

Aus der Universitätsklinik
für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Computertomografie-Marker als Prädiktoren für den Langzeitverlauf bei Patienten mit Hirnblutungen
Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(Doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Jan-Niklas Kuschel
aus Bielefeld
Magdeburg 2022

Bibliografische Beschreibung:

Jan-Niklas Kuschel:

Computertomografie-Marker als Prädiktoren für den Langzeitverlauf bei Patienten mit Hirnblutungen.

2022, 60 Seiten, 10 Abbildungen, 15 Tabellen, 2 Anlagen

Kurzreferat:

In dieser retrospektiven Studie wurde der Einfluss mehrerer bildgebender und nichtbildgebender Marker als Indikatoren für ein erhöhtes Risiko einer Ausdehnung einer intracerebralen Blutung, einer Rezidivblutung sowie einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit primärer intracerebraler Blutung untersucht. Es wurden 288 Patienten mit primärer intracerebraler Blutung eingeschlossen, für die die Lokalisation der intracerebralen Blutung (158 lobär, 81 subkortikal, 49 zerebellär), das Volumen der intracerebralen Blutung und das Vorhandensein von Computertomografie-Markern wie Blend Sign, Computertomografie-Angiografie Spot Sign, Finger-like Projections und Subarachnoidalblutung ausgewertet wurde. Unter Verwendung von logistischen Regressionsanalysen sowie Cox-Proportional-Hazard-Modellierungen wurden lokalisationspezifische Unterschiede der intracerebralen Blutung für demografische (Alter, Geschlecht) und klinische Parameter (vaskuläre Risikofaktoren, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulationstherapie) sowie Computertomografie-Marker erfasst. Dabei wurden auch Risikofaktoren für die Ausdehnung einer intracerebralen Blutung, die späte Rezidivblutung und die späte Mortalität analysiert. Es konnten signifikante Assoziationen zwischen dem Vorhandensein eines Blend Signs bei lobären Ausgangs-Blutungen und einer Blutungsausdehnung, einer späten Rezidivblutung sowie einer erhöhten Mortalität festgestellt werden. Eine hohe Korrelation wurde ebenfalls zwischen den Lokalisationen der Ausgangs-Blutung und der Rezidivblutung gefunden. Das Alter, Erkrankungen, die eine Thrombozytenaggregationshemmer-Medikation erfordern, subkortikale Lokalisation der intracerebralen Blutung, das Vorhandensein des Blend Signs sowie das Volumen der intracerebralen Blutung waren unabhängige Parameter, die einen Effekt auf die Gesamtmortalität hatten. Insgesamt stellte das Blend Sign einen zuverlässigen Prädiktor sowohl für ein erhöhtes Expansionsrisiko der intracerebralen Blutung als auch für langfristige Risiken wie eine späte Rezidivblutung und eine späte Mortalität dar und könnte im klinischen Alltag bezüglich der Risikoeinschätzung Anwendung finden.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 <i>Epidemiologie der Hirnblutung</i>	8
1.2 <i>Art, Lokalisation und Ätiologie der Hirnblutung</i>	8
1.3 <i>Risikofaktoren für eine intracerebrale Blutung</i>	9
1.4 <i>Volumenexpansion, Mortalität und Rezidivrate nach einer intracerebralen Blutung</i>	9
1.5 <i>CT-Marker bei Hirnblutungen</i>	9
1.5.1 <i>Blend Sign</i>	10
1.5.2 <i>CTA Spot Sign</i>	10
1.5.3 <i>Finger-like Projections</i>	11
1.5.4 <i>Subarachnoidalblutung</i>	11
1.6 <i>Rolle der CT-Marker bei Hirnblutungen</i>	12
1.6.1 <i>Blend Sign</i>	12
1.6.2 <i>CTA Spot Sign</i>	12
1.6.3 <i>Finger-like Projections und Subarachnoidalblutung</i>	13
1.7 <i>Fragestellungen und Zielsetzung der Promotionsarbeit</i>	13
2. Material und Methoden	15
2.1 <i>Studienpopulation</i>	15
2.2 <i>Standardprotokollgenehmigungen, Registrierungen und Einverständniserklärungen der Patienten</i>	16
2.3 <i>Longitudinale Daten</i>	16
2.4 <i>CT-Akquisition und -Analyse</i>	17
2.5 <i>Statistische Auswertung</i>	19
3. Ergebnisse	22
3.1 <i>Baseline-Daten</i>	22
3.1.1 <i>Vergleich der Patienten mit und ohne CTA</i>	22
3.1.2 <i>Vergleich der demografischen Daten, CT-Marker und Outcome-Variablen bei lobären, subkortikalen und zerebellären Blutungen</i>	22
3.1.3 <i>CT-Marker-Träger</i>	27
3.2 <i>Longitudinaldaten</i>	30
3.2.1 <i>ICB Volumen Expansion</i>	30
3.2.2 <i>Rezidivblutung</i>	34
3.2.3 <i>Mortalität</i>	38
4. Diskussion	43
5. Zusammenfassung	48
6. Literaturverzeichnis	49
7. Danksagung	55

8. Ehrenerklärung.....	56
9. Darstellung des Bildungsweges.....	57
10. Anhang	59

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
A.	Arteria
CAA	cerebrale Amyloidangiopathie
CHARTS	Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing Scale
CT	Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
CPH	Cox-Proportional-Hazard
FLP	Finger-like Projections
HEMRICH	Hematoma Expansion and Mortality Risk in Intracerebral Hematoma
HU	Hounsfield-Einheiten
ICB	intracerebrale Blutung
NOAK	neue orale Antikoagulantien
n.a.	nicht anwendbar
ROI	Region of Interest
SAB	Subarachnoidalblutung
VRFS	Vaskulärer-Risikofaktor-Score

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung Blend Sign	10
Abbildung 2: Darstellung CTA Spot Sign	11
Abbildung 3: Darstellung Finger-like Projections.....	11
Abbildung 4: Darstellung Subarachnoidalblutung	12
Abbildung 5: Flussdiagramm der Patientenselektion und Klassifikation	15
Abbildung 6, A-C: Delinierung und Extraktion des ICB-Volumens	19
Abbildung 7, A-B: Verteilung des Alters und des ICB-Volumens zum Zeitpunkt der finalen Baseline-CT-Scans.....	29
Abbildung 8, A-F: Kaplan-Meier-Plots für Outcome-Variablen.....	39
Abbildung 9: Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Scale (CHARTS).....	59
Abbildung 10: The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS).....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gruppenvergleich zwischen Patienten mit CTA und ohne CTA.....	23
Tabelle 2A: Vergleich der demografischen Daten bei lobären, subkortikalen und zerebellären intracerebralen Blutungen	24
Tabelle 2B: Vergleich der CT-Marker bei lobären, subkortikalen und zerebellären intracerebralen Blutungen	25
Tabelle 2C: Vergleich der Outcome-Variablen bei lobären, subkortikalen und zerebellären intracerebralen Blutungen	26
Tabelle 3 Korrelations-Matrix mit Koinzidenz der CT-Marker sowie Korrelation zu ICB-Lokalisationen....	28
Tabelle 4A: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – ICB-Volumenexpansion	31
Tabelle 4B: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Rezidivblutung	32
Tabelle 4C: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Tod	33
Tabelle 5A: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – ICB-Volumenexpansion	35
Tabelle 5B: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Rezidivblutung	36
Tabelle 5C: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Tod	37
Tabelle 6A: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – ICB-Volumenexpansion.....	40
Tabelle 6B Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Rezidivblutung	41
Tabelle 6C Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Tod	42
Tabelle 7 Beziehung zwischen der Lage der Baseline-ICB und der rezidierten ICB.....	42

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Hirnblutung

Diagnose- und Therapiemöglichkeiten für Hirnblutungen zu untersuchen ist von großer Bedeutung, denn die intracerebrale Blutung (ICB) verursacht ca. 10,0–15,0 % aller Schlaganfälle. In Deutschland besteht ein Lebenszeitrisko von ca. 7,0 %, eine ICB zu erleiden, und diese ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert (Sprügel & Huttner, 2019; The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, 2018). Die weltweite Inzidenz der ICB beträgt 10–20 Fälle pro 100 000 Einwohner (Giroud et al., 1991; Qureshi et al., 2001); jährlich ist diese der Auslöser für ca. 2 Millionen von 15 Millionen Schlaganfällen weltweit. Dabei tritt die ICB häufiger bei Männern als bei Frauen auf, das geschlechtsspezifische Risiko für Männer vs. Frauen liegt bei 3 : 2 (Qureshi et al., 2001). Zudem ist das Risiko für Personen mit niedrigem Bildungsstatus erhöht, weil dieser wahrscheinlich mit vermindertem präventivem Verhalten sowie einer geringeren Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen verbunden ist (Qureshi et al., 2001). Das Risiko einer ICB steigt mit höherem Lebensalter (Qureshi et al., 2009).

1.2 Art, Lokalisation und Ätiologie der Hirnblutung

Die ICB kann in primäre und sekundäre Blutungen eingeteilt werden. Für die primäre ICB, die auch als ‚spontane‘ ICB bezeichnet wird und ca. 80–85% aller ICBs ausmacht, sind mikroangiopathische Veränderungen des Gehirns ursächlich. Die sekundäre ICB, die auch als ‚symptomatische‘ ICB bezeichnet wird und ca. 15–20% aller ICBs darstellt, kann hingegen durch vielfältige sowohl korporale (z.B. Tumore) als auch extrakorporale (z.B. Medikamente) Ursachen entstehen (Steiner, 2008).

Die häufigste Ursache einer primären ICB ist die Ruptur kleiner Hirngefäße im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie (hypertensive Variante oder cerebrale Amyloidangiopathie (CAA)) (Qureshi et al., 2009). Die meisten hypertensiv verursachten ICBs haben ihren Ursprung in der Nähe der Bifurkation der kleinen Perforatorgefäße, die überwiegend aus der Arteria (A.) basilaris oder der A. cerebri media entspringen (Qureshi et al., 2009).

Ursachen sekundärer ICBs können Gefäßmissbildungen (Malformationen), Gerinnungsstörungen (z.B. hämatologische Erkrankungen, Antikoagulantientherapie), Vaskulitiden, Traumata oder Erkrankungen der großen arteriellen Gefäße (cerebrale Aneurysmen, Moya-Moya-Syndrom) sein (Qureshi et al., 2001).

Die primäre ICB betrifft vornehmlich die cerebralen Lappen (lobäre ICB), die Basalganglien, den Thalamus, den Hirnstamm (hauptsächlich den Pons; subkortikale ICB) und das Zerebellum. Die hypertensive Mikroangiopathie ist für ca. 50–60% aller mikroangiopathischen ICBs verantwortlich und tritt überwiegend als ‚subkortikale ICB‘ im Bereich der Stammganglien, Thalamus und infratentoriell (in loco typico) auf (Steiner, 2008). Eine arterielle Hypertonie erhöht dabei v.a. das Risiko für eine ICB bei Personen im Alter von bis zu 55 Jahren sowie in Verbindung mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie

Rauchen (s. Kapitel 1.3) (Qureshi et al., 2001). Häufig sind Patienten im Alter zwischen 40 und 70 Jahren betroffen. Die CAA ist hingegen für ca. 30 % der mikroangiopathischen ICBs ursächlich. Eine CAA führt zu ICBs in strikt lobärer Lokalisation und wird v. a. bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr beobachtet (Viswanathan & Greenberg, 2011).

1.3 Risikofaktoren für eine intracerebrale Blutung

Das Risiko für eine ICB steigt mit dem Alter und ist bei Männern höher; dabei verdoppelt sich das Risiko, eine ICB zu erleiden, ungefähr alle zehn Jahre und Männer haben ein etwa fünffach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Frauen (Ariesen et al., 2003).

Alkoholgenuss weniger oder gleich 56 g/d erhöht das Risiko auf das 2,05-fache, Alkoholgenuss von über 56 g/d erhöht es um das 4,1-fache (Ariesen et al., 2003). Raucher haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, eine ICB zu erleiden; es ist durchschnittlich um das 1,25-fache erhöht für Menschen mit aktuellem Zigarettenkonsum. Auch das Vorliegen einer Hypercholesterinämie oder eines Diabetes mellitus erhöhen das Risiko einer ICB durchschnittlich um das 1,22-fache bzw. um das 1,27-fache (Ariesen et al., 2003).

1.4 Volumenexpansion, Mortalität und Rezidivrate nach einer intracerebralen Blutung

Die Prognose eines ICB-Patienten bezüglich seines langfristigen funktionellen Status, der Mortalität und der Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivblutung hängt von der ICB-Lokalisation, dem ICB-Volumen, der vermuteten Genese der ICB und der Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten ab. Das ICB-Ausgangsvolumen und eine ICB-Volumenexpansion stellen starke Prädiktoren für einen eingeschränkten funktionellen Status dar und sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Broderick et al., 1993a; Franco et al., 2020). Eine ICB in subkortikalen Regionen und im Zerebellum ist mit einer erhöhten Rate von Volumenexpansionen, einem ungünstigen Status und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Delcourt et al., 2017; Poon et al., 2014; Roh et al., 2019). Die ICB-Ausgangsvolumina sind bei lobären ICBs größer, diese haben jedoch weniger ausgeprägte Expansionstendenzen. Lobäre ICBs weisen aber höhere Raten an Rezidivblutungen auf (Poon et al., 2014; Roh et al., 2019). Patienten mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie zeigen eine Tendenz zu einer stärkeren Blutungsexpansion; Patienten, die mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) therapiert werden, zeigen kleinere ICB-Ausgangsvolumina mit geringeren neurologischen Ausfällen (Lioutas et al., 2018; Tsvigoulis et al., 2017).

1.5 CT-Marker bei Hirnblutungen

Computertomografie(CT)-Marker werden seit den 2010er Jahren als Prädiktoren für verschiedene Endpunkte (z. B. Volumenexpansion, Rezidiv-ICB, Mortalität) nach stattgehabter ICB untersucht (Bakar et al., 2021; Huang & Yang, 2018; Morotti et al., 2017, 2020). Zu den häufig betrachteten CT-Markern zählen

das Blend Sign, das Computertomografie-Angiografie (CTA) Spot Sign und das ICB-Volumen (Broderick et al., 1993a; Li et al., 2015; Peng et al., 2017). Finger-like-Projections (FLP) und Subarachnoidalblutungen (SAB) wurden als ICB-Marker für eine histopathologisch zugrundeliegende CAA vorgeschlagen (Calviere et al., 2016; Renard et al., 2019; Rodrigues et al., 2018).

1.5.1 Blend Sign

Das Blend Sign ist eine Region mit hyperdensen und hypodensen Anteilen innerhalb der ICB (Abbildung 1), in der beide Anteile klar voneinander abgegrenzt sind sowie einen Mindestdichteunterschied von 18 Hounsfield-Einheiten (HU) aufweisen (Li et al., 2015). Das Blend Sign deutet auf das Vorhandensein einer aktiven Blutung hin (Lei et al., 2016; Li et al., 2015).



Abbildung 1: Darstellung Blend Sign

Axiale Schnitte von nativen (kontrastmittelfreien) CT-Scans des Gehirns. Verschiedene Ausprägungen des Blend Signs. Das Blend Sign zeichnet sich durch zwei unterschiedliche Dichtebereiche (Dreiecke und Sterne) aus, deren Mindestdichteunterschied 18 HU beträgt.

1.5.2 CTA Spot Sign

Als CTA Spot Sign wird mindestens eine Kontrastmittelanflutung innerhalb der ICB bezeichnet (Abbildung 2) (Delgado Almandoz et al., 2009; Rosa Junior et al., 2013). Der Kontrastmittelfokus muss dabei eine Mindestdichte von 120 HU aufweisen (Delgado Almandoz et al., 2009; Peng et al., 2017). In weiteren Studien wurde ein CTA Spot Sign Score unter Berücksichtigung des Dichtewertes und der Anzahl von auftretenden Kontrastmittelanflutungen verwendet (Delgado Almandoz et al., 2009).

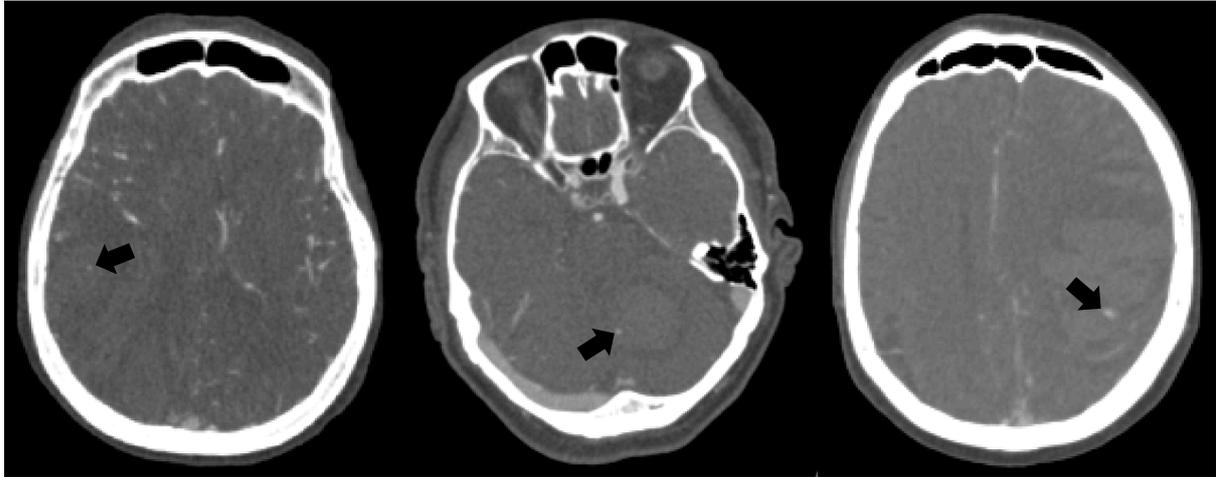


Abbildung 2: Darstellung CTA Spot Sign

Axiale Schnitte einer CTA des Gehirns. Verschiedene Ausprägungen des CTA Spot Signs. Das CTA Spot Sign stellt einen hyperdensen, mit Kontrastmittel angereicherten Fokus (Pfeile) innerhalb der Blutung dar.

1.5.3 Finger-like Projections

Als Finger-like Projections (FLP) werden fingerförmige Ausläufer einer ICB bezeichnet, die fakultativ in Beziehung zum Kortex stehen können (Abbildung 3) (Rodrigues et al., 2018).

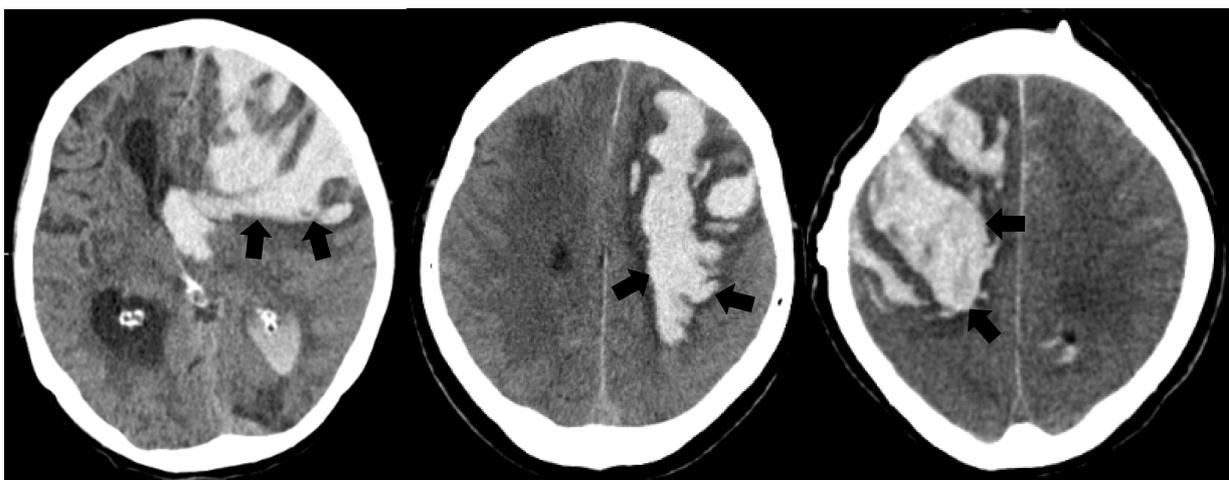


Abbildung 3: Darstellung Finger-like Projections

Axiale Schnitte von nativen (kontrastmittelfreien) CT-Scans des Gehirns. Verschiedene Ausprägung von FLP, die länger als breit sind (Pfeile).

1.5.4 Subarachnoidalblutung

Subarachnoidalblutungen (SAB) sind Blutansammlungen im subarachnoidalen Raum (Abbildung 4). Diese können sich sowohl in den Gyri der Hirnlappen als auch in den basalen Zisternen zeigen.

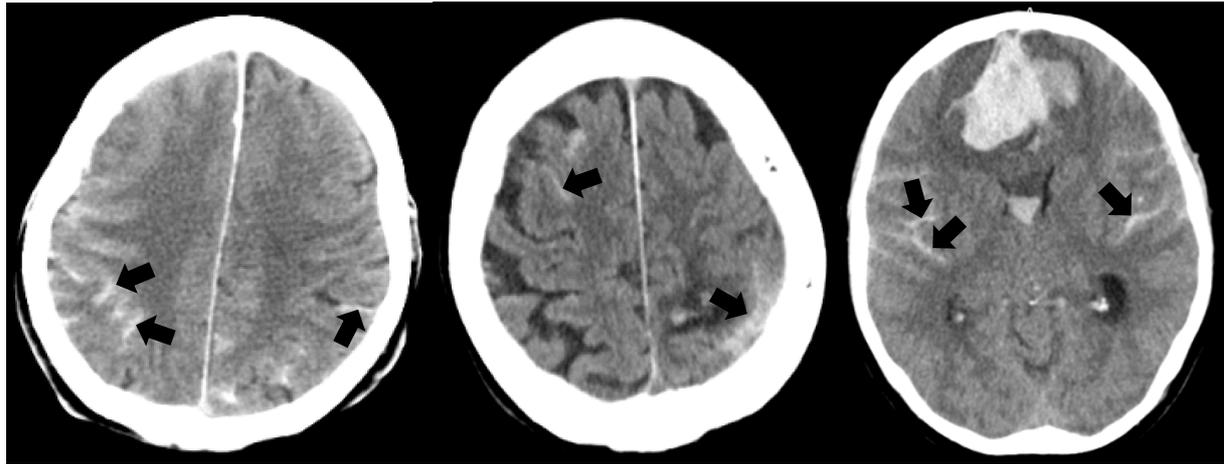


Abbildung 4: Darstellung Subarachnoidalblutung

Axiale Schnitte von nativen (kontrastmittelfreien) CT-Scans des Gehirns. Verschiedene Ausprägungen von Subarachnoidalblutungen. Hinweisend für eine Subarachnoidalblutung sind Blutansammlungen im subarachnoidalen Raum (Pfeile).

Daneben existieren noch andere gebräuchliche CT-Zeichen wie das Swirl Sign, das mit dem Eintreten einer Volumenexpansion, einem negativen Outcome sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Morotti et al., 2020; Selariu et al., 2012). Es ist definiert als eine Hypo- oder Isodensität innerhalb einer hyperdensen Blutung. Die Form der Hypo- bzw. Isodensität kann dabei variieren (Selariu et al., 2012). Das Vorliegen einer unregelmäßigen (irregulären) Begrenzung der Blutung stellt ebenfalls einen potentiellen Prädiktor für ein großes ICB-Volumen und eine ICB-Volumenexpansion dar (Barras et al., 2009).

1.6 Rolle der CT-Marker bei Hirnblutungen

1.6.1 Blend Sign

Das Blend Sign wird in bisherigen Studien mit dem Eintritt einer ICB-Volumenexpansion in Verbindung gebracht. In einer Studie von Li et al. wird diesem Marker eine Sensitivität von 39,3 % und ein positiver prädiktiver Wert von 82,7 % bezüglich einer Volumenausdehnung zugeschrieben (Li et al., 2015). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer Studie von Zheng et al. festgestellt werden, mit einer Sensitivität von 42,9 % und einem positiven prädiktiven Wert von 54,6 % (Zheng et al., 2017). Zhang et al. beschreiben in ihrer Studie einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Blend Signs und einer ICB-Volumenexpansion und damit eine unabhängige Prädiktion für ein nachteiliges Outcome (Ironsides et al., 2020; M. Zhang et al., 2020).

1.6.2 CTA Spot Sign

Das CTA Spot Sign steht ebenfalls in einem positiven Zusammenhang mit dem Eintreten einer Volumenexpansion. Demchuk et al. konnten für das CTA Spot Sign eine Sensitivität von 51,0 % sowie einen positiven prädiktiven Wert von 61,0 % für den Eintritt einer ICB-Volumenzunahme feststellen (Demchuk

et al., 2012). Darüber hinaus konnte in der Studie eine Assoziation zu einer erhöhten modified Rankin Scale (mRS) sowie einer erhöhten Mortalität nachgewiesen werden (Demchuk et al., 2012). In anderen Studien konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zu einer ICB-Volumenexpansion bzw. einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit festgestellt werden (Peng et al., 2017; Morotti et al., 2016). Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutzuckerspiegel und dem Auftreten eines CTA Spot Signs dargestellt, der auch als Prädiktor einer Blutungsexpansion fungieren soll (F. Zhang et al., 2018).

1.6.3 Finger-like Projections und Subarachnoidalblutung

Finger-like Projections wurden in zurückliegenden Studien v.a. mit dem Vorliegen einer CAA assoziiert (Renard et al., 2019; Rodrigues et al., 2018). Dabei wurde auch die Koexistenz einer Subarachnoidalblutung berücksichtigt, die ebenfalls mit einer CAA korreliert (Calviere et al., 2016; Renard et al., 2019; Rodrigues et al., 2018; Samarasekera et al., 2017). Die CAA wird neben ihrer Rolle als Hauptrisikofaktor für eine primäre ICB als Prädiktor für das Auftreten einer Rezidivblutung und einer erhöhten Langzeitsterblichkeit gesehen (Charidimou, Imaizumi, et al., 2017; van Etten et al., 2016; Xu et al., 2019). Der direkte Zusammenhang zu einer ICB-Volumenausdehnung wurde dabei noch nicht untersucht.

Bildgebungszeichen aus der CT könnten demnach ebenfalls zur Vorhersage des longitudinalen ICB-Verlaufs beitragen, mit dem Vorteil, dass sie untersucherunabhängig und (semi)quantitativ erfassbar sind. CT-Zeichen sind zudem auch in der Notfallsituation der akuten ICB bei sonst fehlenden Informationen zur Anamnese des Patienten verfügbar.

1.7 Fragestellungen und Zielsetzung der Promotionsarbeit

Primäres Ziel der Arbeit ist die Untersuchung verschiedener CT-Marker (Blend Sign, CTA Spot Sign, FLP, SAB, ICB-Volumen) jeweils als potenzielle unabhängige Prädiktoren für eine ICB-Volumenexpansion, eine Rezidivblutung und eine erhöhte Mortalität in einer retrospektiven Kohorte von Patienten mit lobären, subkortikalen und zerebellären Blutungen.

Die dargestellte Vielfalt an bildgebenden klinischen und demografischen nichtbildgebenden Prädiktoren erfordert eine Analyse ihres unabhängigen Einflusses auf die Langzeitprognose der ICB. Die meisten Studien zum ICB-Verlauf berücksichtigen bisher jedoch nur eine begrenzte Anzahl dieser Faktoren, wobei sie sich in der Regel entweder auf nichtbildgebende oder jeweils einzelne bildgebende Marker konzentrieren. Um die gemeinsame prognostische Bedeutung von nichtbildgebenden und bildgebenden Markern zu untersuchen, wurde für diese Arbeit eine retrospektive Längsschnittstudie an einer krankenhausbasierten Kohorte mit lobären, subkortikalen und zerebellären Blutungen durchgeführt. Die verwendeten statistischen Modelle berücksichtigen gleichzeitig die Demographie, das vaskuläre Risiko, die antithrombotische Therapie und die verschiedenen CT-Zeichen sowie das ICB-Volumen der Patienten, um die individuelle Bedeutung als Prädiktoren für ICB-Volumenausdehnung, spätes ICB-Rezidiv und späte ICB-Mortalität zu analysieren.

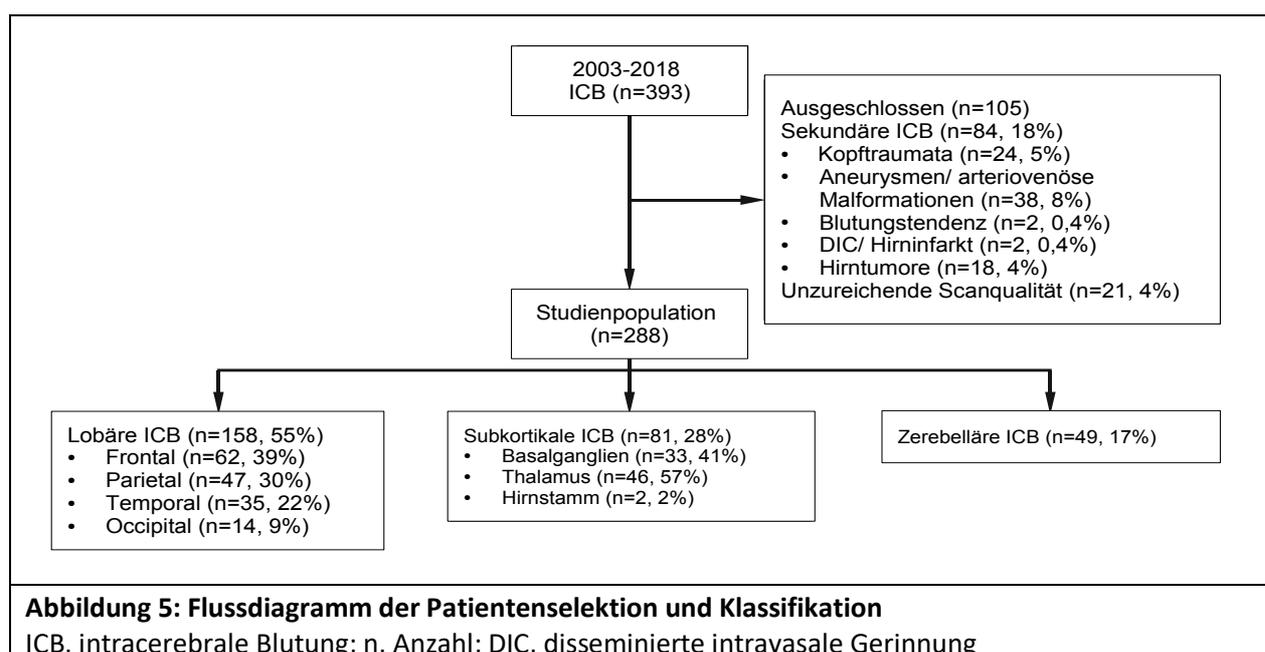
2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Studie war als retrospektive Beobachtungsstudie konzipiert. Anhand der Patientenakten der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden als Gegenstand der Studie systematisch ICB-Fälle ausgewählt, bei denen mindestens ein CT-Scan innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der ICB-Symptome durchgeführt worden war. Es wurden n = 393 ICB-Patienten, die zwischen dem 26. Juli 2003 und dem 2. Juni 2018 in der Klinik aufgenommen und behandelt wurden, identifiziert. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie eine sekundäre ICB (n = 84, 21,3 %) aufgrund eines Kopftraumas (n = 24, 6,1 %) oder infolge von Aneurysmen oder arteriovenösen Malformationen (n = 38, 9,7 %) erlitten hatten. Ebenso waren eine Blutungsneigung (n = 2, 0,5 %), z. B. eine disseminierte intravasale Gerinnung, ein eingebluteter Hirninfarkt (n = 2, 0,5 %) oder ein eingebluteter Hirntumor (n = 18, 4,5 %) Ausschlusskriterien. Schließlich wurden Patienten wegen mangelhafter Scanqualität, z. B. durch Bewegungsartefakte, zu alte CT-Geräte oder durch eine zu geringe Anzahl von Scan-Schichten (n = 21, 5,3 %) ausgeschlossen (Li et al., 2015; Morotti et al., 2018; Wu et al., 2017).

Die endgültige Kohorte umfasste n = 288 Patienten. Die ICB-Lokalisation wurde gemäß der Cerebral Hemorrhage Anatomical RaTing Scale (CHARTS) als lobär (frontal, parietal, temporal, okzipital, insular einschließlich subkortikaler weißer Substanz), subkortikal (Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm) oder zerebellär (infratentoriell) klassifiziert (Abbildungen 9 und 10) (Charidimou, Schmitt, et al., 2017a). Es gab n = 158 (54,9 %) Patienten mit lobären ICBs, n = 81 (28,1 %) mit subkortikalen ICBs und n = 49 (17,0 %) mit zerebellären ICBs.

Abbildung 5 zeigt die Auswahl und Klassifizierung der Patienten.



Die Krankenakten wurden retrospektiv auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Einnahme einer antithrombotischen Therapie, d. h. Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulation, zum Zeitpunkt der ICB gesichtet. Eine arterielle Hypertonie wurde als Blutdruck von über 130/80 mmHg oder anhand der Einnahme von Antihypertensiva definiert. Diabetes mellitus wurde als Nüchtern-Plasmaglukosespiegel von über 7,0 mmol/L oder von über 11,1 mmol/L zwei Stunden nach Glukosetoleranztest oder anhand der Einnahme von Antidiabetika definiert. Eine Hyperlipidämie war definiert als abnorme Blutspiegel von Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin ($> 2,6$ mmol/L) bzw. Triglyceriden ($> 1,7$ mmol/L) oder durch die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten. Als Raucher wurden Patienten klassifiziert, die mindestens fünf Packungsjahre („Pack Years“) Zigaretten konsumierten. Ein Packungsjahr entspricht dabei dem täglichen Konsum einer Packung Zigaretten während eines Jahres. Die Anzahl der „Pack Years“ ergibt sich aus der Multiplikation der Menge an gerauchten Zigarettenpackungen pro Tag und der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde.

Informationen über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der einzelnen vaskulären Risikofaktoren lagen für $n = 206$ (71,5 %) Patienten vor, während für die übrigen ($n = 82$, 28,5 %) Informationen über mindestens einen Risikofaktor fehlten. Es wurde daher ein gewichteter Vaskulärer-Risikofaktor-Score (VRFS) erstellt, um die fehlenden Daten zu berücksichtigen: Es wurde ein kardiovaskulärer Risiko-Summscore (maximale Punktzahl von vier Punkten, wobei jeder Risikofaktor – falls vorhanden – einen Punkt zählt) berechnet. Diese Punktzahl wurde durch die Anzahl der verfügbaren Risikofaktoren geteilt (z. B. Summscore von 2 Punkten/3 verfügbare Risikofaktoren = 0,67).

Informationen über die Einnahme einer antithrombotischen Therapie waren für $n = 222$ (77,1 %) verfügbar. Die Patienten erhielten entweder nur eine (einfache oder duale) Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie ($n = 37$, 16,6 %), nur eine antikoagulative Therapie ($n = 49$, 22,1 %), eine Kombinationstherapie aus einem Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulation ($n = 44$, 19,8 %) oder keine antithrombotische Therapie.

2.2 Standardprotokollgenehmigungen, Registrierungen und Einverständniserklärungen der Patienten

Die lokale Ethikkommission (Nr. 28/16, plus Addendum) genehmigte diese retrospektive Studie.

2.3 Longitudinale Daten

Das Datum der Ausgangs-ICB wurde als Baseline betrachtet, die ICB-Volumenausdehnung wurde anhand von Folge-CT-Scans nach Baseline während des initialen Krankenhausaufenthalts der Patienten beurteilt (s. unten). Die Patienten wurden nach der Entlassung aus dem Krankenhaus (Ausgangs-ICB) longitudinal beobachtet, um Rezidivblutungen und die Mortalität nach Baseline zu untersuchen. Die longitudinale Nachverfolgung erfolgte anhand der Auswertung verfügbarer medizinischer Dokumentationen

(einschließlich Dokumentationen von einweisenden und nachfolgenden Ärzten und Pflegediensten) bzw. durch telefonische oder persönliche Befragung der Patienten bzw. ihrer Angehörigen. Jedes Interview wurde von einer geschulten Fachärztin für Neurologie (Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber) durchgeführt. Falls keine Kontaktinformationen vorlagen, wurde das mögliche Versterben mit Todeszeitpunkt über das jeweilige Einwohnermeldeamt erfragt.

Es wurden der frühe und der späte Eintritt einer Rezidivblutung bzw. des Todes getrennt betrachtet. Basierend auf aktuellen Studien beträgt der mediane Krankenhausaufenthalt nach ICB etwa 10 Tage (Luo et al., 2019; Specogna et al., 2017). Daher wurden frühe Ereignisse als solche definiert, die innerhalb von 10 Tagen nach der Ausgangs-ICB beobachtet wurden, während späte Ereignisse mehr als 10 Tage nach der Ausgangs-ICB auftraten.

2.4 CT-Akquisition und -Analyse

Die CT-Messungen und, falls verfügbar, die CTA wurden im Rahmen der Notfalldiagnostik mit Scannern von fünf verschiedenen Firmen durchgeführt: Aquilion Prime (Canon, 30-2, Shimomaruko 3-chome, Ohta-ku Tokyo 146-8501, Japan), Bright Speed S (General Electric Company, 5 Necco Street, Boston, MA 02210, Vereinigte Staaten), Brilliance 64 (Philips, Koninklijke Philips N.V. High Tech Campus 5, 5656 AE, Eindhoven, Niederlande), Somatom Definition AS (Siemens Aktiengesellschaft Werner-von-Siemens-Straße 1, 80333 München, Deutschland) und Activion 16 (Toshiba, 1-1, Shibaura 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8001, Japan). Die CT-Schichtdicke betrug jeweils 2–3 mm. Eine Baseline-CTA war bei n = 87 (30,2 %) Patienten verfügbar. Ein Baseline-CT-Scan war bei n = 82 (28,5 %) Patienten durchgeführt worden, n = 114 (39,6 %) hatten zwei Baseline-CT-Scans und n = 92 (31,9 %) hatten mehr als zwei Baseline-CT-Scans erhalten. Die mediane (Min;Max) Zeitspanne zwischen dem ersten und dem letzten verfügbaren Baseline-CT-Scan betrug 24 h (12 h; 504 h).

Die Beurteilung des Vorhandenseins verschiedener CT-Marker, d. h. Blend Sign, CTA Spot Sign, FLP oder SAB sowie des ICB-Basisvolumens und der Volumenausdehnung wurde von einem geschulten Untersucher (Jan-Niklas Kuschel) durchgeführt, der gegenüber den demografischen Daten und der Krankengeschichte der Patienten verblindet war. Die Auswahl dieser CT-Marker basierte auf dem jeweiligen vermuteten Einfluss auf das langfristige Outcome nach einer ICB (Boulouis et al., 2016a; Delgado Almandoz et al., 2009; Li et al., 2015; Morotti et al., 2018; Renard et al., 2019; Rodrigues et al., 2018).

Das Blend Sign wurde definiert als eine Angrenzung einer relativ hyperdensen Region an einem hypodensen Areal innerhalb der ICB mit einem definierten Rand sowie einem minimalen Dichteunterschied von mindestens 18 HU zwischen diesen beiden Regionen (Abbildung 1) (Li et al., 2015). Das CTA Spot Sign wurde als mindestens ein Fokus einer Kontrastmittelansammlung innerhalb der ICB mit einer Mindestdichte von 120 HU definiert (Abbildung 2) (Delgado Almandoz et al., 2009). Finger-like

Projections wurden als längliche, von der ICB ausgehende Ausläufer mit einer Form, die länger als breit ist, betrachtet, unabhängig davon, ob sie den Kortex erreichen oder nicht (Abbildung 3) (Rodrigues et al., 2018). Die SAB erscheint als stark hyperdenser, blutgefüllter Subarachnoidalraum, der sich als hyperdenses Areal zwischen den Gyri der Hirnlappen oder den basalen Zisternen zeigt (Abbildung 4).

Die Dichte einer ICB ist im CT-Scan in der Regel höher, etwa 56 HU, während die Dichte des umgebenden Gewebes geringer ist (graue Substanz: 37 bis 41 HU, weiße Substanz: 30 bis 34 HU) (Siddiqui et al., 2011).

Die Dichteunterschiede wurden verwendet, um ein Begrenzungsrechteck festzulegen und jede ICB manuell als eine ‚Region of Interest‘ (ROI) abzugrenzen (Abbildung 6, A-C). Anschließend wurde aus dieser ROI das ICB-Basisvolumen extrahiert (Abbildung 6, A). Für die in dieser quaderförmigen ROI enthaltenen Voxel wurde ein Dichteschwellenwert nach der Methode von Otsu anhand des Histogramms berechnet, um das hyperdense ICB-Volumen vom normo- und hypodensen Umgebungsgewebe zu trennen (Abbildung 6, B) (Otsu et al., 1979). Nach einer visuellen Inspektion der Segmentierungsergebnisse (JNK) wurden bei Bedarf kleinere Schwellenwertnachjustierungen vorgenommen, um die Konsistenz zu gewährleisten. Die Volumina der segmentierten ICB wurden anschließend extrahiert (Abbildung 6, C). Eine ICB-Volumenvergrößerung zwischen dem ersten und dem letzten verfügbaren Baseline-CT-Scan wurde definiert, wenn die absolute ICB-Volumenvergrößerung 6 cm^3 und/oder die relative ICB-Volumenvergrößerung 33,0 % betrug wie es in vorherigen Studien praktiziert wurde (Boulouis et al., 2016a; Brouwers et al., 2014; Demchuk et al., 2012; Morotti et al., 2016, 2020).

Für die CT-Analyse wurde die Software von Mango Viewer (Mango Version 4.0.1, Research Imaging Institute, The University of Texas Health Science Center, UT Health San Antonio, <http://ric.uthscsa.edu/mango/>) verwendet und alle verfügbaren CT- bzw. CTA-Schichten wurden ausgewertet.

Für eine Stichprobe von 20 zufällig ausgewählten Fällen wurde ein Interrating zur Ermittlung der Intra- und Inter-Rater-Reliabilität durchgeführt. Dazu wurden diese 20 zufällig ausgewählten Fälle erneut von dem Studienrater (JNK) und einem zweiten unabhängigen Rater (Christian Chahem) bewertet, der ebenfalls verblindet war gegenüber den demografischen Daten und medizinischen Unterlagen der Patienten. Der Intra-Klassen-Koeffizient (ICC) für die Intra- und Inter-Rater-Reliabilität war gut bis ausgezeichnet: Blend Sign 0,85 (95 % KI 0,61; 0,94) und 0,89 (0,72; 0,96); CTA Spot Sign 0,88 (0,69; 0,95) und 0,88 (0,69; 0,95); FLP 0,91 (0,78; 0,96) und 0,82 (0,53; 0,93); SAB 0,94 (0,84; 0,98) und 0,94 (0,84; 0,98); ICB-Basisvolumen 0,97 (0,93; 0,99) und 0,99 (0,96; 0,99); ICB-Volumenausdehnung 0,81 (0,53; 0,93) und 0,88 (0,71; 0,95).

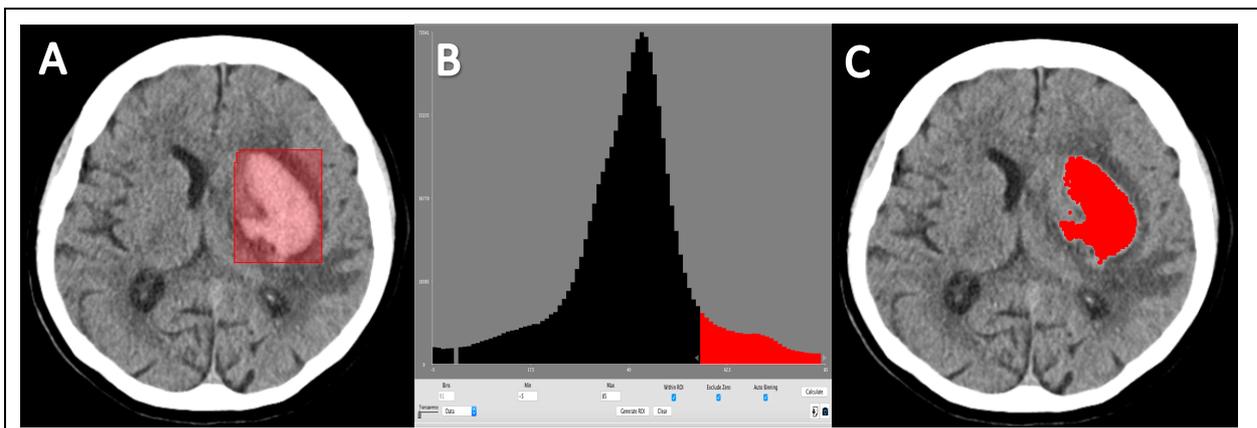


Abbildung 6, A-C: Delinierung und Extraktion des ICB-Volumens

Die Bilder zeigen die Volumenquantifizierung mit quaderförmig begrenzter Region of Interest (ROI) (A). Extrahiertes ICB-Volumen nach Schwellenwertbildung mit Cut-off im Histogramm, berechnet nach der Otsu-Methode (B). Extrahierte volumenquantifizierte ICB (C)

2.5 Statistische Auswertung

Die Verteilung der ICB-Volumina war schief in Richtung kleinerer Volumina. Dabei wurde annähernd eine logarithmische Normalverteilung gefunden, daher wurde diese Variable für die statistische Analyse logarithmisch \log_{10} -transformiert.

Diskrete Variablen wurden unter Verwendung von Häufigkeiten (Prozentsätzen) zusammengefasst, kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung von Mittelwerten (Standardabweichung) oder Medianwerten (Spannweite) zusammengefasst, je nachdem, ob diese normalverteilt waren oder nicht. Zur Beurteilung der Gauß'schen Verteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet.

Für Gruppenvergleiche zwischen lobärer, subkortikaler und zerebellärer ICB wurden univariate lineare oder logistische Regressionsanalysen mit paarweisen Vergleichen mittels Post-hoc-Tests durchgeführt. Als signifikant wurden P-Werte von $\leq 0,001$ nach einer Bonferroni-Adjustierung angesehen (Tabellen 2A–2C). Signifikante CT-Marker- und Outcome-Variablen aus der univariaten Analyse wurden in eine multivariate logistische Regression eingegeben. Als signifikant wurden dabei P-Werte $\leq 0,05/9 = 0,005$ im multivariaten Gruppenvergleich angesehen und die entsprechenden Variablen in die multivariate Regressionsanalyse aufgenommen (Tabellen 2A–2C). In den multivariaten Modellen wurden Alter, Geschlecht, VRFS, Thrombozyten- und Antikoagulationstherapie als Kovariablen mitberücksichtigt.

Die Koexistenz der CT-Marker und die Unabhängigkeit von Baseline- und Rezidiv-ICB-Lokalisationen wurden mit dem Pearson- χ^2 -Test überprüft (Tabelle 3; Tabelle 7). Für die Koexistenz der vier CT-Marker (Blend Sign, CTA Spot Sign, FLP und SAB) wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05/4 = 0,0125$ (Bonferroni-adjustiert) festgelegt (Tabelle 3). Für die Rezidivlokalisierung wurde $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen (Tabelle 7).

Es wurden uni- und multivariate CPH-Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der CT-Marker, des ICB-Volumens und der ICB-Lokalisation sowie der nichtbildgebenden Parameter als unabhängige Variablen auf die Outcome-Variablen zu berechnen (Tabellen 4A–4C, 5A–5C, 6A–6C). Als nichtbildgebende Variablen wurden Alter, Vaskulärer-Risikofaktor-Score und Thrombozytenaggregationshemmer- sowie Antikoagulationstherapie jeweils zum Zeitpunkt der Ausgangsblutung erfasst.

Als Outcome-Variablen wurden das Auftreten einer (i) ICB-Volumenausdehnung (innerhalb von Stunden), (ii) Rezidivblutung (innerhalb von Jahren) und der (iii) Mortalität (innerhalb von Jahren) definiert.

Für die Vorhersage der Volumenausdehnung wurden das ICB-Volumen und die CT-Marker als Prädiktorvariablen verwendet, die im jeweiligen ersten Baseline-Scan gemessen wurden. Die Vorhersage einer Rezidivblutung und der Sterblichkeit basierte dagegen auf dem ICB-Volumen und dem Vorliegen von CT-Markern im jeweiligen letzten Baseline-Scan (nach einer möglichen ICB-Ausdehnung).

Die ICB-Lokalisation wurde mit binären Variablen (Dummy-Variablen) codiert. Es wurden eine Variable für subkortikale und eine Variable für zerebelläre Lokalisationen gewählt. Die Signifikanzwerte und Odds Ratios für diese Variablen sind dabei relativ zur lobären Referenz zu verstehen (Tabellen 4A–4C).

Außerdem wurden Subgruppenanalysen für die lobäre und subkortikale Subkohorte durchgeführt (Tabellen 5A–5C, 6A–6C).

Die unabhängigen Variablen für die multivariate Modellierung wurden durch Vorwärtsselektion ausgewählt. Die Anzahl der Variablen wurde so bestimmt, dass ein Verhältnis von ≥ 10 Ereignissen pro Variable erzielt wurde.

Peduzzi et al. empfehlen in ihrer Studie, bei der CPH-Modellierung ein Verhältnis von mindestens 10:1 zwischen der Anzahl der beobachteten Ereignisse und der unabhängigen Kovariablen einzuhalten. Dieses Vorgehen soll verzerrte Schätzungen vermeiden (Peduzzi et al., 1995). Dementsprechend wurde die Anzahl der unabhängigen Variablen in den multivariaten Modellen anhand des Vorliegens von vollständigen Datensätzen begrenzt. Dies führte dazu, dass sechs Variablen für die ICB-Volumenausdehnung, vier für die Rezidivblutung und neun für die Mortalität durch Vorwärtsselektion ausgewählt wurden (Tabellen 4A–4C, 5A–5C, 6A–6C).

Die Bonferroni-Korrektur wurde angewandt, um die Alpha-Fehler-Kumulierung zu neutralisieren. Dazu wurde die Anzahl ähnlicher Modelle, die identische Ergebnisse beschreiben, addiert und als Divisor für das Signifikanzniveau verwendet. Für die univariaten CPH wurden folglich P-Werte $\leq 0,05/12 = 0,004$ als signifikant angesehen. Für die multivariaten CPH-Modelle waren P-Werte $\leq 0,05$ signifikant. Signifikante Werte wurden fett markiert.

Bei der Cox-Proportional-Hazard-Modellierung wurden signifikante direkte Effekte zwischen einer Antikoagulationstherapie und einer Rezidivblutung sowie zwischen einer

Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie und der Mortalität gefunden (Tabellen 4C, 6B). Dagegen wurde keine signifikante Interaktion der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien mit den untersuchten Ergebnisvariablen beobachtet. Daher wurde die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und eine Antikoagulationstherapie in den nachfolgenden Analysen als zwei unabhängige Variablen behandelt; Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, wurden somit in beiden Variablen als positiv bewertet.

Die geringe Anzahl der verfügbaren CTA-Scans führte zu einem hohen Anteil an fehlenden Informationen über das Vorhandensein eines CTA-Spot-Sign (70,0 %). Um die Möglichkeit der Imputation dieser Werte zu evaluieren, wurden Gruppenvergleiche zwischen den Patienten, die eine CTA erhielten, und dem Rest durchgeführt (Tabelle 1). Aufgrund einer auffällig anderen Zusammensetzung der CTA-Gruppe wurde davon abgesehen, diese zur Imputation fehlender Werte über das CTA Spot Sign zu verwenden, und das CTA Spot Sign wurde nicht in die multivariate CPH-Regressionsanalyse aufgenommen.

Multivariate Regressionsanalysen wurden darüber hinaus für den CT-Scanner-Typ angepasst. Die Analysen wurden mit dem Programm SPSS Statistics v24 (IBM, Armonk, USA) sowie dem Programm Statistics and Machine Learning Toolbox v12.1 in MATLAB R2021a (The MathWorks, Natick, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Daten

3.1.1 Vergleich der Patienten mit und ohne CTA

Es wurde in der Studie bei $n = 88$ Patienten eine CTA durchgeführt, $n = 200$ Patienten erhielten keine CTA (Tabelle 1). existieren signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Patienten, an denen eine CTA durchgeführt wurde, und Patienten, bei denen keine CTA durchgeführt wurde (Tabelle 1). Eine CTA wurde signifikant häufiger bei Patienten mit einer lobären ICB (CTA: 69,3 % vs. keine CTA: 48,5 %, $p = 0,001$) sowie signifikant seltener bei Patienten mit einer subkortikalen ICB durchgeführt (CTA: 12,9 % vs. keine CTA: 42,6 %, $p < 0,001$) (Tabelle 1). Außerdem wurden bei Patienten, die eine CTA erhielten, signifikant größere ICB Volumina gefunden (CTA: 26,1 mL vs. keine CTA: 11,6 ml) (Tabelle 1). Darüber hinaus konnte bei Patienten, die eine CTA erhielten, signifikant seltener eine arterielle Hypertonie (CTA: 67,7 % vs. keine CTA: 82,6 %, $p = 0,012$) sowie signifikant häufiger eine Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern festgestellt werden (CTA: 47,7 % vs. keine CTA: 31,9 %, $p = 0,026$) (Tabelle 1).

3.1.2 Vergleich der demografischen Daten, CT-Marker und Outcome-Variablen bei lobären, subkortikalen und zerebellären Blutungen

Die Verteilung der demografischen Daten, des VRFS, der antithrombotischen Therapie, des Vorkommens der CT-Marker sowie des Vorkommens der Outcome-Variablen sind in den Tabellen 2A–2C aufgeführt. Es zeigt sich ein Trend zu signifikanten Unterschieden in der Altersverteilung zwischen diesen Gruppen. Patienten mit lobärer ICB wiesen bei der Aufnahme durchschnittlich ein höheres Alter auf als Patienten mit subkortikaler oder zerebellärer ICB (Tabelle 2A; Abbildung 7, A).

Zwischen den Lokalisationen gibt es ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede für das Vorhandensein einer Thrombozytenaggregationshemmer- und Antikoagulationstherapie. Patienten mit einer lobären ICB erhielten häufiger eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien als Patienten mit subkortikaler ICB ($p < 0,001$; OR = 0,3; $p < 0,001$; OR = 0,2; Tabelle 2A). Außerdem wurde ein lokalisationspezifisches Auftreten der CT-Marker gefunden. Bei Patienten mit lobären Blutungen wurden Blend Sign ($p < 0,001$; OR = 0,2), FLP ($p < 0,001$, OR = 0,1) und SAB ($p < 0,001$, OR = 0,1) signifikant häufiger festgestellt (Tabelle 2B). Lobäre Blutungen weisen darüber hinaus die größten initialen und finalen ICB-Volumina auf ($p < 0,001$, Tabelle 2C, Abbildung 7, B). Bei Anwendung der multivariaten Analyse blieben die Gruppenunterschiede für Blend Sign, FLP, SAB, Baseline- und finales ICB-Volumen signifikant.

	CTA n = 88	Keine CTA n = 200	p-Wert¹
Alter	70,7 (10,5)	70,5 (11,2)	0,919
Männliches Geschlecht	51,1 %	52,0 %	0,893
Diabetes mellitus	17,1 %	25,3 %	0,175
Rauchen	41,8 %	37,7 %	0,248
Dyslipidämie	54,7 %	58,8 %	0,580
Hypertonie	67,7 %	82,6 %	0,012
VRFS	0,44	0,51	0,109
Thrombozytenaggregationshemmung	47,7 %	31,9 %	0,026
Antikoagulation	49,2 %	38,9 %	0,154
Verlegter Patient	5,7 %	7,0 %	0,678
Blend Sign	18,2 %	10,5 %	0,073
CTA Spot Sign	37,5 %	n. a.	
FLP	26,1 %	21,0 %	0,337
SAB	26,1 %	23,5 %	0,631
Kein weiteres CT-Zeichen	54,6 %	62,5 %	0,465
ICB-Volumen	<i>26,1 mL</i>	<i>11,6 mL</i>	<0,001
ICB-Expansion	33,3 %	28,9 %	0,531
ICB-Expansionszeit	<i>24 h</i>	<i>24 h</i>	0,239
Rezidivblutung	23,3 %	21,8 %	0,794
Zeit bis Rezidivblutung	<i>470 d</i>	<i>240 d</i>	0,874
Tod	56,1 %	50,6 %	0,458
Überlebenszeit	<i>136 d</i>	<i>224 d</i>	0,417
Lobäre ICB	69,3 %	48,5 %	0,001
Subkortikale ICB	12,9 %	42,6 %	<0,001
Zerebelläre ICB	22,8 %	24,2 %	0,814

Tabelle 1: Gruppenvergleich zwischen Patienten mit CTA und ohne CTA

¹Student's t-Test für normalverteilte kontinuierliche Variablen, Mann-Whitney-U-Test für nichtnormalverteilte kontinuierliche Variablen, X²-Test für kategoriale Variablen

Medianwerte für nichtnormalverteilte Variablen in kursiver Schrift. P-Werte < 0,005 wurden als signifikant gewertet und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

ICB, intracerebrale Blutung; CTA, Computertomografie-Angiografie; *d*, Tage; FLP, Finger-like Projections; n.a., nicht anwendbar; SAB, Subarachnoidalblutung; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score;

Variable	Total (n = 288)	Lobär (n = 158)	Subkortikal (n = 81)	Zerebellär (n = 49)	Gruppen- analyse univariat	Gruppen- analyse multivariat	Lobär vs. subkortikal	Lobär vs. zerebellär	Subkortikal vs. zerebellär
Alter (Jahre)	70,6 (11,0)	71,9 (10,0)	67,4 (12,8)	71,5 (10,0)	p = 0,009		p = 0,003 B(1) = -4,5 (-7,4;-1,5)	p = 0,781 B(1) = -0,5 (-3,7;2,8)	p = 0,062 B(1) = 4,0 (-0,2;8,2)
Männliches Geschlecht n (%)	150 (52)	77 (49)	49 (61)	24 (49)	p = 0,100		p = 0,038 OR = 1,8 (1,0;3,1)	p = 0,853 OR = 1,1 (0,6;2,0)	p = 0,156 OR = 0,6 (0,3;1,2)
VRFS	0,49 (0,27)	0,45 (0,30)	0,56 (0,20)	0,55 (0,23)	p = 0,012		p = 0,004 B(1) = 0,1 (0,0;0,2)	p = 0,250 B(1) = 0,1 (-0,1;0,3)	p = 0,904 B(1) = 0,0 (-0,1;0,1)
Thrombozyten- aggregations- hemmung n (%)	81 (36)	60 (45)	16 (21)	5 (42)	p < 0,001		p < 0,001 OR = 0,3 (0,2–0,6)	p = 0,801 OR = 0,9 (0,3–2,8)	p = 0,117 OR = 2,8 (0,8–9,9)
Antikoagulation n (%)	93 (42)	76 (58)	14 (18)	3 (25)	p < 0,001		p < 0,001 OR = 0,2 (0,1–0,3)	p = 0,042 OR = 0,2 (0,1–0,9)	p = 0,563 OR = 1,5 (0,4–6,4)

Tabelle 2A: Vergleich der demografischen Daten bei lobären, subkortikalen und zerebellären intracerebralen Blutungen

Wenn nicht anders angegeben, sind Mittelwert [SD] oder Median (Spannweite) angegeben. Prozentuale Angaben sind bezogen auf die Anzahl innerhalb der (Sub-)Kohorte unter Berücksichtigung des Vorliegens vollständiger Datensätze (VRFS, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulation; s. Kapitel 2.1). Es wurde eine univariate logistische oder lineare Regressionsanalyse mit paarweisen Vergleichen mittels Post-hoc-Tests durchgeführt. Signifikanzniveau $P \leq 0,001$. Signifikante Variablen wurden in eine multivariate Regressionsanalyse eingesetzt, P-Werte $\leq 0,005$ wurden als signifikant angesehen. Signifikante Werte sind fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5. VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; OR, Odds Ratio

Variable	Total (n = 288)	Lobär (n = 158)	Subkortikal (n = 81)	Zerebellär (n = 49)	Gruppen- analyse univariat	Gruppen- analyse multivariat	Lobär vs. subkortikal	Lobär vs. zerebellär	Subkortikal vs. zerebellär
Blend Sign	55	48	6	1	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,003	p = 0,220
(final)	(19)	(30)	(7)	(2)			OR = 0,2	OR = 0,0	OR = 0,3
n (%)							(0,1–0,5)	(0,0–0,4)	(0,0–2,2)
CTA Spot Sign	35	25	7	3	p = 0,053	p = 0,088	p = 0,066	p = 0,090	p = 0,730
(final)	(14)	(19)	(9)	(7)			OR = 0,4	OR = 0,3	OR = 0,8
n (%)							(0,2–1,1)	(0,1–1,2)	(0,2–3,2)
FLP	68	65	3	0	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	nk	nk
(final)	(24)	(41)	(4)	(0)			OR = 0,1		
n (%)							(0,0–0,2)		
SAB	75	62	4	9	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,009	p = 0,020
(final)	(26)	(39)	(5)	(18)			OR = 0,1	OR = 0,3	OR = 4,3
n (%)							(0,0–0,2)	(0,2–0,8)	(1,3–14,9)

Tabelle 2B: Vergleich der CT-Marker bei lobären, subkortikalen und zerebellären intracerebralen Blutungen

Wenn nicht anders angegeben, sind Mittelwert [SD] oder Median (Spannweite) angegeben. Prozentuale Angaben sind bezogen auf die Anzahl innerhalb der (Sub-)Kohorte unter Berücksichtigung des Vorliegens vollständiger Datensätze (CTA Spot Sign; s. Kapitel 3.1.1).

Signifikante Ergebnisse sind fett markiert. Für die univariate Analyse wurden P-Werte $\leq 0,001$ als signifikant angesehen, für die multivariate Analyse P-Werte $\leq 0,005$. Signifikante Werte sind fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Tabelle 2A und Kapitel 2.5.

CTA, Computertomographie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; nk, nicht kalkulierbar; SAB, Subarachnoidalblutung; OR, Odds Ratio

Variable	Total (n = 288)	Lobär (n = 158)	Subkortikal (n = 81)	Zerebellär (n = 49)	Gruppen- analyse univariat	Gruppen- analyse multivariat	Lobär vs. subkortikal	Lobär vs. zerebellär	Subkortikal vs. zerebellär
Initiales Baseline- ICB-Volumen (mL)	28,7 (0,1;180,8)	41,8 (0,1; 180,8)	9,2 (0,2; 85,0)	16,7 (0,5; 48,4)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001 B(1) = -32,6 (-40,7;-24,6)	p < 0,001 B(1) = -25,0 (-35,2;-14,8)	p = 0,001 B(1) = 7,6 (3,2;12,0)
Finales Baseline-ICB- Volumen (mL)	32,5 (0,1;180,8)	47,1 (0,1;180,8)	12,7 (0,4; 85,2)	17,7 (0,5; 48,4)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001 B(1) = -34,4 (-43,2;-25,7)	p < 0,001 B(1) = -29,4 (-40,4; -18,4)	p = 0,060 B(1) = 5,0 (-0,2;-10,2)
ICB-Volumen- Expansion n (%)	68 (24)	40 (25)	23 (28)	5 (10)	p = 0,029	p = 0,464	p = 0,609 OR = 1,2 (0,6–2,1)	p = 0,031 OR = 0,3 (0,1–0,9)	p = 0,019 OR = 0,3 (0,1–0,8)
Rezidivblutung n (%)	54 (22)	42 (28)	5 (7)	7 (33)	p < 0,001	p = 0,004	p = 0,001 OR = 0,2 (0,1–0,5)	p = 0,588 OR = 1,3 (0,5–3,5)	p = 0,004 OR = 6,5 (1,8–23,5)
Mortalität n (%)	117 (52)	79 (56)	29 (43)	9 (64)	p = 0,136	p = 0,831	p = 0,079 OR = 0,6 (0,3–1,1)	p = 0,535 OR = 1,4 (0,5–4,5)	p = 0,147 OR = 2,4 (0,7–8,0)

Tabelle 2C: Vergleich der Outcome-Variablen bei lobären, subkortikalen und zerebellären intracerebralen Blutungen

Wenn nicht anders angegeben, sind Mittelwert [SD] oder Median (Spannweite) angegeben. Prozentuale Angaben sind bezogen auf die Anzahl innerhalb der (Sub-)Kohorte unter Berücksichtigung des Vorliegens vollständiger Datensätze (Finales-ICB-Volumen, ICB-Volumen-Expansion, Rezidivblutung, Mortalität; s. Kapitel 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3).

Signifikante Ergebnisse sind fett markiert. Für die univariate Analyse wurden P-Werte $\leq 0,001$ als signifikant angesehen, für die multivariate Analyse P-Werte $\leq 0,005$. Signifikante Werte sind fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Tabelle 2A und Kapitel 2.5.

ICB, Intracerebrale Blutung; OR, Odds Ratio

3.1.3 CT-Marker-Träger

Alle CT-Marker traten überwiegend bei Patienten mit lobärer ICB auf (Korrelationsmatrix Tabelle 3). In lobärer Lokalisation traten dabei 97 % der Blend Signs, 73 % der CTA Spot Signs, 95 % der FLP sowie 84 % der SAB auf (Tabelle 3).

Das Vorhandensein von Blend Signs, CTA Spot Signs und FLP war zudem mit größeren ICB-Volumina assoziiert. Dabei waren 73 % der Blend Signs, 84 % der CTA Spot Signs und 85 % der FLP innerhalb des oberen 50%-Quantils der ICB-Volumina verteilt (Abbildung 7, B). Im Gegensatz dazu wurde eine SAB innerhalb der gesamten Spanne der ICB-Volumina (Bereich 0,1–180 mL) gefunden (Abbildung 7, B).

Die untersuchten CT-Marker waren ebenfalls untereinander in ihrem Auftreten assoziiert. Im Initial-CT-Scan wurde bei $n = 71$ (25 %) aller Patienten mindestens ein CT-Marker gefunden. Zwei oder mehr CT-Marker wurden bei $n = 43$ (61 %), drei oder mehr CT-Marker bei $n = 12$ (17 %) nachgewiesen. Es bestand dabei eine signifikante Korrelation zwischen FLP und den anderen untersuchten CT-Markern (Tabelle 3). Eine Koinzidenz zwischen FLP und SAB lag in 58,5 % der Fälle vor (X^2 -Test: $p < 0,001$). Eine signifikante Korrelation konnte ebenfalls zwischen FLP und Blend Sign gefunden werden, die in 23,1 % der Initial-CT-Scans (X^2 -Test: $p = 0,005$) koinzident waren, sowie zwischen FLP und CTA Spot Sign, die in 20,0 % der Initial-CT-Scans (X^2 -Test: $p = 0,028$) gemeinsam auftraten (Tabelle 3). Die Summe aller gefundenen CT-Marker korrelierte zudem signifikant mit dem ICB-Volumen ($\rho = 0,56$, $p < 0,001$).

	Lobär	Sub- kortikal	Zerebellär	Blend Sign	CTA Spot Sign	FLP	SAB
Lobär	158			36/158 (22,8 %)	24/158 (15,2 %)	62/158 (39,2 %)	59/158 (37,3 %)
Subkortikal		81		1/81 (1,2 %)	6/81 (7,4 %)	3/81 (3,7 %)	2/81 (2,5 %)
Zerebellum			49	0/49 (0,0 %)	3/49 (6,1 %)	0/49 (0,0 %)	9/49 (18,4 %)
Blend Sign	36/37 (97,3 %)	1/37 (2,7 %)	0/37 (0,0 %)	37	7/37 (18,9 %)	15/37 (40,5 %)	12/37 (32,4 %)
CTA Spot Sign	24/33 (72,7 %)	6/33 (18,2 %)	3/33 (9,1 %)	7/33 (21,2 %)	33	13/33 (39,4 %)	12/33 (36,4 %)
FLP	62/65 (95,4 %)	3/65 (4,6 %)	0/65 (0,0 %)	15/65 (23,1 %)	13/65 (20,0 %)	65	38/65 (58,5 %)
SAB	59/70 (84,3 %)	2/70 (2,9 %)	9/70 (12,9 %)	12/70 (17,1 %)	12/70 (17,1 %)	38/70 (54,3 %)	70

Tabelle 3: Korrelations-Matrix mit Koinzidenz der CT-Marker sowie Korrelation zu ICB-Lokalisationen
 Es sind die Häufigkeiten der Zeilenvariable bezogen auf die Spaltenvariable (Zeile/Spalte) gegeben. Der jeweilige Anteil ist in Prozent in Klammern aufgeführt. Es wurde ein Pearson- χ^2 -Test auf Unabhängigkeit angewandt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,05/4 = 0,0125$ (Bonferroni-adjustiert) gewertet (fett markiert). Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.
 CTA, Computertomographie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; SAB, Subarachnoidalblutung

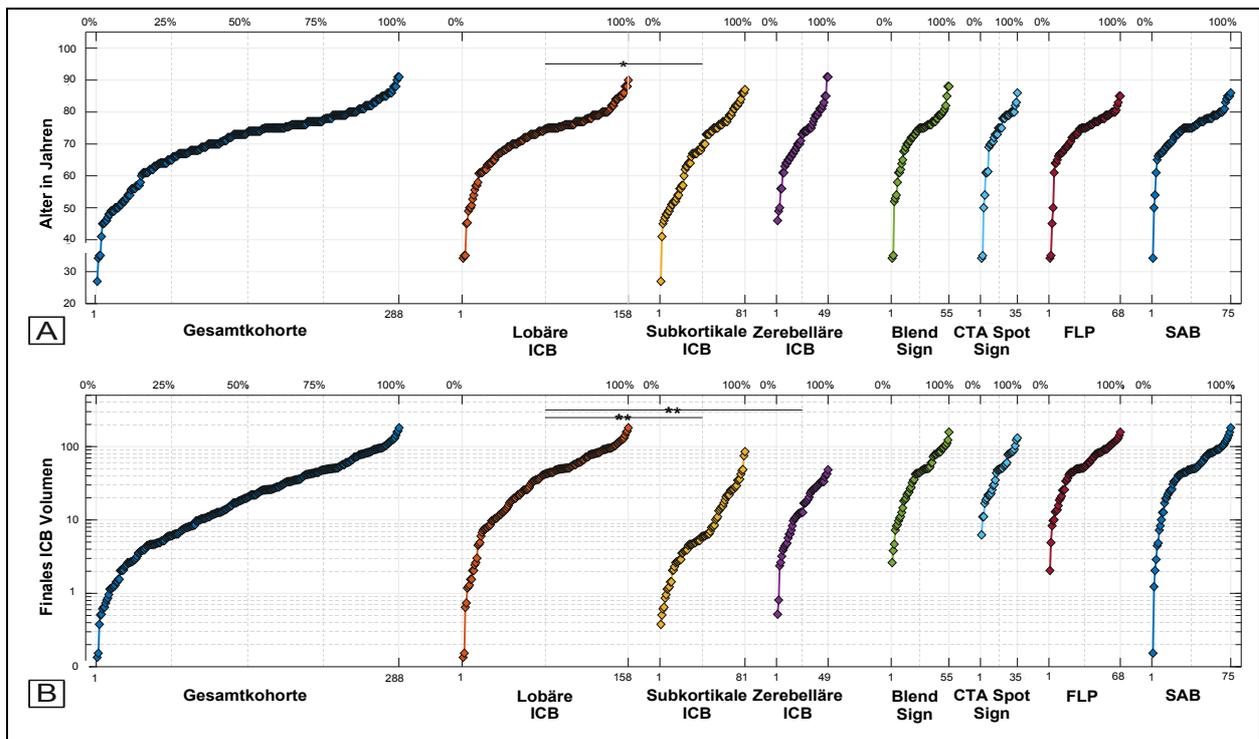


Abbildung 7, A–B: Verteilung des Alters und des ICB-Volumens zum Zeitpunkt der finalen Baseline-CT-Scans

Quantilgrafik mit kumulativer Verteilung des Alters (A) und des finalen ICB-Volumens (B) für die gesamte Kohorte (links) sowie die Subkohorten mit lobärer, subkortikaler und zerebellärer ICB (Mitte) und Trägern der CT-Marker Blend Sign, CTA Spot Sign, FLP und SAB (rechts). Die Patientenindizes befinden sich auf der jeweiligen unteren Achse, die Gruppenprozentschse ist oben dargestellt. Das ICB-Volumen ist in logarithmischer Skala aufgetragen, um die Größenordnungen besser zu reflektieren.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

CT, Computertomografie; CTA, Computertomografie-Angiografie; ICB, Intracerebrale Blutung; FLP, Finger-like Projections; SAB, Subarachnoidalblutung

3.2 Longitudinaldaten

3.2.1 ICB Volumen Expansion

Von den Patienten hatten $n = 206$ (72 %) mindestens zwei CT-Baseline-Scans, die die Beurteilung der ICB-Volumenausdehnung ermöglichten, die in $n = 68$ (33 %) Fällen eintrat. Patienten mit subkortikaler ICB wurden häufiger einer seriellen CT-Untersuchung unterzogen als Patienten mit lobärer (98 % vs. 60 %; $B(1) = 3,3$; $p < 0,001$) oder zerebellärer ICB (98 % vs. 67 %; $B(1) = 2,9$; $p < 0,001$; univariate logistische Regressionsanalyse mit paarweiser Prüfung mittels Post-hoc-Tests). Die mediane Zeitspanne zwischen dem Baseline-CT-Scan und dem ersten Follow-up-Scan, bei dem eine Volumenzunahme festgestellt wurde, beträgt einen Tag.

Das mediane Expansionsvolumen beträgt 6,8 mL, die mediane Volumenzunahme 58 %.

Die CPH-Modellierung ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für eine ICB-Ausdehnung bei Patienten, die das Blend Sign in ihrem ersten Baseline-CT-Scan aufwiesen, sowohl in der univariaten ($OR = 2,64$; $p = 0,001$) als auch in der multivariaten Modellierung unter Berücksichtigung des Vorhandenseins zusätzlicher CT-Marker und nichtbildgebender Variablen ($OR = 2,29$; $p = 0,012$; Tabelle 4A; Abbildung 7, B). Eine Subgruppenanalyse mit separater Auswertung von Patienten mit lobärer und subkortikaler ICB ergab, dass der Effekt des Blend Signs auf die ICB-Ausdehnung v.a. bei Patienten mit lobärer ICB zutrifft ($OR = 2,80$; $p = 0,004$, Tabellen 5A–5C).

Kovariate	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
ICB-Volumenexpansion								
Alter [a]	60/206	1,020	(0,996– 1,045)	0,096	62/206	1,017	(0,992– 1,042)	0,191
Männliches Geschlecht	60/206	1,142	(0,689– 1,891)	0,607	62/206	1,113	(0,662– 1,871)	0,686
VRFS	53/169	1,053	(0,380– 2,920)	0,920				
Thrombozyten- aggregations- hemmung	50/161	1,121	(0,636– 1,978)	0,693				
Antikoagulation	50/161	1,276	(0,733– 2,221)	0,389				
Subkortikale ICB	60/206	0,880	(0,523– 1,481)	0,631				
Zerebelläre ICB	60/206	0,442	(0,177– 1,103)	0,080	62/206	0,531	(0,210– 1,344)	0,182
Blend Sign	60/206	2,641	(1,475– 4,729)	0,001	62/206	2,285	(1,199– 4,354)	0,012
CTA Spot Sign	19/57	2,397	(0,971– 5,920)	0,058				
FLP	60/206	1,597	(0,850– 2,999)	0,146				
SAB	60/206	1,396	(0,780– 2,496)	0,261	62/206	1,234	(0,662– 2,300)	0,509
ICB-Volumen	60/206	1,147	(0,754– 1,745)	0,521	62/206	0,915	(0,586– 1,428)	0,694

Tabelle 4A: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – ICB-Volumenexpansion

Die Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Baseline-CT-Marker und Kovariablen als unabhängige Variablen auf das Auftreten einer ICB-Volumenexpansion (innerhalb von Stunden) als abhängige Variable. Sechs Variablen wurden zur Vorwärtsselektion ausgewählt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,004$ für die univariate und $P \leq 0,05$ für die multivariate Analyse angesehen und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5. CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; ICB, intracerebrale Blutung; SAB, Subarachnoidalblutung; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

Kovariate	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
Rezidivblutung								
Alter [a]	54/243	1,016	(0,991– 1,041)	0,205				
Männliches Geschlecht	54/243	1,108	(0,646– 1,900)	0,710				
VRFS	43/214	0,438	(0,146– 1,313)	0,141	43/214	0,501	(0,167– 1,500)	0,217
Thrombozyten- aggregations- hemmung	39/204	1,193	(0,620– 2,296)	0,598				
Antikoagulation	39/204	1,801	(0,953– 3,405)	0,070				
Subkortikale ICB	54/243	0,221	(0,088– 0,556)	0,001	43/214	0,191	(0,064– 0,570)	0,003
Zerebelläre ICB	54/243	1,887	(0,852– 4,179)	0,118				
Blend Sign	54/243	1,874	(1,028– 3,417)	0,040	43/214	2,305	(1,171– 4,539)	0,016
CTA Spot Sign	17/73	0,436	(0,136– 1,403)	0,164				
FLP	54/243	1,006	(0,530– 1,912)	0,985				
SAB	54/243	0,933	(0,491– 1,773)	0,832				
ICB-Volumen	54/243	1,014	(0,664– 1,548)	0,950	43/214	0,562	(0,340– 0,929)	0,025

Tabelle 4B: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Rezidivblutung

Die Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Baseline-CT-Marker und Kovariablen als unabhängige Variablen auf das Auftreten einer Rezidivblutung (innerhalb von Jahren) als abhängige Variable. Vier Variablen wurden zur Vorwärtsselektion ausgewählt. Signifikanzniveau s. Tabelle 4A und Kapitel 2.5.

CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; ICB, intracerebrale Blutung; SAB, Subarachnoidalblutung; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

Kovariate	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
Tod								
Alter [a]	117/224	1,057	(1,035– 1,080)	<0,001	97/ 194	1,062	(1,036– 1,089)	<0,001
Männliches Geschlecht	117/224	0,804	(0,559– 1,157)	0,240				
VRFS	104/205	0,710	(0,355– 1,420)	0,333	97/ 194	0,565	(0,240– 1,329)	0,191
Thrombozyten- aggregations- hemmung	98/197	2,088	(1,404– 3,106)	<0,001	97/ 194	2,122	(1,358– 3,314)	0,001
Antikoagulation	98/197	1,018	(0,678– 1,528)	0,930	97/ 194	0,916	(0,586– 1,431)	0,698
Subkortikale ICB	117/224	0,728	(0,478– 1,110)	0,140	97/ 194	2,117	(1,168– 3,836)	0,013
Zerebelläre ICB	117/224	1,428	(0,722– 2,826)	0,306	97/ 194	1,432	(0,477– 4,302)	0,522
Blend Sign	117/224	1,684	(1,103– 2,570)	0,016	97/ 194	1,617	(1,030– 2,539)	0,037
CTA Spot Sign	37/66	1,356	(0,781– 2,353)	0,280				
FLP	117/224	1,580	(1,062– 2,349)	0,024	97/ 194	1,351	(0,813– 2,247)	0,246
SAB	117/224	1,164	(0,778– 1,743)	0,460				
ICB-Volumen	117/224	1,959	(1,377– 2,788)	<0,001	97/ 194	1,947	(1,182– 3,206)	0,009

Tabelle 4C: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Tod

Die Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Baseline-CT-Marker und Kovariablen als unabhängige Variablen auf das Auftreten des Todes (innerhalb von Jahren) als abhängige Variable. Neun Variablen wurden zur Vorwärtsselektion ausgewählt. Signifikanzniveau s. Tabelle 4A und Kapitel 2.5. CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; ICB, intracerebrale Blutung; SAB, Subarachnoidalblutung; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

3.2.2 Rezidivblutung

Informationen zum Vorhandensein einer Rezidivblutung waren bei $n = 247$ (86 %) der Patienten verfügbar, von denen $n = 58$ (20 %) eine Rezidivblutung hatten.

Lediglich eine geringe Anzahl von $n = 4$ (7 %) Patienten hatte eine frühe Rezidivblutung. Daher wurden in allen weiteren Analysen nur die Patienten mit später Rezidivblutung berücksichtigt.

Die mediane Zeitspanne (Min; Max) zwischen Ausgangsblutung und später Rezidivblutung betrug 9,7 (0,6; 78,4) Monate. Es kehrten $n = 48$ (20 %) Patienten mit einer Rezidivblutung zurück und unterzogen sich einer CT-Untersuchung. Dabei wurde festgestellt, dass die Lokalisation der Rezidivblutung stark abhängig von der Lokalisation der Ausgangs-ICB (χ^2 -Test: $p < 0,001$) war. Bei $n = 41$ (85 %) der Patienten mit Rezidiv-ICB war die Lokalisation identisch mit der der Ausgangsblutung. Bei Patienten mit ursprünglich lobärer ICB traten 92 % der Rezidivblutungen wieder in lobärer Lokalisation auf. Bei Patienten mit einer anfänglich subkortikalen ICB befanden sich 75 % der Rezidivblutungen erneut in subkortikalen Hirnregionen. Bei Patienten mit initialen zerebellären Blutungen wies sich die höchste Variabilität in der Rezidivlokalisierung auf. Lediglich in 57 % der Fälle trat die erneute ICB ebenfalls in zerebellärer Region auf (Tabelle 7).

Die Prävalenz der späten Rezidiv-ICB betrug 28 % bei lobärer, 7 % bei subkortikaler und 33 % bei zerebellärer Ausgangs-ICB. Dies führte zu signifikanten Gruppenunterschieden (Tabelle 2C).

Dabei zeigte sich, dass eine subkortikale ICB-Lokalisation in der uni- und multivariaten CPH-Modellierung im Vergleich zu einer lobären Lokalisation mit einem geringeren Risiko für eine Rezidivblutung verbunden ist (OR = 0,22; $p = 0,001$ und OR = 0,19; $p = 0,003$; Tabelle 2C; Abbildung 8, B). Zusätzlich wurde bei der univariaten CPH-Analyse der subkortikalen Subkohorte festgestellt, dass die Einnahme einer Antikoagulationstherapie mit einer deutlichen Erhöhung des Rezidivblutungsrisikos assoziiert ist (OR = 20,27; $p = 0,010$; Tabelle 6B).

In der multivariaten CPH-Modellierung wurde darüberhinaus ermittelt, dass das Vorhandensein eines Blend Signs mit einem erhöhten Risiko einer Rezidivblutung einhergeht (OR = 2,31; $p = 0,016$; Tabelle 4B).

Dieses Ergebnis wurde bei der Subkohorte mit lobärer ICB bestätigt (OR = 2,30; $p = 0,018$; Tabelle 5B).

Ferner war ein erhöhtes ICB-Volumen (> 30 mL) mit einem verminderten Risiko für eine Rezidivblutung in der gesamten Kohorte assoziiert (OR = 0,56; $p = 0,025$; Tabelle 5B; Abbildung 8, C). Dieses Resultat konnte ebenfalls in den Analysen für die lobäre Subkohorte bestätigt werden (OR 0,57, $p = 0,044$, Tabelle 6B).

Subkohorte mit lobärer ICB	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
ICB-Volumenexpansion								
Alter [a]	34/94	1,001	(0,967– 1,036)	0,937				
Männliches Geschlecht	34/94	0,686	(0,348– 1,350)	0,275	34/94	0,542	(0,269– 1,091)	0,086
VRFS	32/87	1,547	(0,485– 4,934)	0,461				
Thrombozyten- aggregationshemmung	29/78	0,995	(0,480– 2,062)	0,990				
Antikoagulation	29/78	0,813	(0,391– 1,690)	0,579				
Blend Sign	34/94	2,742	(1,390– 5,408)	0,004	34/94	2,799	(1,394– 5,624)	0,004
CTA Spot Sign	12/35	1,356	(0,408– 4,507)	0,619				
FLP	34/94	1,343	(0,654– 2,756)	0,421				
SAB	34/94	1,419	(0,717– 2,810)	0,315				
ICB-Volumen	34/94	1,660	(0,838– 3,286)	0,146	34/94	1,620	(0,736– 3,566)	0,231

Tabelle 5A: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – ICB-Volumenexpansion

Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Patienten mit lobärer ICB für Baseline-CT-Marker und das Auftreten einer ICB-Volumenausdehnung (innerhalb von Stunden) als abhängige Variable. Als unabhängige Variablen wurden die Kovariablen Alter, Geschlecht, gerinnungshemmende Medikation und das ICB-Volumen mit eingeschlossen.

Drei Variablen wurden zur Vorwärtsselektion ausgewählt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,004$ für die univariate und $P \leq 0,05$ für die multivariate Analyse angesehen und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

ICB, intracerebrale Blutung; CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; SAB, Subarachnoidalblutung; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

Subkohorte mit lobärer ICB	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
Rezidivblutung								
Alter [a]	42/152	1,029	(0,995– 1,064)	0,098				
Männliches Geschlecht	42/152	1,106	(0,604– 2,028)	0,743				
VRFS	37/139	0,501	(0,169– 1,487)	0,213	37/ 139	0,393	(0,125– 1,236)	0,110
Thrombozyten- aggregations- hemmung	33/127	0,855	(0,425– 1,720)	0,660				
Antikoagulation	33/127	0,741	(0,373– 1,475)	0,394				
Blend Sign	42/152	1,559	(0,826– 2,943)	0,171	37/ 139	2,297	(1,151– 4,585)	0,018
CTA Spot Sign	10/59	0,386	(0,118– 1,260)	0,115				
FLP	42/152	0,749	(0,383– 1,464)	0,398				
SAB	42/152	0,625	(0,314– 1,244)	0,181				
ICB-Volumen	42/152	0,671	(0,422– 1,065)	0,090	37/ 139	0,574	(0,335– 0,984)	0,044

Tabelle 5B: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Rezidivblutung

Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Patienten mit lobärer ICB für Baseline-CT-Marker und das Auftreten einer Rezidivblutung (innerhalb von Jahren) als abhängige Variable. Als unabhängige Variablen wurden die Kovariablen Alter, Geschlecht, gerinnungshemmende Medikation und das ICB-Volumen mit eingeschlossen.

Drei Variablen wurden zur Vorwärtsselektion ausgewählt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,004$ für die univariate und $P \leq 0,05$ für die multivariate Analyse angesehen und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

ICB, intracerebrale Blutung; CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; SAB, Subarachnoidalblutung; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

Subkohorte mit lobärer ICB	Univariate Analyse				Multivariate Analyse				
	Kovariate	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
Tod									
Alter [a]	79/142	1,055	(1,025– 1,087)	<0,001	67/123	1,070	(1,034– 1,108)	<0,001	
Männliches Geschlecht	79/142	0,966	(0,620– 1,505)	0,878	67/123	1,369	(0,799– 2,345)	0,253	
VRFS	73/133	0,836	(0,393– 1,777)	0,642					
Thrombozyten- aggregations- hemmung	67/123	1,730	(1,067– 2,805)	0,026	67/123	1,764	(1,066– 2,920)	0,027	
Antikoagulation	67/123	0,705	(0,433– 1,147)	0,159					
Blend Sign	79/142	1,589	(0,985– 2,564)	0,058	67/123	1,502	(0,889– 2,536)	0,129	
CTA Spot Sign	23/53	0,892	(0,440– 1,807)	0,750					
FLP	79/142	1,603	(1,024– 2,510)	0,039	67/123	1,656	(0,945– 2,903)	0,078	
SAB	79/142	1,023	(0,649– 1,612)	0,922					
ICB-Volumen	79/142	1,217	(0,787– 1,882)	0,378	67/123	1,696	(0,907– 3,169)	0,098	

Tabelle 5C: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Tod

Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Patienten mit lobärer ICB für Baseline-CT-Marker und das Auftreten des Todes (innerhalb von Jahren) als abhängige Variable. Als unabhängige Variablen wurden die Kovariablen Alter, Geschlecht, gerinnungshemmende Medikation und das ICB-Volumen mit eingeschlossen.

Sechs Variablen wurden zur Vorwärtsselektion ausgewählt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,004$ für die univariate und $P \leq 0,05$ für die multivariate Analyse angesehen und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

ICB, intracerebrale Blutung; CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; SAB, Subarachnoidalblutung; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

3.2.3 Mortalität

Informationen zum Eintritt des Todes waren bei $n = 231$ (80 %) der Patienten verfügbar, von denen $n = 124$ (54 %) verstorben waren. Eine frühe Mortalität (< 10 Tagen nach der initialem ICB) trat nur bei $n = 7$ (6 %) Patienten auf. Wie bei der Rezidivblutung wurden daher bei allen weiteren Analysen nur die Patienten mit später Mortalität (> 10 Tagen) berücksichtigt ($n = 117$; 52 %).

Die mediane (Min; Max) Zeitspanne zwischen Baseline-ICB und Spätmortalität betrug 6,5 Jahre (0,1; 10,9). Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen lobären, subkortikalen und zerebellären Erstblutungen hinsichtlich der Spätmortalität (Tabelle 2C).

Es wurden mehrere Prädiktoren für das Gesamtüberleben nach Baseline-ICB in der univariaten CPH-Modellierung identifiziert (Tabelle 4C). Ein höheres Alter stellte ein erhöhtes Risiko für eine Spätmortalität dar (OR = 1,06; $p < 0,001$; Tabelle 4C; Abbildung 8, D). Dies wurde für die lobäre sowie die subkortikale Subkohorte bestätigt (OR = 1,07; $p < 0,001$; Tabelle 5C sowie OR = 1,07; $p = 0,001$; Tabelle 6C).

Ein höheres ICB-Volumen in der Ausgangsblutung ging ebenfalls mit einem erhöhten Risiko des Todeseintritts einher (OR = 1,96; $p < 0,001$; Tabelle 4C; Abbildung 8, F). Diese Assoziation konnte in der subkortikalen Subkohorte reproduziert werden (OR = 3,95; $p = 0,001$; Tabelle 6C).

Ferner war eine Komorbidität, die die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern erforderlich machte, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (OR = 2,09; $p < 0,001$; Tabelle 4C; Abbildung 8, E). Zudem konnte in der lobären Subkohorte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und einem verminderten Gesamtüberleben nachgewiesen werden (OR = 1,76; $p = 0,027$; Tabelle 5C).

Alle signifikanten Prädiktoren der univariaten Analyse zeigten sich in dem multivariaten CPH-Modell weiterhin signifikant (Tabelle 4C).

Das Blend Sign fungierte ebenfalls in Verbindung mit diesen drei Kovariablen (Alter, Thrombozytenaggregationshemmereinnahme und ICB-Volumen) als starker Prädiktor für ein vermindertes Überleben in der multivariaten CPH-Analyse (OR = 1,62; $p = 0,037$; Tabelle 4C). Darüber hinaus wurde anhand der multivariaten CPH-Analyse eine subkortikale Blutungslokalisierung mit einer verringerten Überlebensdauer assoziiert (OR = 2,12; $p = 0,013$; Tabelle 4C).

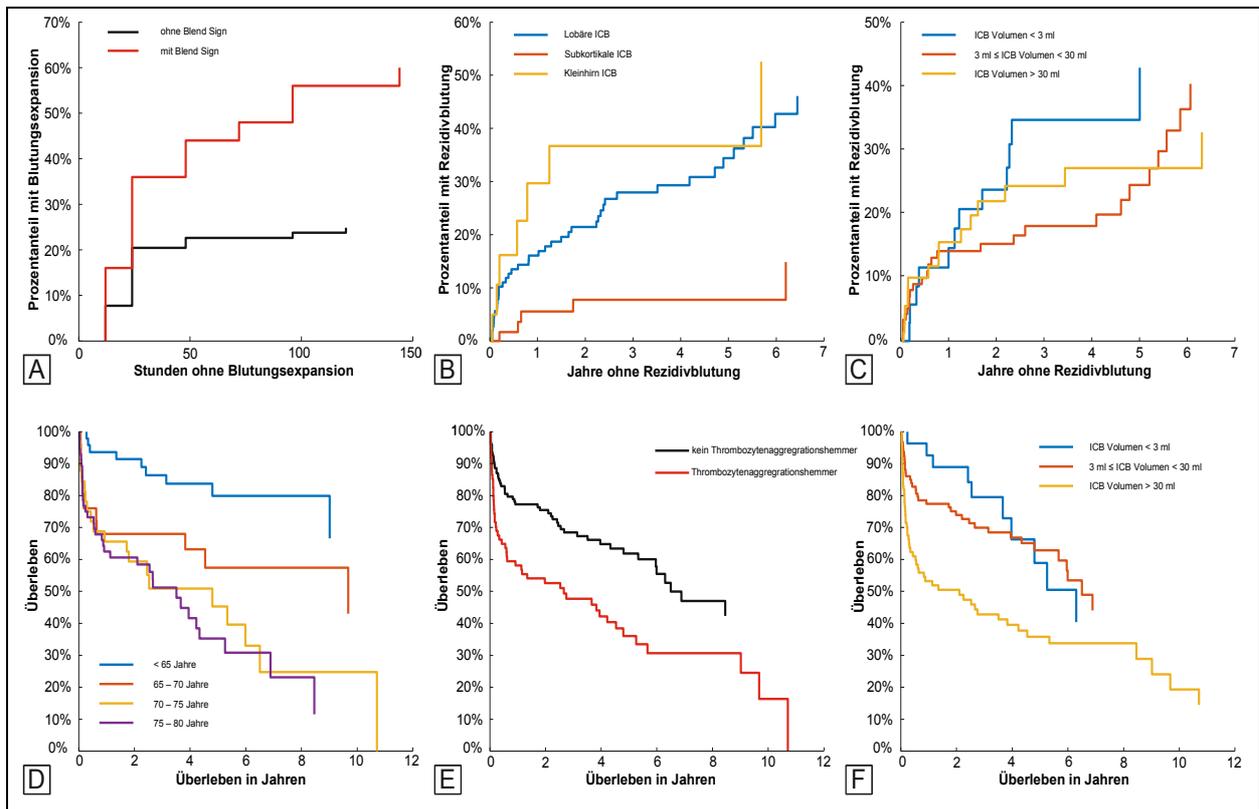


Abbildung 8, A–F: Kaplan-Meier-Plots für Outcome-Variablen

Kaplan-Meier-Diagramme für die Assoziation zwischen Prädiktoren und Outcome-Variablen. Obere Reihe: Assoziation zwischen Bleed Sign im Baseline-CT-Scan und einer Blutungsexpansion (A); sowie Zusammenhang zwischen dem Rezidivblutungsrisiko und der ICB-Ausgangslokalisation (B) sowie dem finalen ICB-Volumen (C). Untere Reihe: Einfluss von Alter (D), Thrombozytenaggregationshemmung (E) und finalen ICB-Volumen (F) auf das Gesamtüberleben (in Jahren) ICB, intracerebrale Blutung Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

Subkohorte mit subkortikaler ICB	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	e/n	OR [exp(b _i)]	95 % KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95 % KI	p- Wert
ICB-Volumenexpansion								
Alter [a]	21/79	1,021	(0,984– 1,058)	0,270				
Männliches Geschlecht	21/79	2,172	(0,795– 5,930)	0,130	20/76	1,982	(0,71– 5,530)	0,191
VRFS	20/75	0,928	(0,100– 8,633)	0,948				
Thrombozyten- aggregationshemmung	20/76	0,953	(0,319– 2,852)	0,932				
Antikoagulation	20/76	2,155	(0,827– 5,615)	0,116	20/76	1,906	(0,72– 5,029)	0,193
ICB-Volumen	21/79	0,549	(0,236– 1,280)	0,165				

Tabelle 6A: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – ICB-Volumenexpansion

Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Patienten mit subkortikaler ICB für Baseline-CT-Marker und Kovariablen (Alter, Geschlecht, VRFS, gerinnungshemmende Medikation und ICB-Volumen) als unabhängige Variablen für das Auftreten einer ICB-Volumenausdehnung (innerhalb von Stunden) als abhängige Variable.

Die Baseline-CT-Marker wurden aufgrund der Bedingung von ≥ 10 Ereignissen pro Variable aus der Analyse entfernt.

Zwei Variablen wurden zur Vorwärtss Selektion ausgewählt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,004$ für die univariate und $P \leq 0,05$ für die multivariate Analyse angesehen und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

ICB, intracerebrale Blutung; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; SAB, Subarachnoidalblutung; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell

Subkohorte mit subkortikaler ICB		Univariate Analyse		
Kovariate	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
Rezidivblutung				
Alter [a]	5/70	0,954	(0,897– 1,016)	0,142
Männliches Geschlecht	5/70	nv	nv	nv
VRFS	4/65	7,949	(0,037– 1695,923)	0,449
Thrombozyten- aggregationshemmung	4/67	nv	nv	nv
Antikoagulation	4/67	20,271	(2,062– 199,325)	0,010
ICB-Volumen	5/70	0,54	(0,089– 3,276)	0,503

Tabelle 6B: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung – Rezidivblutung

Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Patienten mit subkortikaler ICB für Baseline-CT-Marker und Kovariablen (Alter, Geschlecht, VRFS, gerinnungshemmende Medikation und ICB-Volumen) als unabhängige Variablen für das Auftreten einer Rezidivblutung (innerhalb von Jahren) als abhängige Variable.

Die Baseline-CT-Marker wurden aufgrund der Bedingung von ≥ 10 Ereignissen pro Variable aus der Analyse entfernt.

Es wurde keine Variable zur Vorwärtsselektion ausgewählt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,004$ für die univariate und $P \leq 0,05$ für die multivariate Analyse angesehen und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

ICB, intracerebrale Blutung; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; SAB, Subarachnoidalblutung; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell; nv, nicht verfügbar

Subkohorte mit subkortikaler ICB	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert	e/n	OR [exp(b _i)]	95% KI	p- Wert
Tod								
Alter [a]	29/68	1,067	(1,029– 1,108)	0,001	29/68	1,070	(1,030– 1,112)	0,001
Männliches Geschlecht	29/68	0,527	(0,253– 1,099)	0,088				
VRFS	27/64	0,779	(0,115– 5,267)	0,798				
Thrombozyten- aggregationshemmung	27/66	1,942	(0,848– 4,447)	0,116				
Antikoagulation	27/66	2,078	(0,907– 4,762)	0,084				
ICB-Volumen	29/68	3,619	(1,597– 8,202)	0,002	29/68	3,950	(1,742– 8,960)	0,001

Tabelle 6C: Cox-Proportional-Hazard-Modellierung– Tod

Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen für Patienten mit subkortikaler ICB für Baseline-CT-Marker und Kovariablen (Alter, Geschlecht, VRFS, gerinnungshemmende Medikation und ICB-Volumen) als unabhängige Variablen für das Auftreten des Todes (innerhalb von Jahren) als abhängige Variable. Die Baseline-CT-Marker wurden aufgrund der Bedingung von ≥ 10 Ereignissen pro Variable aus der Analyse entfernt.

Zwei Variablen wurden zur Vorwärtss Selektion ausgewählt. Als signifikant wurden P-Werte $\leq 0,004$ für die univariate und $P \leq 0,05$ für die multivariate Analyse angesehen und fett markiert. Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

ICB, intracerebrale Blutung; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; CTA, Computertomografie-Angiografie; FLP, Finger-like Projections; VRFS, Vaskulärer-Risikofaktor-Score; SAB, Subarachnoidalblutung; n, Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensatz; e, Anzahl der Ereignisse mit vollständigen Daten im Modell

Baseline↓	Rezidiv→	Lobär	Subkortikal	Zerebellum
Lobär		34 (92 %)	1 (3 %)	2 (5 %)
Subkortikal		1 (25 %)	3 (75 %)	0 (0 %)
Zerebellum		2 (29 %)	1 (14 %)	4 (57 %)

Tabelle 7: Beziehung zwischen der Lage der Baseline-ICB und der rezidierten ICB

Es sind Häufigkeiten angegeben, der jeweilige Anteil ist in Prozent in Klammern aufgeführt.

Es wurde ein Pearson- χ^2 -Test durchgeführt, P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Für weitere statistische Methodik s. Kapitel 2.5.

4. Diskussion

In der Studie wurde das Potenzial mehrerer CT-Zeichen, bestehend aus Blend Sign, CTA Spot Sign, FLP, SAB sowie ICB-Lokalisation und ICB-Volumen, als unabhängige Prädiktoren für das Kurz- und Langzeitoutcome in Form von ICB-Volumenexpansion, Rezidivblutung und Tod von Patienten mit primärer ICB untersucht. Es wurde bestätigt, dass das Vorhandensein eines Blend Signs bei einer lobären Ausgangsblutung mit einem erhöhten Risiko für eine ICB-Ausdehnung zusammenhängt, und es wurde nachgewiesen, dass das Blend Sign ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein spätes Rezidiv und eine höhere Mortalität anzeigt. Die Wahrscheinlichkeit einer späten Rezidivblutung war bei einer subkortikalen Ausgangsblutung geringer, dieses geringere Risiko wurde durch die Einnahme einer Antikoagulationstherapie jedoch erhöht. Die Korrelation zwischen der Lokalisation der Ausgangsblutung und der Rezidivblutung war dabei hoch, was auf eine gemeinsame Ätiologie hindeutet. Das Alter, eine Erkrankung, die eine Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie erfordert, eine subkortikale ICB-Lokalisation der Ausgangsblutung, das Vorhandensein eines Blend Signs sowie das ICB-Volumen stellten die bedeutendsten unabhängigen Risiken dar, die die Gesamtmortalität beeinflussten.

Es wurde zum ersten Mal das Vorhandensein und die Vorhersagekraft von mehreren CT-Markern unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren in einem multivariaten longitudinalen Modellierungsansatz für langfristige Ergebnisse untersucht, während die Mehrheit der bisher verfügbaren Studien sich nur auf ein einzelnes CT-Zeichen konzentrieren. Ebenso fokussierten sich die meisten Studien in uni- und multivariaten, meist logistischen Regressionsmodellen getrennt auf die ICB-Ausdehnung, das funktionelle Ergebnis oder das Eintreten eines frühen Rezidivs oder Todes, ohne Bezüge zwischen diesen Aspekten herzustellen. Durch die zusammenhängende Analyse von Prädiktor- und Outcomeparametern in dieser Studie konnte eine Vielzahl an Interaktionen nachgewiesen werden. So konnte die Rolle des Blend Signs als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko einer ICB-Volumenausdehnung sowie eines erhöhten Rezidiv- und Mortalitätsrisikos bei lobären Blutungen nachgewiesen werden. Diese Studie bildet durch die Untersuchung von Langzeitverläufen bezüglich des späten Eintritts einer Rezidivblutung bzw. des Todes auch eine relevante Informationsquelle für die Langzeitprognose der Patienten und trägt dazu bei, eventuelle präventive Maßnahmen gezielt anzuwenden.

In der vorgestellten Kohorte wies nur eine Minderheit (25,0 %) mindestens eines der untersuchten CT-Zeichen auf. Umgekehrt wurde eine hohe Koinzidenz der untersuchten Marker gefunden, wobei die Mehrheit (61,0 %) der Patienten mit CT-Zeichen mindestens zwei davon zeigte. Wenn ähnliche Raten auch in anderen Kohorten gefunden werden, sollten veröffentlichte Berichte, die sich nur auf einen einzelnen dieser CT-Marker konzentrieren, kritisch neu bewertet werden im Hinblick darauf, ob und wie das Vorhandensein mehrerer CT-Marker erklärt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde zudem gezeigt, dass bildmorphologische Ereignisse wie das Blend Sign, FLP und das CTA Spot Sign eine definierte Zusammensetzung der ICB beinhalten und eine ausreichende Größe besitzen müssen, um durch den Untersucher detektiert werden zu können. Somit muss das Volumen der ICB ausreichend groß sein, um diese CT-Zeichen erkennen zu können. Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls von van Etten beschrieben (van Etten et al., 2020). Daher ist ein Vorhandensein eines dieser Zeichen auch stellvertretend für ein größeres ICB-Volumen. Diese Annahme könnte ebenfalls eine Erklärung dafür sein, dass diese drei Marker bei Patienten mit subkortikaler ICB und bei einem Großteil der Patienten mit kleineren ICB-Volumina nicht nachweisbar waren.

Umgekehrt wird das Vorhandensein einer SAB durch die Zusammensetzungsveränderungen im Gewebe, das die ICB umgibt, bestimmt. Dies erklärt, warum eine SAB im gesamten Bereich der ICB-Volumina gefunden werden konnte, obwohl dazu geraten wird, SABs bei der Untersuchung kleinerer lobärer ICBs mit Vorsicht zu interpretieren (van Etten et al., 2020).

In der untersuchten Kohorte besaßen die Patienten, die sich einer CTA unterzogen, größere ICB-Volumina und meist lobär lokalisierte Blutungen. Diese wiesen jedoch auch eine höhere Rate der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern auf. Dieser Befund steht im Einklang mit internationalen Studien, in denen gezeigt wurde, dass weniger als 20,0 % der ICB-Patienten innerhalb von acht Stunden nach Symptombeginn eine CTA erhielten, was die Notwendigkeit der Untersuchung von Nichtkontrast-CT-Zeichen unterstreicht. Daher muss dieser Unterschied in der Gruppenzusammensetzung berücksichtigt werden, wenn beabsichtigt wird, die prädiktiven Werte des CTA Spot Signs mit anderen Zeichen zu vergleichen, die in einer allgemeinen Kohorte von spontanen ICBs gefunden wurden.

Die meisten Studien beschreiben CT-Zeichen als Ergebnis verschiedener Stadien der Blutgerinnung bei ICBs. Hypodensitäten im CT-Scan entsprechen demnach dem Blut im frühen Entwicklungsstadium, während Hyperdensitäten geronnenes Blut darstellen (Li et al., 2015; Morotti et al., 2018; Yagi et al., 2019; D. Zhang et al., 2018). In kontrastlosen CT-Scans kann flüssiges Blut in der akuten Phase an einer Hypoattenuierung relativ zu den umgebenden Strukturen erkannt werden (New & Aronow, 1976). So beschreibt das Blend Sign das Nebeneinander von koaguliertem und flüssigem Blut, das CTA Spot Sign und Finger-like Projections deuten auf die aktive Extravasation von Blut hin (Li et al., 2015; Rodrigues et al., 2018; Wada et al., 2007)

Es wird in mehreren Veröffentlichungen darauf hingewiesen, dass das Vorhandensein eines Blend Signs bei einer lobären ICB mit einem erhöhten Risiko für eine ICB-Expansion einhergeht, was in dieser Arbeit bestätigt werden konnte (Boulouis et al., 2016b; Li et al., 2015; Peng et al., 2017; Wada et al., 2007). Das CTA Spot Sign wurde als weiterer starker Prädiktor vorgeschlagen, erreicht aber nur Trend-Level-Signifikanz in der univariaten CPH-Analyse. Dieses Ergebnis kann in der begrenzten Verfügbarkeit von CTA-Datensätzen begründet sein (Peng et al., 2017). Die Häufigkeit der ICB-Ausdehnung war in der lobären

und subkortikalen ICB-Gruppe nur geringfügig unterschiedlich (25,0 % vs. 28,0 %), daher konnte die von Roh et al. vermutete höhere Häufigkeit bei subkortikaler ICB nicht bestätigt werden (Roh et al., 2019).

Das Blend Sign wurde als unabhängiger Indikator für eine frühe Rezidivblutung vorgeschlagen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die ein Blend Sign aufwiesen, auch ein erhöhtes Risiko für ein spätes ICB-Rezidiv und eine höhere Mortalität besitzen (Wu et al., 2017). Es wird darauf hingewiesen, dass bei Blend-Sign-Trägern ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit FLP und CTA Spot Signs gefunden werden, die beide in früheren Studien mit dem Vorhandensein einer CAA in Verbindung gebracht wurden (Brouwers et al., 2012; Renard et al., 2019; Rodrigues et al., 2018). Diese führt zu vaskulärer Fragilität und damit verbundenen Mikro- und Makroblutungen sowie Rezidivblutungen (Charidimou, Imaizumi, et al., 2017; Xu et al., 2019). In diesem Zusammenhang kann das Vorhandensein dieser CT-Marker mit dem Auftreten von Hämatomausdehnung, Rezidivblutung und Tod in Verbindung stehen (Brouwers et al., 2012; Miki et al., 2019; Renard et al., 2019; Rodrigues et al., 2018; van Etten et al., 2016). Diese Hypothese wird unterstützt dadurch, dass in der vorliegenden Analyse Blend Signs und FLP überwiegend in lobärer Lokalisation auftreten, was ebenfalls charakteristisch für das Vorliegen einer CAA ist (Samarasekera et al., 2017). Infolgedessen konnte gezeigt werden, dass rezidivierende ICBs tendenziell im gleichen Gebiet wie die initiale ICB auftreten und dass das Risiko für eine späte Rezidiv-ICB bei Patienten mit subkortikaler ICB-Lokalisation deutlich geringer ist.

Seiffge et al. weisen darauf hin, dass ICBs unter Antikoagulationstherapie wahrscheinlich durch eine zugrundeliegende hohe Krankheitslast in den kleinen Gefäßen begünstigt werden (Seiffge et al., 2021). Damit übereinstimmend konnte festgestellt werden, dass eine Antikoagulationstherapie das Risiko für eine Rezidiv-ICB bei Patienten mit subkortikaler ICB signifikant erhöht.

Obwohl es kontraintuitiv erscheint, erhöhte ein größeres ICB-Volumen das Risiko eines Rezidivs in der Kohorte nicht, wahrscheinlich aufgrund der Auswirkung auf die Mortalität. Durch diesen Zusammenhang könnte die Anzahl der Personen mit großer ICB, die möglicherweise ein Rezidiv erlitten hätten, reduziert gewesen sein. Zusätzlich wurde das vom ICB-Volumen ausgehende Risiko in der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der Präsenz des Blend Signs berechnet. Wie bereits beschrieben existiert bei der Bestimmung von CT-Zeichen eine Größenabhängigkeit zum ICB-Volumen (van Etten et al., 2020). Somit wurde der Einfluss des Blend Signs und des ICB-Volumens auf das Vorkommen einer Rezidivblutung ebenfalls dadurch bestimmt, ob die ICB groß genug war, um ein erkennbares CT-Zeichen zu bewirken. Patienten mit vermuteter vaskulärer Fragilität und großen lobären ICBs (wie beschrieben) wurden dabei durch das Blend Sign erfasst.

Der Einfluss des ICB-Volumens auf das Risiko einer Rezidivblutung wurde dagegen insbesondere deutlich bei (i) Patienten mit möglicher vaskulärer Fragilität, jedoch zu kleinem ICB-Volumen zur Bestimmung eines CT-Markers und (ii) Patienten mit großem ICB-Volumen, jedoch ohne vaskuläre Fragilität.

Folglich werden durch den ICB-Volumen-Parameter hohe ICB-Rezidivraten bei Patienten mit kleineren ICB-Volumina erklärt, bei denen das Blend Sign nicht erfasst werden konnte. Dies ist in der Größenabhängigkeit des Blend Signs begründet.

Die vorliegenden Daten bestätigen das Zusammenwirken von ICB-Lokalisation, ICB-Volumen und Mortalität (Ironsides et al., 2020). Bei Patienten mit subkortikaler ICB erwies sich ein größeres ICB-Volumen als besonders ungünstig, nicht nur zeitnah nach der ICB, sondern auch in Form eines erhöhten späten Mortalitätsrisikos (Roh et al., 2019).

Das unabhängige Mortalitätsrisiko bei Erkrankungen, die eine Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie erfordern, weist auf eine zugrundeliegende Gefäßerkrankung mit erhöhtem Mortalitätsrisiko hin. FLP und das Blend Sign signalisieren jeweils für sich genommen ein höheres Mortalitätsrisiko in der univariaten Modellierung, bei Adjustierung für die jeweils andere Variable und unter Auswertung mit einem multivariaten Ansatz zeigt sich jedoch das Blend Sign als stärkerer Prädiktor. Um die Effekte und möglichen Interaktionen dieser und anderer CT-Marker weiter zu trennen, wird eine große Anzahl nicht nur von Probanden, sondern auch von beobachteten Ereignissen notwendig sein. Die hohe Rate des gemeinsamen Auftretens mehrerer CT-Zeichen schränkt die Möglichkeit ein, die genannten Fragestellungen durch Metaanalysen von Studien zu klären, in denen jeweils ein spezifischer Marker untersucht wurde, aber andere eventuell vorhandene Marker vernachlässigt wurden. Wahrscheinlicher ist, dass diese Forschungsfragen nur durch große Metakohorten beantwortet werden können, die die Analyse dieser Marker und ihrer Interaktion anhand von Primärdaten ermöglichen.

Durch den Mangel an differenzierteren Studien könnte ein anderer sinnvoller Ansatz darin bestehen, die CT-Zeichen in einem Scoring-System zusammenzufassen, ähnlich der vorgeschlagenen „Hematoma Expansion and Mortality Risk in Intracerebral Hematoma“ (HEMRICH-)Skala (Bakar et al., 2021).

Die Stärken dieser Studie sind die große Stichprobengröße im Vergleich zu anderen Studien sowie der vergleichende Ansatz zwischen lobären, subkortikalen und zerebellären Blutungen (Morotti et al., 2020; D. Zhang et al., 2018). Darüber hinaus wurde eine semiquantitative Analyse der CT-Marker und des ICB-Basisvolumens durchgeführt, während in bisherigen Studien die ABC/2-Methode zur Volumenbestimmung verwendet wurde (Biffi et al., 2017; Broderick et al., 1993a, 1993b; Morotti et al., 2019; Renard et al., 2019; Rodrigues et al., 2018; Sallinen et al., 2020). Die Dichte-basierte Delinierung stellt dabei eine präzisere Methodik insbesondere bei unregelmäßigen Blutungsformen dar.

Es gibt Einschränkungen bei der vorliegenden Analyse. Die Studie wurde in nur einem akademischen Zentrum durchgeführt und hatte ein retrospektives Design. Außerdem wurde lediglich eine geringe Anzahl von CTAs durchgeführt, was die Bewertung des CTA Spot Signs als Prädiktor erschwert. Aufgrund der Tatsache, dass das Studienzentrum eine Klinik der Spitzenversorgung mit Schwerpunkt im vaskulären Bereich ist, gab es eine Konzentration von besonders schweren Fällen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass CT-Marker bei der Ausgangs-ICB Manifestationen von zugrundeliegenden schädlichen vaskulären Prozessen sind, die nicht nur zur Ausgangs-ICB selbst beitragen und das ICB-Expansionsrisiko erhöhen, sondern auch auf langfristige Risiken für späte rezidivierende ICBs und späten Tod hinweisen, was im Risikomanagement der Patienten berücksichtigt werden sollte.

5. Zusammenfassung

Mehrere bildgebende und nichtbildgebende Marker wurden als Indikatoren für ein erhöhtes Risiko einer Ausdehnung der intracerebralen Blutung (ICB), einer Rezidivblutung sowie einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit primärer ICB vorgeschlagen. Bisherige Studien konzentrierten sich auf den kurzfristigen Vorhersagewert von klinischen Parametern oder bestimmten CT-Markern, während andere vernachlässigt wurden. Es wurden in der vorliegenden Arbeit daher die unabhängigen prädiktiven Werte von demografischen und klinischen Parametern sowie CT-Markern in Bezug auf ICB-Ausdehnung, späte Rezidivblutungen und späte Mortalität untersucht.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 288 Patienten mit primärer ICB eingeschlossen, für die die ICB-Lokalisation (158 lobär, 81 subkortikal, 49 zerebellär), das ICB-Volumen und das Vorhandensein von Blend Sign, CTA Spot Sign, Finger-like Projections und Subarachnoidalblutung ausgewertet wurde. Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden ICB-lokalisationspezifische Unterschiede für demografische (Alter, Geschlecht) und klinische Parameter (vaskuläre Risikofaktoren, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulationstherapie) sowie CT-Marker ausgewertet. Basierend auf den demografischen, klinischen Parametern sowie CT-Markern wurde eine Cox-Proportional-Hazard-Modellierung mit Vorwärtsselektion angewandt, um Risikofaktoren für die ICB-Ausdehnung, die späte Rezidivblutung und die späte Mortalität vorherzusagen.

Das Vorhandensein des Blend Signs bei einer lobären ICB als Ausgangsblutung steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine ICB-Ausdehnung (OR: 2,3; KI: 1,2–4,4), eine späte Rezidivblutung (OR: 2,3; KI: 1,2–4,5) und einer erhöhten Mortalität (OR: 1,6; KI: 1,0–2,5). Ein späte Rezidivblutung war seltener bei einer subkortikalen ICB (OR: 0,2; KI: 0,1–0,6). Die Korrelation zwischen der Lokalisation der Ausgangs-ICB und der Rezidivblutung war hoch (χ^2 -Test: $p < 0,001$). Das Alter, Erkrankungen, die eine Thrombozytenaggregationshemmer-Medikation erfordern, subkortikale ICB-Lokalisation, das Vorhandensein des Blend Signs sowie das ICB-Volumen waren die zentralen unabhängigen Faktoren, die die Gesamtmortalität beeinflussten.

Schließlich konnte ermittelt werden, dass das Blend Sign auf Basis einer möglichen vaskulären Schädigung als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko einer ICB-Volumenexpansion und langfristig eines erhöhten Rezidiv- und Mortalitätsrisikos fungiert und im klinischen Alltag zur Risikoeinschätzung herangezogen werden sollte.

6. Literaturverzeichnis:

1. Ariesen, M. J., Claus, S. P., Rinkel, G. J. E., & Algra, A. (2003). Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population: A Systematic Review. *Stroke*, *34*(8), 2060–2065. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D>
2. Bakar, B., Akkaya, S., Say, B., Yuksel, U., Alhan, A., Turğut, E., Ogden, M., & Ergun, U. (2021). In spontaneous intracerebral hematoma patients, prediction of the hematoma expansion risk and mortality risk using radiological and clinical markers and a newly developed scale. *Neurological Research*, *43*(6), 482–495. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1870338>
3. Barras, C. D., Tress, B. M., Christensen, S., MacGregor, L., Collins, M., Desmond, P. M., Skolnick, B. E., Mayer, S. A., Broderick, J. P., Dinger, M. N., Steiner, T., & Davis, S. M. (2009). Density and Shape as CT Predictors of Intracerebral Hemorrhage Growth. *Stroke*, *40*(4), 1325–1331. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.536888>
4. Biffi, A., Kuramatsu, J. B., Leasure, A., Kamel, H., Kourkoulis, C., Schwab, K., Ayres, A. M., Elm, J., Gurol, M. E., Greenberg, S. M., Viswanathan, A., Anderson, C. D., Schwab, S., Rosand, J., Testai, F. D., Woo, D., Huttner, H. B., & Sheth, K. N. (2017). Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage: ICH and Anticoagulation. *Annals of Neurology*, *82*(5), 755–765. <https://doi.org/10.1002/ana.25079>
5. Boulouis, G., Morotti, A., Brouwers, H. B., Charidimou, A., Jessel, M. J., Auriel, E., Pontes-Neto, O., Ayres, A., Vashkevich, A., Schwab, K. M., Rosand, J., Viswanathan, A., Gurol, M. E., Greenberg, S. M., & Goldstein, J. N. (2016a). *Noncontrast Computed Tomography Hypodensities Predict Poor Outcome in Intracerebral Hemorrhage Patients*. 13.
6. Boulouis, G., Morotti, A., Brouwers, H. B., Charidimou, A., Jessel, M. J., Auriel, E., Pontes-Neto, O., Ayres, A., Vashkevich, A., Schwab, K. M., Rosand, J., Viswanathan, A., Gurol, M. E., Greenberg, S. M., & Goldstein, J. N. (2016b). Association Between Hypodensities Detected by Computed Tomography and Hematoma Expansion in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurology*, *73*(8), 961. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1218>
7. Broderick, J. P., Brott, T. G., Duldner, J. E., Tomsick, T., & Huster, G. (1993a). *Volume of Intracerebral Hemorrhage*. 8.
8. Broderick, J. P., Brott, T. G., Duldner, J. E., Tomsick, T., & Huster, G. (1993b). *Volume of Intracerebral Hemorrhage*. 8.
9. Brouwers, H. B., Biffi, A., McNamara, K. A., Ayres, A. M., Valant, V., Schwab, K., Romero, J. M., Viswanathan, A., Greenberg, S. M., Rosand, J., & Goldstein, J. N. (2012). Apolipoprotein E Genotype Is Associated With CT Angiography Spot Sign in Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, *43*(8), 2120–2125. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.659094>
10. Brouwers, H. B., Chang, Y., Falcone, G. J., Cai, X., Ayres, A. M., Battey, T. W. K., Vashkevich, A., McNamara, K. A., Valant, V., Schwab, K., Orzell, S. C., Bresette, L. M., Feske, S. K., Rost, N. S., Romero, J. M., Viswanathan, A., Chou, S. H.-Y., Greenberg, S. M., Rosand, J., & Goldstein, J. N. (2014). Predicting Hematoma Expansion After Primary Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurology*, *71*(2), 158. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5433>
11. Calviere, L., Cuvinciuc, V., Raposo, N., Faury, A., Cognard, C., Larrue, V., Viguier, A., & Bonneville, F. (2016). Acute Convexity Subarachnoid Hemorrhage Related to Cerebral Amyloid Angiopathy: Clinicoradiological Features and Outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *25*(5), 1009–1016. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.010>
12. Charidimou, A., Imaizumi, T., Moulin, S., Biffi, A., Samarasekera, N., Yakushiji, Y., Peeters, A.,

-
- Vandermeeren, Y., Laloux, P., Baron, J.-C., Hernandez-Guillamon, M., Montaner, J., Casolla, B., Gregoire, S. M., Kang, D.-W., Kim, J. S., Naka, H., Smith, E. E., Viswanathan, A., ... Werring, D. J. (2017). Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology*, *89*(8), 820–829. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004259>
13. Charidimou, A., Schmitt, A., Wilson, D., Yakushiji, Y., Gregoire, S. M., Fox, Z., Jäger, H. R., & Werring, D. J. (2017a). The Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. *Journal of the Neurological Sciences*, *372*, 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.021>
14. Charidimou, A., Schmitt, A., Wilson, D., Yakushiji, Y., Gregoire, S. M., Fox, Z., Jäger, H. R., & Werring, D. J. (2017b). The Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. *Journal of the Neurological Sciences*, *372*, 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.021>
15. Delcourt, C., Sato, S., Zhang, S., Sandset, E. C., Zheng, D., Chen, X., Hackett, M. L., Arima, H., Hata, J., Heeley, E., Salman, R. A.-S., Robinson, T., Davies, L., Lavados, P. M., Lindley, R. I., Stapf, C., Chalmers, J., Anderson, C. S., & For the INTERACT2 Investigators. (2017). Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. *Neurology*, *88*(15), 1408–1414. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003771>
16. Delgado Almandoz, J. E., Yoo, A. J., Stone, M. J., Schaefer, P. W., Goldstein, J. N., Rosand, J., Oleinik, A., Lev, M. H., Gonzalez, R. G., & Romero, J. M. (2009). Systematic Characterization of the Computed Tomography Angiography Spot Sign in Primary Intracerebral Hemorrhage Identifies Patients at Highest Risk for Hematoma Expansion: The Spot Sign Score. *Stroke*, *40*(9), 2994–3000. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.554667>
17. Demchuk, A. M., Dowlatshahi, D., Rodriguez-Luna, D., Molina, C. A., Blas, Y. S., Dzialowski, I., Kobayashi, A., Boulanger, J.-M., Lum, C., Gubitz, G., Padma, V., Roy, J., Kase, C. S., Kosior, J., Bhatia, R., Tymchuk, S., Subramaniam, S., Gladstone, D. J., Hill, M. D., & Aviv, R. I. (2012). Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): A prospective observational study. *The Lancet Neurology*, *11*(4), 307–314. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70038-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70038-8)
18. Franco, L., Paciaroni, M., Enrico, M. L., Scoditti, U., Guideri, F., Chiti, A., De Vito, A., Terruso, V., Consoli, D., Vanni, S., Giossi, A., Manina, G., Nitti, C., Re, R., Sacco, S., Cappelli, R., Beyer-Westendorf, J., Pomeroy, F., Agnelli, G., & Becattini, C. (2020). Mortality in patients with intracerebral hemorrhage associated with antiplatelet agents, oral anticoagulants or no antithrombotic therapy. *European Journal of Internal Medicine*, *75*, 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.016>
19. Giroud, M., Gras, P., Chadan, N., Beuriat, P., Milan, C., Arveux, P., & Dumas, R. (1991). Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *54*(7), 595–598. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.7.595>
20. Gregoire, S. M., Chaudhary, U. J., Brown, M. M., Yousry, T. A., Kallis, C., Jäger, H. R., & Werring, D. J. (2009). The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): Reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*, *73*(21), 1759–1766. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d>
21. Huang, Y.-W., & Yang, M.-F. (2018). Combining Investigation of Imaging Markers (Island Sign and Blend Sign) and Clinical Factors in Predicting Hematoma Expansion of Intracerebral Hemorrhage in the Basal Ganglia. *World Neurosurgery*, *120*, e1000–e1010. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.214>
22. Ironside, N., Chen, C.-J., Dreyer, V., Christophe, B., Buell, T. J., & Connolly, E. S. (2020). Location-specific differences in hematoma volume predict outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *International Journal of Stroke*, *15*(1), 90–102.

-
- <https://doi.org/10.1177/1747493019830589>
23. Lei, C., Geng, J., Chen, C., & Chang, X. (2016). *Accuracy of the Blend Sign on Computed Tomography as a Predictor of Hematoma Growth after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review*. 6.
 24. Li, Q., Zhang, G., Huang, Y.-J., Dong, M.-X., Lv, F.-J., Wei, X., Chen, J.-J., Zhang, L.-J., Qin, X.-Y., & Xie, P. (2015). Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, *46*(8), 2119–2123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009185>
 25. Lioutas, V.-A., Goyal, N., Katsanos, A. H., Krogias, C., Zand, R., Sharma, V. K., Varelas, P., Malhotra, K., Paciaroni, M., Sharaf, A., Chang, J., Karapanayiotides, T., Kargiotis, O., Pappa, A., Mai, J., Pandhi, A., Schroeder, C., Tsantes, A., Mehta, C., ... Tsvigoulis, G. (2018). Clinical Outcomes and Neuroimaging Profiles in Nondisabled Patients With Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, *49*(10), 2309–2316. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021979>
 26. Luo, L., Xu, X., Jiang, Y., & Zhu, W. (2019). Predicting Intracerebral Hemorrhage Patients' Length-of-Stay Probability Distribution Based on Demographic, Clinical, Admission Diagnosis, and Surgery Information. *Journal of Healthcare Engineering*, *2019*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/4571636>
 27. Miki, K., Yagi, K., Nonaka, M., Iwaasa, M., Abe, H., Morishita, T., Arima, H., & Inoue, T. (2019). Spot sign as a predictor of rebleeding after endoscopic surgery for intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, *130*(5), 1485–1490. <https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS172335>
 28. Morotti, A., Arba, F., Boulouis, G., & Charidimou, A. (2020). Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: A meta-analysis. *Neurology*, *95*(14), 632–643. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010660>
 29. Morotti, A., Boulouis, G., Charidimou, A., Schwab, K., Kourkoulis, C., Anderson, C. D., Gurol, M. E., Viswanathan, A., Romero, J. M., Greenberg, S. M., Rosand, J., & Goldstein, J. N. (2018). Integration of Computed Tomographic Angiography Spot Sign and Noncontrast Computed Tomographic Hypodensities to Predict Hematoma Expansion. *Stroke*, *49*(9), 2067–2073. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022010>
 30. Morotti, A., Boulouis, G., Dowlathshahi, D., Li, Q., Barras, C. D., Delcourt, C., Yu, Z., Zheng, J., Zhou, Z., Aviv, R. I., Shoamanesh, A., Sporns, P. B., Rosand, J., Greenberg, S. M., Al-Shahi Salman, R., Qureshi, A. I., Demchuk, A. M., Anderson, C. S., Goldstein, J. N., ... for the International NCCT ICH Study Group. (2019). Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Annals of Neurology*, *86*(4), 480–492. <https://doi.org/10.1002/ana.25563>
 31. Morotti, A., Boulouis, G., Romero, J. M., Brouwers, H. B., Jessel, M. J., Vashkevich, A., Schwab, K., Afzal, M. R., Cassarly, C., Greenberg, S. M., Martin, R. H., Qureshi, A. I., Rosand, J., & Goldstein, J. N. (2017). Blood pressure reduction and noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion. *Neurology*, *89*(6), 548–554. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004210>
 32. Morotti, A., Jessel, M. J., Brouwers, H. B., Falcone, G. J., Schwab, K., Ayres, A. M., Vashkevich, A., Anderson, C. D., Viswanathan, A., Greenberg, S. M., Gurol, M. E., Romero, J. M., Rosand, J., & Goldstein, J. N. (2016). CT Angiography Spot Sign, Hematoma Expansion, and Outcome in Primary Pontine Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care*, *25*(1), 79–85. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0241-2>
 33. New, P. F. J., & Aronow, S. (1976). Attenuation Measurements of Whole Blood and Blood Fractions in Computed Tomography. *Radiology*, *121*(3), 635–640.

<https://doi.org/10.1148/121.3.635>

34. Otsu, N. (finger). *A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms*. 5.
35. Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R., & Holford, T. R. (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of Clinical Epidemiology*, *48*(12), 1503–1510.
[https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00048-8)
36. Peng, W.-J., Reis, C., Reis, H., Zhang, J., & Yang, J. (2017). Predictive Value of CTA Spot Sign on Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage Patients. *BioMed Research International*, *2017*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/4137210>
37. Poon, M. T. C., Fonville, A. F., & Al-Shahi Salman, R. (2014). Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(6), 660–667. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>
38. Qureshi, A. I., Broderick, J. P., & Hondo, H. (2001). SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE. *The New England Journal of Medicine*, *11*.
39. Qureshi, A. I., Mendelow, A. D., & Hanley, D. F. (2009). Intracerebral haemorrhage. *The Lancet*, *373*(9675), 1632–1644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60371-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60371-8)
40. Renard, D., Parvu, T., & Thouvenot, E. (2019). Finger-Like Projections in Lobar Haemorrhage on Early Magnetic Resonance Imaging Is Associated with Probable Cerebral Amyloid Angiopathy. *Cerebrovascular Diseases*, *47*(3–4), 121–126. <https://doi.org/10.1159/000499032>
41. Rodrigues, M. A., Samarasekera, N., Lerpiniere, C., Humphreys, C., McCarron, M. O., White, P. M., Nicoll, J. A. R., Sudlow, C. L. M., Cordonnier, C., Wardlaw, J. M., Smith, C., & Al-Shahi Salman, R. (2018). The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: Model development and diagnostic test accuracy study. *The Lancet Neurology*, *17*(3), 232–240. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30006-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30006-1)
42. Roh, D., Sun, C.-H., Murthy, S., Elkind, M. S. V., Bruce, S. S., Melmed, K., Ironside, N., Boehme, A., Doyle, K., Woo, D., Kamel, H., Park, S., Agarwal, S., Connolly, E. S., & Claassen, J. (2019). Hematoma Expansion Differences in Lobar and Deep Primary Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care*, *31*(1), 40–45. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-00668-2>
43. Rosa Junior, M., Rocha, A. J. da, Saade, N., Maia Junior, A. C. M., & Gagliardi, R. J. (2013). Active extravasation of contrast within the hemorrhage (spot sign): A multidetector computed tomography finding that predicts growth and a worse prognosis in non-traumatic intracerebral hemorrhage. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *71*(10), 791–797. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130124>
44. Sallinen, H., Pietilä, A., Salomaa, V., & Strbian, D. (2020). Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage: A Case-Control Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *29*(4), 104630. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104630>
45. Samarasekera, N., Rodrigues, M. A., Toh, P. S., & Salman, R. A.-S. (2017). Imaging features of intracerebral hemorrhage with cerebral amyloid angiopathy: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *12*(7), e0180923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180923>
46. Seiffge, D. J., Wilson, D., Ambler, G., Banerjee, G., Hostettler, I. C., Houlden, H., Shakeshaft, C., Cohen, H., Yousry, T. A., Al-Shahi Salman, R., Lip, G., Brown, M. M., Muir, K., Jäger, H. R., & Werring, D. J. (2021). Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anticoagulants. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *92*(8), 805–814. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325299>
47. Selariu, E., Zia, E., Brizzi, M., & Abul-Kasim, K. (2012). Swirl sign in intracerebral haemorrhage: Definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurology*, *12*(1), 109. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-109>

-
48. Siddiqui, F. M., Bekker, S. V., & Qureshi, A. I. (2011). Neuroimaging of Hemorrhage and Vascular Defects. *Neurotherapeutics*, 8(1), 28–38. <https://doi.org/10.1007/s13311-010-0009-x>
 49. Specogna, A. V., Turin, T. C., Patten, S. B., & Hill, M. D. (2017). Hospital treatment costs and length of stay associated with hypertension and multimorbidity after hemorrhagic stroke. *BMC Neurology*, 17(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0930-2>
 50. Sprügel, M. I., & Huttner, H. B. (2019). Intrazerebrale Blutung: „hot topics“. *Der Nervenarzt*, 90(10), 987–994. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0777-4>
 51. Steiner, T. (2008). *Leitlinien der DGN 2008 – Intrazerebrale Blutungen. 2.*
 52. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. (2018). Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*, 379(25), 2429–2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>
 53. Tsvigoulis, G., Lioutas, V.-A., Varelas, P., Katsanos, A. H., Goyal, N., Mikulik, R., Barlinn, K., Krogias, C., Sharma, V. K., Vadikolias, K., Dardiotis, E., Karapanayiotides, T., Pappa, A., Zompola, C., Triantafyllou, S., Kargiotis, O., Ioakeimidis, M., Giannopoulos, S., Kerro, A., ... Alexandrov, A. V. (2017). Direct oral anticoagulant– vs vitamin K antagonist–related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 89(11), 1142–1151. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004362>
 54. van Etten, E. S., Gurol, M. E., van der Grond, J., Haan, J., Viswanathan, A., Schwab, K. M., Ayres, A. M., Algra, A., Rosand, J., van Buchem, M. A., Terwindt, G. M., Greenberg, S. M., & Wermer, M. J. H. (2016). Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 87(14), 1482–1487. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003181>
 55. van Etten, E. S., Kaushik, K., van Zwet, E. W., Voigt, S., van Walderveen, M. A. A., van Buchem, M. A., Terwindt, G. M., & Wermer, M. J. H. (2020). Sensitivity of the Edinburgh Criteria for Lobar Intracerebral Hemorrhage in Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*, 51(12), 3608–3612. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031264>
 56. Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2011). Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Annals of Neurology*, 70(6), 871–880. <https://doi.org/10.1002/ana.22516>
 57. Wada, R., Aviv, R. I., Fox, A. J., Sahlas, D. J., Gladstone, D. J., Tomlinson, G., & Symons, S. P. (2007). CT Angiography “Spot Sign” Predicts Hematoma Expansion in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 38(4), 1257–1262. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000259633.59404.f3>
 58. Wu, G., Shen, Z., Wang, L., Sun, S., Luo, J., & Mao, Y. (2017). Post-operative re-bleeding in patients with hypertensive ICH is closely associated with the CT blend sign. *BMC Neurology*, 17(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0910-6>
 59. Xu, M., Cheng, Y., Song, Q., Yuan, R., Zhang, S., Hao, Z., & Liu, M. (2019). Total Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Recurrent ICH versus First-ever ICH. *Aging and Disease*, 10(3), 570. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0804>
 60. Yagi, K., Tao, Y., Hara, K., Hirai, S., Takai, H., Kinoshita, K., Oyama, N., Yagita, Y., Matsubara, S., & Uno, M. (2019). Does Noncontrast Computed Tomography Scan Predict Rebleeding After Endoscopic Surgery for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage? *World Neurosurgery*, 127, e965–e971. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.010>
 61. Zhang, D., Chen, J., Xue, Q., Du, B., Li, Y., Chen, T., Jiang, Y., Hou, L., Dong, Y., & Wang, J. (2018). Heterogeneity Signs on Noncontrast Computed Tomography Predict Hematoma Expansion after Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/6038193>
 62. Zhang, F., Li, H., Qian, J., Tao, C., Zheng, J., You, C., & Yang, M. (2018). Hyperglycemia Predicts Blend Sign in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Medical Science Monitor*, 24, 6237–6244. <https://doi.org/10.12659/MSM.910024>

-
63. Zhang, M., Chen, J., Zhan, C., Liu, J., Chen, Q., Xia, T., Zhang, T., Zhu, D., Chen, C., & Yang, Y. (2020). Blend Sign Is a Strong Predictor of the Extent of Early Hematoma Expansion in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Neurology, 11*, 9.
 64. Zheng, J., Yu, Z., Xu, Z., Li, M., Wang, X., Lin, S., Li, H., & You, C. (2017). The Accuracy of the Spot Sign and the Blend Sign for Predicting Hematoma Expansion in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Medical Science Monitor, 23*, 2250–2257.
<https://doi.org/10.12659/MSM.901583>

7. Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Computertomografie-Marker als Prädiktoren für den Langzeitverlauf bei Patienten mit Hirnblutungen“

in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Hamburg, den 13.02.2022

Unterschrift

9. Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Poster

DGN-Kongress – Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Stuttgart, 2019

„Vergleichsanalyse von CT-Markern zwischen lobären und tiefen intracerebralen Blutungen“

J Kuschel, C Chahem, V Perosa, A Assmann, F Schreiber, C Garz, M Klai, HJ Heinze, MW Görtler, S Vielhaber, M Luchtmann, S Schreiber

<https://mediaweb.med.uni-magdeburg.de/Mediasite/Play/a42e5f2c81544f4ba00384c3ee9835de1d>

DGNN-Kongress – Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie, Magdeburg, 2019

„CT-Markers in ICH patients with histopathologically proven CAA“

J Kuschel, C Chahem, V Perosa, A Assmann, F Schreiber, C Garz, M Klai, HJ Heinze, MW Görtler, S Vielhaber, M Luchtmann, S Schreiber

DGN-Kongress – Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Berlin, 2020

„Intercerebral hemorrhage –analysis of a large single-center cohort“

C Chahem, J Kuschel, R Frantsev, F Schreiber, C Garz, V Perosa, A Assmann, HJ Heinze, MW Görtler, S Vielhaber, M Luchtmann, S Schreiber

10. Anhang

Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS)

Patient ID: _____ Date of Birth: __/__/____ Date of CT/MRI: __/__/____

Please assign each ICH into an anatomical category based on the following procedure:

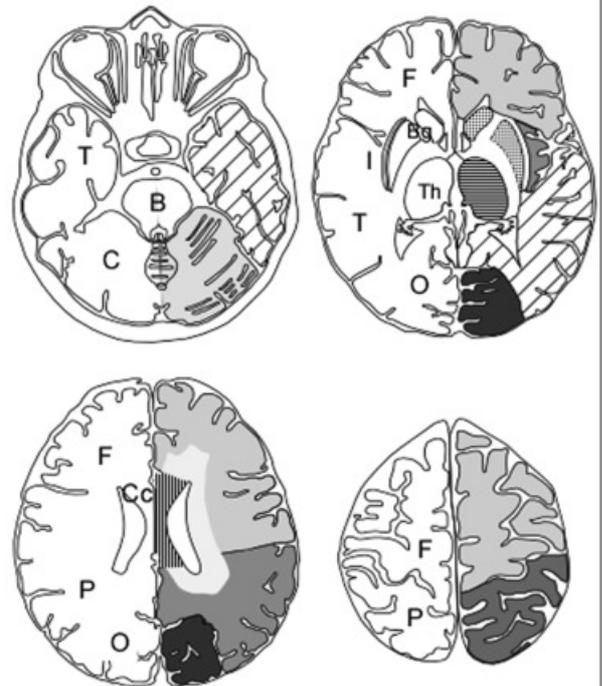
- Review multiple axial slices to visualize the location and spread of ICH. Other imaging planes may also be helpful.
- Classify the site of ICH as **LOBAR**, **DEEP AND INFRATENTORIAL**, or **UNCERTAIN** using the definitions below.
- Note the typical sites of origin and patterns of extension seen in deep ICH (basal ganglia and thalamus – see examples).[†]
- Define the epicentre of the ICH on the **axial slice with the biggest ICH diameter**; helpful for irregularly-shaped lobar ICH.
- Compare the epicentre to the corresponding anatomy in the unaffected hemisphere; helpful for deep ICH and minimal midline shift.
- Categorise ICH as Lobar (Insular) if it involves only the thin rim of insula grey matter; may be hard to distinguish from basal ganglia.
- There is an option to make note of any intraventricular haemorrhage (**IVH**) or convexity subarachnoid haemorrhage (**cSAH**).

1. LOBAR ICH: the main bulk and the presumed epicentre of the haematoma is located in the cerebral cortex or at the junction of the cortex and white matter (*including subcortical white matter*), and does not extend into the subcortical gray matter structures such as the basal ganglia or thalamus. Lobar ICH may be further subdivided according to lobes (see diagram).

2. DEEP AND INFRATENTORIAL: the main bulk of the haematoma located in the basal ganglia, thalamus, brainstem or cerebellum and usually does not extend into cerebral cortical grey matter. Rarer locations, including pituitary gland or cerebral peduncle should be included in the brainstem category given likely shared arterial supply and mechanisms. For cerebellar ICH, the main bulk of the haematoma originates in the cerebellum.

3. UNCERTAIN: where the ICH is difficult to distinguish visually between lobar and non-lobar origin (e.g. the ICH is too large and extends into both lobar and non-lobar areas), the location should be recorded as “Uncertain”. The rater should still try to categorise the ICH as “Probable lobar” or “Probable non-lobar” on their best judgement, but for those ICH involving the majority of a hemisphere (including deep and lobar areas) the category “Holo-hemispheric” should be used.

<i>Please tick boxes and enter the number of ICHs.</i>		R	L
<i>Sub-regions are optional, depending on the study question</i>			
1. Lobar	<input type="checkbox"/>	1.1 Frontal (F)	
		1.2 Parietal (P)	
		1.3 Temporal (T)	
		1.4 Occipital (O)	
		1.5 Insular (I)	
2. Deep and Infratentorial	<input type="checkbox"/>	2.1 Basal ganglia (Bg)	
		2.1.1 Lentiform	
		2.1.2 Caudate	
		2.2 Thalamic (Th)	
		2.3 Brainstem (B)	
	2.4 Cerebellar (C)		
3. Uncertain	<input type="checkbox"/>	3.1 Probable lobar	
		3.2 Probable deep	
		3.3 Holo-hemispheric	
Other location (e.g. Corpus callosum (Cc)):			
.....			
IVH present		Y	N
cSAH extension (adjacent to the ICH or elsewhere)		Y	N



[†] Weisberg et al. Neuroradiology 1990; Chung et al. Brain 1996

Abbildung 9: Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Scale (CHARTS)

(Charidimou, Schmitt, et al., 2017b)

Patient ID:

Date of Birth / /

Date of MRI / /

DEFINITE MICROBLEEDS: Small, round, well-defined, hypointense on GRE T2*; 2-10 mm; not well seen on T2

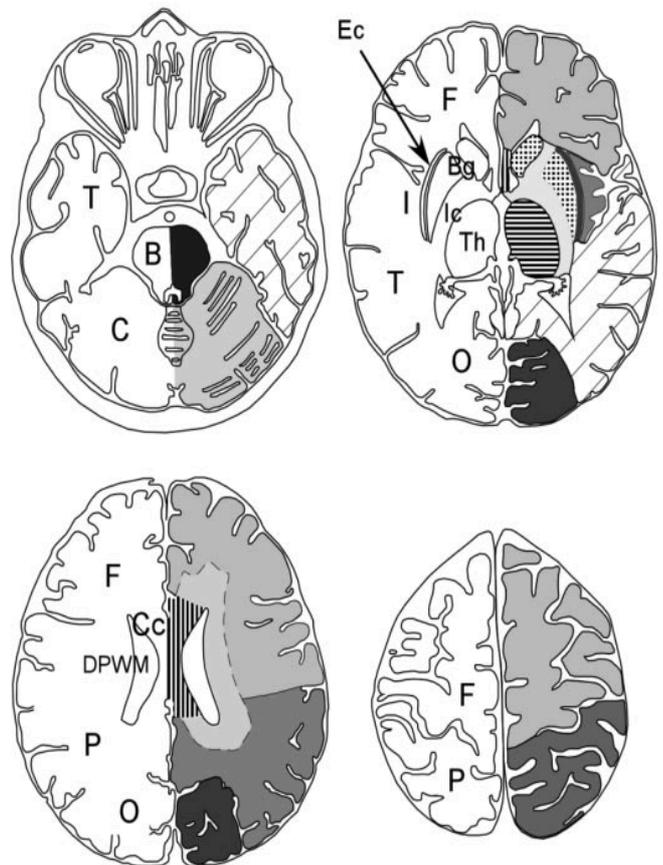
MICROBLEED MIMICS

- Vessels: linear / curvilinear lesions in subarachnoid space, usually cortical or juxta-cortical (visible on T2)
- Mineralization in globi pallidi or dentate nuclei: symmetrical hypointensities (may be bright flecks on CT)
- Haemorrhages within area of infarction (look at the T2, FLAIR or DWI sequences to identify infarction)
- Air-bone interfaces: frontal / temporal lobes (check adjacent GRE T2* slices to clarify)
- Partial volume artifact at the edges of the cerebellum (check adjacent GRE T2* to clarify)
- Small haemorrhages close to a large ICH (visible on GRE T2*) or to an infarct (visible on T2, FLAIR or DWI)

Right

Left

		DEFINITE		POSSIBLE	
		R	L	R	L
Infratentorial TOTAL	Brainstem (B)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cerebellum (C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deep TOTAL	Basal Ganglia (Bg)*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Thalamus (Th)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Internal Capsule (Ic)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	External Capsule (Ec)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Corpus Callosum (Cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Deep and periventricular WM (DPWM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lobar** TOTAL	Frontal (F)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Parietal (P)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Temporal (T)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Occipital (O)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Insula (I)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	TOTALS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



* (Caudate, Lentiform), **Lobar regions include cortex and subcortical white matter

Abbildung 10: The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS)

(Gregoire et al., 2009)