate an rekanalisierten Zerebralarterien.(17, 165-173, 178)

### **2.8 Therapiestrategien**

Bei der Therapie der ICB muss man zwischen dem kausalen und dem symptomatisch-supportiven Ansatz differenzieren. Das Ziel einer Kausaltherapie liegt in der Hämatomevakuierung. Auch wenn der Primärschaden irreversibel ist, wird durch Entfernen des Koagels versucht, die Progression der sekundären Verletzungsmechanismen zu verhindern. Bei den supportiven Therapieoptionen spielen Blutdruck-, Hämostase-, ICP-, Temperatur- und Blutzuckermanagement eine Rolle.

#### **2.8.1 Supportiv-konservative Therapiemaßnahmen**

Sowohl die aktuelle Leitlinie der American Heart Association/American Stroke Association von 2015, der European Stroke Association von 2014 und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012 empfehlen bei systolischen Blutdrücken von 150 - 220 mmHg eine Senkung bis unter 140 mmHg – vorausgesetzt es liegen keine Kontraindikationen dazu vor. Dies soll einer Hämatomexpansion entgegenwirken. Bei systolischen Drücken über 220 mmHg kann eine aggressivere Herangehensweise erwogen werden. Dies wird mit einer kontinuierlichen, parenteralen antihypertensiven

Therapie durchgeführt. Allerdings haben Qureshi et al mit post-Hoc-Analysen der ATACH-II-Studie zur Wirksamkeit der Blutdruckkontrolle gezeigt, dass eine intensive Blutdrucksenkung bei initialen Werten  $> 220$  mmHg keinen Vorteil in Bezug auf klinische Funktionalität und Letalität besitzt.(43, 52, 53, 73, 77, 179-182)

Nach der PATCH-Studie sollte auf eine grundsätzliche Transfusion von Thrombozyten bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern verzichtet und erst im Fall von Konzentrationen zwischen  $50.000 - 100.000/\mu\text{l}$  erwogen werden. Im Zusammenhang mit Vitamin-K-Antagonisten assoziierten ICBs sollten die Warfarin-Präparate sofort gestoppt werden. Da diese Blutungen ein erhöhtes Risiko für voluminösere ICBs, eine Hämatomausdehnung und ein schlechteres klinischen Ergebnis besitzen, ist eine adäquate medikamentöse Therapie elementar. Deswegen wird zusätzlich eine parenterale Vitamin-K- sowie Prothrombinkomplex-Konzentrat-Substitution empfohlen. Protaminsulfat wäre das Mittel der Wahl bei Heparin-induzierten ICBs. Bei den neuen oralen Antikoagulantien existieren bei einigen Antidote, von denen im entsprechenden Fall Gebrauch gemacht werden sollte. Bei einer Dabigatran-Einnahme kann der Versuch unternommen werden, den Wirkstoff mit Idarucizumab zu antagonisieren. Ist dies nicht der Fall, kann ein Therapieversuch mit Prothrombinkomplex-Konzentraten oder Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität (FEIBA) durchgeführt werden.(43, 73, 77, 183-188)

Auch wenn bis zu 16% aller ICB-Patienten innerhalb der ersten Tage einen epileptischen Anfall erleiden, ist eine präventive Gabe von Antikonvulsiva nicht sinnvoll. Außerdem sollten sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien vermieden werden. Eine antipyretische Therapie bei auftretendem Fieber wird empfohlen. (53, 73, 77, 189-192)

Ein dauerhaftes Monitoring des ICP ist nicht grundsätzlich indiziert. Im Falle eines GCS-Status  $\leq 8$ , intraventrikulärer Hämatomanteile, eines Hydrocephalus oder einer drohenden transtentoriellen Herniation in der Bildgebung muss es aber in Erwägung gezogen werden. Dies gilt ebenfalls, wenn der Patient klinisch nicht beurteilbar ist. Prinzipiell sollte die Anlage einer extraventrikulären Ventrikeldrainage (EVD) beim radiologischen und klinischen Verdacht eines okklusiven Hydrozephalus durchgeführt werden. Aufgrund fehlender ICB-spezifischer Daten bezüglich eines Zielwerts werden zumeist die Grenzwerte für den intrakraniellen Druck bei Schädel-Hirn-Traumata herangezogen. Dieser liegt bei 20 bis 22 mmHg – darüber sollte reagiert werden. Ziel

ist es einen CPP zwischen 50 – 70 mmHg zu erreichen, damit eine adäquate Blutversorgung des Gehirns gewährleistet werden kann. Der CPP ergibt sich aus der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck und dem ICP. Da die therapeutischen Reserven in der arteriellen Blutdruckerhöhung meist marginal sind, ist die Reduzierung des ICP die wichtigste Alternative. Zunächst kommen konservative Maßnahmen wie die 30°-Körperhochlagerung und die medikamentöse Therapie mit hyperosmolaren Lösungen in Betracht. Hierfür werden Mannitol oder hypertone Kochsalzlösung verwendet. Essentiell sind zudem eine adäquate Analgosedierung mit der Möglichkeit zu moderaten, kurzzeitigen Hyperventilationen bis zu Kohlenstoffdioxid-Partialdrücken bis 35 mmHg. Der ICP kann entweder über intraparenchymale oder intraventrikuläre Sonden gemessen werden. Die intraventrikuläre ICP-Messung birgt den Vorteil, dass über eine Kathetersonde im Rahmen einer EVD-Anlage sowohl der Druck gemessen als auch Liquor abgelassen werden kann, um den ICP zu senken. Als *Ultima ratio* kann bei unkontrollierbaren Drücken als sekundäre chirurgische Therapie über eine dekompressive Kraniektomie diskutiert werden. In bisherigen Untersuchungen zeigte sich in diesen Fällen die Tendenz einer reduzierten Mortalität.(193) Aktuell stehen die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten, multizentrischen SWITCH-Studie zu diesem Thema aus. (44, 52, 53, 73, 77, 194-197)

### **2.8.2 Chirurgische Therapieoptionen**

Die Grundüberlegung, dass eine chirurgische Hämatomentfernung zu einer Verbesserung des Outcomes führt, erscheint logisch. Die Koagelevakuation könnte eine Volumenzunahme und das Voranschreiten sekundärer Verletzungsmechanismen verhindern: Eine weitere Ödemformation wird so vermieden, toxisch-wirkende Stoffwechselmetabolite werden entfernt und der ICP wird gesenkt. Die multizentrisch, prospektiv und randomisiert-kontrolliert durchgeführten Studien zu supratentoriell gelegenen ICBs STICH I und STICH II sollten diese Theorie in der Praxis untersuchen. Beide kamen aber zu dem Ergebnis, dass die frühe chirurgische Hämatomevakuierung über eine Kraniotomie in Bezug auf das funktionelle Outcome und die Mortalität gegenüber der konservativen Therapie keinen signifikanten Vorteil besitzt. Allerdings wurde in STICH II zu superfiziellen lobären Blutungen eine Reduktion der 6-Monatsmortalität von 7% beobachtet. Zudem wurde in Sekundäranalysen gezeigt, dass wohl vor allem Patienten mit initial beeinträchtigtem GCS  $\leq 13$  und großvolumigen

ICBs von einer frühen operativen Hämatomevakuuation profitieren könnten.(10, 11, 13, 198) Sowohl die aktuelle europäische als auch US-amerikanische Leitlinie hält sich vor, dass eine Hämatomevakuuation für das Patientenkollektiv mit einem GCS-Score zwischen neun und zwölf sinnvoll sei, beziehungsweise bei Patientin mit akuter neurologischer Dekompensation. Im Falle komatöser Patienten, einer Mittellinienverlagerung aufgrund voluminöser Hämatome oder therapierefraktären intrakraniellen Drücken kann eine Operation erwogen werden.(10-12, 52, 73, 193, 197-201)

Im Gegensatz zu diesen eher undurchsichtigen Empfehlungen ist das Procedere bei intrazerebralen Blutungen der hinteren Schädelgruben eindeutig. Hier ist das reduzierte Platzangebot der *Fossa posterior* entscheidend. Aufgrund der Gefahr eines akuten Verschlusshydrozephalus und einer Hirnstammverletzung mit potentiell rasch lebensbedrohlichen Situationen ist bei einem Hämatomdurchmesser  $\geq 3\text{cm}$  oder einem GCS-Status  $\leq 14$  die Resektion von zerebellären Blutungen indiziert.(12, 73, 201-205)

## **2.8.3 Minimal-invasive Chirurgie**

### **2.8.3.1 Die MISTIE-Trials**

Da eine klare Evidenz für die klassische chirurgische Hämatomentfernung über eine Kraniotomie fehlt, werden minimal-invasive Alternativen diskutiert. Auch wenn in den aktuellen Leitlinien keine Empfehlung dazu ausgesprochen wird, lassen die Ergebnisse der minimal-invasiven Ansätze (MIS) der letzten Jahre hoffen. Die Grundidee dabei ist, einen Katheter oder eine Nadel in das Zentrum der Blutung zu bringen. Danach wird die Blutung entweder über Aspiration oder eine Drainage entfernt. Wang et al gelang es durch eine alleinige Nadelaspiration von Basalganglienblutungen das funktionell-klinische Outcome zu verbessern.(206) Dies kann durch das Applizieren von Fibrinolytika in das Blutkoagel unterstützt werden. Schon in den 1990er Jahren wurde beispielsweise in kleineren Patientenkollektiven von Schaller et al, Rohde et al und Lippitz et al gezeigt, dass das stereotaktische Platzieren und Applizieren von rt-PA sicher durchführbar ist und außerdem eine signifikante Reduktion des Hämatomvolumens erreicht werden kann. Zusätzlich wurde sowohl in Tiermodellen als auch Patientenstudien durch eine solches Vorgehen das perihämorrhagische Ödem abgeschwächt. (19, 52, 73, 140-142, 150, 206-213)

Mit den randomisiert, kontrolliert und multizentrisch angelegten MISTIE-Trials sollten diese Erkenntnisse in Relation zu dem klinisch-funktionellen Outcome der Patienten und der Mortalität untersucht werden. In der aktuellsten – MISTIE III – wurden insgesamt 499 Patienten entweder mit einem konservativ-medikamentösen Therapieansatz oder mit einer minimal-invasiven Katheter-Evakuuation mit anschließender Lysetherapie (MISTIE) behandelt. Dabei wurde 1,0 mg rt-PA über den Katheter in achtstündigen Abständen bis zu neunmal appliziert. Nach einer Stunde Inkubation wurde das System zur Drainage geöffnet. MISTIE I und MISTIE II zeigten bereits ein sicheres Durchführen des Procederes und einen Trend zu einer potenteren Volumenreduktion. Als primärer Endpunkt von MISTIE III wurde das funktionelle Outcome festgelegt, welches bei einem mRS-Score von  $\leq 3$  nach 365 Tagen als gut bewertet wurde. In diesem Punkt konnte zwischen der Intervention und der Kontrollgruppe keine signifikante Differenz festgestellt werden. Allerdings konnten in Sekundäranalysen Vorteile für Subgruppen gezeigt werden. Einerseits wurde die Mortalitätsrate durch den minimal-invasiven Eingriff von 26% auf 19% gesenkt. Andererseits wurde für das Kollektiv, bei dem das Hämatom auf  $\leq 15$  ml oder das Volumen um  $\geq 70\%$  reduziert werden konnte, ein Vorteil im funktionell-klinischen Outcome gezeigt.(14, 15, 139, 150, 214-217)

### **2.8.3.2 Sonothrombolyse in MIS**

Newell und seine Mitarbeiter konnten in einer kleinen Gruppe von neun Patienten darlegen, dass das intrakranielle Anwenden eines Sonographiekatheters zur rt-PA-unterstützten Sonothrombolyse einerseits sicher ist und andererseits die Lyseraten steigert.(19) (s. Abb. 9)

### **2.8.3.3 MIS in IVH**

Aktuell empfiehlt die American Heart Association/American Stroke Association bei IVH keine intraventrikuläre Applikation von Fibrinolytika. Auch wenn in einigen Studien ein positiver Effekt in Bezug auf Morbidität und Mortalität postuliert wurde, konnte dies nicht endgültig bestätigt werden. So konnte unter anderem in der CLEAR-IVH-Studie kein signifikanter Unterschied in funktionellem Outcome und Mortalität bewiesen werden. Ebenso wenig gelang dies CLEAR III in Bezug auf das funktionelle Outcome der Patienten. (73, 218-223)

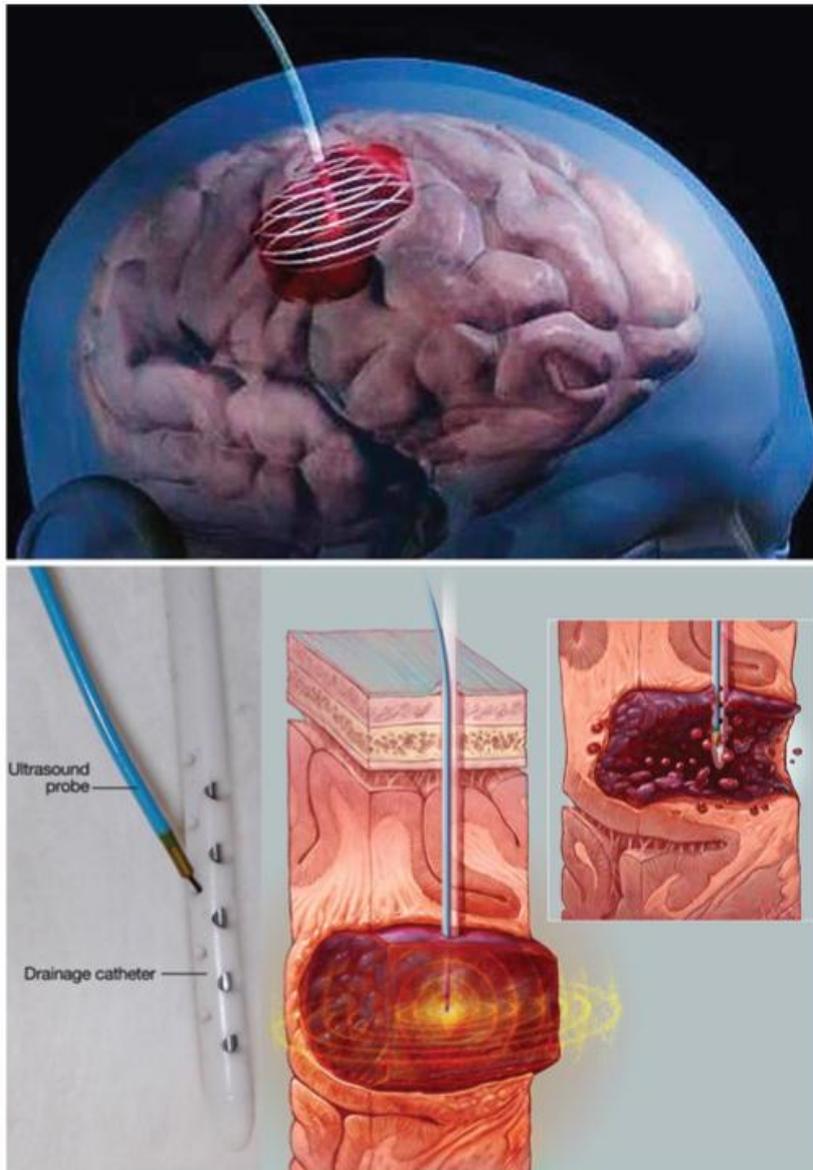


Abb. 9; Schematische Anwendung des intraläsionalen Ultraschalls von Newell et al (19)

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Material**

##### **3.1.1 Wirkstoffe und Enzyme**

Thrombin from bovine plasma, T4648-1KU;  
EC-Nummer 3.4.21.5

Sigma-Aldrich, München

Tenecteplase; Metalyse®

Boehringer Ingelheim  
International GmbH,  
Ingelheim am Rhein

Urokinase HS 50 000 (50 000 U);  
U-Plasminogenaktivator;  
EC-Nummer 3.4.21.73

medac, Wedel

Urokinase HS 100 000 (100 000 U)

medac, Wedel

Urokinase HS 250 000 (250 000 U)

medac, Wedel

##### **3.1.2 Lösungen und Puffer**

Isotone Kochsalz-Lösung 0,9%, 100 ml

Braun, Melsungen

Aqua ad iniectabilia, Lösungsmittel, 100 ml

Braun, Melsungen

DPBS, 500 ml

Sigma-Aldrich, München

Leitungswasser

##### **3.1.3 Verbrauchsmaterialien**

Einmalhandschuhe

Paul Hartmann AG,  
Heidenheim

Venenpunktionsnadel, Venofix®Safety 21G

Braun, Melsungen

Spritzen, BD Discardit™ II, 20 ml

Becton, Dickinson and  
Company, Franklin  
Lakes, USA

Spritzen, BD Discardit™ II, 10 ml	Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA
Spritzen, BD Discardit™ II, 5 ml	Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA
Spritzen, Omnifix® F Solo, 1 ml	Braun Melsungen
Combi-Stopper	Braun, Melsungen
Runde Luftballons, 20 Stück/Packung	Amscan Europe GmbH, Kirchheim/Teck
Runde Ballons, 120 cm, 4 Stück/Packung	Amscan Europe GmbH, Kirchheim/Teck
Nahtfaden, VICRYL™ Polyglactin 910, resorbierbar, 0	Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon Deutschland, Norderstedt
Einmalkanülen, Blunt Fill Needle, 18G	Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA
Pipettenspitzen	
Eppendorfgefäße, Eppendorf Tubes®, 1,5 ml	Eppendorf AG, Hamburg
Konisches Roehrchen, 15 ml	Corning Incorporated, Corning, NY, USA
Feiner Sieb	
Petrischalen, FALCON® Tissue Culture Dish	Corning Incorporated, Corning, NY, USA
Isolierband, Certoplast 601	certoplast Technische Klebebänder GmbH, Wuppertal

Gewebeband, tesaband® 4651	tesa SE, Norderstedt
Absaugkatheter, CH 16, 53 cm	ConvaTec Limited, Deeside, UK
Einmal-Schlauch- und Dialyseklemme	Fuhrmann GmbH, Much
Universal-Reagenzglasgestell, 16 mm	Carl Roth GmbH+Co. KG, Karlsruhe
Plastikbecher, 150 ml	
Chirurgische Schere	Braun, Melsungen
EVD-System, 9F	Neuromedex GmbH, Luzern
Kunststoffwanne	

### **3.1.4 Geräte**

Pipette, Eppendorf Reference®, 1000 µl	Eppendorf AG, Hamburg
Wärmeschrank, Kelvitron®t	Heraeus Holding GmbH, Hanau
Digital-Feinwaage	Scaltec GmbH, Heiligenstadt
Ultraschallgerät, Acuson Sequoia™ 512	Siemens AG, Erlangen
Ultraschallkatheter, ACUSON AcuNav 8F	Biosense Webster Inc., Irvine, Kalifornien, USA; Siemens AG, Erlangen
ph-Meter, WTW ph 325	Xylem Analytics Germany Sales GmbH & Co. KG, Weilheim
Quecksilberthermometer	

Gefrierschrank, -20°C

Liebherr-  
International  
Deutschland  
GmbH, Biberach  
an der Riß

### **3.1.5 Computersoftware**

Microsoft Word

Microsoft  
Cooperation,  
Redmond, USA

Microsoft Excel

Microsoft Cooperation,  
Redmond, USA

GraphPad Prism (Version 8.0)

GraphPad Software,  
San Diego, USA

SPSS

IBM, Armonk, USA

### 3.2 Methoden

Die Methodik der Arbeit orientiert sich am experimentellen Aufbau, der in vorangegangenen Projekten etabliert worden war. (16, 17, 20) Im Folgenden wird sie zunächst ausführlich anhand der Versuchsreihe 1 dargestellt, da sich die Verfahren der durchgeführten Versuchsreihen größtenteils gleichen. Auf etwaige Unterschiede wird danach verwiesen. Die Durchführung dieser Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Mainz genehmigt.

	Koagelgröße			
Inkubationszeit		90 min	24 h	48 h
	25 ml	Sono n=5 Sono+Tenecteplase n=5 Sono+Urokinase n=6	Sono n=6 Sono+Tenecteplase n=6 Sono+Urokinase n=6	Sono n=5 Sono+Tenecteplase n=6 Sono+Urokinase n=5
	50 ml	Sono n=5 Sono+Tenecteplase n=5 Sono+Urokinase n=5		

Tabelle 2: Versuchsplan; (Sono  $\triangleq$  solitäre Therapie mittels Sonothrombolyse; Sono+Tenecteplase  $\triangleq$  kombinierte Therapie von Sonothrombolyse mit Tenecteplase; Sono+Urokinase  $\triangleq$  kombinierte Therapie von Sonothrombolyse mit Urokinase;  $n \geq 1$  Versuchsdurchgang mit zwei Koageln von einem Spender aus Intervention und der dazugehörigen Kontrolle)

#### 3.2.1 Herstellung der Blutkoagel

Für die Herstellung der Blutkoagel wurden 50 ml Vollblut aus dem oberflächlichen Venensystem der Ellenbeuge *lege artis* von freiwilligen gesunden Spendern abgenommen. Diese wurden vor der Venenpunktion ausführlich über die Studie sowie mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und stimmten dieser für die Verwendung ihres Blutes per Unterschrift zu. Bei der Probandenakquise wurde darauf geachtet, dass bei den Teilnehmern weder Vorerkrankungen, die sich auf die Blutgerinnung auswirken könnten, bekannt waren, noch hämostaseologisch relevante Medikamente eingenommen worden waren. Über 21G Punktionskanülen (Venenpunktionsnadel, Venofix®Safety 21G, Braun, Melsungen) wurde das Blut in 20 ml und 10 ml Aufziehspritzen (BD Discardit™ II, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA) abgenommen und unmittelbar danach gleichmäßig á 25 ml in je einen runden Ballon (Amscan Europe GmbH, Kirchheim/Teck) aufgeteilt. Hierzu wurden pro Ballon á 25 ml je 10 IE Thrombin (Thrombin from bovine plasma, T4648-1KU, Sigma Aldrich, München), das zuvor in 500 µl DPBS (DPBS 500 ml, Sigma-Aldrich, München) gelöst

worden war, hinzugegeben. Nachdem das Blut-Thrombin-Gemisch mit einer sterilen Punktionskanülenkappe (Einmalkanülen, Blunt Fill Needle, 18G, Becton, Dickinson and Company, Frankline Lakes, USA) wenige Sekunde durchmengt worden war, wurde der Ballon nach manueller Entlüftung durch mehrere chirurgische Knoten mit Nahtfaden (Nahtfaden, VICRYL™ Polyglactin 910, resorbierbar, 0, Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon Deutschland, Norderstedt) luftdicht abgeschlossen. Daraufhin wurden die Ballons für 90 Minuten zum Inkubieren in einen Wärmeschrank (Kelvitron®t, Heraeus Holding GmbH, Hanau) aufgehängt. (s. Abb. 10)

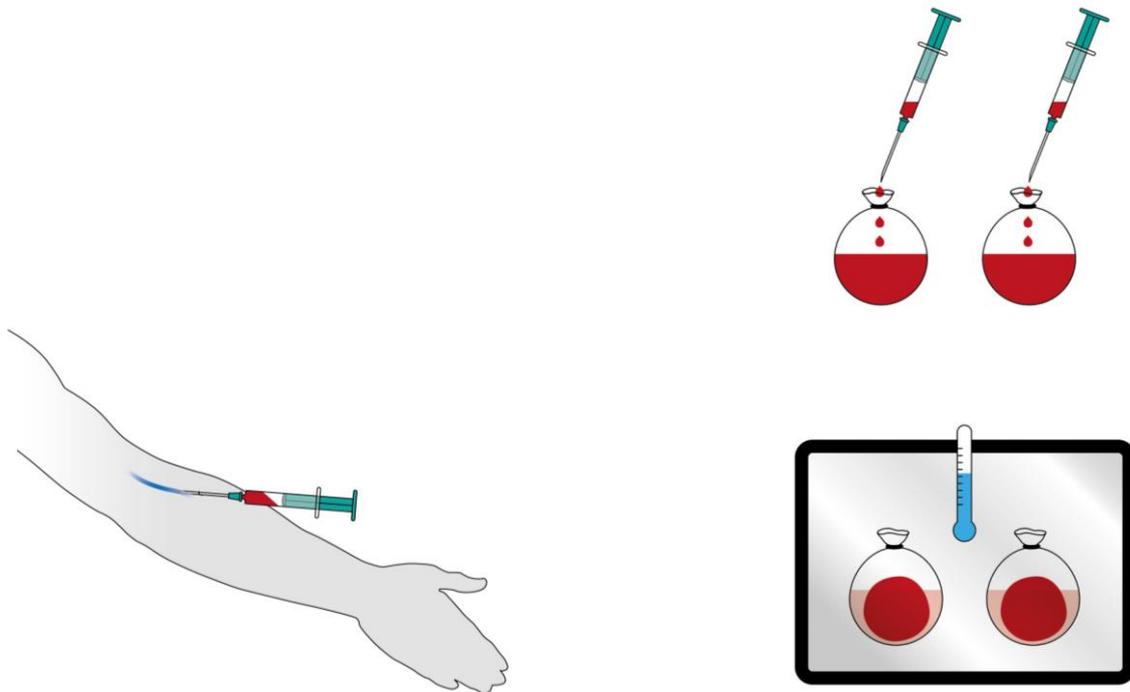


Abb. 10: Schematischer Ablauf der Herstellung der Blutkoagel mit Blutentnahme, Befüllen der Ballons und Inkubation im Brutschrank.(224)

## 3.2.2 Intervention

### 3.2.2.1 Messung und Vorbereitung auf Intervention

Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde die Ballons mittels chirurgischer Schere (Chirurgische Schere, Braun, Melsungen) möglichst distal geöffnet, der Inhalt, das Blutkoagelgemisch, durch eine feine Siebvorrichtung auf Petrischalen (Petrischalen, FALCON® Tissue Culture Dish, Corning Incorporated, Corning, NY, USA) in das Koagel selbst und den übrigen flüssigen Anteil aufgetrennt und sofort gewogen (Digital-Feinwaage, Scaltec GmbH, Heiligenstadt). (s. Abb. 11 und Abb. 12)



Abb. 11: Aufnahme eines Blutkoagels getrennt vom flüssigen Anteil vor der Messung

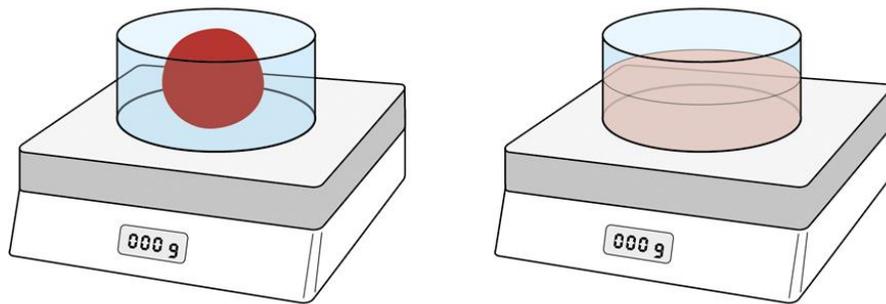


Abb. 12: Schematische Darstellung der Messung.(224)

Nachdem die getrennten Komponenten wieder im ebenselben Ballon wie zuvor zusammengeführt worden waren, wurden nun die Katheter unter Einsicht in den Ballon möglichst zentral im Blutkoagel platziert. Für die Kontrollgruppe wurde dabei ein EVD-Katheter (EVD-System, Neuromedex GmbH, Luzern) verwendet und für die Interventionsgruppe ein präparierter Absaugkatheter (Absaugkatheter, CH 16, 53 cm, ConvaTec Limited, Deeside, UK). Dieser wurde für den Versuch auf zehn Zentimeter gekürzt und distal angeschliffen, um ein Eindringen in den Clot zu erleichtern. Die Spitze wurde zusätzlich mit sechs jeweils etwa drei Millimeter großen Löchern versehen.

Während der Katheter nach Entlüften des Ballons mit einer Klemme (Einmal-Schlauch- und Dialyseklemme, Fuhrmann GmbH, Much) fix in der Position gehalten wurde, konnte dieser nun erneut mit mehreren chirurgischen Knoten (Nahtfaden, VICRYL™ Polyglactin 910, resorbierbar, 0, Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon Deutschland, Norderstedt) verschlossen werden. Darüber hinaus wurde der Bereich des Knotens mit je drei Streifen aus zunächst Isolier- (Isolierband, Certoplast 601, certoplast Technische Klebebänder GmbH, Wuppertal) und darüber Gewebepband (Gewebeband, tesaband® 4651, tesa SE, Norderstedt) abgedichtet. Der Katheter der Kontrollgruppe wurde mit einem Combi-Stopper (Combi-Stopper, braun, Melsungen) verschlossen.

### **3.2.2.2 Intervention**

Entsprechend der jeweiligen Versuchsreihe wurden die Koagelgemische in der Interventionsgruppe entweder ohne zusätzliche Therapie mit einem Endosonografiekatheter (Ultraschallkatheter, ACUSON AcuNav 8F, Biosense Webster Inc., Irvine, Kalifornien, USA; Siemens AG, Erlangen; Ultraschallgerät, Acuson Sequoia™ 512, Siemens AG, Erlangen) beschallt oder kombiniert mit der Endosonografie und einer Gabe von Tenecteplase (Metalyse®, Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein), beziehungsweise Urokinase (Urokinase 50 000 HS, medac, Wedel; Urokinase 100 000 HS, medac, Wedel; Urokinase 250 000 HS, medac Wedel), behandelt.

Der Endosonografiekatheter wurde durch den modifizierten Absaugkatheter mittig in das Koagel eingeführt, durch Klemmen in dieser Position fixiert und somit luftdicht verschlossen. Daraufhin versenkten wir sowohl den Ballon der Intervention als auch den der Kontrollgruppe zehn Zentimeter tief in einem durchschnittlich 37°C warmen Wasserbad.

Bei den entsprechenden medikamentös unterstützten Therapiegruppen geschah dies nach der Applikation der Wirkstoffe in den Kern des Koagels über den Absaugkatheter und anschließender Spülung des Systems mittels 4,4 ml isotoner Kochsalzlösung (Isotone Kochsalz-Lösung 0,9%, 100 ml, Braun, Melsungen). Dabei waren 60 IE Einheiten Tenecteplase in 0,6 ml Aqua (Aqua ad injectabilia, Lösungsmittel, 100 ml, Braun, Melsungen) gelöst, beziehungsweise 30.000 IE Urokinase in ebenso viel Aqua. Die Einstellungen des Ultraschallgerätes befanden sich auf einer Frequenz von 10 MHz, 60 mm Tiefe, 0.55 Impact. In den Kontrollgruppen der kombinierten Therapieversuche wurde das System ebenfalls mit 5 ml isotoner Kochsalzlösung gespült, um etwaige Carriereffekte zu vermeiden. (s. Abb. 13) Die Konzentrationen der Fibrinolytika und die Einstellung des Sonografiesystems orientieren sich an den in den Vorstudien erhobenen Daten zur bestmöglichen Lyseleistung.(17, 20)

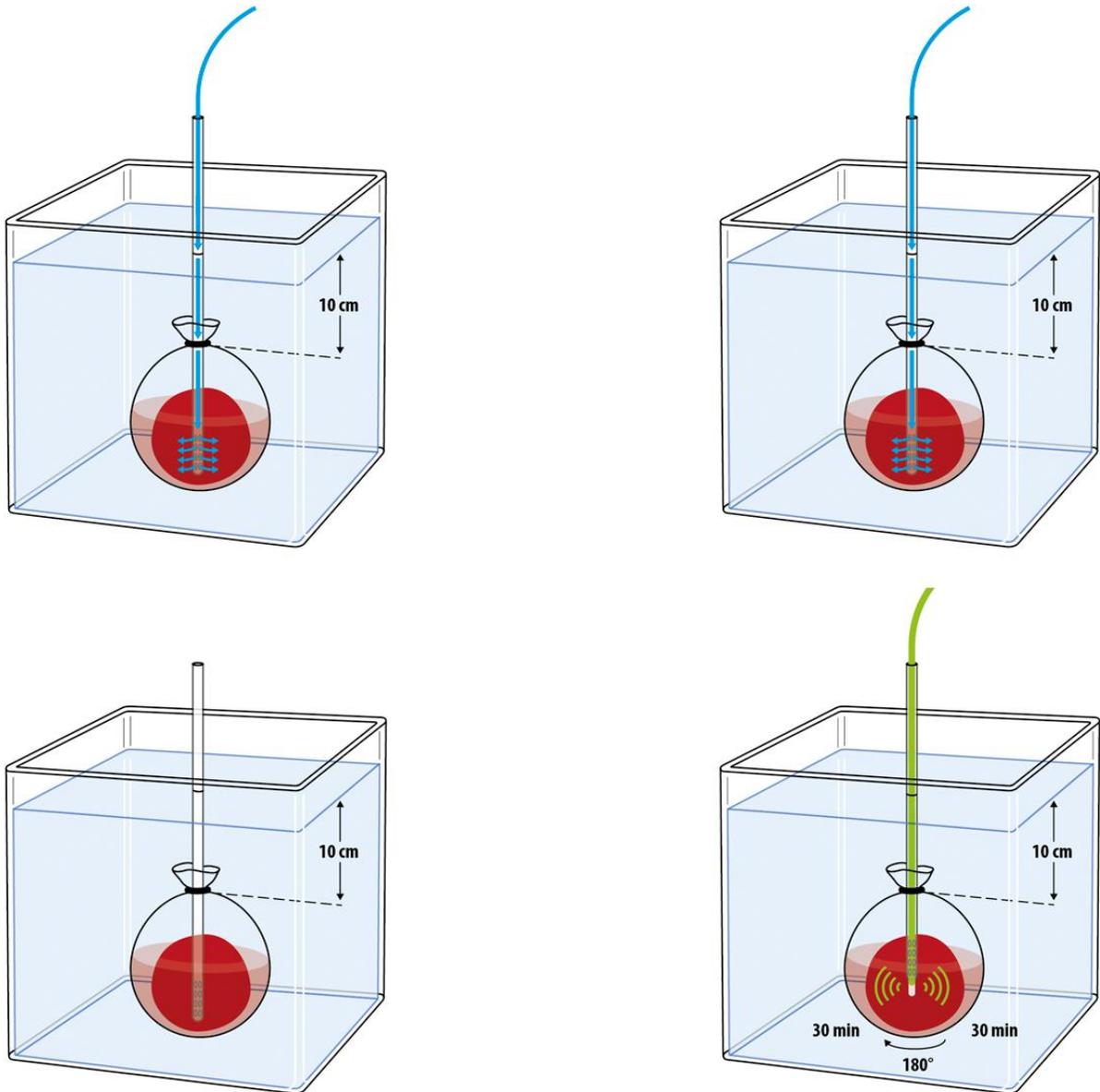


Abb. 13: Schematische Darstellung der Medikamenten- und NaCl-Applikation im Wasserbad inklusive der 180°-Rotation des Ballons um die Ultraschallsonde.(224)

Das Ballon-Absaugkathetersystem der Intervention wurde nach 30 Minuten um  $180^\circ$  um den Ultraschallkatheter gedreht, damit gewährleistet werden konnte, dass alle Bereiche des Blutclots beschallt worden würden. Dazu wurde die Klemme geöffnet, die den Endosonografiekatheter im Absaugkatheter fixierte, der Ballon um die feste Achse des Ultraschallkatheters rotiert und wieder durch die Klemme befestigt. Nach weiteren 30 Minuten war die Behandlungszeit abgeschlossen. (s. Abb. 13 und Abb. 14)

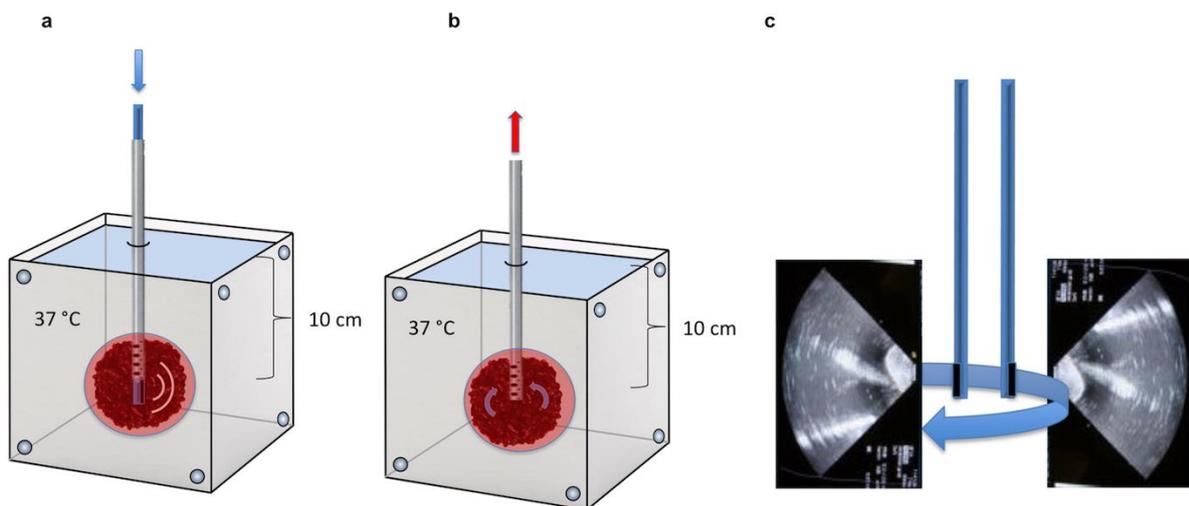


Abb. 14: Schematische Darstellung der 180°-Wendung um den Sonographiekatheter.(17)

Nach den 60 Minuten der Therapie wurden beide Ballons an ein Drainagesystem (EVD-System, Neuromedex GmbH, Luzern) angeschlossen, dessen Auffangbehälter 10 Zentimeter unter der Ballonhöhe – gemäß dem gängigen klinischen Standard bei EVD-Drainagen – befestigt wurden.(16, 17, 20)

Um vergleichbare Drainagevoraussetzungen zu schaffen, wurden dabei der Absaugkatheter der Therapiegruppe gegen einen, zur Kontrollgruppe äquivalenten, EVD-Katheter ausgetauscht. Hierfür wurde der Ballon geöffnet, der Absaugkatheter entfernt, ein EVD-Katheter platziert und wieder schnellstmöglich auf die bereits beschriebene Weise verschlossen. Nach Öffnung des Drainagesystems wurden die Ballons erneut 60 Minuten im Wasserbad belassen. (s. Abb. 15)

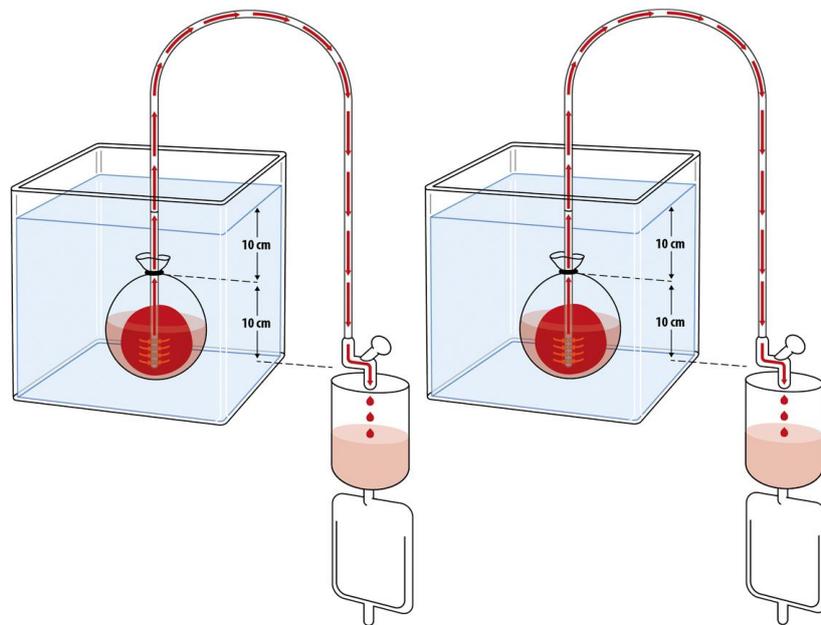


Abb. 15: Schema des offenen Drainage-Systems.(224)

Durch eine regelmäßige Spülung mit 20 ml Wasser über einen Dreiwegehahn, die alle fünf bis zehn Minuten erfolgte, konnte ein thrombotischer Verschluss im distalen Drainageschlauch verhindert und ein kontinuierlicher Sog sichergestellt werden. Die Versuche wurden in einer Plastikwanne durchgeführt und die Temperatur manuell zwischen 36,5°C und 37,5°C gehalten, um den physiologischen Gegebenheiten nächstmöglich zu entsprechen. Durch mehrmaliges hinzufügen von 300 ml 39°C bis 41°C warmen Wassers und wieder abführen der gleichen Menge aus dem erkalteten

Wasserbad wurde die Temperatur in der Wanne sukzessive von 36,5°C auf 37,5° erhöht. Mit der schrittweisen Temperatursteigerung konnten extreme Temperaturspitzen ausgeschlossen werden, die die Enzymaktivität im Koagel hätten beeinflussen können. Nachdem die 60 Minuten der Drainagedauer abgeschlossen waren, wurden die Ballons vom System entfernt und eröffnet. Durch die Siebvorrichtung trennten wir den übergebliebenen kompakten Anteil des Blutkoagelgemisches erneut vom flüssigen Anteil auf Petrischalen und wogen beides separat (s. Abb. 12).

Auf diese Weise wurden pro Spender zwei Koagel hergestellt, von denen je ein Clot entsprechend der Interventionsgruppe und ein Clot entsprechend der Kontrollgruppe behandelt wurde. Dabei entsprach die Anzahl der durchgeführten Versuche – also der Intervention inklusive Kontrolle – für die Sonothrombolysegruppe n=5, für die kombinierte Sonothrombolyse mit Tenecteplase n=5 und für die kombinierte Sonothrombolyse mit Urokinase n=6.(s. Tab. 2)

### **3.2.3 Koagelentitäten**

Um verschiedene intrazerebrale Blutungen zu simulieren, wurden abgesehen von den bisher dargestellten Koageltyp verschiedene Clotentitäten produziert, die sich in Größe und Alter unterschieden haben.

#### **3.2.3.1 Versuchsreihe 2**

Zum einen wurden Koagel aus 50 ml Vollblut erzeugt, die voluminösere ICBs abbilden sollen.(s. Tab. 2) Dazu wurde den Spendern insgesamt 100 ml Blut entnommen und zu je 50 ml auf einen Ballon (Runde Ballons, 120 cm, 4 Stück/Packung, Amscan Europe GmbH, Kirchheim/Teck) aufgeteilt, woraufhin 20 IE Thrombin zugesetzt worden sind. Danach wurden die Ballons für 90 Minuten im Inkubator belassen. Auf diese Weise wurden also insgesamt zwei Koagel pro Spender produziert, von denen ein Koagel entsprechend der Interventionsgruppe und ein Koagel entsprechend der Kontrollgruppe behandelt wurde. Dabei entsprach die Anzahl der durchgeführten Versuche inklusive der dazugehörigen Kontrolle für die Sonothrombolysegruppe n=5, für die kombinierte Sonothrombolyse mit Tenecteplase n=5 und für die kombinierte Sonothrombolyse mit Urokinase n=5.(s. Tab. 2)

#### **3.2.3.2 Versuchsreihen 3 und 4**

Zum anderen wurden Koagel hergestellt, die 24 Stunden, beziehungsweise 48 Stunden, inkubierten, um ältere Blutungen nachbilden zu können, die im klinischen Setting keiner unmittelbaren Therapie zugeführt worden waren.(s. Tab. 2) Aus 50 ml Spenderblut wurden hierfür wie bereits beschrieben zwei Koagel aus je 25 ml Blut angefertigt, die danach für die entsprechende Inkubationszeit von 24 Stunden, beziehungsweise 48 Stunden, im Inkubator belassen wurden. Es wurden so jeweils für die Gruppe der 24 Stunden alten Koagel und für die Gruppe der 48 Stunden alten Koagel zwei Clots hergestellt, von denen je ein Koagel entsprechend der Interventionsgruppe und je ein Koagel entsprechend der Kontrollgruppe behandelt wurde. Für die 24-Stunden-Gruppe entsprach die Anzahl der durchgeführten Versuche inklusive der dazugehörigen Kontrolle für die Sonothrombolysegruppe n=6, für die kombinierte Sonothrombolyse mit Tenecteplase n=6 und für die kombinierte Sonothrombolyse mit Urokinase n=6. Für die 48-Stunden-Gruppe entsprach die Anzahl der durchgeführten Versuche inklusive der dazugehörigen Kontrolle für die

Sonothrombolysegruppe n=5, für die kombinierte Sonothrombolyse mit Tenecteplase n=6 und für die kombinierte Sonothrombolyse mit Urokinase n=5.(s. Tab. 2)

### 3.2.4 Datenauswertung, -darstellung und statistische Analyse

Als Zielwert wurde der Anteil des gesamten Endgewichts nach Intervention und Drainage am gemessenen Anfangsgewicht des Blutkoagels in Prozent definiert.(s. Abb. 16)

$$\frac{\text{gesamtes Endgewicht im Ballon post interventionem in Gramm}}{\text{Koagelgewicht prae interventionem in Gramm}} = \text{relatives Endgewicht in Prozent}$$

Abb. 16: Mathematische Formel zur Definition des Zielwertes

Die statistische Analyse wurde mit GraphPad Prism (Version 8.0) (GraphPad Software, San Diego, USA) durchgeführt. Mittels eines Post-hoc-Test nach Tukey wurden die Mittelwerte der relativen Endgewichte der Interventionsgruppen mit der dazugehörigen Kontrollgruppe, beziehungsweise die Interventionsgruppen untereinander, verglichen. Dabei wurden die gemessenen Unterschiede ab einem p-Wert  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen, sodass die Nullhypothese verworfen werden konnte. Die Häufigkeitsanalysen der absoluten Koagelgewichte wurden mittels dem SPSS-Statistikprogramm (IBM, Armonk, USA) durchgeführt, womit die jeweiligen Mittelwerte und deren Standardabweichung angegeben wurden. Die entsprechenden Boxplots wurden ebenfalls mittels GraphPad Prism dargestellt. Für die initiale Datenerfassung und die Konzipierung der Tabellen wurde Microsoft Excel (Microsoft Cooperation, Redmond, USA) und für das Anfertigen dieser Arbeit Microsoft Word (Microsoft Cooperation, Redmond, USA) genutzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Versuchsreihe 1

Das mittlere Anfangsgewicht aller Blutkoagel nach 90 Minuten Inkubationszeit im Wärmeschrank aus je 25 ml Spenderblut betrug  $15,28 \pm 3,31$  g und das Gesamtgewicht des Balloninhalts  $25,65 \pm 0,38$  g.

In der Sonothrombolyserie, bzw. in den dazugehörigen Kontrollen, waren die Koagel  $16,32 \pm 2,36$  g, bzw.  $14,72 \pm 3,87$  g, schwer. Das mittlere totale Endgewicht war für die Therapiegruppe  $6,60 \pm 1,31$  g, bzw.  $8,72 \pm 1,88$  g für die Kontrollgruppe. (s. Tab. 3 und Tab. 4) Für die durchschnittlichen relativen Endgewichte bedeutet das ein relatives Endgewicht von  $40,42\% \pm 5,58\%$ , bzw.  $60,95\% \pm 10,63\%$ . Mit einem p-Wert von  $p = 0,009$  stellte sich ein signifikanter Gewichtsunterschied zwischen Kontrolle und Intervention dar. (s. Abb. 17)

In der Interventionsgruppe der kombinierten Therapie von Ultraschall und Tenecteplase beziffern sich die mittleren Anfangsgewichte auf  $14,26 \pm 3,52$  g, bzw.  $14,14 \pm 4,85$  g für die entsprechende Kontrolle, und das gesamte Endgewicht auf  $3,24 \pm 0,84$  g, bzw.  $8,00 \pm 2,35$  g. Das relative Endgewicht beträgt somit  $24,11\% \pm 9,78\%$ , bzw.  $57,41\% \pm 5,32\%$ . (s. Tab. 3 und Tab. 4) Der hierfür errechnete p-Wert von  $p < 0,0001$  zeigt einen signifikanten Unterschied. (s. Abb. 17)

Für die letzte Therapiegruppe der gemeinsamen Anwendung von Ultraschall und Urokinase betrug das Anfangskoagelgewicht  $16,82 \pm 3,04$  g, bzw.  $15,17 \pm 1,65$  g für die Kontrolle, und das gesamte Endgewicht  $4,12 \pm 0,88$  g, bzw.  $8,23 \pm 1,91$  g. (s. Tab. 3 und Tab. 4) Das relative Endgewicht beläuft sich auf  $25,27\% \pm 7,41\%$ , bzw.  $54,85\% \pm 10,59\%$ . Mit einem p-Wert von  $p < 0,0001$  lässt sich auch hier eine Signifikanz nachweisen (s. Abb. 17).

Im Vergleich der Kontrollen der jeweiligen Interventionsgruppen untereinander lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Für die Kontrolle der alleinigen Sonothrombolyse im Vergleich zur Kontrolle der tenecteplasebasierten Interventionsgruppe beträgt  $p = 0,985$ , für den Vergleich der Kontrollen der Tenecteplase- und Urokinasegruppe  $p = 0,996$  und für den Vergleich zwischen der Kontrolle 1 und Kontrolle 3  $p = 0,844$ . Somit kann die Autolyse als *idem* angesehen werden und die Potenz der verschiedenen Interventionen untereinander kann verglichen werden.

Vergleicht man die Interventionsgruppen untereinander, so lässt sich jeweils für den Vergleich zwischen Sonothrombolyse und der kombinierten Therapie mit Tenecteplase mit  $p = 0,057$ , bzw. zwischen Sonothrombolyse und der kombinierten Therapie mit Urokinase mit  $p = 0,069$ , kein signifikanter Unterschied in der Lysekapazität feststellen. Allerdings lässt sich ein klarer Trend erkennen, dass die kombinierte Therapie eine potentere Lysekapazität besitzt als die alleinige Sonothrombolyse. Bei  $p > 0,999$  scheinen die beiden Fibrinolytika-basierten Interventionsgruppen in dieser Versuchsreihe gleichwertig zu sein. (s. Abb. 17)

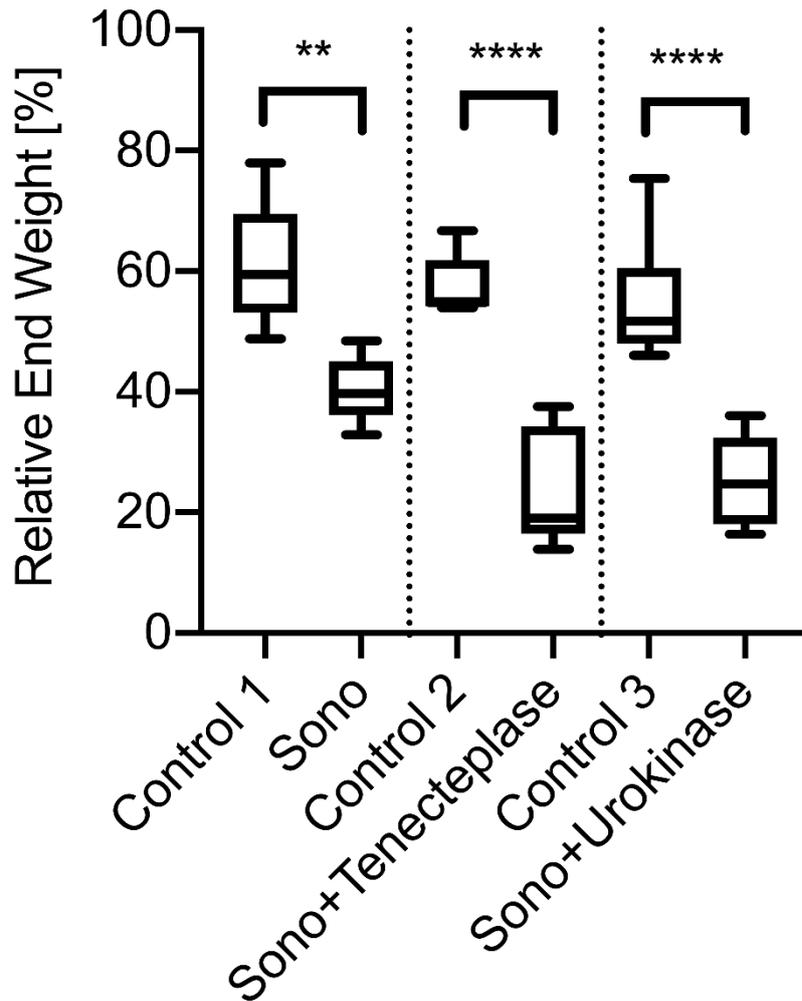


Abb. 17: Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 1.(224) Die y-Achse zeigt des relative Endgewicht des Gesamtgewichtes *post-interventionem* am Koagelgewicht prä-interventionem. Control 1 = 60,95% ± 10,63% und Sono = 40,42% ± 5,58%, Control 2 = 57,41% ± 5,32% und Sono+Tenecteplase = 24,11% ± 9,78%, Control 3 = 54,85% ± 10,59% und Sono+Urokinase = 25,27% ± 7,41%. \*\*\*\*  $\triangleq$  p<0,0001; \*\*  $\triangleq$  p=0.009.

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
14,72 ± 3,87	16,32 ± 2,36	14,14 ± 4,85	14,26 ± 3,52	15,17 ± 1,65	16,82 ± 3,04

Tabelle 3: Übersicht der Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 1 – 25 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubation – in Gramm.

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
8,72 ± 1,88	6,60 ± 1,31	8,00 ± 2,35	3,24 ± 0,84	8,23 ± 1,91	4,12 ± 0,88

Tabelle 4: Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 1 – 25 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubation – in Gramm.

## 4.2 Versuchsreihe 2

In der Versuchsreihe 2 hatten die Blutkoagel im Mittel ein Gewicht von  $32,39 \text{ g} \pm 6,25 \text{ g}$  *prae-interventionem* und das Gesamtgewicht des Balloninhaltes war  $50,83 \text{ g} \pm 1,53 \text{ g}$ .

In der Interventionsgruppe, in der Sonothrombolyse als Monotherapie angewendet wurde, waren die Koagel anfangs  $35,14 \text{ g} \pm 4,84 \text{ g}$  schwer. Das Gesamtgewicht nach der Behandlung betrug hier  $13,52 \text{ g} \pm 1,26$ . In den entsprechenden Kontrollen wurde ein Anfangsgewicht von  $31,18 \text{ g} \pm 4,77 \text{ g}$  sowie ein Endgewicht von  $14,46 \text{ g} \pm 2,84 \text{ g}$  gemessen. (s. Tab. 5 und Tab. 6) Für die relativen Endgewicht bedeutet dies  $38,90\% \pm 4,945\%$  in der Interventionsgruppe und  $46,46\% \pm 6,44\%$  in der Kontrollgruppe. Mit einem p-Wert von  $p = 0,559$  stellt sich in diesem Vergleich kein signifikanter Unterschied dar. (s. Abb. 18)

In der kombinierten Therapie mittels Ultraschall und Tenecteplase bezifferten sich die Anfangsgewichte der Blutkoagel auf  $34,58 \text{ g} \pm 6,75 \text{ g}$ , bzw.  $30,28 \text{ g} \pm 11,34 \text{ g}$  für die dazugehörige Kontrolle. Nach Behandlung waren der Inhalt des Ballons in der Interventionsgruppe noch  $6,92 \text{ g} \pm 2,97 \text{ g}$  schwer, bzw.  $16,68 \text{ g} \pm 6,69$  in der Kontrollgruppe. (s. Tab. 5 und 6) Mit relativen Endgewichten von  $19,45\% \pm 6,27\%$  für die Therapiegruppe und  $56,01\% \pm 10,09\%$  für der Kontrolle lässt sich mit  $p < 0,0001$  ein hochsignifikanter Unterschied in der Lyse feststellen (s. Abb. 18).

Für die Interventionsgruppe, in der die Sonographie mit Urokinase kombiniert wurde, betrug das Anfangsgewicht der Clots  $32,22 \text{ g} \pm 4,92 \text{ g}$  und  $30,96 \pm 3,68 \text{ g}$  in der Kontrollgruppe. Nach Therapie war der Inhalt der Ballons der urokinasebasierten Therapiegruppe  $10,70 \text{ g} \pm 1,79 \text{ g}$  schwer und der Inhalt der Ballons der Kontrolle  $15,36 \text{ g} \pm 2,34 \text{ g}$ . (s. Tab. 5 und Tab. 6) Daraus folgt ein relatives Endgewicht von  $34,18\% \pm 9,44\%$  in der Interventionsgruppe, bzw.  $49,49\% \pm 2,92\%$  in der Kontrolle. Nach statistischer Analyse stellt sich der p-Wert mit  $p = 0,0256$  dar und das Ergebnis kann als signifikant angesehen werden. (s. Abb. 18)

Im Inter-Gruppenvergleich der Kontrollen untereinander lässt sich für die jeweiligen relativen Endgewichte kein signifikanter Unterschied feststellen. Für den Vergleich zwischen Kontrolle 1 und Kontrolle 2 beträgt  $p = 0,311$ , zwischen Kontrolle 2 und 3  $p = 0,699$  sowie zwischen Kontrolle 1 und 3  $p = 0,983$ , sodass die Autolyse als gleich

potent angesehen werden kann. Dadurch kann die Vergleichbarkeit zwischen den Interventionen garantiert werden.

Die Lysekapazität des kombinierten Therapieansatzes mittels Ultraschall und Tenecteplase scheint den zwei übrigen Methoden überlegen zu sein. Mit  $p=0,00341$  im Vergleich zur Urokinase-Gruppe und mit  $p=0,0256$  im Vergleich zur Behandlung mittels Sonothrombolyse alleine zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied. Dahingegen hat die alleinige Sonothrombolyse bei einem p-Wert von  $p=0,897$  im Vergleich zur urokinasebasierten Intervention keinen signifikanten Nachteil. (s. Abb. 18)

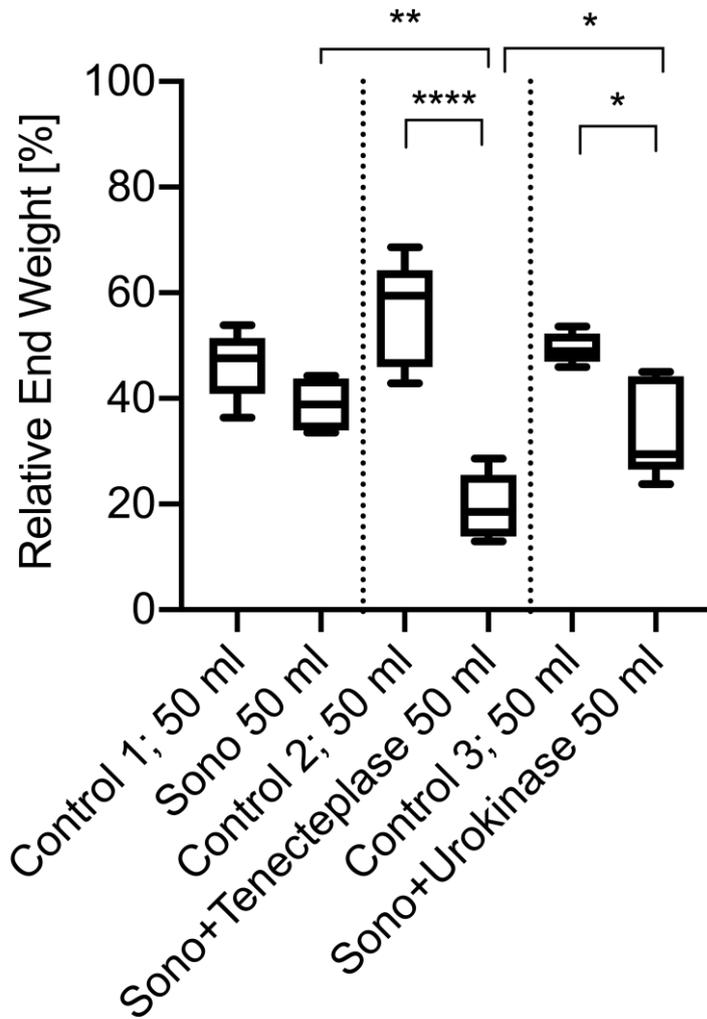


Abb. 18: Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 2.(224) Die y-Achse zeigt des relative Endgewicht des Gesamtgewichtes *post-interventionem* am Koagelgewicht prä-interventionem. Control 1 = 46,46% ± 6,44% und Sono = 38,90% ± 4,95%, Control 2 = 56,01% ± 10,09% und Sono+Tenecteplase = 19,45% ± 6,27%, Control 3 = 49,49% ± 2,92% und Sono+Urokinase = 34,18% ± 9,44%. \*\*\*\*  $\triangleq$   $p < 0,0001$ ; \*\*  $\triangleq$   $p \leq 0,05$ ; unterer \*  $\triangleq$   $p \leq 0,05$ ; oberer \*  $\triangleq$   $p \leq 0,01$

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
31,18 ± 4,77	35,14 ± 4,84	30,28 ± 11,34	34,58 ± 6,75	30,96 ± 3,68	32,22 ± 4,92

Tabelle 5: Übersicht der Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 2 – 50 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubation – in Gramm.

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
14,46 ± 2,84	13,52 ± 1,26	16,68 ± 6,69	6,92 ± 2,97	15,36 ± 2,34	10,70 ± 1,79

Tabelle 6: Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 2 – 50 ml Abnahmevolumen mit 90 min Inkubation – in Gramm.

### 4.3 Versuchsreihe 3

Das durchschnittliche Koagelgewicht und Gesamtgewicht des Balloninhaltes in Versuchsreihe 3 nach 24 h Inkubationszeit betrug bei 25 ml abgenommenem venösem Blut  $17,32 \text{ g} \pm 3,73 \text{ g}$  und  $25,04 \text{ g} \pm 0,87 \text{ g}$ .

Die Blutkoagel waren in der Interventionsgruppe der alleinigen Sonothrombolysebehandlung initial durchschnittlich  $17,68 \text{ g} \pm 2,52 \text{ g}$  schwer und das Endgewicht nach Therapie belief sich auf  $9,03 \text{ g} \pm 1,39 \text{ g}$ . In der Kontrolle wurde das Anfangsgewicht der Clots im Mittel mit  $18,33 \text{ g} \pm 3,74 \text{ g}$  und das finale Gesamtgewicht mit  $10,53 \text{ g} \pm 0,578 \text{ g}$  gemessen. (s. Tab. 7 und Tab. 8) Bei relativen Endgewichten von  $51,68\% \pm 9,67\%$  für die Interventions- und  $59,46\% \pm 12,11\%$  für die Kontrollgruppe kann bei  $p = 0,872$  kein signifikanter Unterschied in der Lyse festgestellt werden (s. Abb. 19).

Das mittlere Anfangsgewicht der Koagel der tenecteplasebasierten Therapiegruppe war  $17,68 \text{ g} \pm 2,99 \text{ g}$  und  $16,35 \text{ g} \pm 2,95 \text{ g}$  für die dazugehörige Kontrolle. Nach Therapie war der Balloninhalt der Interventionsgruppe  $3,62 \text{ g} \pm 1,36 \text{ g}$  und der Balloninhalt der Kontrollgruppe  $9,65 \text{ g} \pm 2,77 \text{ g}$  schwer. (s. Tab. 7 und Tab. 8) Der p-Wert stellte sich bei relativen Endgewichten von  $20,31\% \pm 6,60\%$  in der Tenecteplasegruppe und  $59,06\% \pm 15,90\%$  in der Kontrollgruppe mit  $p < 0,0001$  als hochsignifikant dar. (s. Abb. 19)

In der letzten Interventionsgruppe von Versuchsreihe 3, in der die Therapie aus der Kombination von Sonothrombolyse mit Urokinase bestand, hatten die Blutkoagel anfangs ein Gewicht von durchschnittlich  $17,27 \text{ g} \pm 4,28 \text{ g}$ . *Post-interventionem* betrug das Gesamtgewicht in dieser Interventionsgruppe  $6,05 \text{ g} \pm 0,63 \text{ g}$ . In der entsprechenden Kontrollgruppe bezifferten sich die initialen Gewichte im Mittel auf  $16,58 \text{ g} \pm 6,13 \text{ g}$  und das gesamte Endgewicht auf  $10,85 \text{ g} \pm 2,66 \text{ g}$ . (s. Tab. 7 und Tab. 8) Daraus resultiert ein relatives Endgewicht von  $37,31\% \pm 11,52\%$  für die Intervention mittels Ultraschall kombiniert mit Urokinase und  $69,61\% \pm 14,56\%$  für die Kontrollgruppe. Bei einem p-Wert von  $p = 0,0009$  lässt sich auch hier ein signifikanter Unterschied erkennen. (s. Abb. 19)

In den relativen Endgewichten der Kontrollgruppen der verschiedenen Interventionsreihen lässt sich bei  $p = 1,000$  für den Vergleich zwischen den Kontrollen der Sonothrombolyse-Monotherapie-Gruppe mit der tenecteplasebasierten Kontrollgruppe, bzw.  $p = 0,663$  für die Kontrollen der Tenecteplase- und Urokinasegruppe,

bzw.  $p = 0,697$  für die Kontrollen der alleinigen Ultraschalltherapie und der Urokinasegruppe, jeweils kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Autolyse kann somit auch hier als idem angesehen werden.

Im inter-interventionellen Vergleich besitzt die Therapie aus Tenecteplase mit Ultraschall im Vergleich zur Monotherapie mit Sonothrombolyse bei  $p = 0,0013$  eine signifikant effektivere Lyse. Beim urokinasebasierten Therapieansatz lässt sich bei einem p-Wert von  $p = 0,338$  im Vergleich zur alleinigen Therapie mittels Ultraschall kein signifikanter Unterschied in der Lysekapazität feststellen. Gleiches gilt für die Analyse der relativen Endgewichte der beiden Fibrinolytika-basierten Interventionsgruppen, da der p-Wert hier  $p = 0,178$  beträgt. (s. Abb. 19)

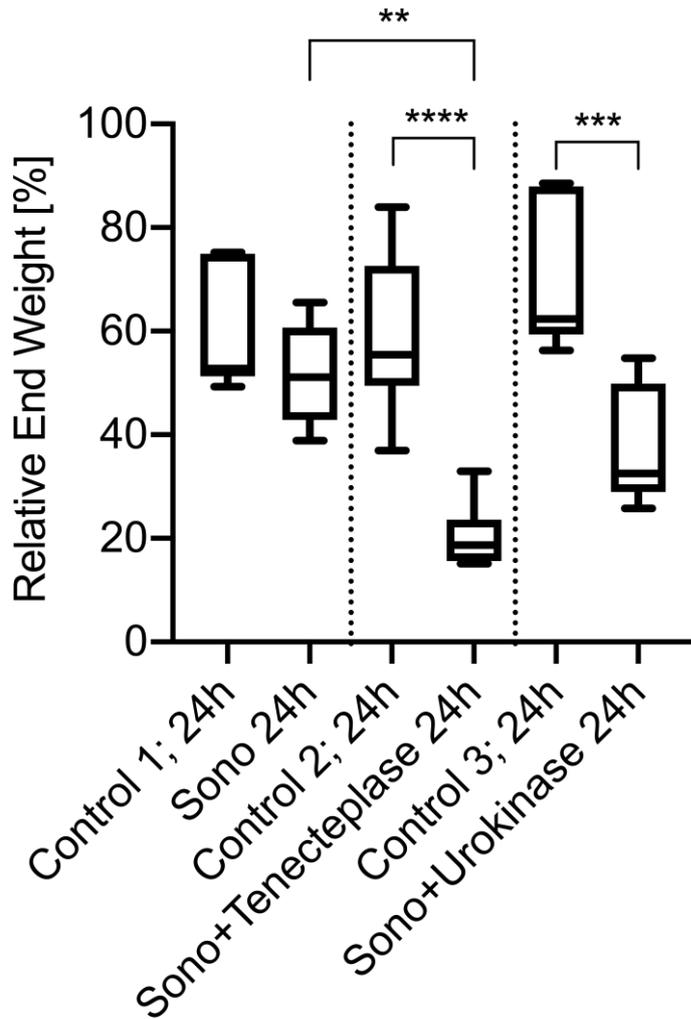


Abb. 19: Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 3.(224) Die y-Achse zeigt des relative Endgewicht des Gesamtgewichtes *post-interventionem* am Koagelgewicht prä-interventionem. Control 1 = 59,46% ± 12,11% und Sono = 51,68% ± 9,69%, Control 2 = 59,06% ± 15,90% und Sono+Tenecteplase = 20,31% ± 6,60%, Control 3 = 69,61% ± 14,56% und Sono+Urokinase = 37,31% ± 11,52%. \*\*\*\*  $\triangleq$   $p < 0,0001$ ; \*\*\*  $\triangleq$   $p \leq 0,001$ ; \*\*  $\triangleq$   $p \leq 0,01$

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
18,33 ± 3,74	17,68 ± 2,52	16,35 ± 2,95	17,68 ± 2,99	16,58 ± 6,13	17,27 ± 4,28

Tabelle 7: Übersicht der Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 3 – 25 ml Abnahmevolumen mit 24 h Inkubation – in Gramm.

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
10,53 ± 0,58	9,03 ± 1,39	9,65 ± 2,77	3,62 ± 1,36	10,85 ± 2,66	6,05 ± 0,63

Tabelle 8: Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 3 – 25 ml Abnahmevolumen mit 24 h Inkubation – in Gramm.

#### 4.4 Versuchsreihe 4

In Versuchsreihe 4, in der die Koagel für 48 h im Brutschrank belassen worden waren, waren die Blutclots im Mittel  $18,50 \text{ g} \pm 3,94 \text{ g}$  schwer und der gesamte Balloninhalt betrug  $24,96 \text{ g} \pm 1,00 \text{ g}$ .

Die Blutkoagel in der Sonothrombolysegruppe ohne additive Lytika waren initial  $16,92 \text{ g} \pm 5,21 \text{ g}$  schwer und der gesamte Balloninhalt post-interventionem  $9,36 \text{ g} \pm 1,97 \text{ g}$ . Die durchschnittlichen Gewichte der entsprechenden Kontrollen bezifferten sich auf  $14,20 \text{ g} \pm 5,31 \text{ g}$ , bzw.  $10,48 \text{ g} \pm 2,86 \text{ g}$ . (s. Tab. 9 und Tab. 10) Damit ergeben sich relative Endgewichte von  $57,30\% \pm 8,46\%$  für die Therapiegruppe und  $77,47\% \pm 16,13\%$  für die Kontrollgruppe. Bei einem p-Wert von  $p = 0,024$  kann dieser Unterschied als signifikant angesehen werden. (s. Abb. 20)

In der Interventionsgruppe der tenecteplasebasierten Therapie hatten die Koagel ein Anfangsgewicht von  $20,18 \text{ g} \pm 1,56 \text{ g}$  und in der Kontrollgruppe  $18,42 \text{ g} \pm 1,88 \text{ g}$ . Nach der Intervention wurden der Balloninhalt der Therapiegruppe im Durchschnitt mit  $4,83 \text{ g} \pm 1,34 \text{ g}$  gemessen, bzw.  $11,28 \text{ g} \pm 2,46 \text{ g}$  in den dazugehörigen Kontrollen. (s. Tab. 9 und Tab. 10) Mit  $p < 0,0001$  bei relativen Endgewichten von  $24,02\% \pm 6,55\%$  der Interventionsgruppe und  $60,66\% \pm 6,66\%$  der Kontrollen zeigt sich hier eine hochsignifikante Differenz in der Lysepotenz. (s. Abb. 20)

Die Blutkoagel, die mit Urokinase und Ultraschall behandelt wurden, waren vor *prä-interventionem*  $20,80 \text{ g} \pm 3,90 \text{ g}$  schwer, die dazugehörigen Kontrollen  $20,16 \text{ g} \pm 1,38 \text{ g}$ . Nach der Behandlung wog der gesamte Balloninhalt der Interventionsgruppe  $5,44 \text{ g} \pm 0,51 \text{ g}$  und der gesamte Balloninhalt der Kontrollgruppe  $12,14 \text{ g} \pm 2,38 \text{ g}$ . (s. Tab. 9 und Tab. 10) Daraus resultieren relative Endgewichte von  $27,09\% \pm 6,93\%$  für die urokinasebasierte Therapie und  $59,96\% \pm 9,15\%$  für die Kontrollgruppe. Bei  $p = 0,0001$  stellt sich auch hier eine hohe Signifikanz in der unterschiedlichen Lysekapazität dar. (s. Abb. 20)

Die Kontrollen der jeweiligen Interventionsgruppe haben sich im Vergleich untereinander nicht signifikant unterschieden, sodass die Interventionen untereinander verglichen werden können, da die Autolyse als identisch angesehen werden kann. Kontrolle 1 zu Kontrolle 2 stellte sich mit einem p-Wert von  $p = 0,064$  dar, Kontrolle 2 zu Kontrolle 3 mit  $p = 1,000$  und Kontrolle 1 zu Kontrolle 3 mit  $p = 0,065$ .

Im inter-interventionellen Vergleich war die teneceplase- und urokinasebasierte Therapie der Monotherapie mittels Ultraschall jeweils signifikant überlegen. Die p-Werte betragen  $p < 0,0001$  für den Vergleich zwischen der Tenecteplase- und Sonothrombolysegruppe, bzw.  $p = 0,0003$  für den Vergleich zwischen der Urokinase- und Sonothrombolysegruppe. Bei  $p = 0,994$  gibt es keinen Favoriten zwischen den beiden lytikabasierten Interventionsgruppen. (s. Abb. 20)

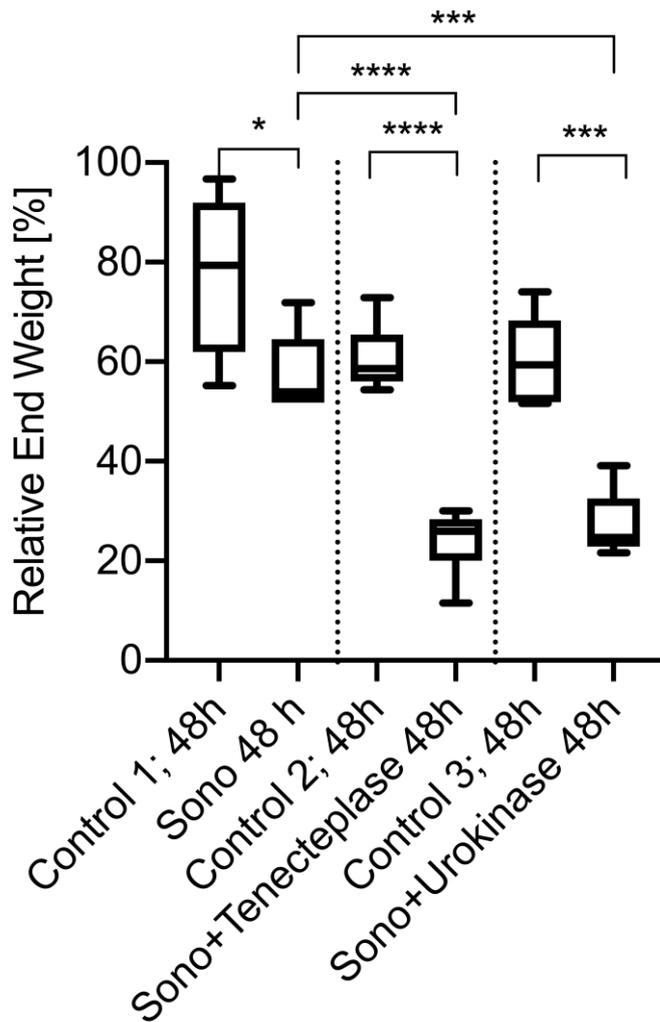


Abb. 20: Boxplot der relativen Endgewichte in Versuchsreihe 4.(224) Die y-Achse zeigt des relative Endgewicht des Gesamtgewichtes *post-interventionem* am Koagelgewicht prä-interventionem. Control 1 = 77,47% ± 16,13% und Sono = 57,30% ± 8,46%, Control 2 = 60,66% ± 6,66% und Sono+Tenecteplase = 24,02% ± 6,55%, Control 3 = 59,96% ± 9,15% und Sono+Urokinase = 27,09% ± 6,93%. \*\*\*\*  $\triangleq$   $p < 0,0001$ ; \*\*\*  $\triangleq$   $p \leq 0,001$ ; \*  $\triangleq$   $p \leq 0,05$

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
14,20 ± 5,31	16,92 ± 5,21	18,42 ± 1,88	20,18 ± 1,56	20,16 ± 1,38	20,80 ± 3,90

Tabelle 9: Übersicht der Koagelgewichte vor Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 4 – 25 ml Abnahmevolumen mit 48 h Inkubation – in Gramm.

Kontrolle zur Sonothrombolyse	Sonothrombolyse	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Sonothrombolyse kombiniert mit Tenecteplase	Kontrolle zur Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase	Sonothrombolyse kombiniert mit Urokinase
10,48 ± 2,86	9,36 ± 1,97	11,28 ± 2,46	4,83 ± 1,34	12,14 ± 2,38	5,44 ± 0,51

Tabelle 10: Übersicht der Gesamtgewichte nach Therapie aufgeteilt nach Interventionsgruppen in Versuchsreihe 4 – 25 ml Abnahmevolumen mit 48 h Inkubation – in Gramm.

## 5 Diskussion

### 5.1 Methodendiskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen vor dem Hintergrund bewertet werden, dass durch den *in vitro*-Ansatz nicht die Gesamtheit der pathophysiologischen Prozesse als Einflussfaktoren berücksichtigt werden können. Mit Blick auf die perihämorrhagische Ödemformation, fluktuierende ICP-Verhältnisse sowie die Invasion von Immunzellen und mögliche immunologische Kaskaden können keine Aussagen getroffen werden. Allerdings kann durch die simple Konzeption des Modells eine große Datenmenge gewonnen werden, durch die wiederum das fibrinolytische Verhalten der Koagel und die Lysekapazität der verschiedenen Therapieansätze verglichen werden können. Der grundsätzliche Nutzen der zusätzlich angewendeten Sonothrombolysen wurde im Fall des ischämischen Schlaganfalls und anderer peripherer thromboembolischer Gefäßverschlüsse zwar schon sowohl *in vitro*, *in vivo* als auch im klinischen Setting nachgewiesen.(14, 16, 17, 20, 139, 167-173, 175, 178, 216) Jedoch hat das Modell, das in dieser Arbeit genutzt wurde, den Vorteil, sich an dem klinischen Setting einer ICB und der angewandten minimal-invasiven Chirurgie zu orientieren. Im Speziellen ist dieses *in vitro*-Modell für ICBs einzigartig. Die meiste klinische Erfahrung zur Sonothrombolysen stammt aus transkraniellen Sonographie-Untersuchungen im Rahmen von ischämisch-embolischen Schlaganfällen. Das direkte Einbringen des Ultraschallkatheters in die Mitte der Blutkoagel parallel zur Gabe der Fibrinolytika spiegelt das Vorgehen der MISTIE-Trials am besten wider. Darüber hinaus wurden die Konzentrationen der Pharmaka und die Einstellung der Ultraschallprobe auf Basis der Voruntersuchungen gewählt. Dieses Vorgehen und die Reproduzierbarkeit des Modells erlaubt es, die Studien miteinander vergleichen zu können und Lösungen für die optimalen Lysebedingungen zu finden, die man im klinischen Alltag auch sicher durchführen kann. Nach dem aktuellen Stand der Literatur ist zudem mit Verwenden von Tenecteplase in Fragestellungen der ICB-Behandlung und insbesondere mit der Kombination mit Sonothrombolysen ein neuer Weg gegangen worden. Trotz allem müssen die hier erhobenen Ergebnisse zunächst *in vivo* bestätigt werden.(14, 16, 17, 20, 139, 167-173, 175, 178, 216)

## 5.2 Einordnung der Daten vor dem pharmakologischen Hintergrund

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass das gemeinsame Verwenden von Fibrinolytika und Sonothrombolyse der alleinigen Sonothrombolyse überlegen ist. In Versuchsreihe 1 lässt sich ein signifikanter Vorteil der Interventionsgruppen zu ihren jeweiligen Kontrollen feststellen. Zudem erscheint die kombinierte Therapie mittels Tenecteplase und Urokinase tendenziell effektiver. Darüber hinaus zeigt sich eine 20-30%ig potentere Lyse als in den Vorversuchen, in denen Tenecteplase und Urokinase allein genutzt wurden. In den voluminöseren 50-ml- und den 24h-, beziehungsweise 48h-Koageln wird die Diskrepanz deutlicher. In den Tenecteplase-Gruppen konnten durchweg die ausgiebigsten Lyseraten erreicht werden und Tenecteplase setzt sich in allen drei Versuchsreihen signifikant von der alleinigen Sonothrombolyse ab. In den 50-ml-Koageln zeigte sich zudem ein signifikanter Vorteil gegenüber der Urokinase-Interventionsgruppe. Die urokinasebasierte Sonothrombolyse konnte sich lediglich in der Gruppe der 48-stündigen Inkubationszeit signifikant von der alleinigen Ultraschalltherapie unterscheiden. Mit Blick auf die Tenecteplase- und Urokinase-Monotherapie-Voruntersuchungen konnte die Lysekapazität für die größeren Hämatome um bis zu 50% gesteigert werden, für die älteren Hämatome um bis zu 60%.(20)

Der pharmakologische Mechanismus hinter der durch Sonothrombolyse induzierten Steigerung der fibrinolytischen Effektivität beruht auf der Interaktion mit dem Fibrinnetz des Hämatoms, dem sogenannten *acoustic streaming*. Durch den Ultraschall werden Fibrinbindungen vorübergehend gebrochen. In diesem Moment bieten sich sowohl den endogenen als auch exogenen Plasminogenaktivatoren mehr Möglichkeiten die hochaffinen Plasminogen-Plasminogenaktivator-Fibrin-Komplexe einzugehen. Dies hat wiederum zur Folge, dass Plasmin die kovalenten Fibrinbindungen irreversibel spaltet und das Fibrinnetz sich auflöst.(17, 165-175) Masomi-Bornwasser und ihre Kollegen legten in Voruntersuchungen zu dieser Arbeit dar, dass vor allem die gealterten Hämatome eine dichtere Struktur besitzen. Dieses dichtere Maschenwerk könnte der Grund dafür sein, warum sich ebendiese Koagelentitäten den Monotherapien tendenziell besser entziehen können.(17) Die kombinierte Therapie aus Fibrinolytikum mit Ultraschall kann diesen pathophysiologischen Mechanismus unterbrechen, wodurch sich womöglich die effektiveren Lyseraten dieser Arbeit erklären lassen. Die morphologischen Modifikationen durch die Sonographie bieten

allerdings nicht nur den exogenen Fibrinolytika Möglichkeiten, das Fibrinnetz irreversibel zu brechen. Auch das körpereigene t-PA kann so eine effektivere Lyse induzieren, was die Wirksamkeit der Monotherapie mit Ultraschall erklärt.(17, 116, 136-138, 165, 166, 174)

Auch im Vergleich mit der Vorstudie zur kombinierten Applikation von rt-PA und Ultraschall wurde die Potenz der Lyse gesteigert. Während sie in den 90 Minuten alten Koageln um 1/5 anstieg, wurden in den älteren Koageln durch das Anwenden von Tenecteplase oder Urokinase eine bis zu 55% effektivere Lyse erreicht.(17, 224)

Die Überlegenheit von Tenecteplase ist mit pharmakodynamischen Eigenschaften zu erklären. Die durch Urokinase verbesserte Lyse ist allerdings etwas überraschend.

Tenecteplase ist rt-PA in drei Punkten überlegen. Erstens entzieht es sich durch die gentechnische Modifizierung der hepatischen Elimination, die HWZ steigt so von 3-5 Minuten bis auf 20 Minuten und damit erhöht sich die Periode der enzymatischen Aktivität. Darüber hinaus ist Tenecteplase fibrinspezifischer als rt-PA. Und nicht zuletzt ist es etwa 80-fach stabiler gegenüber dem PAI-1, was die fibrinolytische Aktivität im Koagel extrem erhöht. Auch klinisch konnten diese Vorteile im Rahmen der thrombolytischen Behandlung vom akuten Herzinfarkt und apoplektischen Schlaganfall bereits objektiviert werden.(158-162)

Urokinase dahingegen ist tatsächlich weniger fibrinspezifisch. Darüber hinaus legten Mahler et al für die Lyse peripherer Gefäßverschlüsse Daten dar, die eine fibrinolytische Überlegenheit von rt-PA postulieren.(151) Wohingegen in Metaanalysen zur Wirksamkeit von Plasminogenaktivatoren im Rahmen von Lungenembolien kein signifikanter Unterschied zwischen rt-PA und Urokinase festgestellt werden konnte.(225) Möglicherweise liegen dem Vorteil der Urokinase in Bezug auf ältere Koagel in dieser Arbeit im Vergleich zur Voruntersuchung, in der rt-PA mit der Sonothrombolyse kombiniert worden war, strukturelle Eigenschaften zu Grunde. Eventuell ist Urokinase in der Lage, die von dem Ultraschall geschaffenen morphologischen Angriffsflächen im Fibrinnetz effektiver zu nutzen. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass sich das Milieu innerhalb des Hämatoms besser von äußeren Einwirkungen abschirmt und sich die Lysepotenzen von rt-PA und Urokinase im Extravasalraum deswegen annähern. Denn Urokinase und rt-PA wurde bei Mahler et al über einen endovaskulären Katheter intravaskulär injiziert, während der Plasminogenaktivator in unserem Modell direkt in das Koagel appliziert wurde. Des

Weiteren konnte im Vergleich zwischen den beiden Plasminogenaktivatoren in der Vorstudie zu dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied in den Fibrinolyseraten festgestellt werden. Stattdessen stellte sich Urokinase bereits in dieser Untersuchung tendenziell effektiver dar.(20) Dementsprechend konnte ein besseres funktionelles Outcome von Ratten gezeigt werden, die aufgrund einer ICB oder IVH mit Urokinase behandelt wurden.(20, 148, 151, 152, 154, 157, 225-227)

### **5.3 Quo vadis ICB-Therapie**

Auch wenn in STICH I und STICH II kein genereller signifikanter Vorteil einer offen-neurochirurgischen Hämatomresektion gezeigt werden konnte, sind die Ergebnisse der Untersuchungen aufgrund konzeptioneller Aspekte zu diskutieren. Beispielsweise wechselten in STICH II knapp über 20% aus der konservativen Therapiegruppe in den chirurgischen Studienarm. Die Patienten litten – wahrscheinlich aufgrund einer sekundären Ödemformation – unter schweren progredienten neurologischen Defiziten. Durch den Gruppenwechsel und die Operation könnten letale Verläufe verhindert worden sein, die sich sonst im konservativen Therapiearm statistisch niedergeschlagen hätten. Darüber hinaus wurden teilweise die Möglichkeiten einer optimalen hämostaseologischen Behandlung nicht umgesetzt. Es wundert deswegen nicht, dass sich die aktuellen Leitlinien eine offen-chirurgische ICB-Evakuierung insbesondere für neurologisch dekompensierende Patienten weiter vorhalten und diese auch empfehlen. Deswegen ist davon auszugehen, dass diese Therapieoption ihre Indikation nie endgültig verlieren wird und bei jedem neuen Fall diskutiert werden sollte.(10, 11, 52, 73, 201)

Neben den chirurgischen Ansätzen wird in Zukunft auch über die erweiterte medikamentöse Modulation des Sekundärschadens gesprochen werden. Inflammatorische Stoffwechselprozesse und -mediatoren rund um die Ödemformation und Hämatomorganisation bieten Angriffspunkte für mögliche Pharmaka. Der COX-2-Hemmer Celecoxib konnte in klinischen Studien die perihämorrhagische Ödembildung reduzieren.(228, 229) Pioglitazon – eigentlich ein Antidiabetikum – konnte als PPAR- $\gamma$ -Agonist im Tierversuch positive Effekte im Hämatomabbau und in der Ödemreduktion erzielen. Am wahrscheinlichsten gelingt dies einerseits durch die PPAR- $\gamma$ -induzierte Aktivität von antioxidativ-wirkenden Katalasen und Enzymen, die dadurch den oxidativen Stress und somit auch den neuronalen Schaden reduzieren.(61, 115, 230) Andererseits konnte nachgewiesen werden, dass durch

Pioglitazon die inflammatorische Aktivität des Entzündungsmediators NLRP3 gehemmt wird.(231) Anderen Wirkstoffen gelang dies allerdings nicht. Die Therapie mit dem Chelator Deferoxamin sollte den Zelluntergang und die Ödemformation reduzieren, die durch das anfallende Eisen im Rahmen des Hämoglobinabbaus und den konsekutiven oxidativen Stress entstehen. Ähnliche Versuche wurden mit Albumin zur Neuroprotektion unternommen, nachdem durch eine Albumin-Applikation im experimentellen Setting eine positive Wirkung auf das neurologische Outcome nachgewiesen worden war. Beides scheiterte.(61, 112, 229, 232-236) Als neuer möglicher therapeutischer Angriffspunkt im Rahmen der sekundären Hirnschädigung wird außerdem die mitochondriale Dysfunktion diskutiert, die aufgrund des oxidativen Stresses und der inflammatorischen Immunantwort entsteht.(237) Andere Studien stehen aktuell aus, in denen unter anderem Immunsuppressiva wie Fingolimod und Siponimod genutzt werden. Dies zeigt allerdings, dass auch die konservativen Therapieansätze zur Verhinderung des Sekundärschadens keinen durchschlagenden Erfolg feiern konnten und dem chirurgischen Ansatz aktuell nicht überlegen sind.(61, 228, 229, 231-234, 238-241)

Dahingegen zeigen die Sekundäranalyse von MISTIE III, dass die minimal-invasive Technik der richtige Weg sein könnte. Der primäre Endpunkt eines generellen verbesserten klinisch-funktionellen Ergebnisses wurde zwar nicht erreicht, allerdings zeigte sich eine von 26% auf 19% reduzierte Mortalität in Vergleich zur konservativen Therapie. Zudem war die Mortalität geringer als in den STICH-Studien. Außerdem wurde gezeigt, dass das Outcome abhängig von dem Ausmaß der Reduktion des Hämatomvolumens und des verbliebenen Hämatomvolumens ist. Wenn das Volumen auf  $\leq 15$  ml gemindert werden konnte, erreichten über die Hälfte der Patienten einen mRS  $\leq 3$ . Gelang dies im Therapiearm der MIS nicht, erreichten nur knapp über 30% den Zielwert auf der mRS. Vergleicht man darüber hinaus die Subgruppe, in der die Hämatomlast auf  $\leq 15$  ml reduziert werden konnte, mit den Patienten der konservativen Therapie, zeigt sich ein weiterer positiver Effekt. Über 10% mehr Patienten erreichten in der MIS-Gruppe ein gutes funktionell-klinisches Ergebnis als in der konservativen Gruppe. Stellt man unter diesen Voraussetzungen die Annahme auf, dass das Outcome im Rahmen der MIS abhängig von dem Ausmaß der Volumenreduktion ist, könnte eine Steigerung der Fibrinolyse das funktionell-klinische Ergebnis weiter verbessern. Polster et al haben in einem Vergleich von MISTIE III mit STICH II dargelegt, dass auch bei der konventionellen chirurgischen Hämatomausräumung

womöglich eine Korrelation zwischen des reduzierten Volumens und des klinischen Ergebnisses besteht. Allerdings wurden dabei lediglich lobäre Blutungen analysiert. Zudem hält die statistische Auswertung von STICH II dem multivarianten Verfahren nicht stand und stellt sich dann im Gegensatz zu MISTIE III als nicht mehr signifikant dar. Abgesehen davon ist davon auszugehen, dass bei der konventionellen Hämatomausräumung mit Sicht auf die Blutung bereits initial eine bestmögliche Resektion erreicht werden kann. Im Rahmen der MIS-Technik ist eine Steigerung der Lyse und somit eine weitere Reduktion des Hämatomvolumens denkbar, die Einfluss auf das funktionell-klinische Ergebnis nehmen könnte.(10, 11, 14, 15, 214, 215, 217, 242)

Durch die MISTIE-Trials wurde gezeigt, dass die Technik der MIS und das Anwenden von intraläsionalem rt-PA sicher ist. Newell et al haben in ihrer klinischen Forschung dargelegt, dass man die intrakranielle Sonothrombolyse bei intrazerebralen Blutungen sicher durchführen kann. Adaptiert man diese beiden Tatsachen auf den therapeutischen Ansatz dieser Arbeit, könnte ebenso das Applizieren von Tenecteplase, beziehungsweise Urokinase kombiniert mit der Sonothrombolyse eine technisch umsetzbare Alternative sein. Berücksichtigt man darüber hinaus die oben aufgeführte Annahme und die Ergebnisse dieser Arbeit, dass das funktionell-klinische Outcome mit dem Ausmaß der Hämatomevakuierung assoziiert ist und dass durch die Sonothrombolyse mit Tenecteplase oder Urokinase effektivere Lyseraten erzielt werden, wäre eine Verbesserung des neurologischen Ergebnisses von MISTIE III durch diese Methode denkbar.(14, 19)

Die exzellente Lyseraten, die in den Versuchsgruppen der 24h- und 48h-alten Koagel erreicht wurden, müssen vor dem fraglich bestmöglichen Zeitpunkt der chirurgischen Intervention diskutiert werden. Vor dem Hintergrund der sekundären Hirnschädigung wird äquivalent zum Herzinfarkt und zum ischämischen Schlaganfall die Phrase „*time is brain*“ genutzt. In Ratten konnte nämlich gezeigt werden, dass transiente Raumforderungen – in Form eines zeitweise aufgeblasenen Ballons – einen geringeren neuronalen Schaden nach sich ziehen als eine kontinuierliche Belastung. Allerdings wurde der Nutzen einer möglichst frühen Hämatomevakuierung gegenüber über einer Intervention im zeitlichen Verlauf im klinischen Setting bisher nicht nachgewiesen. Im Gegenteil zeigten unter anderem Morgenstern et al, dass eine frühe chirurgische Ausräumung zu höheren Nachblutungsraten führen kann. In MISTIE III

und STICH II verschlechterte sich das Outcome erst, wenn die Therapie über 47 h nach den initialen Ereignis durchgeführt werden konnte. Das bedeutet, dass Patienten zunächst durch die supportiv-symptomatischen und konservativen Maßnahmen stabilisiert werden könnten. Im subakuten Verlauf innerhalb der ersten zwei Tage könnte dann die MIS mit der Sonothrombolysetechnik angewendet werden – genau dann, wenn sie die effektivste, fibrinolytische Potenz entfalten kann.(10, 11, 14, 242-246)

Ein zusätzlicher Vorteil der Sonothrombolysen ist die Möglichkeit einer kontinuierlichen Bildgebung. Während der Therapie kann man das Hämatom ständig darstellen, mögliche Nachblutung schneller diagnostizieren und sonst nötige CTs mit deren Strahlenbelastung einsparen.(17, 247) Die verwendete Ultraschallfrequenz dieser Arbeit von 10 MHz ist höher als die von Newell et al verwendeten 2 MHz. Der Vorteil von höheren Frequenzen ist eine geringere Eindringtiefe, die somit den Radius möglicher unerwünschter Nebenwirkung der Ultraschalls – wie beispielsweise eine thermische Destruktion des umgebenden zerebralen Gewebes – minimiert.(17, 19, 170) Die Untauglichkeit für den klinischen Gebrauch einer niederfrequenten Ultraschallapplikation zwischen 20 – 300 kHz wurde *in vivo* von mehreren Gruppen aufgezeigt. Die Folge waren unter anderem Blutungen, exazerbierte Ödeme, induzierte Nekrosen und eine defekte Blut-Hirn-Schranke.(248-250) Gleichzeitig geht eine höhere Frequenz mit einer detaillierten Auflösung einher. Höhere Frequenzen reduzieren also das strukturelle Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen des Ultraschalls, während sie gleichzeitig eine detaillierte Bildgebung sicher stellen. Zudem konnten die Ultraschallapplikation von 24 h von Newells Gruppe auf 60 min reduziert werden, was das Risiko von Nebenwirkungen ebenfalls auf der Zeitachse reduziert.(17, 19, 247)

Die dargestellten Entwicklungen lassen sowohl in Bezug auf die konservativen als auch chirurgischen Therapieoptionen hoffen. Vor dem Hintergrund der multifaktoriellen Ätiologie und der pathophysiologischen Mechanismen einer ICB ist davon auszugehen, dass der synergistische Ansatz am effektivsten sein wird. Nur die Kombination der chirurgischen Volumenreduktion und der konservativen Behandlung des durch Inflammation und durch oxidativen Stress bedingten Sekundärschadens deckt die Gesamtheit der ICB-Pathomechanismen ab.

## 5.4 Wahl des Fibrinolytikums

Bei der Wahl des optimalen Fibrinolytikums müssen zwei grundlegende Aspekte der medikamentösen Therapie beachtet werden: ein möglichst geringes Nebenwirkungsspektrum und eine möglichst potente Wirksamkeit. Deswegen ist über rt-PA als Mittel der Wahl der MIS bei ICBs zu diskutieren. Wie bereits dargestellt, kann nach den Ergebnissen von MISTIE III durch eine potentere Fibrinolyse eventuell ein positiver Effekt für das funktionell-klinische Outcome der Patienten erreicht werden. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit könnte dies durch die kombinierte Therapie von Sonothrombolyse mit Urokinase oder Tenecteplase erreicht werden. Darüber hinaus wird bei rt-PA weiterhin eine mögliche Neurotoxizität vermutet. Dass rt-PA *in vitro* über einen NMDA-Signalweg neuronalen Zelltod auslösen kann, wurde unter anderem von Nicole et al aufgezeigt. Darüber hinaus wies Thies mit ihren Mitarbeitern neben einer induzierten Ödembildung eine erhöhte inflammatorische Infiltration nach der ICB-Therapie mit rt-PA histologisch nach. Ob das Gegenargument, dass die rt-PA-Therapie in Apoplex-Patienten und in den MISTIE-Trials bisher keine neurotoxischen Nebenwirkung nach sich zog, dem standhalten kann, bleibt abzuwarten. Insbesondere da Urokinase diese neurotoxischen Prozesse im Tiermodell bisher nicht zeigte, aber gleichzeitig in dieser Arbeit bessere Lyseraten besitzt. Im Fall von Tenecteplase muss man bei der Einschätzung des Nebenwirkungsprofil auf die Daten der Herzinfarkt-Studien zurückgreifen, in deren Therapie das Pharmakon bereits etabliert ist. In diesen fällt auf, dass die Komplikationsrate von Tenecteplase in Bezug auf nicht zerebrale Ereignisse und Transfusionen gegenüber rt-PA einen Vorteil besitzt. Das Umschwenken von rt-PA auf Tenecteplase oder Urokinase hat also nicht nur einen positiven Effekt in Bezug auf die erzielte Fibrinolyse, sondern erscheint auch nebenwirkungsärmer. Untersuchungen alternativer Plasminogenaktivatoren in kommenden klinischen Studien sind wünschenswert.(15, 143, 145-150, 154, 162, 214, 217)

## 6 Zusammenfassung

Weltweit gesehen ist die Gruppe der verschiedenen Schlaganfallentitäten nach der ischämischen Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache. Dabei sind intrazerebrale Blutungen für die Hälfte aller Schlaganfall-assoziierten Todesfälle verantwortlich, obwohl die ICB nur etwa 10-30% aller Schlaganfälle ausmacht. Nach einem Jahr *post-ictus* leben nur noch etwa 50% der Patienten, die eine ICB erlitten haben. Von den Überlebenden sind über 3/4 nicht in der Lage, ihren Alltag alleine zu bestreiten.

Progrediente neurologische Dekompensationen gehen auf den ablaufenden Sekundärschaden zurück. Diesen zu verhindern, ist das Ziel der Therapie, da der bereits eingetretene Primärschaden irreversibel ist. Im Mittelpunkt des Sekundärschadens steht das perifokale Ödem, das durch verschiedene Faktoren des Hämatoms unterhalten wird, und oxidativer Stress. Ein therapeutischer Ansatz ist deswegen das Entfernen des raumfordernden Blutkoagels, das über seine Stoffwechselmediatoren die sekundären Verletzungsmechanismen begünstigt.

Die konventionelle, chirurgische Hämatomresektion über eine Kraniotomie zeigte in den randomisiert, kontrolliert, multizentrisch durchgeführten STICH-Untersuchungen keinen Vorteil - weder in Bezug auf das funktionell-klinische Ergebnis noch auf die Mortalitätsraten. Zwar wurde in STICH II ein Überlebensvorteil für Patienten des chirurgischen Therapiearms postuliert, der sich allerdings nicht als statistisch signifikant darstellte. Ein alternativer Ansatz zur Evakuierung des Hämatoms sind minimal-invasive Techniken. In deren Rahmen werden die Hämatome über ein Bohrloch mit einer Drainage oder Nadel versorgt und eventuell zusätzlich fibrinolytisch behandelt. Die MISTIE-Trials untersuchten den Benefit dieser Methode unter Verwendung von rt-PA und zeigten eine reduzierte Mortalität. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang eines verbesserten funktionell-klinischen Ergebnisses mit dem Ausmaß der Reduktion des Hämatomvolumens festgestellt.

Falls es gelingt, die Lyseraten weiter zu steigern und so das Hämatom noch effektiver zu evakuieren, könnte dies eine weitere Verbesserung der Prognose für Patienten bedeuten, die diesem fatalen Krankheitsbild ausgesetzt sind. Das Modell dieser Arbeit lehnt sich an der Technik an, die in den MISTIE-Studien genutzt wurde, und untersucht *in vitro* verschiedene Möglichkeiten, die Lyseraten zu steigern. Auf den Daten aufbauend, die in Vorstudien bereits erhoben worden waren, wurden Koagelentitäten

verschiedener Volumina und Inkubationsalter mit einer kombinierten Sonothrombolyse behandelt. Dafür wurde entweder mit Ultraschall als Monotherapie oder als Kombination mit Tenecteplase oder Urokinase therapiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen Voruntersuchungen, dass die mit Fibrinolytika kombinierte Sonothrombolyse der alleinigen Therapie mittels Sonothrombolyse überlegen ist. Darüber hinaus wurde erstmalig gezeigt, dass die kombinierte Sonothrombolyse mit Tenecteplase eine potentere Lysekapazität besitzt und eine mögliche Therapiealternative für intrazerebrale Blutungen darstellen könnte. Dabei grenzte sich das rt-PA-Derivat insbesondere in den gealterten Koageln signifikant von der Monotherapie mittels Sonothrombolyse ab. In den voluminöseren Koageln zeigte sich gar ein signifikanter Vorteil sowohl gegenüber der alleinigen Sonothrombolyse als auch gegenüber der Urokinase-basierten Therapie. Im Vergleich zu den Voruntersuchungen innerhalb dieser Modell-Konzeption wurden die Lyseraten um bis 60% in der Gruppe der älteren Koageln gesteigert. Insgesamt zeigte die in dieser Arbeit verwendete Sonothrombolyse mit Tenecteplase und Urokinase über alle erhobenen Daten in diesem Modell die beste fibrinolytische Leistung.

Adaptiert man diese Ergebnisse auf die Daten der MISTIE-Untersuchungen, dass die klinische Prognose von dem entfernten Koagelvolumen abhängig ist, könnten in Zukunft womöglich auch Betroffene von dieser optimierten Lysetechnik profitieren. Eventuell könnten mit Hinblick auf die Ergebnisse in den verschiedenen Koagelentitäten so auch Patienten effektiv kausal behandelt werden, die voluminösere Blutungen erlitten haben oder solche, denen in der Akutsituation keine Therapie zugeführt werden konnte.

Trotzdem muss klar sein, dass diese Daten im Rahmen eines *in vitro*-Modells erhoben wurden. Bevor endgültige Aussagen über einen evidenzbasierten Nutzen der ICB-Patienten getroffen werden können, müssen die aufgestellten Hypothesen *in vivo* bestätigt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MR, Mayberg MR, von Kummer R. Stroke - Pathophysiology, Diagnosis and Management. Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2011. 1485 p.
2. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. New York, NY, USA: Thieme Medical Publisher, Inc.; 2020. 1781 p.
3. Pinho J, Costa AS, Araújo JM, Amorim JM, Ferreira C. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J Neurol Sci.* 2019;398:54-66.
4. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke.* 2017;19(1):3-10.
5. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. 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.* 2013;1(5):e259-81.
6. Holloway RG, Witter DM, Jr., Lawton KB, Lipscomb J, Samsa G. Inpatient costs of specific cerebrovascular events at five academic medical centers. *Neurology.* 1996;46(3):854-60.
7. Porsdal V, Boysen G. Direct costs during the first year after intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol.* 1999;6(4):449-54.
8. Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW, et al. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. a cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):29-36.
9. Christensen MC, Morris S. Association between disability measures and short-term health care costs following intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;9(3):313-8.
10. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9457):387-97.
11. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9890):397-408.
12. Moskopp D, Wassmann H. Neurochirurgie - Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH; 2015.
13. Gregson BA, Mitchell P, Mendelow AD. Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(5):1108-15.
14. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, et al. 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.* 2019;393(10175):1021-32.
15. Awad IA, Polster SP, Carrión-Penagos J, Thompson RE, Cao Y, Stadnik A, et al. Surgical Performance Determines Functional Outcome Benefit in the Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE) Procedure. *Neurosurgery.* 2019;84(6):1157-68.
16. Keric N, Masomi-Bornwasser J, Müller-Werkmeister H, Kantelhardt SR, König J, Kempfski O, et al. Optimization of Catheter Based rtPA Thrombolysis in a Novel In Vitro Clot Model for Intracerebral Hemorrhage. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5472936.

17. Masomi-Bornwasser J, Winter P, Müller-Werkmeister H, Strand S, König J, Kempfski O, et al. Combination of ultrasound and rtPA enhances fibrinolysis in an In Vitro clot system. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188131.
18. 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.
19. Newell DW, Shah MM, Wilcox R, Hansmann DR, Melnychuk E, Muschelli J, et al. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis. *J Neurosurg*. 2011;115(3):592-601.
20. Keric N, Döbel M, Krenzlin H, Kurz E, Tanyildizi Y, Heimann A, et al. Comparative analysis of fibrinolytic properties of Alteplase, Tenecteplase and Urokinase in an in vitro clot model of intracerebral haemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9):105073.
21. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45(12 Pt 2):e391-e8.
22. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
23. Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Parag V, Parmar P, Witt E, Jones A, et al. Stroke Incidence by Major Pathological Type and Ischemic Subtypes in the Auckland Regional Community Stroke Studies: Changes Between 2002 and 2011. *Stroke*. 2018;49(1):3-10.
24. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke*. 2001;32(8):1732-8.
25. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-9.
26. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(5):934-7.
27. Islam MS, Anderson CS, Hankey GJ, Hardie K, Carter K, Broadhurst R, et al. Trends in incidence and outcome of stroke in Perth, Western Australia during 1989 to 2001: the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2008;39(3):776-82.
28. Toyoda K. Epidemiology and registry studies of stroke in Japan. *J Stroke*. 2013;15(1):21-6.
29. Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Béjot Y, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke*. 2006;37(7):1674-9.
30. Sivenius J, Tuomilehto J, Immonen-Räihä P, Kaarisalo M, Sarti C, Torppa J, et al. Continuous 15-year decrease in incidence and mortality of stroke in Finland: the FINSTROKE study. *Stroke*. 2004;35(2):420-5.
31. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):167-76.
32. Poon MT, Bell SM, Al-Shahi Salman R. Epidemiology of Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015;37:1-12.

33. Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015;85(15):1318-24.
34. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):487-93.
35. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78(2):188-91.
36. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology*. 2005;65(4):518-22.
37. Mehndiratta P, Manjila S, Ostergard T, Eisele S, Cohen ML, Sila C, et al. Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management. *Neurosurg Focus*. 2012;32(4):E7.
38. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1450-60.
39. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009;40(2):394-9.
40. Weimar C, Kleine-Borgmann J. Epidemiology, Prognosis and Prevention of Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Curr Pharm Des*. 2017;23(15):2193-6.
41. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2):116-21.
42. Casolla B, Tortuyaux R, Cordonnier C. Management of spontaneous intracerebral haemorrhages. *Presse Med*. 2016;45(12 Pt 2):e419-e28.
43. Wilkinson DA, Pandey AS, Thompson BG, Keep RF, Hua Y, Xi G. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage. *Neuropharmacology*. 2018;134(Pt B):240-8.
44. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-44.
45. Bundesamt S. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2015 [cited 2021 07.02.2021]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202159004.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202159004.pdf?_blob=publicationFile).
46. Béjot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboulé C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain*. 2013;136(2):658-64.
47. Camacho E, LoPresti MA, Bruce S, Lin D, Abraham M, Appelboom G, et al. The role of age in intracerebral hemorrhages. *J Clin Neurosci*. 2015;22(12):1867-70.
48. Schulte E, Schünke M, Schumacher U. Kopf, Hals und Neuroanatomie - Prometheus - LernAtlas der Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
49. Trepel M. Neuroanatomie - Struktur und Funktion. München: Elsevier; 2017.
50. Lanfermann H, Raab P, Kretschmann H-J, Weinrich W. Klinische Neuroanatomie - kraniale MRT und CT. Stuttgart, Germany: Thieme; 2015.
51. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke

- Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007;38(6):2001-23.
52. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(7):840-55.
  53. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; Steiner Tea. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Intrazerebrale Blutung Stuttgart, Deutschland: Thieme; Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012 [cited 2020 18.12.2020]. Available from: [https://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL\\_28\\_2012\\_intrazerebrale\\_blutungen.pdf](https://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_28_2012_intrazerebrale_blutungen.pdf).
  54. Dützmann S. *BASICS - Neurochirurgie*. München: Elsevier; 2018.
  55. Algra A, Klijn CJ. Intracerebral haemorrhage: understanding racial differences in intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(7):364-5.
  56. Henne-Bruns D. *Duale Reihe - Chirurgie*. Stuttgart, Deutschland: Thieme; 2012.
  57. Zuo S, Pan P, Li Q, Chen Y, Feng H. White Matter Injury and Recovery after Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6138424.
  58. Hu R, Feng H. Lenticulostriate Artery and Lenticulostriate-artery Neural Complex: New Concept for Intracerebral Hemorrhage. *Curr Pharm Des*. 2017;23(15):2206-11.
  59. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):53-63.
  60. Aguilar MI, Freeman WD. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol*. 2010;30(5):555-64.
  61. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):720-31.
  62. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1711-22.
  63. Djulejić V, Marinković S, Milić V, Georgievski B, Rašić M, Aksić M, et al. Common features of the cerebral perforating arteries and their clinical significance. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(5):743-54; discussion 54.
  64. Rosner SS, Rhoton AL, Jr., Ono M, Barry M. Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. *J Neurosurg*. 1984;61(3):468-85.
  65. Ghika JA, Bogousslavsky J, Regli F. Deep perforators from the carotid system. Template of the vascular territories. *Arch Neurol*. 1990;47(10):1097-100.
  66. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(7):679-94.
  67. Tadi P, Lui F. *Acute Stroke*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
  68. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(6):1603-22.
  69. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology*. 1998;51(3):690-4.
  70. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342(4):240-5.
  71. Berlitz P, Grams A. *Bildgebende Diagnostik in der Neurologie und Neurochirurgie*. Stuttgart, Deutschland: Thieme; 2017.
  72. Erbguth FJG, Holger; Grehl, Torsten; Hahn, Johannes-Martin; Hecht, Martin; Jaspert-Grehl, Andrea; Kieser, Christian; Maihöfner, Christian; Meyding-Lamadé, Uta;

- Neuberger, Jochen; Radenbach, Katrin; Reinhardt, Frank-Michael; Tegenthoff, Martin; Tröscher-Weber, Regina; Wiendl, Heinz; Wiltfang, Jens Checkliste Neurologie. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 2016.
73. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
  74. Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63(3):461-7.
  75. Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1994;44(8):1379-84.
  76. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36(1):172-5.
  77. Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):883-99.
  78. Rymer MM. Hemorrhagic stroke: intracerebral hemorrhage. *Mo Med*. 2011;108(1):50-4.
  79. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603-58.
  80. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
  81. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877-97.
  82. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
  83. 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;8:49.
  84. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439-48.
  85. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
  86. Sacco S, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Pistoia F, Carolei A. Declining incidence of intracerebral hemorrhage over two decades in a population-based study. *Eur J Neurol*. 2016;23(11):1627-34.
  87. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):660-7.
  88. Samarasekera N, Fonville A, Lerpiniere C, Farrall AJ, Wardlaw JM, White PM, et al. Influence of intracerebral hemorrhage location on incidence, characteristics, and outcome: population-based study. *Stroke*. 2015;46(2):361-8.

89. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19(12):1497-500.
90. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-15.
91. Benedictus MR, Hochart A, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, van der Flier WM, et al. Prognostic Factors for Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(10):2773-8.
92. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820-9.
93. Koivunen RJ, Harno H, Tatlisumak T, Putaala J. Depression, anxiety, and cognitive functioning after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(3):179-84.
94. Christensen MC, Mayer SA, Ferran JM, Kissela B. Depressed mood after intracerebral hemorrhage: the FAST trial. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):353-60.
95. Madžar D, Kuramatsu JB, Gollwitzer S, Lücking H, Kloska SP, Hamer HM, et al. Seizures among long-term survivors of conservatively treated ICH patients: incidence, risk factors, and impact on functional outcome. *Neurocrit Care*. 2014;21(2):211-9.
96. Biffi A, Rattani A, Anderson CD, Ayres AM, Gurol EM, Greenberg SM, et al. Delayed seizures after intracerebral haemorrhage. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2694-705.
97. Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangas J, Salminen H, Juvela S, Bode MK, et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;88(23):2169-75.
98. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(7):1971-6.
99. Gaberel T, Magheru C, Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurgical Review*. 2012;35(4):485-95.
100. Rush B. Mass Effect. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 1525-6.
101. Sinar EJ, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion. *J Neurosurg*. 1987;66(4):568-76.
102. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-8.
103. 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*. 2015;22(1):133-9.
104. Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3-4):155-69.
105. Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002;33(11):2631-5.
106. Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP, Powers WJ. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(6):1167-73.
107. Xi G, Fewel ME, Hua Y, Thompson BG, Jr., Hoff JT, Keep RF. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and therapy. *Neurocrit Care*. 2004;1(1):5-18.

108. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Hauer EM, Doerfler A, Schwab S, et al. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(9):2625-9.
109. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE, et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematoma white matter. *Stroke*. 1996;27(3):490-7.
110. Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley-Caulfield A, Eynhorn I, Kalimuthu R, Snider RW, et al. Natural history of perihematoma edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2011;42(1):73-80.
111. Hoff JT, Xi G. Brain edema from intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;86:11-5.
112. Chen Z, Gao C, Hua Y, Keep RF, Muraszko K, Xi G. Role of iron in brain injury after intraventricular hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(2):465-70.
113. Wardman P, Candeias LP. Fenton chemistry: an introduction. *Radiat Res*. 1996;145(5):523-31.
114. Fenton HJH. LXXIII.—Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *Journal of the Chemical Society, Transactions*. 1894;65(0):899-910.
115. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. *Stroke*. 2011;42(6):1781-6.
116. Heinrich P, Müller M, Graeve L. *Biochemie*. Berlin Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2014.
117. Tang J, Liu J, Zhou C, Ostanin D, Grisham MB, Neil Granger D, et al. Role of NADPH oxidase in the brain injury of intracerebral hemorrhage. *J Neurochem*. 2005;94(5):1342-50.
118. Hall NC, Packard BA, Hall CL, de Courten-Myers G, Wagner KR. Protein oxidation and enzyme susceptibility in white and gray matter with in vitro oxidative stress: relevance to brain injury from intracerebral hemorrhage. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2000;46(3):673-83.
119. Siesjö BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989;1(3):165-211.
120. Wu J, Hua Y, Keep RF, Schallert T, Hoff JT, Xi G. Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage. *Brain Research*. 2002;953(1):45-52.
121. Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Hoff JT, Xi G. Oxidative DNA injury after experimental intracerebral hemorrhage. *Brain Res*. 2005;1039(1-2):30-6.
122. Han N, Ding SJ, Wu T, Zhu YL. Correlation of free radical level and apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Bull*. 2008;24(6):351-8.
123. Xu X, Zhang J, Yang K, Wang Q, Xu B, Chen X. Accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion and clinical outcome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11945.
124. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):307-14.
125. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(4):1257-62.
126. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(1):1-5.

127. Pang D, Sciabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 3. Effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1986;19(4):553-72.
128. Lodhia KR, Shakui P, Keep RF. Hydrocephalus in a rat model of intraventricular hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:207-11.
129. Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(7):1352-7.
130. Huttner HB, Köhrmann M, Berger C, Georgiadis D, Schwab S. Influence of intraventricular hemorrhage and occlusive hydrocephalus on the long-term outcome of treated patients with basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *J Neurosurg*. 2006;105(3):412-7.
131. Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surgical Neurology*. 2003;60(1):15-21.
132. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, et al. Intraventricular hemorrhage. Anatomic relationships and clinical implications. 2008;70(11):848-52.
133. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KSM, Mendelow AD, editors. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial 2006; Vienna: Springer Vienna.
134. Steiner T, Diringer MN, Schneider D, Mayer SA, Begtrup K, Broderick J, et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery*. 2006;59(4):767-73; discussion 73-4.
135. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27(3):617-21.
136. Schmidt R, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2010.
137. Königshoff M, Brandenburger T. Die Hämostase. In: Brandenburger T, Königshoff M, editors. *Kurzlehrbuch Biochemie*. 3. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2012.
138. Walzog B, Fandrey J. Blutstillung, Blutgerinnung und Wundheilung. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
139. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1228-37.
140. 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.
141. Mohadjer M, Eggert R, May J, Mayfrank L. CT-guided stereotactic fibrinolysis of spontaneous and hypertensive cerebellar hemorrhage: long-term results. *Journal of Neurosurgery*. 1990;73(2):217.
142. Schaller C, Rohde V, Meyer B, Hassler W. Stereotactic Puncture and Lysis of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Using Recombinant Tissue-Plasminogen Activator. *Neurosurgery*. 1995;36(2):328-35.
143. Yepes M, Roussel BD, Ali C, Vivien D. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. *Trends Neurosci*. 2009;32(1):48-55.

144. rt-PA = Alteplase = Plasminogen-Aktivator. In: Schneider D, Richling F, editors. Datenbank Arzneimittel2020.
145. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Grobelny BT, Narula R, Guo K-H, et al. Exacerbation of Perihematomal Edema and Sterile Meningitis With Intraventricular Administration of Tissue Plasminogen Activator in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010;66(4):648-55.
146. Nicole O, Docagne F, Ali C, Margail I, Carmeliet P, MacKenzie ET, et al. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nat Med*. 2001;7(1):59-64.
147. Thiex R, Küker W, Müller HD, Rohde I, Schröder JM, Gilsbach JM, et al. The long-term effect of recombinant tissue-plasminogen-activator (rt-PA) on edema formation in a large-animal model of intracerebral hemorrhage. *Neurological Research*. 2003;25(3):254-62.
148. Gaberel T, Montagne A, Lesept F, Gauberti M, Lemarchand E, Orset C, et al. Urokinase versus Alteplase for intraventricular hemorrhage fibrinolysis. *Neuropharmacology*. 2014;85:158-65.
149. Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and Proteolysis in the Neurovascular Unit. *Stroke*. 2004;35(2):354-6.
150. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, et al. Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation Decreases Perihematomal Edema. *Stroke*. 2013;44(3):627-34.
151. Mahler F, Schneider E, Hess H. Recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase for local thrombolysis of femoropopliteal occlusions: a prospective, randomized multicenter trial. *J Endovasc Ther*. 2001;8(6):638-47.
152. Urokinase. In: Schneider D, Richling F, editors. Datenbank Arzneimittel2020.
153. Niizuma H, Otsuki T, Johkura H, Nakazato N, Suzuki J. CT-guided stereotactic aspiration of intracerebral hematoma--result of a hematoma-lysis method using urokinase. *Appl Neurophysiol*. 1985;48(1-6):427-30.
154. Tan Q, Chen Q, Niu Y, Feng Z, Li L, Tao Y, et al. Urokinase, a promising candidate for fibrinolytic therapy for intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017;126(2):548-57.
155. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase : effects on 30-Day survival. *Stroke*. 2000;31(4):841-7.
156. Ziai WC, Triantaphyllopoulou A, Razumovsky AY, Hanley DF. Treatment of sympathomimetic induced intraventricular hemorrhage with intraventricular urokinase. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(6):276-9.
157. Adivitiya, Khansa YP. The evolution of recombinant thrombolytics: Current status and future directions. *Bioengineered*. 2017;8(4):331-58.
158. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(17):1573-82.
159. Tsikouris JP, Tsikouris AP. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy*. 2001;21(2):207-17.
160. Melandri G, Vagnarelli F, Calabrese D, Semprini F, Nanni S, Branzi A. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):249-56.
161. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase in Fibrinolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(15):1229-45.

162. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther.* 2001;23(7):982-97; discussion 1.
163. Tenecteplase. In: Schneider D, Richling F, editors. *Datenbank Arzneimittel* 2020.
164. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(8):2156-62.
165. Braaten JV, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost.* 1997;78(3):1063-8.
166. 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.
167. Francis CW, Onundarson PT, Carstensen EL, Blinc A, Meltzer RS, Schwarz K, et al. Enhancement of fibrinolysis in vitro by ultrasound. *J Clin Invest.* 1992;90(5):2063-8.
168. Riggs PN, Francis CW, Bartos SR, Penney DP. Ultrasound enhancement of rabbit femoral artery thrombolysis. *Cardiovasc Surg.* 1997;5(2):201-7.
169. Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, Carstensen EL. Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis in vitro. *Blood.* 1993;81(10):2636-43.
170. Pfaffenberger S, Devcic-Kuhar B, Kollmann C, Kastl SP, Kaun C, Speidl WS, et al. Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model. *Stroke.* 2005;36(1):124-8.
171. Eggers J, Koch B, Meyer K, König I, Seidel G. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol.* 2003;53(6):797-800.
172. Luo H, Steffen W, Cercek B, Arunasalam S, Maurer G, Siegel RJ. Enhancement of thrombolysis by external ultrasound. *Am Heart J.* 1993;125(6):1564-9.
173. Lauer CG, Burge R, Tang DB, Bass BG, Gomez ER, Alving BM. Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation.* 1992;86(4):1257-64.
174. 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.* 2004;30(11):1545-52.
175. Masomi-Bornwasser J, Winter P, Neulen A, Kantelhardt SR, König J, Kempfski O, et al. Doppler sonography enhances rtPA-induced fibrinolysis in an in vitro clot model of spontaneous intracerebral hemorrhages. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210810.
176. Soltani A, Singhal R, Obtera M, Roy RA, Clark WM, Hansmann DR. Potentiating intra-arterial sonothrombolysis for acute ischemic stroke by the addition of the ultrasound contrast agents (Optison™ & SonoVue®). *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(1):71-84.
177. Barlinn K, Tsvigoulis G, Molina CA, Alexandrov DA, Schafer ME, Alleman J, et al. 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.
178. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke.* 2000;31(3):610-4.
179. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, et al. Outcomes of Intensive Systolic Blood Pressure Reduction in Patients With Intracerebral Hemorrhage and Excessively High Initial Systolic Blood Pressure: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1-11.

180. Qureshi AI, Foster LD, Lobanova I, Huang W, Suarez JI. Intensive Blood Pressure Lowering in Patients with Moderate to Severe Grade Acute Cerebral Hemorrhage: Post Hoc Analysis of Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-2 Trial. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(3):244-52.
181. Anderson CS, Qureshi AI. Implications of INTERACT2 and other clinical trials: blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2015;46(1):291-5.
182. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Toyoda K, Yamamoto H, Wang Y, et al. Interpretation and Implementation of Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT II). *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7(2):34-40.
183. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10038):2605-13.
184. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386(9994):680-90.
185. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
186. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med.* 2014;370(9):847-59.
187. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:172-8.
188. Aguilar MI, Freeman WD. Treatment of coagulopathy in intracranial hemorrhage. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(2):113-28.
189. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology.* 2011;77(20):1785-93.
190. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, Levasseur K, Macken MP, Schuele SU, et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(12):3810-5.
191. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, et al. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(5):444-50.
192. De Herdt V, Dumont F, Hénon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology.* 2011;77(20):1794-800.
193. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, Krähenbühl AK, Gautschi OP, Schucht P, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012;43(12):3207-11.
194. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, et al. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:463-6.
195. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; Huttner HBea. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Intrakranieller Druck (ICP): Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2018 [cited 2021 15.01.2021]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-105I\\_S1\\_Intrakranieller-Druck-ICP\\_2018-04-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-105I_S1_Intrakranieller-Druck-ICP_2018-04-verlaengert.pdf).
196. Hacke W. *Neurologie.* Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016.

197. Beyeler S, Plattner P, Fischer U, Beck J. Decompressive Hemicraniectomy in Intracerebral Hemorrhage (SWITCH) - NCT02258919: National Institutes of Health U. S. National Library of Medicine; clinicaltrials.gov; 2014 [updated 05.06.2020; cited 2021 04.05.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02258919?term=NCT02258919&rank=1>.
198. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(6):1496-504.
199. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):Cd000200.
200. Hayes SB, Benveniste RJ, Morcos JJ, Aziz-Sultan MA, Elhammady MS. Retrospective comparison of craniotomy and decompressive craniectomy for surgical evacuation of nontraumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2013;34(5):E3.
201. Orakcioglu B, Unterberg A. Welche intrazerebralen Blutungen sollte man operativ behandeln? *Intensivmedizin up2date*. 2015;11(02):177-84.
202. van Loon J, Van Calenbergh F, Coffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage a consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*. 1993;122(3):187-93.
203. Kirolos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery*. 2001;49(6):1378-86; discussion 86-7.
204. Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(3):287-92.
205. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res*. 1984;6(3):145-51.
206. Wang W-Z, Jiang B, Liu g-M, Li D, Lu C-Z, Zhao Y-D, et al. Minimally Invasive Craniopuncture Therapy vs. Conservative Treatment for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Results from a Randomized Clinical Trial in China. *International Journal of Stroke*. 2009;4(1):11-6.
207. Montes JM, Wong JH, Fayad PB, Awad IA. Stereotactic computed tomographic-guided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma : protocol and preliminary experience. *Stroke*. 2000;31(4):834-40.
208. Carhuapoma JR, Barrett RJ, Keyl PM, Hanley DF, Johnson RR. Stereotactic aspiration-thrombolysis of intracerebral hemorrhage and its impact on perihematoma brain edema. *Neurocritical care*. 2008;8(3):322-9.
209. Barrett RJ, Hussain R, Coplin WM, Berry S, Keyl PM, Hanley DF, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):237-45.
210. Bhatia K, Hepburn M, Ziu E, Siddiq F, Qureshi AI. Modern Approaches to Evacuating Intracerebral Hemorrhage. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(12):132.
211. Rohde V, Rohde I, Reinges MH, Mayfrank L, Gilsbach JM. Frameless stereotactically guided catheter placement and fibrinolytic therapy for spontaneous intracerebral hematomas: technical aspects and initial clinical results. *Minim Invasive Neurosurg*. 2000;43(1):9-17.
212. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Zuccarello M, de Courten-Myers GM, Broderick JP, et al. 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*. 1999;90(3):491-8.

213. Thiex R, Rohde V, Rohde I, Mayfrank L, Zeki Z, Thron A, et al. Frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol*. 2004;251(12):1443-50.
214. Sattur MG, Spiotta AM. Commentary: Efficacy and Safety of Minimally Invasive Surgery With Thrombolysis in Intracerebral Haemorrhage Evacuation (MISTIE III): A Randomized, Controlled, Open-Label, Blinded Endpoint Phase 3 Trial. *Neurosurgery*. 2020;86(5):E444-E6.
215. de Havenon A, Joyce E, Yaghi S, Ansari S, Delic A, Taussky P, et al. End-of-Treatment Intracerebral and Ventricular Hemorrhage Volume Predicts Outcome: A Secondary Analysis of MISTIE III. *Stroke*. 2020;51(2):652-4.
216. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D, editors. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial2008; Vienna: Springer Vienna.
217. Polster SP, Carrión-Penagos J, Lyne SB, Goldenberg FD, Mansour A, Ziai W, et al. Thrombolysis for Evacuation of Intracerebral and Intraventricular Hemorrhage: A Guide to Surgical Protocols With Practical Lessons Learned From the MISTIE and CLEAR Trials. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2020.
218. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D, editors. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial2008; Vienna: Springer Vienna.
219. Gaberel T, Magheru C, Parienti J-J, Huttner HB, Vivien D, Emery E. Intraventricular Fibrinolysis Versus External Ventricular Drainage Alone in Intraventricular Hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(10):2776-81.
220. King NK, Lai JL, Tan LB, Lee KK, Pang BC, Ng I, et al. A randomized, placebo-controlled pilot study of patients with spontaneous intraventricular haemorrhage treated with intraventricular thrombolysis. *J Clin Neurosci*. 2012;19(7):961-4.
221. Dunatov S, Antoncic I, Bralic M, Jurjevic A. Intraventricular thrombolysis with rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011;124(5):343-8.
222. Ziai WC, Tuhim S, Lane K, McBee N, Lees K, Dawson J, et al. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III). *Int J Stroke*. 2014;9(4):536-42.
223. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389(10069):603-11.
224. Masomi-Bornwasser J, Fabrig O, Krenzlin H, König J, Tanyildizi Y, Kempfski O, et al. Systematic Analysis of Combined Thrombolysis Using Ultrasound and Different Fibrinolytic Drugs in an in Vitro Clot Model of Intracerebral Hemorrhage. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47(5):1334-42.
225. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1988;2(8606):293-8.
226. Ucar EY. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Eurasian J Med*. 2019;51(2):186-90.
227. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14.

228. Lee SH, Park HK, Ryu WS, Lee JS, Bae HJ, Han MK, et al. Effects of celecoxib on hematoma and edema volumes in primary intracerebral hemorrhage: a multicenter randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):1161-9.
229. Shao A, Zhu Z, Li L, Zhang S, Zhang J. Emerging therapeutic targets associated with the immune system in patients with intracerebral haemorrhage (ICH): From mechanisms to translation. *EBioMedicine*. 2019;45:615-23.
230. Zhao X, Zhang Y, Strong R, Grotta JC, Aronowski J. 15d-Prostaglandin J2 activates peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, promotes expression of catalase, and reduces inflammation, behavioral dysfunction, and neuronal loss after intracerebral hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(6):811-20.
231. Kim H, Lee JE, Yoo HJ, Sung JH, Yang SH. Effect of Pioglitazone on Perihematomal Edema in Intracerebral Hemorrhage Mouse Model by Regulating NLRP3 Expression and Energy Metabolism. *J Korean Neurosurg Soc*. 2020;63(6):689-97.
232. Selim M, Foster LD, Moy CS, Xi G, Hill MD, Morgenstern LB, et al. Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):428-38.
233. Zeng L, Tan L, Li H, Zhang Q, Li Y, Guo J. Deferoxamine therapy for intracerebral hemorrhage: A systematic review. *PLoS one*. 2018;13(3):e0193615-e.
234. Selim M, Yeatts S, Goldstein JN, Gomes J, Greenberg S, Morgenstern LB, et al. Safety and tolerability of deferoxamine mesylate in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(11):3067-74.
235. Belayev L, Obenaus A, Zhao W, Saul I, Busto R, Wu C, et al. Experimental intracerebral hematoma in the rat: characterization by sequential magnetic resonance imaging, behavior, and histopathology. Effect of albumin therapy. *Brain Res*. 2007;1157:146-55.
236. Kidwell C. Albumin for Intracerebral Hemorrhage Intervention (ACHIEVE) - Trial - NCT00990509: National Institutes of Health U. S. National Library of Medicine; clinicaltrials.gov; 2014 [updated 29.08.2014; cited 2021 27.04.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00990509>.
237. Chen W, Guo C, Feng H, Chen Y. Mitochondria: Novel Mechanisms and Therapeutic Targets for Secondary Brain Injury After Intracerebral Hemorrhage. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:615451.
238. Zhao X, Sun G, Zhang J, Strong R, Song W, Gonzales N, et al. Hematoma resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: Role for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in microglia/macrophages. *Annals of Neurology*. 2007;61(4):352-62.
239. Gonzales NR, Sangha N, Kauffman T, Cai C, Sline MR, Pandurengan R, et al. Abstract T P227: The Safety of Pioglitazone for Hematoma Resolution in IntraCerebral Hemorrhage (SHRINC) Trial: Safety Results. *Stroke*. 2014;45(suppl\_1):ATP227-ATP.
240. Fu Y, Hao J, Zhang N, Ren L, Sun N, Li Y-J, et al. Fingolimod for the Treatment of Intracerebral Hemorrhage: A 2-Arm Proof-of-Concept Study. *JAMA Neurology*. 2014;71(9):1092-101.
241. Gonzales NR, Shah J, Sangha N, Sosa L, Martinez R, Shen L, et al. Design of a prospective, dose-escalation study evaluating the Safety of Pioglitazone for Hematoma Resolution in Intracerebral Hemorrhage (SHRINC). *Int J Stroke*. 2013;8(5):388-96.
242. Polster SP, Carrión-Penagos J, Lyne SB, Gregson BA, Cao Y, Thompson RE, et al. Intracerebral Hemorrhage Volume Reduction and Timing of Intervention Versus

- Functional Benefit and Survival in the MISTIE III and STICH Trials. *Neurosurgery*. 2021.
243. Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, Kellner CP. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018;49(11):2612-20.
244. Sirh S, Park HR. Optimal Surgical Timing of Aspiration for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2018;20(2):96-105.
245. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001;56(10):1294-9.
246. Lopez Valdes E, Hernandez Lain A, Calandre L, Grau M, Cabello A, Gomez-Escalonilla C. Time window for clinical effectiveness of mass evacuation in a rat balloon model mimicking an intraparenchymatous hematoma. *J Neurol Sci*. 2000;174(1):40-6.
247. Keric N, Kantelhardt SR, Neulen A, Dechent P, Henning A, Vollmer FC, et al. Image-guided intracranial endosonography. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(3):317-23.
248. Nedelmann M, Reuter P, Walberer M, Sommer C, Alessandri B, Schiel D, et al. Detrimental effects of 60 kHz sonothrombolysis in rats with middle cerebral artery occlusion. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(12):2019-27.
249. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, et al. 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*. 2005;36(7):1441-6.
250. 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*. 2007;38(3):1031-5.

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt:

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

