

DISSERTATION

**Behandlungsergebnisse bei rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen
nach dem International Subarachnoid Aneurysma Trial (ISAT)**

Philippa Susann Kallenberger

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Neurochirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer

Behandlungsergebnisse bei rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen nach dem International Subarachnoid Aneurysma Trial (ISAT)

Philippa Susann Kallenberger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Michael Stoffel
2. Prof. Dr. Bernhard Meyer

Die Dissertation wurde am 03.04.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5-15
1.1 Intrakranielle Aneurysmen	5
1.2 Die spontane Subarachnoidalblutung	5
1.3 Risikofaktoren	10
1.4 Diagnostik	11
1.5 Behandlungsmöglichkeiten	12
1.6 Ziel der Studie	15
2 Methodik	16-
20	
2.1 Untersuchungsaufbau und Patientenkollektiv	16
2.2 Struktur der Datenbank	16
2.3 Ermitteln des GOS in der Nachbeobachtungszeit	18
2.4 Statistische Auswertung	19
3 Ergebnisse	21-
33	
3.1 Allgemeine Daten	
3.1.1 Zusammensetzung des Patientenkollektiv	21
3.1.2 Aneurysmalokalisation und -größe	21
3.1.3 Initialer Zustand nach Hunt & Hess	23
3.1.4 Behandlungsart in Bezug auf H&H- Grad	25
3.1.5 Zusätzliche morphologische Befunde und Komplikationen	25
3.1.6 Klinisches Ergebnis zum Zeitpunkt der Entlassung und in der Nachbeobachtung	26
3.2 Spezielle Daten	
3.2.1 Finaler GOS in Abhängigkeit von Behandlungsart und H&H- Grad	29
3.2.2 Hunt & Hess Grad unabhängige Faktoren für ein ungünstiges klinisches Ergebnis	32

4	Diskussion	34-
	41	
	4.1 Allgemeine Daten	
	4.1.1 Demographische Daten	34
	4.1.2 Lokalisation und Größe der Aneurysmen	34
	4.2 Spezielle Daten	
	4.2.1 Initialer Zustand nach H&H	36
	4.2.2 Klinisches Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung und in der Nachbeobachtungszeit mit Bezug auf den initialen H&H-Grad	36
	4.2.3 Finaler GOS in Abhängigkeit von Behandlungsart und H&H- Grad	38
	4.2.4 Risikofaktoren für ein ungünstiges klinisches Outcome	39
5	Zusammenfassung	42
	Danksagung	43
	Eidesstattliche Erklärung	44
	Tabellenverzeichnis.	45
	Abbildungsverzeichnis	45
	Anhang Fragebogen	46
	Literaturverzeichnis	49

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
AcomA	Arteria communicans anterior
ACM	Arteria cerebri media
ADPKN	autosomal dominante polyzystische Nephropathie
AICA	anteriore inferiore cerebelläre Arterie
BRAT	Barrow Ruptured Aneurysm Trial
CCT	Kraniale Computertomographie
CT	Computertomographie
CTA	CT- Angiographie
DIND	Delayed ischemic neurological deficit
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
f/u	Verlauf/Nachbeobachtungszeit (Follow up)
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Score
H&H	Hunt und Hess
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICG	Indozyanidgrün
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
IVB	Intraventrikuläre Blutung
mm	Millimeter
mRS	modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
PICA	posteriore inferiore cerebelläre Arterie
p-Wert	prädiktiver Wert
Pt	Patienten
SAB	Subarachnoidalblutung
SCA	superiore cerebelläre Arterie

VP-Shunt

Ventrikuloperitonealer Shunt

WFNS

World Federation of Neurosurgeons

1. Einleitung

1.1 Intrakranielle Aneurysmen

Aneurysmen sind pathologische, lokal begrenzte Ausweitungen eines arteriellen (oder venösen) Blutgefäßes infolge einer erworbenen, selten einer angeborenen Wandschwäche [70]. Den größten Anteil der intrakraniellen Aneurysmen stellen die aufgrund ihrer Konstitution sogenannten sack- oder beerenförmigen Aneurysmen. Sie haben einen definierten Hals, der den Ursprung am tragenden Gefäß bildet und eine Auswölbung, die als Dom oder Fundus bezeichnet wird. Fusiforme Aneurysmen sind dagegen seltener und in Form einer Erweiterung der gesamten Arterienwand vorzufinden. Typischerweise sind Aneurysmen an Gabelungen oder Gefäßabgängen lokalisiert, am häufigsten, mit 85-95%, im Stromgebiet der A. carotis interna (ACI), besonders an der A. communicans anterior (AcomA) (30%) und A. cerebri media (ACM) (20%) des Circulus arteriosus Willisii. Etwa 5-15% treten im hinteren vertebrobasilären Stromgebiet auf [8, 45, 58]. In der Literatur variiert das jährliche durchschnittliche Blutungsrisiko asymptomatischer oder inzidenteller Aneurysmen bei 1-2% [35, 74]. Das Blutungsrisiko ist vor allem von Einflussfaktoren wie der Größe und der Lokalisation des Aneurysmas am Trägergefäß abhängig, was die ISUIA-Studie zeigt [91]. Im 5-Jahres Follow up lagen hier die Rupturraten der Aneurysmen im vorderen Kreislauf bei 0, 2,6 und 14,5% für Aneurysmagrößen <7mm, 7-12mm und 13-24mm. Außerdem spielt die Konfiguration des Aneurysmas [3, 26] eine Rolle.

1.2 Die spontane Subarachnoidalblutung

Die Ruptur eines Aneurysmas hat eine Blutung in den Subarachnoidalraum zwischen Arachnoidea und Pia Mater zur Folge. Bei 80% der Subarachnoidalblutungen (SAB) ist die Blutungsquelle ein an den Hirnbasisarterien lokalisiertes Aneurysma [53, 82]. Das klinische Erscheinungsbild der SAB setzt häufig aus völligem Wohlbefinden ein. 97% der Patienten haben als charakteristische Symptomatik einen noch nie zuvor so erlebten akut einsetzenden „Vernichtungskopfschmerz“. Oft geht dieser mit vegetativen Dysregulationen, wie Übelkeit und Erbrechen, aber auch mit Fotophobie einher. Abhängig von der Lokalisation der Blutung kann diese zu epileptischen Anfällen, Paresen und Hirnnervenausfällen führen. Auch Amnesie, Verwirrtheit und Desorientierung können begleitende Symptome sein.

Typisch ist der je nach Ausdehnung der Blutung im Subarachnoidalraum auftretende Meningismus, mit vom Nacken und Hinterkopf aus aufsteigenden Kopfschmerzen in den ersten 24 Stunden. Häufig ist hierbei das Kernig-, Brudzinski- und Lasègue-Zeichen positiv provozier-

bar. Bei etwa 30-60% der Patienten mit statt gehabter SAB traten im Vorfeld sogenannte Warnkopfschmerzen auf, die jedoch gewöhnlich innerhalb eines Tages abklingen. Es wird angenommen, dass diese durch eine partielle Aneurysmaruptur mit geringem Blutungsausmaß ausgelöst werden, welche Tage bis Wochen später von einer lebensbedrohlichen Blutung gefolgt sein kann [84]. Nicht selten treten bei einer SAB Bewusstseinsminderungen bis hin zum Koma auf. Ursächlich hierfür ist mitunter der akute Anstieg des intrakraniellen Drucks, welcher durch die Blutung an sich, sowie durch die Bildung eines Hydrozephalus oder eines Hirnödems infolge der Blutung entstehen kann. Dieser Anstieg führt konsekutiv zu einer Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks, des zerebralen Blutflusses und somit zu einer zerebralen Ischämie [4, 49].

1968 entwickelten Hunt und Hess (H&H) eine Klassifikation mit fünf Schweregraden, basierend auf der Ausprägung der klinischen Symptome der Patienten:

Grad 0 : wach, asymptomatisch/ inzidentell

Grad I : Asymptomatisch bis leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus

Grad II : Schwere Kopfschmerzen, deutlicher Meningismus, keine neurologischen Defizite außer Hirnnervenausfälle

Grad III : Somnolenz, Verwirrtheit, leichte Herdsymptome

Grad IV : Sopor, mäßige bis schwere Hemiparesen, Streckphänomene, vegetative Dysregulation

Grad V : Koma, Dezerebrationshaltung

Mittels dieser Einteilung wurde das operative Risiko bezüglich des klinischen Zustands des Patienten abgeschätzt. Ihren Ergebnissen zufolge sollten Patienten der Grade 1 und 2 innerhalb der ersten 24 Stunden operiert werden, während Patienten der Grade 3 bis 5 zunächst konservativ bis zum Erreichen eines besseren Grades geführt werden sollten [29]. Heutzutage hat die Klassifikationen nach H&H u.a. aufgrund der Etablierung der endovaskulären Behandlung, sowie des Fortschritts der Mikrochirurgie und der intensivmedizinischen Versorgung einen geringeren Stellenwert für das Therapietiming [94]. Da jedoch der initiale klinische Schweregrad der derzeit wichtigste Faktor im Hinblick auf Prognose und Ergebnis eines Patienten nach SAB ist [14], bietet die Klassifikation nach H&H als einfache, validierte Skala eine zuverlässige Kategorisierung. So sind höhere Grade des initialen klinischen Zustandes mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Outcome assoziiert [62].

Auch die Schweregradeinteilung durch die WFNS aus dem Jahr 1988 (World Federation of Neurosurgeons) [77] kann genutzt werden. Sie zieht im Vergleich zur H&H Klassifikation

andere Faktoren als ausschlaggebende prognostische Merkmale in Betracht. So verwendet sie die Glasgow Coma Scale (GCS) und vorhandene fokal neurologische Defizite, um die Schwere der Symptome zu beurteilen [14] [76]:

- Grad I : GCS 15, ohne fokal neurologisches Defizit
- Grad II : GCS 13-14, ohne fokal neurologisches Defizit
- Grad III : GCS 13-14, mit fokal neurologischem Defizit
- Grad IV : GCS 7-12, ohne oder mit fokal neurologischem Defizit
- Grad V : GCS 3-6, ohne oder mit fokal neurologischem Defizit

Überlebt ein Patient die perakute Phase, sind die weitere Morbidität und Mortalität von den typischen Komplikationen, wie Nachblutung, Vasospasmus und Hydrozephalus, die auf eine SAB folgen können, und von deren Management abhängig. Deshalb sollten Patienten nach einer schweren SAB auf einer Überwachungseinheit oder Intensivstation mit nachgewiesener Expertise behandelt werden, um SAB-typische Komplikationen, wie die frühe Rezidivblutung, Vasospasmen und Hydrozephalus, rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

Die frühe Rezidivblutung ist sehr gefürchtet, da sie mit einer äußerst schlechten klinischen Prognose korreliert, denn bis zu 80% der Patienten versterben oder haben dauerhafte Behinderungen [61]. Das Risiko einer erneuten Blutung wird durch individuelle Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen u.a. ein schlechter initialer H&H, das Zeitintervall bis zu Therapie, die Aneurysmagröße und möglicherweise systolische Blutdrücke größer 160mmHg [14]. Bei der Nachblutung kommt es zur Lyse der Fibrintamponade, welche die Bruchstelle der ersten Blutung des Aneurysmas verschließt. In den ersten 24 Stunden nach SAB beträgt das Risiko einer Nachblutung etwa 4%, innerhalb der ersten zwei Wochen etwa 20% und innerhalb der ersten 6 Monate 50% [93]. Aus diesem Grund sollte das therapeutische Ausschalten des Aneurysmas möglichst früh, idealerweise innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgen, um eine erneute Ruptur zu verhindern.

Zerebrale Vasospasmen, bei denen sich Blutgefäße verengen und zu einer Minderperfusion des Gehirns führen, sind eine häufige und sehr ernste Komplikation der subarachnoidalen Blutung. Neben den Rezidivblutungen sind sie einer der führenden Faktoren für Morbidität und Mortalität [37]. Das Risiko für das Entstehen eines Vasospasmus erhöht sich mit der Blutmenge im Subarachnoidalraum[19] [38]. Die Einteilung nach Fisher [19] ermöglicht eine

Klassifikation der computertomografisch dargestellten Blutungsmenge und wird in folgende Grade unterteilt:

Grad 1: kein Hinweis auf eine SAB

Grad 2: SAB von weniger als 1 mm Breite

Grad 3: SAB von mehr als 1 mm Breite

Grad 4: SABs jeden Ausmaßes mit intraventrikulärer Blutung (IVB) oder parenchymaler Ausdehnung

Bei bis zu 70% der Patienten kommt es zwischen Tag 3 und Tag 18 nach Aneurysmaruptur zu einem angiographisch darstellbaren Spasmus der zerebralen Arterien. Dies wird als radiologischer Vasospasmus definiert [36]. Auch mittels Dopplersonographie ist ein Spasmus der großen Gefäße abzuschätzen. Etwa bei 50% der Patienten mit angiographisch sichtbaren Gefäßverengungen manifestiert sich infolge des Spasmus eine konsekutiver Perfusionsminderung mit klinisch relevanten „verzögerten ischämischen neurologischen Defiziten“ (Delayed ischemic neurological deficits /DIND)[14]. Diese zeigen sich vor allem durch eine Verschlechterung des Bewusstseinszustands, Verwirrtheit oder durch fokale neurologische Defizite, beispielsweise sprachlich und motorisch. Die Diskrepanz zwischen dem Auftreten eines radiologischen und dem eines klinischen Vasospasmus lässt sich am ehesten durch die unterschiedlichen Lokationen, den Grad der Gefäßverengung und dem Vorhandensein oder Fehlen von Kollateralen erklären. Ihren Höhepunkt erreichen Spasmen circa um den 6. bis 8. Tag und können etwa 3-4 Wochen andauern [36]. Obwohl der zerebrale Gefäßspasmus nach SAB Gegenstand vieler Forschungsarbeiten ist, sind die genauen Entstehungsmechanismen bis heute nicht komplett geklärt. Offensichtlich ist die Pathogenese multifaktoriell bedingt und äußerst komplex [1].

Zeitlich des Öfteren koinzident mit dem Vasospasmus entwickeln sich eine Hyponatriämie, Natriurese und Hypovolämie, welche einen DIND begünstigen [72]. Ein therapeutischer Ansatzpunkt zur Verhinderung eines DIND ist das Volumenmanagement. Die sogenannte Triple-H-Therapie bestehend aus Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution mit dem Ziel einer Steigerung der zerebralen Durchblutung zur Verhinderung einer Ischämie. Der Nutzen einer prophylaktischen Indikation konnte nicht belegt werden [59] [16]. Zur Prophylaxe eines DIND ist laut der S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012 eine Normovolämie mit den Zielwerten des zentralvenösen Drucks von > 4 mmHg, einem arteriellen Mitteldruck von > 70 mmHg und einem zerebralen Perfusionsdruck von > 60 mmHg anzustreben [72]. Bei Patienten mit bereits eingetretener verzögerter zerebraler Ischämie hingegen ist die

Induktion einer Hypertonie bzw. eine hämodynamisch-augmentierende Behandlung (Triple-H-Therapie) empfohlen, wenn die Herzfunktion dies nicht ausschließt [14] [72].

Die bisher einzige evidenzbasierte, gesichert wirksame medikamentöse Prävention verzögerter ischämischer Defizite nach aneurysmaler SAB ist die Gabe des Calcium Kanal Blockers Nimodipin [14]. Spricht die medikamentöse und die hypertensive Behandlung nicht an, sollte eine sofortige endovaskuläre Intervention mit transluminaler Ballonangioplastie oder / und die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren erfolgen.

Eine weitere Komplikation der SAB ist das Entstehen eines akuten Hydrozephalus malresorptivus. Dieser tritt bei 15 bis 20 % der Patienten auf [25]. Durch das Blut und dessen Abbauprodukte im Subarachnoidalraum kommt es zu Verklebungen liquorrückresorbierender Bereiche. Diese Behinderung bzw. Unterbindung des normalen Hirnwasserkreislauf und der normalen Hirnwasserdynamik resultiert in einem Hirnwasseraufstau und konsekutiv in einem Anstieg des intrakraniellen Drucks. 30 bis 60% der Patienten zeigen hierbei keine Bewusstseinsbeeinträchtigung. Von den Patienten mit akutem Hydrozephalus und Vigilanzminderung erholen sich mehr als die Hälfte spontan [25].

Bei Patienten mit schwerer Vigilanzminderung und weiten Ventrikeln in der Computertomographie (CT) besteht jedoch die Indikation zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage. Da diese eine potenzielle Eintrittspforte für Keime darstellt, kann sie nur eine begrenzte Zeit verbleiben. Gelingt es nicht, die externe Ventrikeldrainage während des stationären Aufenthaltes abzudrainieren, muss eine dauerhafte Ableitung durch die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts erfolgen.

Neben Rezidivblutungen, Vasospasmen und Hydrozephalus spielen auch das Auftreten von epileptische Anfälle, Elektrolytstörungen, besonders der Hyponatriämie infolge eines Salt waisting Syndrom, sowie ein mögliches zentrales Lungenödem für das klinische Management von Patienten mit SAB eine Rolle.

Die Inzidenz der aneurysmatischen SAB ist je nach Population und Alter variabel. So wird sie beispielsweise in Japan und Finnland mit 15 bis 25 auf 100 000 Patientenjahre deutlich höher beschrieben [30, 65], in Süd- und Zentral-Amerika hingegen mit 4,2 deutlich niedriger, als im restlichen weltweiten Vergleich, welcher mit jährlich etwa 9,1/100 000 Patienten angegeben wird [17]. Da viele Patienten mit SAB bereits vor dem Erreichen des Krankenhauses sterben, könnte die wahre Inzidenz sogar noch höher sein [68] [14]. Bezüglich des Geschlechts lassen sich ebenfalls Unterschiede feststellen, so ist die Inzidenz bei Frauen etwa 1,24 mal höher als bei Männern [17]. Grundsätzlich kann das Auftreten einer SAB in allen Altersgruppen beobachtet werden, nimmt jedoch mit fortschreitendem Alter zu und ist in der fünften und sechs-

ten Lebensdekade am häufigsten. In 20% der Fälle tritt sie zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr auf [6]. Kinder sind nur selten betroffen.

Die Altersverteilung unterscheidet sich sehr deutlich von der ischämischer Schlaganfälle, denn mit einem Altersgipfel bei etwa 55 Jahren tritt sie statistisch gesehen deutlich früher auf [43] und ist deshalb in der Gesamtheit aller Schlaganfallpatienten für mehr als 27% des Verlusts potenzieller Lebenszeit verantwortlich [34]. Das Krankheitsbild der SAB ist zwar mit einem Anteil von 3% an den akuten Schlaganfällen vergleichsweise selten [73], aber es ist ursächlich für 5% der letalen Verläufe [34] und hat eine Gesamtmortalität von 45% [27]. Denn trotz des therapeutischen Fortschritts sterben immernoch 10% bis 15% der Patienten, bevor sie das Krankenhaus erreichen [68], 25% innerhalb von 24 Stunden und etwa die Hälfte in den ersten 30 Tagen [9] [65].

Etwa 30% der Überlebenden haben moderate bis schwere Behinderungen und sind auf lebenslange Hilfe angewiesen. Nur etwa ein Drittel erreicht auf lange Sicht die vorherige Lebensqualität [27]. Auch leiden nach stattgehabter aneurysmatischer Blutung viele Patienten trotz Fehlen von neurologischen Defiziten in der Folgezeit unter vermehrter Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen und depressiven Symptomen, wie Antriebslosigkeit, Interessensverlust und emotionaler Instabilität.

1.3 Risikofaktoren

Es gibt verschiedene Studien, in denen beeinflussbare, signifikante Risikofaktoren einer spontanen SAB aufgezeigt wurden. Hierzu zählen besonders die arterielle Hypertonie (auch Schwankungen im Tagesverlauf werden diskutiert [80]) und Nikotinabusus. Auch Alkohol- und Kokainkonsum kommen in Betracht [10, 79].

Eine Zugehörigkeit der Oralen Kontrazeptiva zu den Risikofaktor wurde ebenfalls diskutiert, so wiesen zwei Studien einen signifikanten Zusammenhang auf [56, 85]. Andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen [7, 24, 32, 42]. In einer Studie zeigten orale Kontrazeptiva sogar einen signifikant protektiven Effekt [7]. Neben diesen beeinflussbaren Risikofaktoren korrelieren auch Erkrankungen, die mit einem Defekt im Kollagen- und elastischen Gewebe der Gefäßwand einhergehen, wie beispielsweise das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV oder das Marfan-Syndrom, mit einem vermehrten Auftreten von Aneurysmen und somit einem erhöhten SAB-Risiko. Ebenso wie die fibromuskuläre Dysplasie und die autosomal dominante polyzystische Nephropathie (ADPKN) [78]. Bei letzterer wird eine Aneurysmenprävalenz von mindestens 15% angenommen [11], was dazu führt, dass Patienten mit ADPKN ein 10-20 fach höheres Risiko haben, verglichen mit der Normalbevölkerung, eine SAB zu

erleiden [67]. Das Risiko für eine Ruptur ist des weiteren von aneurysmatischen Charakteristika, wie beispielsweise der Lokalisation, Morphologie oder Größe abhängig. So ist bei einem Durchmesser des Aneurysmas von < 7 mm das Rupturrisiko mit etwa 0,1%/Jahr sehr gering, während bei einem Durchmesser von ≥ 7 mm ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko besteht [91]. Bei den sogenannten Giant Aneurysmen mit einem Durchmesser von $\geq 2,5$ cm hingegen ist die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur im ersten Jahr bei ca. 6% [90]. Darüber hinaus sind Aneurysmen nicht statisch, sondern tendieren im Verlauf zu einer nicht linearen Größenzunahme [2], was besonders bei jungen Patienten bedacht werden muss.

1.4 Diagnostik

Liegt der Verdacht einer SAB nahe, sollte eine sofortige neuroradiologische Diagnostik erfolgen, damit schnellstmöglich eine Therapie eingeleitet werden kann. Die kraniale Computertomographie dient, aufgrund ihrer Sensitivität von 95% innerhalb der ersten 24 Stunden, als Standard für die Verifizierung oder den Ausschluss einer SAB und stellt subarachnoidales Blut hyperdens in den Liquorräumen und Sulci dar. Eventuelle intraparenchymatöse Blutungskomponenten lassen sich in der kranialen Computertomographie (CCT) ebenfalls erkennen. Darüber hinaus sind durch die Verteilung des Blutes Rückschlüsse auf die Aneurysmalokalisation oder die Identifizierung des rupturierten Aneurysmas bei multiplen Aneurysmen möglich. Auch Nachblutungen, Ischämien und ein Hydrozephalus können durch ein CCT dargestellt werden.

Trotzdem kann die Diagnose einer SAB bei fehlendem Blutnachweis zwölf Stunden nach Kopfschmerzereignis im CCT nicht ausgeschlossen werden, da beispielsweise kleinere Blutmengen nicht detektierbar sind, oder eine besonders schnelle Resorption stattgefunden haben könnte [81]. In diesem Fall sollte bei unauffälligem CCT eine Lumbalpunktion zum Ausschluss einer SAB durchgeführt werden. Beweisend für eine stattgehabte SAB ist hierbei ein xanthochromer Überstand nach Zentrifugation. Im zeitlichen Verlauf nimmt die Dichte der Blutansammlungen in der CCT ab, sodass zum Nachweis einer abgelaufenen SAB ein Magnetresonanztomographie (MRT) hilfreich sein kann. Nach Sicherstellung der Diagnose gilt es die Blutungsquelle zu identifizieren. Zur Darstellung der Hirngefäße und zur Detektion von Aneurysmen dient nach wie vor die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Goldstandard [95] [60]. Mit Hilfe von unterschiedlichen Projektionen liefert die DSA Informationen über Lage und exakte Konfiguration etwaiger Aneurysmen und deren Lagebeziehung zu angrenzenden Gefäßen, sowie eventuell bereits vorhandener Vasospasmen [20]. Diese Anhaltspunkte sind für die Auswahl des therapeutischen Vorgehens essentiell. Fehlt der Nachweis

eines Aneurysmas, so sollte die Untersuchung nach einigen Tagen erneut durchgeführt werden. Ähnlich gute Ergebnisse bei der Detektion von Aneurysmen erzielt die CT-Angiographie (CTA). Diese Methode hat gegenüber der konventionellen DSA den Vorteil, dass sie schneller und vor allem nicht-invasiv ist. Findet man in dieser jedoch kein Aneurysma, wird sie aufgrund der geringeren Sensitivität nicht erneut durchgeführt [28], sondern eine DSA ergänzt. Patienten sollten nach einer schweren SAB auf einer Überwachungseinheit oder Intensivstation mit nachgewiesener Expertise behandelt werden, um die SAB-spezifische Behandlung sofort einzuleiten und Komplikationen rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

1.5 Behandlungsmöglichkeiten

Die Wahl der adäquaten therapeutischen Modalität ist von mehreren Faktoren, wie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, dem Alter, etwaigen Medikamenten, sowie der Lokalisation, Morphologie und Größe des diagnostizierten Aneurysmas abhängig. Aber auch der Zustand der extrakraniellen Gefäße spielt eine Rolle. Grundsätzlich ist das Ziel jeder Behandlung die Ausschaltung der Blutungsquelle aus dem Gefäßkreislauf unter Schonung der abgehenden und zuführenden Gefäße. Dazu stehen zwei Verfahren zur Verfügung:

Neurochirurgische Behandlung:

Unter den chirurgischen Verfahren ist das Aneurysmaclipping die etablierte chirurgische Methode. Denn es gilt als effektivste und sicherste Methode zur Verhinderung einer Nachblutung [14, 71]. Im Jahr 1937 gelang Walter Dandy erstmals das chirurgische Clipping eines Aneurysmas mit Hilfe eines Silberklipps. Bis heute findet diese Vorgehensweise Anwendung.

Allerdings haben sich seit dieser Zeit die Operationsbedingungen dank multipler technischer Entwicklungen, wie der Einführung mikroskopischer und endoskopischer Operationstechniken, feinerer Präparationsinstrumente und Fortschritte in der anästhesiologischen Behandlung deutlich verbessert.

Präoperativ dient die optimale angiographische Darstellung des Aneurysmas als wichtiger Bestandteil der Operationsplanung. Abhängig von der Lokalisation werden unterschiedliche operative Zugänge gewählt. Häufiger Zugang für die Aneurysmen im vorderen Stromgebiet (AcomA., ACM und Äste der ACI) ist die pterionale oder fronto-laterale Kraniotomie. Nach Trepanation der Schädelkalotte wird die Dura mater eröffnet. Die weitere Operation wird mit Hilfe des Mikroskops durchgeführt. Dabei werden die zu- und abführenden Gefäße des Aneurysmas mikrochirurgisch präpariert und vollständig dargestellt. Durch das Anbringen eines Titanclips am Aneurysmahals wird dieses aus der Zirkulation ausgeschaltet und die Durchblu-

tung unterbrochen, was eine potenzielle zweite Ruptur verhindert. Nachfolgend wird die Durchgängigkeit der Gefäße überprüft, um einen möglichen Verschluss oder eine Stenose des Trägergefäßes oder wesentlicher Äste ebenso wie eine Restdurchblutung des Aneurysmas auszuschließen und den Clip bei Bedarf neu zu setzen. Die dafür geeigneten Methoden sind zum einen die intraoperative dopplersonographische Kontrolle des Flusssignals in den Trägergefäßen, zum anderen die vor einigen Jahren etablierte intraoperative Indozyanidgrün (ICG)-Fluoreszenzangiographie. Diese erlaubt eine schnelle Kontrolle und Beurteilung, inwiefern das Trägergefäß und die abgehenden perforierenden Äste intakt sind und über das Ausmaß der Aneurysmaokklusion und gibt dem Operateur die Möglichkeit einer sofortigen Korrektur bei Bedarf [57]. Die einzige endgültige Methode zur Beurteilung einer vollständigen Okklusion des Aneurysma und Durchgängigkeit des Trägergefäßes ermöglicht die postoperative DSA [86] [47].

Immer wieder wurde der beste Zeitpunkt für eine Aneurysmaoperation diskutiert. 1965 konnten McKissock et al. keinen Unterschied zwischen operativer und konservativer Behandlung feststellen. Die Mortalität war nach ihren Ergebnissen für beide Verfahren annähernd gleich [46]. Chyatte et al. stellten 1988 hingegen fest, dass eine verzögerte operative Versorgung mit einem höheren Risiko einer Nachblutung einhergehen [12]. Auch in weiteren Studien zeigte sich die frühe Operation mit besseren Ergebnissen bezüglich des Outcome und der Mortalität [54] [37], sodass sich mittlerweile die Frühoperation innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach dem Blutungsereignis durchgesetzt hat [71] [89]. Sie hat zum einen den Vorteil, dass sich in diesem Zeitintervall normalerweise keine Vasospasmen ausbilden, welche die Intervention erschweren würden [88]. Zum anderen beugt die frühe Operation dem Risiko einer Nachblutung, welches kurz nach stattgehabter SAB besonders hoch ist, am effektivsten vor.

Endovaskuläre Behandlung:

In den letzten Jahren hat sich neben der mikrochirurgisch-operativen Versorgung auch die endovaskuläre Behandlung etabliert. Den historischen Anfang nahm diese Methode bereits in den sechziger Jahren. Durch das Einbringen von Tierhaaren in das Lumen des Aneurysmas wurde versucht eine Thrombosierung und damit einen Verschluss des Aneurysmas zu erreichen. 1974 versuchte Sebrinenko zerebrale Aneurysmen mittels eines ablösbaren Ballons zu obliterieren. [5]. Der Durchbruch in der Entwicklung der endovaskulären Versorgung gelang jedoch erst 1991 durch Guido Guglielmi mit der Einführung der elektrolytisch ablösbaren Platinspirale, auch Coils genannt [22, 23], die auch in der heutigen Zeit verwendet wird. In

Seldinger Technik wird hierbei ein Führungskatheter in einer Leistenarterie positioniert und bis in die ACI oder A. vertebralis vorgeschoben. Über diesen wird ein flexibler Mikrokatheter mit einem Durchmesser von deutlich weniger als einem Millimeter mit Hilfe eines Mikroführungsdrahtes unter Durchleuchtungskontrolle mit der Spitze im Aneurysmalumen platziert. Die Durchleuchtungskontrolle ermöglicht eine genaue Positionsbestimmung. Im Anschluss werden über den Mikrokatheter geeignete Platinmikrospiralen in das Aneurysma eingebracht und elektrolytisch, thermisch oder auch hydraulisch ohne Berührung abgelöst bis möglichst die gesamte Aussackung mit Platinspiralen ausgefüllt ist. Sobald sie dicht genug gepackt sind, verursachen sie im Lumen des Aneurysmas eine Stagnation des Blutflusses, welche das Blut gerinnen und einen Thrombus entstehen lässt. Damit ist das Aneurysma aus der Blutzirkulation ausgeschlossen.

Im Oktober 2002 wurde der „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) veröffentlicht. Bis heute ist sie mit 2143 Patienten die größte prospektive randomisierte Multicenterstudie. Über einen Zeitraum von acht Jahren (1994-2002) wurde die Sicherheit und Effektivität des endovaskulären Coilings mit dem neurochirurgischen Clipping akut rupturierter zerebraler Aneurysmen verglichen, die für beide Methoden geeignet waren. Nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit hat laut diesen Ergebnissen die endovaskuläre Behandlung der gebluteten Aneurysmen mit einer absoluten Risikoreduktion eines schlechten klinischen Outcomes um 7% einen deutlichen Vorteil im Vergleich zur Operativen. Zwar ist das Risiko einer Rezidivblutung nach Coiling durch höhere Rekanalisierungsraten größer, führt aber mit nur maximal 0,2% pro Jahr kaum zu einer klinischen Relevanz. Das Mortalitätsrisiko war nach fünf Jahren in der Coiling-Gruppe signifikant niedriger als in der Clipping-Gruppe. Außerdem zeigte sich eine nahezu gleiche Wahrscheinlichkeit für das Überleben ohne schweres Defizit bei beiden Verfahren [51].

Die ISAT Studie birgt jedoch auch einige Mängel. So sind Patienten mit höhergradigen SABs in der Studie deutlich unterrepräsentiert, so dass keine eindeutige Aussage gemacht werden kann, ob auch diese Patienten mehr von einer endovaskulären Behandlung profitieren. Desweiteren wurden in die Studie nur 22% der 9559 gescreenten Patienten eingeschlossen [50] [52].

2012 veröffentlichte eine Gruppe aus Phoenix die Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) ebenfalls mit dem Ziel, die beiden Behandlungsmethoden auf Sicherheit und Effektivität zu vergleichen und zu prüfen, ob eines der Verfahren dem anderen im Hinblick auf klinische und angiographische Ergebnisse überlegen ist. Außerdem sollte die Studie die Praktikabilität bei der Behandlung rupturierter Aneurysmen realitätsgetreu widerspiegeln. Im Unterschied zur

ISAT-Studie wurden hierbei alle Patienten initial zu einer der beiden Behandlungsmethoden randomisiert. Die endgültige Entscheidung für ein Beibehalten der zugeteilten Behandlungsmethode oder ein Crossover in die andere Gruppe jedoch erfolgte seitens der behandelnden Ärzte, so wie sie auch normalerweise in der täglichen Routine eine Behandlungsentscheidung für einen Patienten treffen. Die Ergebnisse waren nach einem Jahr konsistent mit denen der ISAT, nämlich deutlich weniger schlechte Outcomes nach Coiling [45]. Das 3- Jahres-Follow up (f/u) der BRAT zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied mehr, im Hinblick auf das klinische Outcome zwischen Coiling und Clipping [69].

1.6 Ziel der Studie

Ziel dieser Arbeit war es, nach Veröffentlichung der großen prospektiv-randomisierten Multicenterstudie zum Thema Aneurysmabehandlung ISAT [50] [52], deren Ergebnisse inzwischen die Grundlage für die Entscheidungen und Strategien im klinischen Alltag darstellen, die Behandlungsergebnisse bei rupturierten Aneurysmen anhand klinikeigener Ergebnisse zu überprüfen. Desweiteren sollten mittels der erhobenen Daten Subgruppenanalysen erfolgen, wie beispielsweise die Identifikation prädiktiver Faktoren für ein ungünstiges klinisches Ergebnis unabhängig zum initialen H&H- Grad. Ebenfalls von Interesse sind prognostische Faktoren für eine Shunt-Abhängigkeit bei Patienten mit akutem Hydrozephalus und Faktoren, die für die Entwicklung eines DIND sprechen.

2. Methodik

2.1 Untersuchungsaufbau und Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden im Rahmen der klinischen Standards retrospektive, konsekutive Daten aus klinikeigener Dokumentation (Krankenakten, Op-Berichten, Angiographie-Berichten) erfasst. Das Patientengut umfasst Patienten, die aufgrund eines rupturierten intrakraniellen Aneurysmas in interdisziplinärer Zusammenarbeit der Neurochirurgischen Klinik und der Neuroradiologie des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt worden sind. Eingeschlossen wurden insgesamt die Daten von 313 konsekutiv behandelten Patienten mit akuter aneurysmatischer SAB, die im Zeitraum zwischen März 2006 und Dezember 2010 endovaskulär oder neurochirurgisch versorgt worden sind. Grundlage für die Entscheidung und Strategien der Behandlung im klinischen Alltag stellen zum einen die großen prospektiven Studien ISAT und BRAT[50] [52] [45] dar. Zum anderen spielen bei der Entscheidung in erster Linie die individuellen anatomisch-morphologischen Kriterien des Aneurysmas (Lokalisation, Größe, Dom/Hals-Verhältnis), der klinische Zustand des Patienten (Dauer der OP, Narkosefähigkeit, Notwendigkeit einer dauerhaften medikamentösen Antikoagulation), sowie die Entscheidung des Patienten und der Angehörigen eine wichtige Rolle. Somit wird die Therapie zwar immer in jedem Einzelfall individuell festgelegt, die Entscheidung jedoch wird stets durch die aktuelle Studienlage stark beeinflusst, sodass die endovaskuläre Methode, falls die individuellen Kriterien es erlauben, in den meisten Fällen präferiert wurde.

2.2 Struktur der Datenbank

Für beide Behandlungsmethoden - neurochirurgisches Clipping und endovaskuläres Coiling - wurde eine Datenbank mittels des Programmes Excel der Firma Microsoft erstellt, in denen die folgenden Parameter aus der Aktenlage dokumentiert wurden:

- demographische Basisdaten:
 - Name, Geburtsdatum, Alter und Geschlecht
- Konfiguration und morphologische Parameter des Aneurysmas:
 - Anzahl
 - Größe: <3 mm; 3-6 mm; 7-10 mm; 11-25 mm; >25 mm; fusiform
- genaue Lokalisation an den Gefäßen:

- ACI:
 - petrosales, cavernosales, ophthalmisches, supraclinoidales Segment
 - ACI Bifurkation:
 - A. communicans posterior, A. choroidea anterior, A. hypophysialis superior, A1/M1-Bifurkation (ACI-Bifurkation)
 - Arteria cerebri anterior (ACA)
 - AcomA, A. pericallosa, prox. A. cerebri anterior (A1)
 - MCA (Middle cerebral artery):
 - Bifurkation, proximaler Abschnitt (M1), distaler Abschnitt (M2-M4)
 - A. cerebri posterior
 - proximaler Abschnitt (P1), distaler Abschnitt (P2-P4)
 - A. basilaris:
 - Stamm, Spitze/Bifurkation, anteriore inferiore cerebelläre Arterie (AICA), superiore cerebelläre Arterie (SCA)
 - A. vertebralis:
 - posteriore inferiore cerebelläre Arterie (PICA), vertebro/basilarer Übergang
 - Seitenlokalisation: left, right, midline
 - Fundus Durchmesser; Halsbreite und Fundus/Hals- Ratio
- Klinische Schweregradeinteilung der SAB begleitenden Symptomatik nach H&H präoperativ
 - Graduierung der SAB in der initialen CCT nach Fisher
 - Dokumentation des Vorliegens einer intrazerebralen Blutung (ICB)
 - Dokumentation eines Einbruchs in das Ventrikelsystem (IVB)
 - Angaben zur Behandlung:
 - Datum der ersten Behandlung
 - Art der Okklusion (Clipping oder Coiling)
 - Anlegen einer externen Ventrikeldrainage
 - Nachblutungen innerhalb von 72 Stunden und bis 30 Tage postinterventionell
 - Komplikationen im Verlauf bzw. zusätzlich ergriffene Maßnahmen:
 - Intraprozedurale Nachblutung nach Okklusion
 - Hemikraniektomie
 - Anlage eines VP-Shunt
 - Infarkt durch Vasospasmen
 - DIND

- Meningitis
- Krampfgeschehen
- Zeitpunkt und GOS bei Entlassung
- Finaler GOS am Ende des Nachbeobachtungszeitraums

2.3 Ermitteln des Glasgow Outcome Score in der Nachbeobachtungszeit

1975 entwickelten Jennet und Bond den Glasgow Outcome Score (GOS) [33], um den Erholungsgrad von Patienten nach Hirnverletzungen standardisiert und objektiv beschreiben und vergleichen zu können, ohne dabei detaillierte Informationen über spezifische Beeinträchtigungen einzelner Patienten einzubeziehen. Mit Hilfe dessen wird eine allgemeine Einschätzung für die Prognose über den Langzeitverlauf und die Wiedereingliederungsmöglichkeiten in Beruf und Alltag ermöglicht. Zur Einschätzung des klinische Outcomes wurde der GOS in klinischen Studien empfohlen und weit verbreitet genutzt [13]. Es wird in fünf GOS Grade unterschieden:

GOS 5 Gute Erholung:

Diese Patienten sind in der Lage, ihren Beruf und soziale Aktivitäten wieder aufzunehmen, auch wenn es kleinere physische oder geistige Defizite gibt. Im Einzelfall kann es jedoch auch vorkommen, dass Patienten in dieser Gruppe beispielsweise aufgrund von lokalen, sozioökonomischen Bedingungen oder aus anderer Gründen nicht in das gewohnte Arbeitsumfeld zurückkehren können.

GOS 4 Mäßige Behinderung, ohne fremde Hilfe in der täglichen Lebensführung:

Diese Patienten können für sich selbst sorgen, also beispielsweise Einkaufen oder öffentliche Verkehrsmittel nutzen. Einige frühere Aktivitäten, ob sozial oder beruflich, sind jedoch aufgrund von physischen oder mentalen Defiziten nicht länger möglich.

GOS 3 Schwere Behinderung, mit fremder Hilfe in der täglichen Lebensführung:

Diese Einschränkungen können von der Hilfestellung bei einzelnen Dingen - wie Ankleiden oder Aufstehen aus dem Bett - bis hin zur totalen Abhängigkeit - z.B. beim Essen, der Körperpflege oder im Haushalt - reichen.

GOS 2 Persistierender vegetativer Zustand, apallisch:

Patienten mit vollständigem Verlust von Bewusstsein über sich selbst oder die Umwelt und der Fähigkeit zu kommunizieren. Die spinale-, Hirnstamm- und hypothalamische Funktion, sowie die spinalen- und autonomen Reflexe können erhalten sein

GOS 1 verstorben

Mithilfe eines standardisierten Fragebogens (s. Anhang), basierend auf der Publikation von Wilson im Jahr 1998 [92] wurden die Patienten oder Angehörige zu verschiedenen Lebensaspekten während eines Telefoninterviews befragt und den GOS-Graden zugeordnet. Dieser Fragebogen umfasst fünf Bereiche mit Unterfragen, die geschlossen gestellt also mit ja oder nein zu beantworten sind. Dabei werden Angaben zum gegenwärtigen Zustand und zum Zustand vor der SAB erfasst, um eine Aussage über das Outcome zu ermöglichen.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms Excel und SPSS der Firma Microsoft. Als statistisch signifikant wird ein p-Wert von $<0,05$ definiert. Folgende Aspekte wurden hierbei untersucht:

- Allgemeine Zusammensetzung des Patientenguts
- Häufigkeiten und Lokalisation der Aneurysmen an den einzelnen Gefäßen zusammengefasst in:
 - ACI mit allen Ästen,
 - ACA mit allen Ästen,
 - ACM mit allen Ästen,
 - A. basilaris und A. vertebralis mit allen Ästen
- Gesamtverteilung des klinischen Eingangszustandes der Patienten nach H&H
- Gesamtverteilung des klinischen Outcomes zum Zeitpunkt der Entlassung und im f/u
- Häufigkeiten der Variablen:
 - intrazerebrale Blutung (ICB)
 - intraventrikuläre Blutung (IVB)
 - externe Ventrikeldrainage
 - VP- Shunt
 - DIND
 - Infarkt als Folge von Vasospasmus
 - Hemikraniektomie

- Gesamtverteilung des finaler GOS in Bezug auf Behandlungsart und H&H-Grad (arithmetisches Mittel und Standardabweichung)
- Abhängigkeit des finalen GOS von Behandlungsart und H&H-Grad (Lineares Regressionsmodell)
- Prädiktive Faktoren für ein ungünstiges klinisches Outcome (Lineares Regressionsmodell)

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

3.1.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Alter in Jahre	Männer % (n)	Frauen % (n)	Gesamt % (n)
≤25	0,3 (1)	1,3 (4)	1,6 (5)
25 - 35	2,6 (8)	2,9 (9)	5,4 (17)
36 - 45	6,7 (21)	11,5 (36)	18,2 (57)
46 - 55	10,9 (34)	18,5 (58)	29,4 (92)
56 - 65	6,1 (19)	11,5 (36)	17,6 (55)
66 - 75	3,5 (11)	14,4 (45)	17,9 (56)
≥76	1,9 (6)	8,0 (25)	9,9 (31)
Gesamt % (n)	32 (100)	68 (213)	100 (313)

Tabelle 1: Geschlechts- und Altersverteilung

Im Zeitraum zwischen März 2006 und Dezember 2010 wurden insgesamt 313 Patienten nach Aneurysmaruptur behandelt. Von diesen wurden 103 Patienten der neurochirurgischen und 210 Patienten der endovaskulären Therapie zugeführt. Die Geschlechterverteilung der SAB-Patienten ist in der vorliegenden Studie bei 100 Männern (32%) und 213 Frauen (68%) so, dass sich ein Verhältnis männlich zu weiblich von 1:2,1 ergibt. Das Durchschnittsalter liegt bei 54 Jahren mit einer Schwankungsbreite ausgehend vom Minimum mit 22 Jahren bis zu einem Maximum von 93 Jahren. 55% der Patienten sind jünger als 56 Jahre. Bedenkt man die Gesamthäufigkeitsverteilung haben Männer häufiger in jüngerem Alter (25-45) eine aneurysmatische SAB. Tabelle 1 zeigt die Aufschlüsselung von Geschlecht und Alter.

3.1.2 Aneurysmalokalisation und -größe

Aneurysmen im Anterior-Stromgebiet des Circulus Willisii waren mit 37,7 % im Gesamtkollektiv am häufigsten. Aneurysmen an den Gefäßen der Arteria carotis interna (ACI) fanden sich bei 23 %, im Media-Stromgebiet bei 21,1% und bei 18,2% im posterioren Stromgebiet.

Aneurysmalokalisation	Anzahl	%
ACI cavernosal	3	1
ACI ophthalmisch	11	3,5
ACI posterior communicans	37	11,8
ACI A. choroidea.	6	1,9
ACI bifurcation	14	4,5
ACI supraclinoidal	1	0,3
ACI-Versorgungsgebiet	72	23
		%
AcomA	101	32,3
A.pericallosa (A2)	13	4,2
prox. anterior (A1)	4	1,2
Anteriores Versorgungsgebiet	118	37,7
		%
ACM Bifurcation	58	18,5
proximale. ACM (M1)	5	1,6
distale. ACM (M2)	3	1
Media-Versorgungsgebiet	66	21,1
		%
SCA	5	1,6
Arteria basilaris Gefäßstamm	2	0,6
Arteria basilaris Bifurcation	23	7,4
Arteria cerebri posterior	5	1,6
Arteria vertebralis	2	0,6
AICA	1	0,3
PICA	19	6,1
Posteriores Versorgungsgebiet	57	18,2

Tabelle 2: Lokalisation der Aneurysmen im zerebralen Stromgebiet

Von 313 Patienten wurde bei 310 Patienten der Fundusdurchmesser der Aneurysmen dokumentiert. Dieser war bei 29% der Patienten kleiner als 5 mm, bei 27% im Bereich von 5 bis 6,5 mm, bei 26% zwischen 7 und 9 mm, bei 17% zwischen 10 und 24 mm. Weniger als 1 % hatten ein Aneurysma mit einem Durchmesser von größer als 25mm.

Aneurysma Größe in mm					
	<5	5-6,5	7-9	10-24	>25
% (n)	29,4 (91)	27,4 (85)	26,1 (81)	16,5 (51)	0,6 (2)

Tabelle 3: Einteilung Anzahl/Prozent Aneurysmen pro Durchmesserbereich in mm

3.1.3 Initialer Zustand nach Hunt und Hess

Die Einschätzung des klinischen Schweregrades bei Aufnahme des Patienten wurde mit Hilfe der H&H Graduierung erhoben. Die meisten der insgesamt 313 Patienten (29,7%) zeigten initial einen H&H- Grad II. 71% der Patienten wurden mit einem H&H- Grad I bis III aufgenommen und waren somit klinisch nur „leicht“ beeinträchtigt („low grade“ SAB). 29% waren mit H&H IV und V bei Aufnahme, klinisch schwer beeinträchtigt („high grade“ SAB). Abbildung 1 schlüsselt die Gesamtverteilung auf.

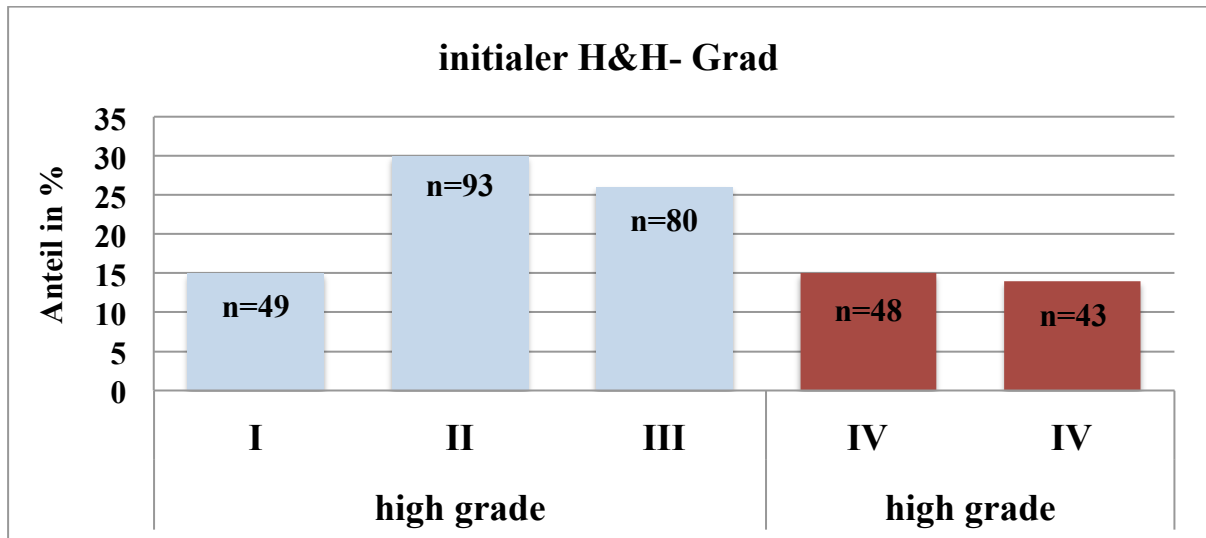


Abbildung 1: Hunt und Hess Stadien bei Aufnahme

Die geschlechtsspezifische Zuordnung der H&H- Grade wird in Tabelle 4 gezeigt. Dabei sind Frauen prozentual häufiger in den schlechten Graden (IV und V) vertreten als Männer.

	Hunt & Hess	Männer % (n)	Frauen % (n)	Gesamt (n)
low grade	I	21 (21)	13 (28)	(49)
	II	23 (23)	33 (70)	(93)
	III	33 (33)	22 (47)	(80)
high grad	IV	14 (14)	16 (34)	(48)
	V	9 (9)	16 (34)	(43)
	Gesamt 100% (n)	100 (100)	100 (213)	(313)

Tabelle 4: Verteilung nach H&H und Geschlecht

Eine Aufschlüsselung der Aneurysmagröße in Bezug auf den initialen H&H- Grad zeigt, dass insgesamt 57% der Patienten kleine Aneurysmen mit einem Größendurchmesser von <7 Millimetern hatten. Von diesen hatten 9% einen initialen H&H- Grad I. Der mit 21 % größte Anteil einen H&H- Grad II. 15% hatten eine H&H- Grad von III, 7% einen H&H- Grad von IV

und 5% von V. Bei den Aneurysmen mit einem Größendurchmesser von 7 bis 9 mm hatte der größte Teil mit 13% eine H&H- Grad II oder III, 5% einen H&H- Grad von IV und 5% Grad V.

Hunt & Hess		Aneurysma Größe in mm				
		<5 % (n)	5-6,5 % (n)	7-9 % (n)	10-24 % (n)	>25 % (n)
low grade	I	4,5 (14)	4,8 (15)	3,5 (11)	2,6 (8)	0,3 (1)
	II	11,3 (35)	9,7 (30)	6,5 (20)	1,9 (6)	
	III	8,4 (26)	6,2 (19)	6,5 (20)	4,8 (15)	
high grade	IV	3,9 (12)	3,5 (11)	4,8 (15)	3,2 (10)	0,3 (1)
	V	1,3 (4)	3,2 (10)	4,8 (15)	3,9 (12)	
Gesamt 100% (n=310)		29,4 (91)	27,4 (85)	26,1 (81)	16,5 (51)	0,6 (2)

Tabelle 5: Größenverteilung der Aneurysmen bezogen auf den H&H- Grad

Im Vergleich zeigte sich bei den Patienten mit Aneurysmen <7mm mit 44% ein initial besserer klinischer Zustand im low-grade-Bereich, als bei Patienten mit Aneurysmen >7mm. Hier hatten dies nur 26% (s. Abbildung 2).

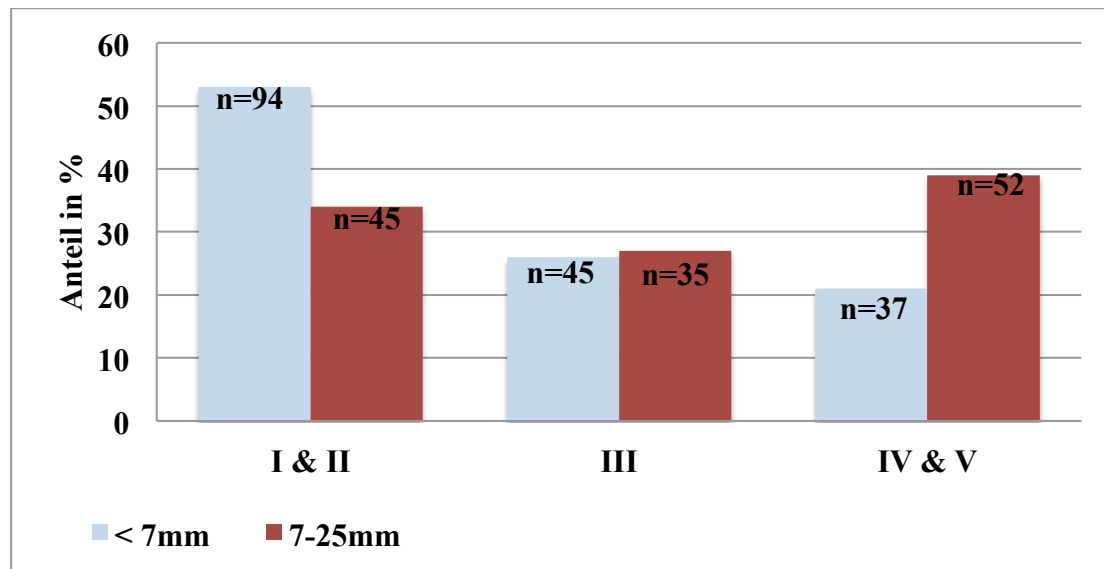


Abbildung 2: Initialer H&H-Grad bezogen auf die Aneurysmagröße

3.1.4 Behandlungsart in Bezug auf H&H- Grad

Von den insgesamt 313 Patienten wurden 67% der Patienten gecoilt und 33% der Patienten mittels Clipping versorgt. Abbildung 3 zeigt den Anteil der Patienten beider Verfahrenswei-

sen in Bezug auf den H&H-Grad. In der Clipping Patientengruppe hat der mit 38% größte Anteil einen H&H-Grad II.

Die Verteilung bezüglich des H&H-Grades in der Coiling Gruppe zeigt geringere Unterschiede. Hier findet sich mit 26% ebenfalls der größte Anteil mit einem H&H-Grad II, gefolgt von 24% mit einem H&H-Grad III. Jeweils 16% der Patienten wurden mit einem H&H-Grad IV und V und 18% mit einem H&H-Grad I.

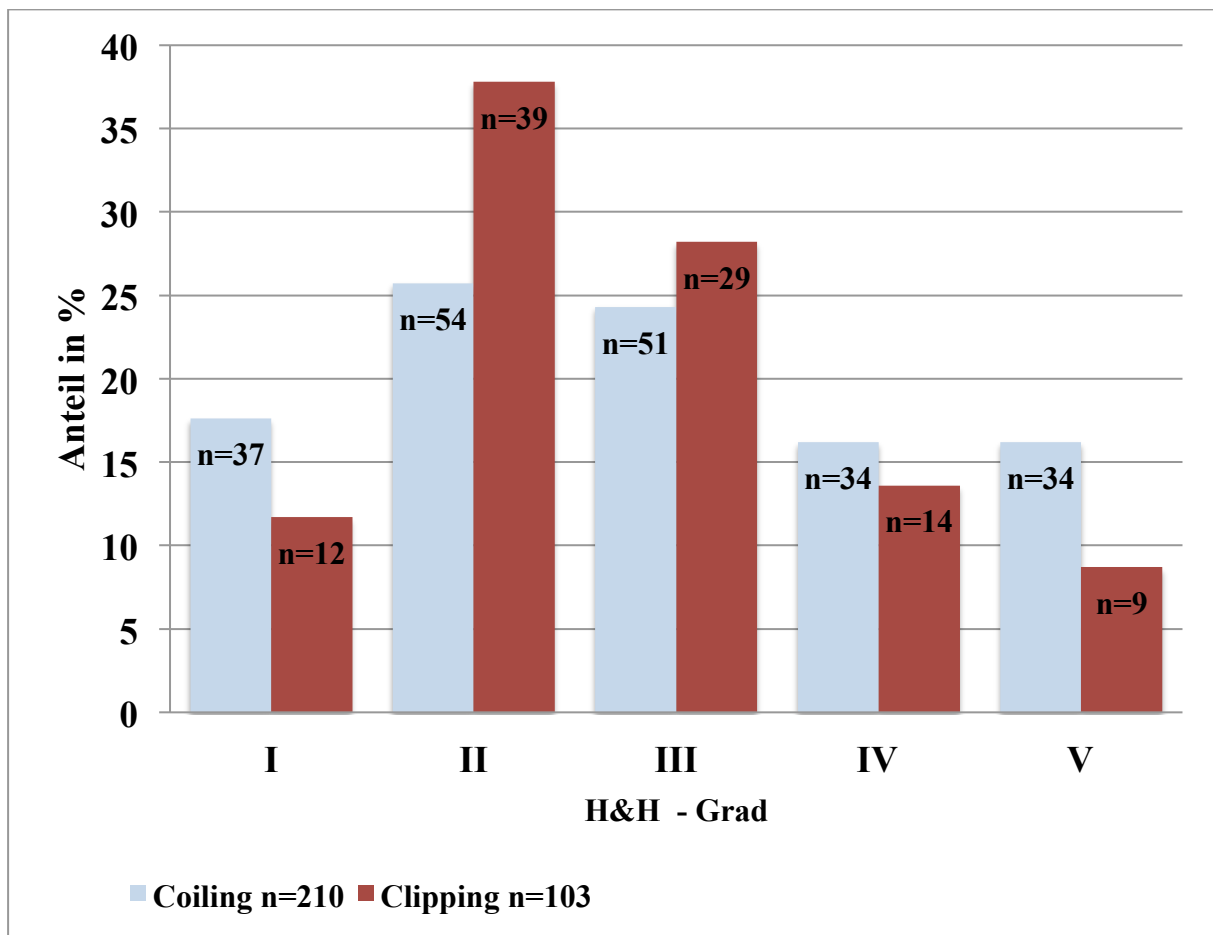


Abbildung 3: Clipping vs. Coiling in Bezug auf den H&H- Grad

3.1.5 Zusätzliche morphologische Befunde und Komplikationen

Bei 10% der Patienten kam es zu einem Einbruch des Blutes ins Hirnparenchym (ICB), bei 17% zum Einbruch in das Ventrikelsystem. 61% mussten mit einer externen Ventrikeldrainage, 17% dauerhaft mit einem VP-Shunt versorgt werden. Bei 10% musste aufgrund konservativ nicht beherrschbarer Hirndrücke, oder aufgrund eines bereits intraoperativ festgestellten ausgeprägten Ödems, eine Hemikraniektomie erfolgen. Eine sich infolge des Gefäßspasmus manifestierende Perfusionsminderung mit klinisch relevanten verzögerten ischämischen neurologischen Defiziten (delayed ischemic neurological deficit = DIND) entwickelten 33% der

Patienten, bei 25% führte der Vasospasmus zu einem bildgebend manifesten zerebralen Infarkt (s. Abbildung 4).

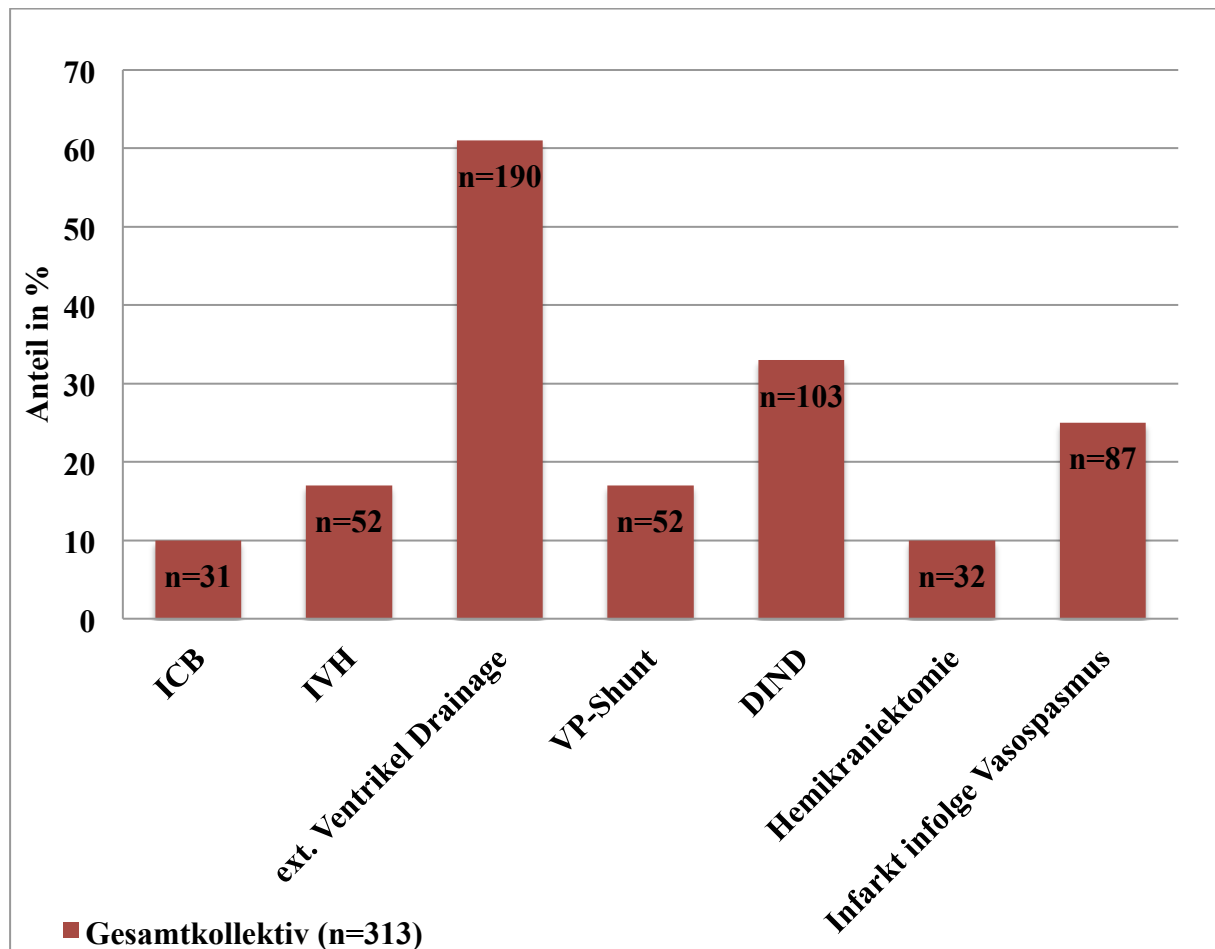


Abbildung 4: zusätzliche morphologische Befunde und Komplikationen

3.1.6 Klinisches Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung und in der Nachbeobachtung

62% des Patientenkollektivs wurden mit einem GOS 5 oder GOS 4 und einer guten Erholung bzw. lediglich mit kleinen Beeinträchtigungen entlassen.

Schwere Beeinträchtigungen und in alltäglichen Dingen auf Hilfe angewiesen (GOS 3) waren 15%. 13% der Patienten hatten schwerste Schädigungen mit andauerndem Zustand von Reaktionslosigkeit und fehlender höherer Geistesfunktion, 10% starben während des stationären Aufenthalts. Zusammengefasst hatten bei Entlassung 38% der Patienten mit einem GOS 1-3 ein schlechtes Outcome oder waren verstorben (s. Abbildung 5).

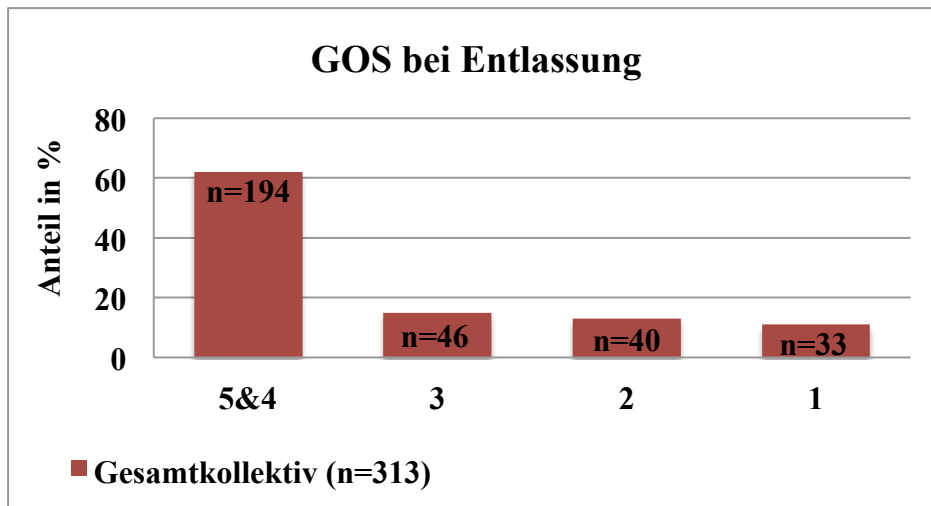


Abbildung 5: Outcome des Patientenkollektivs bei Entlassung

Von 313 Patienten waren 33 bei Entlassung verstorben, sodass noch 280 Patienten für eine Nachbeobachtung zur Verfügung standen. Für 84% dieser Patienten ist mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 26 Monaten (min. 2, max. 64 Monate) ein f/u verfügbar. Tabelle 6 beschreibt das klinische Ergebnis anhand des GOS der Patienten (Pt) am Tag der Entlassung (E) und im Verlauf (f/u). Einer der als GOS 5 entlassenen Patienten verschlechterte sich im Verlauf auf GOS 4. Unter den Patienten mit einem GOS 4 bei Entlassung zeigte sich im Verlauf eine Besserung des klinischen Zustandes. So gaben 73 % dieser Patienten nur noch leichte subjektive Beeinträchtigungen, wie beispielsweise Stimmungsschwankungen oder „Wetterfühligkeit“ an und hatten somit einen finalen GOS 5. Bei 2% zeigte sich eine Verschlechterung zu einem GOS 3, ein Patient war verstorben, bei 13% war keine Datenerhebung im Verlauf möglich. In der Patientengruppe mit GOS 3 bei Entlassung gaben 20 % eine Besserung zu einem finalen GOS 5, 9% zu einem GOS 4 im Verlauf an, zwei Patienten verschlechterten sich auf GOS 2, vier verstarben. Von den Patienten mit einem GOS 2 bei Entlassung verbesserte sich der Zustand bei 22,5% zu einem GOS 3, bei einem Patienten sogar auf einen GOS 4. 33% verstarben in der Nachbeobachtungszeit (s. Tabelle 6).

GOS	Pt bei E % (n)	Pt im f/u % (n)					Kein f/u % (n)
		5	4	3	2	1	
5	34 (106)	88 (93)	1 (1)	-	-	-	11 (12)
4	28 (88)	73 (64)	11 (10)	2 (2)	-	1 (1)	13 (11)
3	15 (46)	20 (9)	9 (4)	26 (12)	4 (2)	9 (4)	32 (15)
2	13 (40)	-	2 (1)	22,5 (9)	22,5 (9)	33 (13)	20 (8)
1	10 (33)	-	-	-	-	-	-
Pt gesamt	n=313	n=234					n=46

Tabelle 6: Glasgow Outcome Score der Patienten bei Entlassung (n=313) und in der Nachbeobachtung

3.2 Spezielle Daten

3.2.1 Finaler GOS in Abhängigkeit von Behandlungsart und H&H Grad

Aus dem Gesamtkollektiv (n=313) konnten die Daten von 85% (n=267) der Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten (min. 2, max. 64 Monate) erhoben werden. Bei 15% (n=46) war keine Datenerhebung im Verlauf möglich.

Für das Patientenkollektiv ergibt sich in der Nachbeobachtung folgende Abhängigkeit des Therapieergebnisses vom initialen H&H-Grad (Tabelle 7, Abbildung 6):

46 % (142) der Patienten waren bei Aufnahme H&H-Grad I oder II. Von diesen Patienten zeigten 91% (n=110) im f/u eine gute Erholung bis leichte Beeinträchtigung (GOS 5 & 4), 3% eine schwere Beeinträchtigung oder einen persistierenden vegetativen Zustand (GOS 3 & 2). 6% Patienten waren verstorben (GOS 1), 20 nicht zum f/u verfügbar. Ein initiales Hunt und Hess Stadium III hatten 25% (n=80) der Patienten. Im f/u erholten sich 72% von diesen gut bzw. mit leichter Beeinträchtigung. 12% hatten eine schwere Beeinträchtigung oder einen persistierenden vegetativen Zustand zur Folge. 16% waren verstorben und 13 nicht zum f/u verfügbar.

Einen schlechten klinischen Zustand mit einem H&H-Grad IV oder V zeigten 29% (n=91) der Patienten bereits bei Aufnahme. Von diesen konnten sich 30% gut bzw. mit leichten Beeinträchtigungen erholen. 19% blieben schwere Beeinträchtigungen, 8% waren in einem dauerhaft vegetativen Zustand. 43% waren verstorben und 13 Patienten nicht zum f/u verfügbar. Die genaue Verteilung zeigt Tabelle 7.

GOS f/u final	H&H- Grad % (n)		
	I & II	III	IV & V
5	84 (102)	67 (45)	24 (19)
4	7 (8)	5 (3)	6 (5)
3	2 (3)	7 (5)	19 (15)
2	1 (2)	5 (3)	8 (6)
1	6 (7)	16 (11)	43 (33)
Pt Gesamt % (n=267)	46 (122)	25 (67)	29 (78)

Tabelle 7: Finales Outcome in Abhängigkeit vom H&H Stadium bei Aufnahme

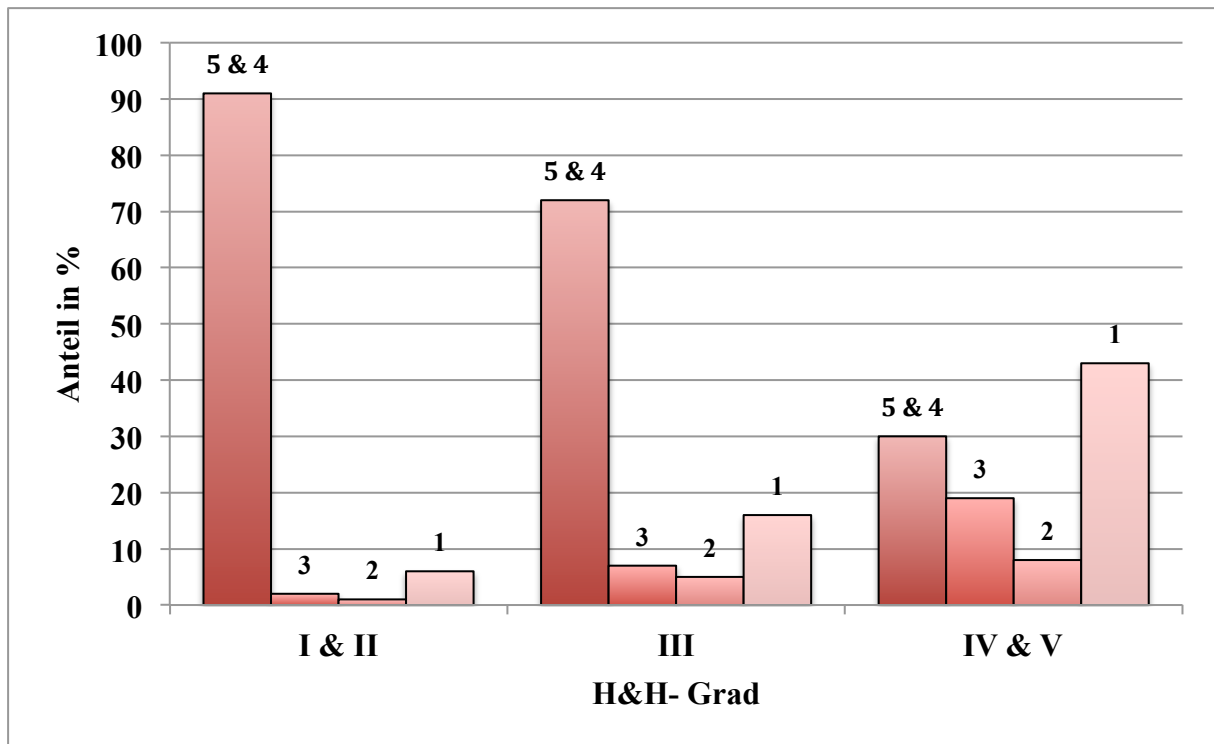


Abbildung 6: Finaler GOS (1-5) in Bezug auf H&H-Grad (I-V)

Die Lineare Regressionsanalyse verdeutlicht die Korrelation zwischen dem initialen H&H-Grad der Patienten und der finalen klinischen Erholung (GOS f/u final) und ist mit einem p-Wert $< 0,001$ statistisch hochsignifikant (s. Tabelle 9).

Abbildung 7 zeigt das arithmetische Mittel (Mean) und die Standardabweichungen (SD) des finalen GOS unserer Patienten im Verlauf abhängig vom H&H-Grad bei Aufnahme in den beiden unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

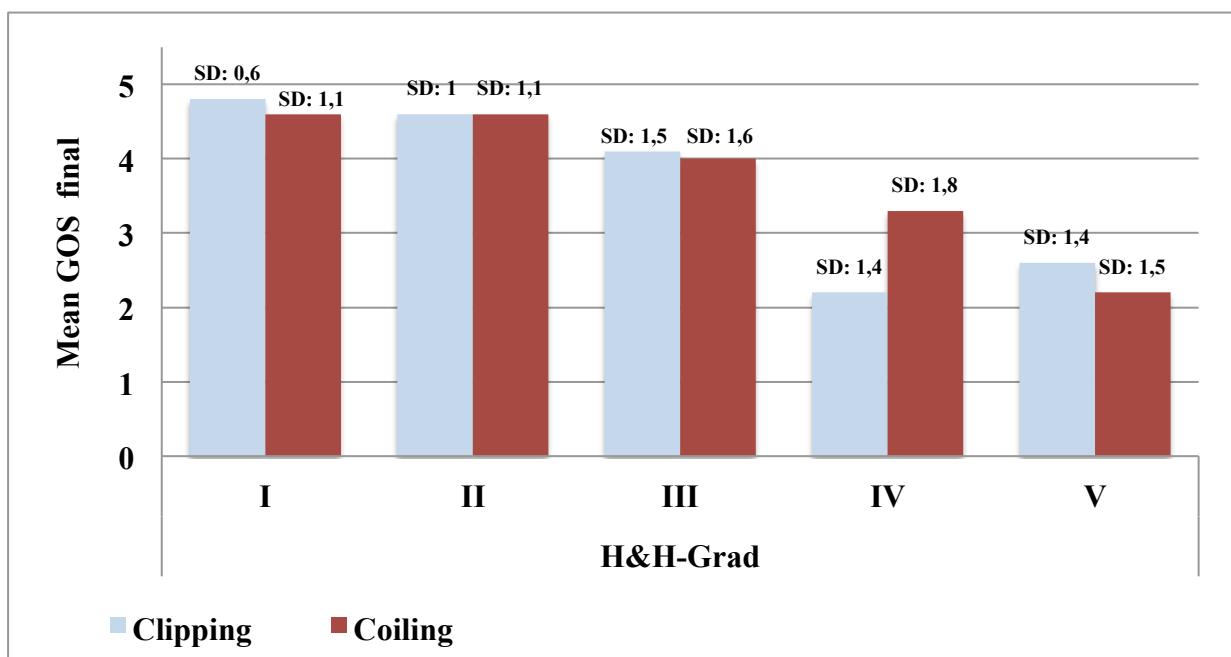


Abbildung 7: Finaler GOS in Abhängigkeit von Behandlungsart und H&H- Grad

Die statistische Analyse weist jedoch mit einem p-Wert von 0,357 keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Outcomes zwischen der endovaskulären und der neurochirurgischen Behandlung auf (s. Tabelle 8 und Abbildung 8).

Prädiktor:	univariat	multivariat	
	p-Wert	β	p-Wert
Behandlung	.357		.994
H&H			.006
Behandlung*H&H			.671

Tabelle 8: Vorteile der Behandlung in Bezug auf das Outcome

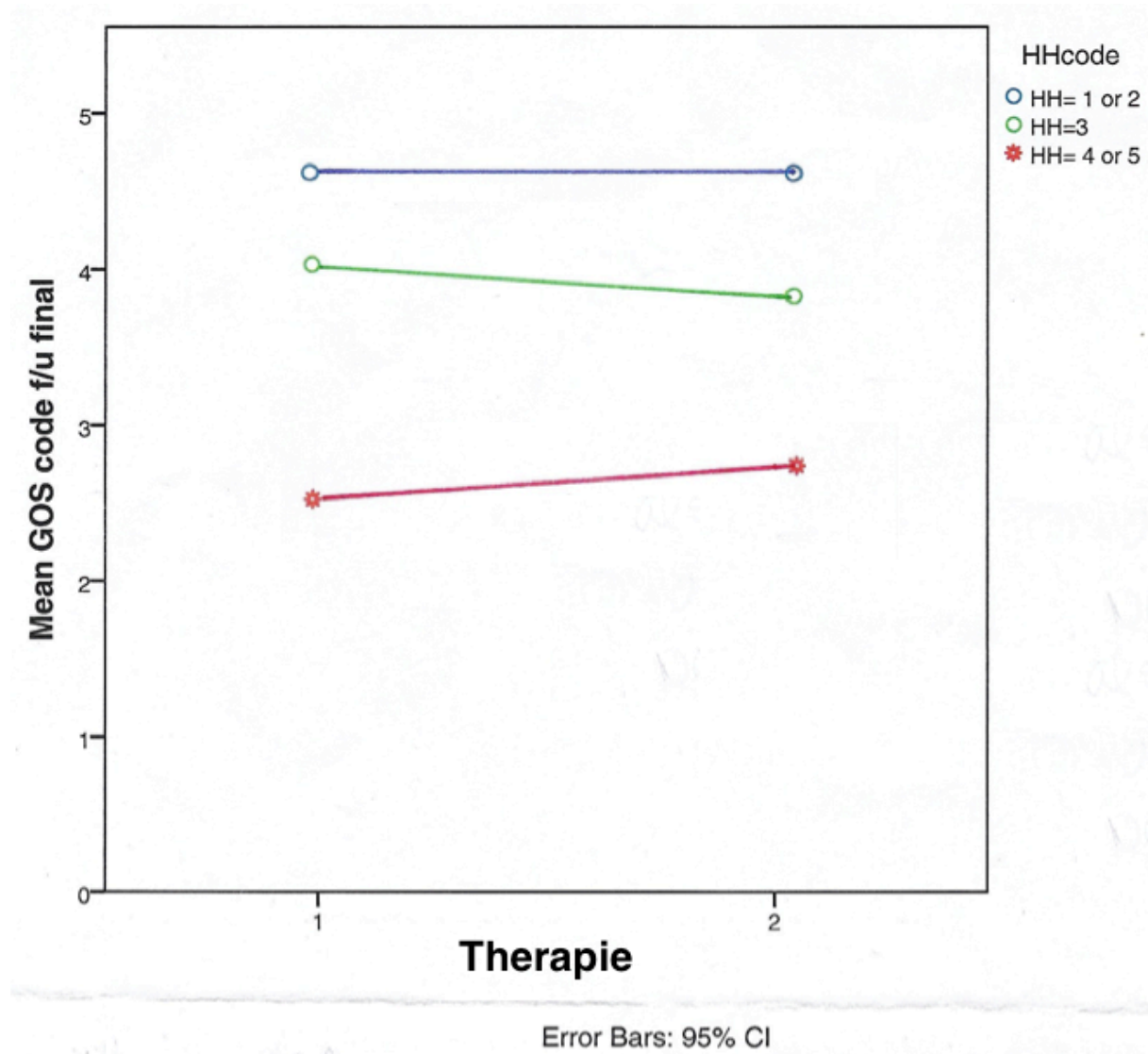


Abbildung 8: Statistische Darstellung des Outcomes in Abhängigkeit der Behandlung
1=Clipping, 2= Coiling

3.2.2 Hunt und Hess Grad unabhängige Faktoren für ein ungünstiges klinisches Ergebnis

Mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells wurden Faktoren ausgewertet, die für das ungünstige klinische Ergebnis, entsprechend eines niedrigen GOS in Betracht kommen. In der univariaten Analyse zeigten sich H&H-Grad, Alter, Nachblutung, ICB, IVB und Größe des Aneurysmas als statistisch signifikante Prädiktoren für einen niedrigen GOS. Die Variablen Geschlecht, Vorhandensein multipler Aneurysmen, Auftreten eines epileptischen Anfalls sowie die Lokalisation des Aneurysmas im arteriellen Kreislauf entsprechend den großen Gefäßen zeigten keine signifikante Korrelation. Um unter den signifikanten Prädiktoren der univariaten Analyse diejenigen herauszufinden, die auch unabhängig des H&H-Grades mit einem niedrigen GOS korrelieren, wurde eine multivariaten Analyse durchgeführt. Diese identifizierte Alter, sowie eine frühe Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma (alle p- Wert <0,001), IVB (p-Wert 0,042) und die Aneurysmagröße (p-Wert 0,011) als unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Outcome (s. Tabelle 9).

Prädiktor	univariat	multivariat	
	p-Wert	β	p-Wert
H&H	<0,001	-0,532	<0,001
Geschlecht	0,104		
Alter	<0,001	-0,024	<0,001
Nachblutung	<0,001	-1,031	<0,001
ICB	<0,001		
IVB	<0,001	-0,408	0,042
Multiple Aneurysmen	0,447		
Iktaler epileptischer Anfall	0,681		
Aneurysma Lokalisation:			
Links/rechts/mittig	0,341		
ACI	0,516		
Anterior	0,516		
Media	0,664		
Posterior	0,994		
Größe des Aneurysmas	<0,001	-0,040	0,011

Tabelle 9: Lineares Regressionsmodell: Prognostische Faktoren für einen niedrigen GOS

In einem weiteren linearen Regressionsmodell (s. Tabelle 10) wurden selbige Faktoren ausgewertet, um eine mögliche Korrelation mit einem schlechten initialen H&H-Grad herauszufinden. Hierbei stellte sich heraus, dass Alter und eine frühe Nachblutung aus dem Aneurysma zwar Prädiktoren für ein schlechtes klinisches Outcome darstellen, jedoch keine Asso-

ziation mit einem schlechten H&H-Grad haben. Größe und IVB, die in der ersten Analyse als unabhängige Parameter für einen niedrigen GOS identifiziert wurden, korrelieren auch mit einem höhergradigen H&H. Außerdem zeigte die Analyse, dass die ICB mit einem p-Wert von 0.010 signifikant mit einem schlechten H&H assoziiert war, in der ersten Regressionsanalyse zeigte dieser Faktor jedoch keinen unabhängigen Einfluss auf das endgültige Outcome.

Prädiktor	univariat	multivariat	
	p-wert	β	p-wert
Geschlecht	0,156		
Alter	0,996		
Nachblutung	0,058		
ICB	<0,001	0,568	0,010
IVB	<0,001	1,302	<0,001
Multiple Aneurysmen	0,057		
Links/rechts/mittig	0,758		
ACI	0,207		
Anterior	0,817		
Media	0,443		
Posterior	0,393		
Größe	<0,001	0.051	<0,001

Tabelle 10 Lineares Regressionsmodell: prognostische Faktoren für einen schlechten H&H-Grad

4. Diskussion

4.1 Allgemeine Daten

4.1.1 Demographische Daten

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit - hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung - zeigt sich vergleichbar mit den Angaben in der aktuellen Literatur. Die Geschlechterverteilung der Mehrzahl der Publikationen zeigt ein höheres Auftreten der SAB bei Frauen [31, 55, 64, 83]. In der „Barrow Ruptured Aneurysma Trial“ (BRAT) waren in der Clippinggruppe 70% und in der Coilinggruppe 71% der Patienten Frauen [69]. Dies spiegelt sich mit einem Verhältnis männlich zu weiblich von 1:2,1 auch in dieser Studie wieder. Außerdem sind Frauen nach unseren Daten, mit 32% zu 23% der Männer, vergleichsweise häufiger in den schlechten H&H- Graden (IV und V) vertreten.

Mit einem mittleren Lebensalter von 54 Jahren (Min. 22 Jahre, Max. 93 Jahre) bei auftreten der SAB liegen die Patienten dieser Studie im Bereich des in der Literatur angegebenen Altersgipfels von 55 Jahren [27, 44]. Wie auch von Anderson et. al 2000 publiziert [15], sind in unserem Kollektiv die Hälfte der Patienten jünger als 55 Jahre. In der Altersklasse 25-45 sind Männer relativ häufiger betroffen als Frauen, während in der Altersklasse ab 55 Jahren Frauen häufiger als Männer eine aneurysmatische SAB erleiden. Diese Beobachtung zeigte bereits de Rooji in seiner Zusammenschau mehrerer bevölkerungsbezogener Studien [17].

4.1.2 Lokalisation und Größe der Aneurysmen

61% der Patienten dieser Studie hatten ein Aneurysma der ACI oder ACA, 18% im hinteren Stromgebiet des Circulus arteriosus Willisii. Bei 21% traten die Aneurysmen im Versorgungsgebiet der ACM auf.

Am häufigsten fanden sich im vorderen Kreislauf Aneurysmen an der AcomA mit 32%, im medialen Versorgungsgebiet an der ACM-Bifurcation mit 19% und im hinteren mit 6% an der PICA und mit 7% an der Spitze bzw. Bifurkation der Arteria basilaris, was sich vergleichbar mit den Angaben der Literatur darstellt. Hier wird eine Lokalisation von 85-95% der Aneurysmen im vorderen und von 5-15% im hinteren Kreislauf beschrieben [58] [8] [45].

Wiebers et. al veröffentlichten 1998 Daten ihrer ISUIA-Studie (International Study of Unruptured intracranial Aneurysms) [90]. Laut dieser liegt ein jährliches Rupturrisiko von Aneurysmen mit einem Durchmesser kleiner als 10mm und ohne stattgehabter SAB bei

0,05% (mit stattgehabter SAB bei 0,5%) und ist deutlich niedriger, als das jährliche Rupturrisiko von Aneurysmen größer 10mm. Hiernach wurde eine kritische Aneurysmagröße mit einem erhöhten Risiko für eine Ruptur des Aneurysmas, bei einem Durchmesser größer 10mm festgesetzt [90]. Diese Ergebnisse wurden besonders in Bezug auf das Studiendesign kontrovers diskutiert. Im Rahmen eines Follow up 2003 veröffentlichte die ISUIA-Arbeitsgruppe neue Ergebnisse auf Grund welcher der Übergang zwischen harmlosen und ungefährlichen, zu kleineren gefährlichen bei 5-6 mm und die kritische Aneurysmagröße bei 7 mm definiert wurde [91].

Diese Interpretation wird nicht in unseren Ergebnissen und auch nicht in den Ergebnissen anderer Studien [40] widerspiegelt. So hatten die mit 52% meisten rupturierten Aneurysmen in unserem Patientenkollektiv eine Größe im Bereich von 3,5 bis 7 mm. Diese Unterschiede weisen darauf hin, dass die Aneurysmagröße als einzelner Parameter zur Beurteilung des Rupturrisikos unzureichend ist, was auch der von Greving et al. 2014 entwickelte PHASES score zur Abschätzung des Fünf-Jahres-Risikos für die Ruptur eines inzidentellen Aneurysmas zeigt. Neben der Größe fließen hier die Population, bestehende Hypertonie, das Alter der Patienten, frühere SABs, sowie die Lokalisierung des Aneurysmas in die Risikoevaluation mit ein [21].

Des Weiteren wird die Wichtigkeit einer Unterscheidung zwischen der Entität inzidenteller Aneurysmen und kleiner Aneurysmen, die aufgrund ihrer Aggressivität praktisch nie in einem nicht-gebluteten Zustand diagnostiziert werden, deutlich. Dies bestätigen auch Sato K., Yoshimoto Y, : „Our present study suggested that some aneurysms bleed shortly after formation and thus are never detected as unruptured aneurysms, indicating that some cases of SAH originate from recently formed rather than long-standing aneurysms“. Stroke. 2011 Dec;42(12):3376-81, sowie P. Mitchell und J. Jakubowski in ihrer Arbeit: „Cerebral aneurysms seem to go through a period with a high risk of rupture immediately after formation suggesting that most acute SAHs are from recently formed aneurysms. After this initial period the risk of rupture falls to a low level. The duration of this high risk period may be between a day or two and around 8 weeks“, P. Mitchell und J. Jakubowski, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Dec;69(6).760-7.

4.2 Spezielle Daten

4.2.1 Initialer Zustand nach Hunt und Hess

Der initiale klinische Schweregrad ist der wichtigste Faktor im Hinblick auf die Prognose und das klinische Ergebnis eines Patienten nach stattgehabter SAB. In dieser Studie hatten 16% einen initialen H&H-Grad I, die mit 30% meisten Patienten H&H-Grad II, 26% eine H&H-Grad III, 15% Grad IV und 14% Grad V. In der klinischen Studie BRAT, in welche 471 Patienten eingeschlossen wurden, hatten 13% einen initialen H&H-Grad I, 39% einen Grad II, 28% Grad III und 13% einen H&H-Grad IV. Einzig der Anteil der mit H&H-Grad V klinisch schwer beeinträchtigten Patienten zeigte sich mit 6% in der BRAT Studie und 14% in der vorliegenden Arbeit wesentlich unterschiedlich. Es waren also in der vorliegenden Arbeit deutlich mehr Patienten in einem tief komatösen initialen klinischen Zustand, weshalb im Vergleich für unser Patientenkollektiv ein schlechteres klinisches Outcome erwartet werden konnte.

Betrachtet man die Aneurysmagröße in Bezug auf den initialen H&H Grad der Patienten in dieser Studie, so zeigt sich, dass insgesamt 56% der Patienten kleine Aneurysmen mit einem Durchmesser von kleiner als 7mm hatten. Hiervon hatten 16% einen H&H-Grad von I. Der mit 37% größte Anteil der Patienten mit kleinen Aneurysmen hatte einen H&H-Grad II, 26% einen H&H-Grad III. Soporös, oder komatös und damit die klinisch schwersten Grade IV und V, hatten noch nahezu ein Viertel der Patienten mit Aneurysmen kleiner 7mm (IV: 13%, V: 8%). Von den Patienten mit Aneurysmen größer als 7mm hatten mit 27% die meisten einen H&H-Grad von III und insgesamt 41% einen soporösen oder komatösen klinischen Zustand mit H&H-Grad IV und V.

Insgesamt 29% der Patienten hatten kleinste Aneurysmen mit einem Durchmesser von kleiner 5mm. Von diesen befanden sich 17% mit H&H-Graden von IV und V in einem klinisch kritischen Zustand. Diese Ergebnisse zeigen sich gegenteilig zu vorherigen Arbeiten [91] [87], denn sie verdeutlichen, dass auch kleine Aneurysmen u.U. schwere SABs auslösen.

4.2.2 Klinisches Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung und in der Nachbeobachtungszeit in Bezug auf den initialen H&H-Grad

Neben den Patienten, die bereits schon mit einer sehr guten Erholung entlassen werden konnten, haben laut unserer Daten die Patienten mit einer mäßigen Behinderung (GOS 4) die bes-

ten Voraussetzungen für eine Besserung des klinischen Zustandes. Denn 87% von diesen konnten im Verlauf einen nahezu prämorbidem Zustand mit einem GOS 5 erreichen.

Immerhin noch eine Besserung zu einem GOS 4 oder 5 konnten 42% der Patientengruppe mit schweren Behinderungen (GOS 3), die bei Entlassung nicht mehr in der Lage waren, völlig selbständig in der Lebensführung zu sein, erreichen. Die schlechtesten Voraussetzungen für eine klinische Besserung des Zustandes zeigen demnach Patienten, die bei Entlassung einen GOS von 2 und damit einen persistierenden vegetativen Zustand hatten. Von diesen blieben 28% schwer behindert (GOS 3), bei 31% besserte sich der Zustand nicht (GOS 2), 38% waren im Follow up verstorben.

Außerdem verdeutlichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass der präoperative klinische Zustand, nach H&H beurteilt, eine wichtige Aussage zur Prognose über das posttherapeutische klinische Outcome erlaubt. So ergab die Lineare Regressionsanalyse eine deutliche Korrelation zwischen dem initialen H&H-Grad der Patienten und der finalen klinischen Erholung und ist mit einem p-Wert $<0,001$ statistisch hochsignifikant. Dies spiegelt die Angaben der Literatur wider, in welcher der initiale klinische Schweregrad als nützlichster Indikator nach aneurysmatischer SAB für das klinische Outcome beschrieben wird [14]. Im Detail waren 46% der Patienten unserer Studie bei Aufnahme mit einem H&H-Grad I und II in einem guten klinischen Zustand. Im Follow up erreichten 91% von diesen eine gute bis sehr gute Erholung (GOS 4 und 5). Die Mortalität lag bei 6%. Im Gegensatz hierzu erreichten in der Patientengruppe mit einem initialen H&H-Grad von IV und V (30% des Gesamtkollektivs), nur 24% eine gute bis sehr gute Erholung bei einer Mortalität von 43%.

In einem etwas kleineren Patientenkollektiv mit 109 Patienten zeigte Koivisto et. al eine Erholung im Bereich GOS 4 und 5 von 90% nach einem Jahr in der Patientengruppe mit einem initialen H&H-Grad I und II und einer Mortalität von 6%, sowie eine gute bis sehr gute Erholung in der Patientengruppe mit initialem H&H-Grad IV und V von 27% und einer Mortalität bei 47% der Patienten [39]. Ward et. al zeigten 2011 in einem mit 534 Patienten größeren Kollektiv in der Patientengruppe mit einem initialen H&H-Grad I und II eine sehr gute Erholung mit einem GOS 5 (mRS 0-2) von 87% im Vergleich zu Patienten mit einem H&H-Grad IV und V, bei denen aber immerhin noch 45% eine sehr gute Erholung nach einem Jahr erreichten [75].

Auch die Patientengruppe mit einem initialen H&H von III zeigt sich vergleichbar mit der Literatur. So erholten sich in unserem Kollektiv 67% im Follow up sehr gut (GOS 5) während 16% verstarben. Bei Koivisto et. al zeigten 65% dieser Patientengruppe eine sehr gute Erho-

lung, bei Ward et. al 75% [39] [75]. Die Mortalität bei Koivisto et. al lag bei 19% während Ward et. al darüber keine Aussage trifft [39].

4.2.3 Finaler GOS in Abhängigkeit von Behandlungsart und H&H- Grad

Die bislang größte randomisierte multizentrische Studie, die die Sicherheit und Effektivität des endovaskulären Coilings mit dem chirurgischen Clipping bei akut rupturierten zerebralen Aneurysmen vergleicht, für deren Behandlung sich beide Methoden gleichermaßen eignen, berichtet nach einem Jahr der Nachbeobachtung, über eine Risikoreduktion von ca. 7% für ein schlechtes Outcome (GOS 1-3) in der endovaskulär behandelten Patientengruppe [50]. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der ISAT Gruppe nach vier Jahren zeigte ebenfalls noch ein signifikant besseres Ergebnis der Coiling-Gruppe in Bezug auf Mortalität und Outcome [52]. Die Langzeit-Nachbeobachtung, veröffentlicht im Jahr 2009, zeigte eine niedrigere Mortalität der endovaskulären Gruppe (11%) gegenüber der operativ behandelten Gruppe (14%). Die Wahrscheinlichkeit hingegen für ein Überleben ohne schwere Defizite (entsprechend GOS 5 und 4) nach fünf Jahren zeigten sich in beiden Behandlungsverfahren in etwa gleich (Clipping 82%, Coiling 83%) [51]. Ähnliche Daten liefert auch die BRAT-Arbeitsgruppe in ihrer Veröffentlichung im Jahr 2012. Nach einem Jahr zeigen sich hier in der neurochirurgischen Patientengruppe ein 72% häufigeres schlechtes Outcome, als in der endovaskuläre versorgten Patientengruppe (p-Wert: 0,02) [45]. In der aktuellsten Veröffentlichung der Daten von 2013 zeigt sich dieser Unterschied des Outcomes in der drei Jahres-Nachbeobachtungszeit zwischen den beiden Behandlungsverfahren als nicht länger signifikant (p-Wert 0,25), wenngleich das Outcome aller Patienten der Coiling-Gruppe sich im absoluten Vergleich um 5,8% günstiger zeigte [69].

In der vorliegenden Arbeit zeigen Patienten mit initialen H&H- Graden I und II bezüglich der Therapiemodalität im arithmetischen Mittel kaum Unterschiede im Outcome. So betrug der Mean GOS bei Patienten mit einem initialen H&H-Grad I der neurochirurgisch versorgten Patienten 4,8 mit einer Standardabweichung (SD) von 0,6, bei endovaskulär behandelten Patienten 4,6 mit einer SD von 1,1. Ähnlich verhält es sich beim H&H-Grad II. Hier war kein Unterschied bezüglich der Mean GOS der beiden Gruppen (Clipping-Gruppe: Mean GOS: 4,6, SD: ± 1 vs. 4,6 $\pm 1,1$ der Coiling-Gruppe).

Neurochirurgisch versorgte Patienten mit einem initialen H&H von III hatten ein mit Mean GOS: 4,1 vergleichbares Outcome, wie die endovaskulär behandelte Patienten (Mean GOS: 4,1 SD: $\pm 1,5$ in der chirurgischen Gruppe vs. 4,0 $\pm 1,6$ in der endovaskulären). Beim H&H-Grad IV zeigte sich ein besseres Outcome in der endovaskulären Behandlungsgruppe

(Mean GOS: $3,3 \pm 1,8$ in der endovaskulären vs. $2,2 \pm 1,4$ in der chirurgischen Gruppe). Die neurochirurgische Behandlung zeigte ein etwas besseres Therapieergebnis bei Patienten mit einem initialen H&H von V (Mean GOS: $2,2 \pm 1,5$ in der endovaskulären vs. $2,6 \pm 1,4$ in der chirurgischen Gruppe).

Die statistische Analyse weist insgesamt mit einem p-Wert von 0,357 keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Outcomes zwischen der endovaskulären und der neurochirurgischen Behandlung auf. Dies erklärt sich dadurch, dass in unserem Patientenkollektiv nach den ISAT Ergebnissen vorgegangen wurde. So wurde präferenziell gecoilt, wenn von den anatomischen Gegebenheiten beide Therapieoptionen möglich waren. Im Detail wurden somit Patienten mit initial gutem H&H-Grad und Aneurysmen im vorderen Kreislauf präferenziell gecoilt. Außerdem die meisten Aneurysmen im hinteren Kreislauf, da diese operativ schlechter zugänglich sind (Ausnahme PICA-Aneurysmen). Einzig ACM-Aneurysmen wurden hauptsächlich operiert, da sie zum Einen u.a. durch viele abgehende Äste und häufig breitbasigem Hals anatomisch schlechter für Coiling geeignet sind, zum Anderen die ISAT-Studie wenig Aussage über die beste Therapiemodalität bei diesen Aneurysmen zulässt, da diese dort unterrepräsentiert sind. Durch dieses Vorgehen entstehen allenfalls geringe, nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen der vorliegenden Arbeit. Es entscheidet hier nun hauptsächlich der H&H über die Prognose und einige nicht modifizierbare Variablen wie beispielsweise das Alter.

Es wird also deutlich, dass die Behandlungsart der Aneurysmen, nach den derzeit angewandten Entscheidungskriterien auf der Basis der aktuellen Studienlage, zu einem vergleichbaren klinischen Ergebnis führt, was durch die vorliegende Arbeit in Form einer Qualitätskontrolle gezeigt werden konnte.

4.2.4 Risikofaktoren für ein ungünstiges klinisches Outcome

In der Literatur gilt der initiale klinische Schweregrad (H&H-Grad) als wichtigster Faktor für die Prognose und das Ergebnis eines Patienten nach SAB [14]. Auf der Suche nach prädiktiven Faktoren, die für ein ungünstiges klinisches Ergebnis jenseits des initialen H&H-Grads sprechen, wurden unterschiedliche Faktoren analysiert.

In der univariaten Analyse zeigten sich H&H-Grad, Alter, Nachblutung, ICB, IVB als statistisch signifikante Prädiktoren für einen niedrigen GOS. Da in der univariaten Analyse alle identifizierten Prädiktoren auch über den H&H-Grad wirken können, wurden diese mithilfe der multivariaten Analyse auf Unabhängigkeit geprüft. Hier zeigte sich ein ansteigender H&H-Grad, Alter, sowie eine frühe Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma (alle p-

Wert $<0,001$), IVB (p-Wert 0,042) und die Aneurysmagröße (p-Wert 0,011), als statistisch signifikante unabhängige Prädiktoren für ein ungünstiges klinisches Outcome.

Rosengart et. al zeigten bereits 2007 die Korrelation dieser Faktoren zum Outcome als signifikant [63]. Auch die Arbeit von Taki et. al 2011 weist eine Signifikanz zwischen steigendem WFNS-Grad, Alter bzw. früher Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma und schlechtem Outcome nach [75].

Für die Variablen Geschlecht, ICB, Vorhandensein multipler Aneurysmen, Auftreten eines epileptischen Anfalls, sowie die Lokalisation des Aneurysmas im Circulus Willisii entsprechend der großen Gefäße, konnte in der vorliegenden Arbeit keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die Vermutung von Rosengart et. al., die nicht vorhandene Signifikanz der Lokalisation des Aneurysmas mit einem schlechten Outcome deute auf eine Korrelation der Behandlungsmodalität mit einem schlechteren Outcome [63], kann durch unsere Analysen nicht bestätigt werden. Denn es zeigte sich kein Einfluss der Behandlung auf das Outcome.

Weder Taki et. al noch Rosengart et. al zeigten in ihren Arbeiten, ob die ermittelten prädiktiven Faktoren tatsächlich unabhängig sind, oder ob ihr negativer Effekt in erster Linie durch eine Korrelation mit einem initial schlechteren klinischen Zustand bedingt ist und dadurch ein schlechtes Outcome bewirkt. In einem weiteren linearen Regressionsmodell (s. Tabelle 10) wurden in einer multivariaten Analyse selbige Faktoren ausgewertet, um eine mögliche Korrelation mit einem schlechten initialen H&H-Grad herauszufinden.

Hierbei stellte sich heraus, dass Alter und eine frühe Nachblutung aus dem Aneurysma Prädiktoren für ein schlechtes klinisches Outcome darstellen, jedoch keine Assoziation mit einem schlechten H&H-Grad haben. Dagegen korrelierten Größe und IVB, die in der ersten Analyse als unabhängige Parameter für einen niedrigen GOS identifiziert wurden mit einem höhergradigen H&H.

Die ICB zeigte im Gegensatz zur Arbeit von Rosengart et. al, in unserer multivariaten Analyse keinen unabhängigen Einfluss auf das endgültige Outcome der Patienten, war aber signifikant mit einem schlechten H&H-Grad assoziiert (multivariaten Analyse p-Wert: 0,01). Häufig wird die ICB fälschlicherweise als ein zusätzlich ungünstiger Faktor gesehen, ist sie doch ursächlich für einen schlechten H&H-Grad. Unter modernen operativen Bedingungen, die eine rasche Diagnostik sowie Evakuation ermöglichen, spielt sie jedoch keine wesentliche Rolle für das Outcome der Patienten.

Als einzige H&H-unabhängige Faktoren, die ein schlechteres Outcome begünstigen, stellte sich das Alter, eine frühe Nachblutung heraus. Bereits frühere Arbeiten haben gezeigt, dass alte Patienten viel häufiger SAB assoziierte Komplikationen, wie Hydrocephalus oder Vasos-

pasmen bekommen und des weiteren natürlich auch die Gesamtmorbidität viel höher ist [41] [63] [18]. Eine frühe Nachblutung des Aneurysmas kann nach wie vor einzig durch das frühestmögliche komplette Ausschalten eines rupturierten Aneurysmas und einer postinterventionellen Angiographie zur Überprüfung des Verschlusses verhindert werden.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, mittels retrospektiver Analyse der eigenen Behandlungsergebnisse des Neurozentrums des Klinikum rechts der Isar der TU München die Ergebnisqualität der Behandlung von rupturierten Aneurysmen zu überprüfen.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei der Behandlung nach derzeitigem Behandlungsalgorithmus unseres Neurozentrums klinische Ergebnisse erzielt werden, die sehr ähnlich zu denen anderer Studien sind und bei denen nur geringe, nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Coiling vs. Clipping) entstehen. Die vorliegende Arbeit verdeutlicht somit, dass diese Vorgehensweise ein Ergebnis erzielt, dessen Prognose in erster Linie durch die aneurysmabedingten Risikofaktoren geprägt ist und nicht durch die Art des Aneurysmaverschlusses (Coiling/Clipping).

Für das Outcome der Patienten prognostisch wegweisend bleibt auch in dieser Arbeit hauptsächlich der initiale H&H-Grad. Die Suche nach weiteren unabhängigen prädiktiven Faktoren für ein ungünstiges klinisches Ergebnis erbrachte neben einer frühen Nachblutung keine weiteren beeinflussbaren Faktoren. Diese lässt sich ausschließlich durch das frühestmögliche Ausschalten eines rupturierten Aneurysmas verhindern. Im Rahmen dieser Analyse prädiktiver Faktoren für ein ungünstiges klinisches Ergebnis zeigte sich jedoch, dass die ICB, die häufig fälschlicherweise als ein zusätzlich ungünstiger Faktor angesehen wird, keinen Einfluss auf das endgültige Outcome der Patienten hat, sondern nur mit einem schlechten H&H assoziiert ist. Unter modernen operativen Bedingungen, die eine rasche Diagnostik und Evaluation ermöglichen, spielt sie daher in unserem Patientengut keine wesentliche Rolle für das Outcome der Patienten.

Bezüglich der noch immer aktuellen Diskussionen hinsichtlich des Einflusses der Aneurysmagröße auf das Rupturrisiko zeigt sich in unseren Ergebnissen, dass kleine Aneurysmen durchaus eine u.U. schwere SAB verursachen können, aber wie es aus der aktuellen Studienlage ersichtlich ist, sehr selten inzidentell entdeckt werden [48, 66]. Möglicherweise weil sie schnell nach oder bereits während der Entstehungsphase rupturieren. Dies lässt sich jedoch wahrscheinlich nur mit einer groß angelegten populationsbedingten Longitudinalstudie einschließlich engmaschiger zerebraler Bildgebung (z.B. MRA) beantworten.

Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Meyer für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an seinem Lehrstuhl durchführen zu können.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. M. Stoffel für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Unterstützung in der Korrektur und Fertigstellung der Dissertation.

Besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med Maria Wostrack, die mich während der gesamten Zeit bei der Durchführung, Auswertung und Fertigstellung der Doktorarbeit unterstützt hat und stets hilfreiche konstruktive Korrekturen und Anmerkungen für meine Arbeit hatte. Durch ihre Hilfe und ihre raschen Rückmeldungen konnte ich die Arbeit stetig voranbringen.

Danke auch an Frau Dr. Dipl. –Math. V. Kehl für die statistischen Datenanalyse.

Auch meinen Eltern und meinem Mann möchte ich für die stete Unterstützung während der gesamten Dauer der Dissertation, den Beistand und die motivierenden Worte danken.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: „**Behandlungsergebnisse bei rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen nach dem International Subarachnoid Aneurysma Trail (ISAT)**“ am Lehrstuhl für Neurochirurgie des Klinikums Rechts der Isar Unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. M. Stoffel ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich nicht einverstanden

München, den

.....

Unterschrift

Tabellenverzeichnis

1	Geschlechts und Altersverteilung	21
2	Lokalisation der Aneurysmen im zerebralen Stromgebiet	22
3	Einteilung Anzahl/Prozent Aneurysmen pro Durchmesserbereich in mm	22
4	Verteilung nach H&H und Geschlecht	23
5	Größenverteilung der Aneurysmen bezogen auf den H&H- Grad	24
6	Glasgow Outcome Score der Patienten bei Entlassung und im Verlauf	28
7	Finals Outcome in Abhängigkeit vom H&H Stadium bei Aufnahme	29
8	Vorteile der Behandlung in Bezug auf das Outcome	31
9	Lineares Regressionsmodell: Prognostische Faktoren für einen niedrigen GOS	32
10	Lineare Regressionsmodell: prognostische Faktoren für einen schlechten H&H-Grad	33

Abbildungsverzeichnis

1	Hunt und Hess Stadien bei Aufnahme	23
2	Initialer H&H-Grad bezogen auf die Aneurysma Größe	24
3	Clipping vs. Coiling in Bezug auf den H&H- Grad.	25
4	zusätzliche morphologische Befunde und Komplikationen	26
5	Outcome des Patientenkollektivs bei Entlassung	27
6	Finaler GOS (1-5) in Bezug auf H&H-Grad	29
7	Finaler GOS in Abhängigkeit von Behandlungsart und H&H- Grad	30
8	Statistische Darstellung des Outcomes in Abhängigkeit der Behandlung 1=Clipping, 2= Coiling	31

Anhang Fragebogen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf das Ausmaß der Beeinträchtigung im alltäglichen Leben. Hierbei handelt es sich um Zustand vor SAB (linke Spalt) und nach Operation (rechte Spalte).

1 Permantente Pflege

Permanente Pflege bedeutet, dass zu jedem Zeitpunkt eine Hilfsperson verfügbar sein muss. Dies kann durch einen professionellen oder privaten Pfleger gewährleistet werden. Der Patient ist in der Regel bettlägerig und inkontinent.	Jetzt	Vor Operation
1.1 Benötigt der Patient permanente Pflege?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

2 Betreuung bei körperlichen Bedürfnissen und beim Gehen

Betreuung beinhaltet körperliche Unterstützung, verbale Anweisung, oder Aufsicht durch eine andere Person	Jetzt	Vor Operation
2.1 Benötigt die Person Hilfe beim Essen? (das Essen darf von Dritten bereitgestellt werden, es zählt dann nicht als Hilfsbedarf)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
2.2 Benötigt die Person Hilfe beim Toilettengang? (Benutzen der Toilette ohne Hilfe: Erreichen der Toilette; Ausreichend Fähigkeit sich zu be/entkleiden; Körperreinigung; Verlassen der Toilette)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
2.3 Benötigt die Person Hilfe bei der täglichen Körperpflege? (Körperpflege: Waschen des Gesicht, Kämmen, Zähneputzen/Reinigung des Gebisses. Zubehör kann von Dritten bereitgestellt werden, dies wird nicht als Hilfe eingestuft)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
2.4 Benötigt die Person Hilfe beim Gehen? (Gehen ohne Hilfe: Die Person kann im Haus, Garten oder auf der Straße gehen, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines Gehstocks oder Ähnlichem, aber ohne körperliche oder verbale Hilfe einer Person)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

3 Unterstützung bei der Erledigung persönlicher Dinge im Alltag

Betreuung beinhaltet körperliche Unterstützung, verbale Anweisung oder Aufsicht durch eine andere Person	Jetzt	Vor der Operation
3.1 Benötigt die Person Hilfe bei der Essenszubereitung? (z.B. Frühstück oder einen Snack)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
3.2 Benötigt die Person Hilfe bei der Hausarbeit? (z.B. das Aufräumen von Kleideung oder das Spülen von schmutzigem Geschirr.	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Nicht gemeint sind Dinge, die nicht zum alltäglichen zählen, wie z.B. Staubsaugen, Fensterputzen, etc.)		
3.3 Benötigt die Person Hilfe bei der Führung der Haushaltskasse?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
3.4 Benötigt die Person Hilfe bei der Nutzung des Nahverkehrs? (Die Person fährt Auto oder Bus kann sich telefonisch ein Taxi bestellen und dem Fahrer das Ziel nennen)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
3.5 Benötigt die Person Hilfe beim Einkauf? (Die Person kann zumindest Kleinigkeiten einkaufen)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

4 Arbeit

4.1.1 War die Person vor der OP berufstätig oder arbeitsuchend (bzw. studierend)? (Falls Nein, oder falls bereits im Ruhestand wird <i>Nein</i> angekreuzt und bei 4.2 weitergemacht)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
4.1.2 Hat sich die Arbeitsfähigkeit der Person seit der OP verändert? (Dies beinhaltet den Verlust des Arbeitsplatzes und einen Rückgang der übernommenen Verantwortung) Falls <i>Ja</i> , inwiefern genau (a) Rückgang der Arbeitskraft, d.h. Wechsel von Vollzeit zu Teilzeit und ein Rückgang der Verantwortung. (b) Die Person ist nicht fähig zu Arbeiten.	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.2 Familiäre Pflichten	
4.2.1 Hat sich die Person vor der OP um die Familie zu Hause gekümmert? (Falls es sich hierbei nur um Kleinigkeiten handelt, wird <i>Nein</i> angekreuzt und bei 6 weitergemacht)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
4.2.2 Hat sich das Verhalten der Person in Bezug auf die Familienversorgung seit der OP verändert? Falls <i>Ja</i> inwiefern genau? (a) Es zeigt sich ein Rückgang der Übernahme von Verantwortung für die Familie (b) Die Person kümmert sich nicht mehr um die Familie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.3 Freizeitaktivitäten und soziales Engagement	
4.3.1 Hatte die Person vor der Op regelmäßige Freizeitaktivitäten?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
4.3.2. Hat sich das Verhalten der Person in Bezug auf die Freizeitgestaltung seit dem Anfall verändert? Falls <i>Ja</i> , inwiefern genau? (a) Sie nimmt etwas weniger teil: Jedoch mindestens so oft wie vor der OP (b) Sie nimmt wesentlich weniger teil: Höchstens halb so oft wie vor der Op (c) Sie nimmt gar nicht teil	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

	<input type="checkbox"/>
4.4 Familie und Freunde	
4.4.1 Hat die Person seit der OP Probleme bei zwischenmenschlicher Kontaktpflege oder hat sie sich isoliert? Falls <i>Ja</i> , wie oft/ wie stark? (a) Gelegentlich – seltener als wöchentlich (b) Häufig – einmal oder öfter pro Woche, aber tolerabel (c) Permanent – täglich und nicht tolerabel	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.4.2 Gab es vor der OP ähnliche Probleme?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

5 Symptome nach der OP

5.1 Symptom – Checkliste	Jetzt	Vor der Operation
5.1.1 Hat die Person Probleme beim Lesen oder Schreiben?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.1.2 Hat die Person Probleme beim Sprechen oder das richtige Wort zu finden?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.1.3 Hat die Person Probleme beim halten des Gleichgewichts und bei der Koordination?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.1.4 Hat die Person Probleme beim Sehen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.1.5 Fühlt die Person Taubheit (im Gesicht, an Armen, Beinen, Händen oder Füßen)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.1.6 Hat die Person Probleme der Beweglichkeit (an Armen, Beinen, Händen oder Füßen)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.1.7 Hat die Person Probleme beim Schlucken?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.1.8 Gibt es weitere Symptome/ Beschwerden? Falls <i>Ja</i> , welche:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

6. Literaturverzeichnis

1. Adamczyk P, He S, Amar AP, Mack WJ: **Medical Management of Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current and Emerging Therapeutic Interventions.** *Neurology research international* 2013, **2013**:462491.
2. Barth A, de Tribolet N: **Growth of small saccular aneurysms to giant aneurysms: presentation of three cases.** *Surgical neurology* 1994, **41**(4):277-280.
3. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A: **Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography.** *Surgical neurology* 2006, **65**(1):18-25; discussion 25-17.
4. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE, Jr., Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH: **Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009, **40**(3):994-1025.
5. Berkefeld JZ, Richard du Mesnil de Rochemont Friedhelm E.: **Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen.** In: *Deutsches Ärzteblatt.* vol. 101(5); 2004: 101: A 260–267
6. Biller J, Toffol GJ, Kassell NF, Adams HP, Jr., Beck DW, Boarini DJ: **Spontaneous subarachnoid hemorrhage in young adults.** *Neurosurgery* 1987, **21**(5):664-667.
7. Bonita R: **Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1986, **17**(5):831-835.
8. Bonneville F, Sourour N, Biondi A: **Intracranial aneurysms: an overview.** *Neuroimaging clinics of North America* 2006, **16**(3):371-382, vii.
9. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A: **Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1994, **25**(7):1342-1347.
10. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI: **Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003, **34**(6):1375-1381.
11. Butler WE, Barker FG, 2nd, Crowell RM: **Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: a decision analysis.** *Neurosurgery* 1996, **38**(3):506-515; discussion 515-506.
12. Chyatte D, Fode NC, Sundt TM, Jr.: **Early versus late intracranial aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage.** *Journal of neurosurgery* 1988, **69**(3):326-331.
13. Clifton GL, Hayes RL, Levin HS, Michel ME, Choi SC: **Outcome measures for clinical trials involving traumatically brain-injured patients: report of a conference.** *Neurosurgery* 1992, **31**(5):975-978.

14. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS *et al*: **Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012, **43**(6):1711-1737.
15. Craig S. Anderson TAG: **Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS).** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000, **31**(8):1843-1850.
16. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC: **Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review.** *Critical care (London, England)* 2010, **14**(1):R23.
17. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ: **Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007, **78**(12):1365-1372.
18. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D: **Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Neurosurgery* 2003, **52**(4):763-769; discussion 769-771.
19. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: **Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.** *Neurosurgery* 1980, **6**(1):1-9.
20. Greenberg M: **Aneurysms.** *Handbook of Neurosurgery*, vol. 6. Thieme International Stuttgart- New York: Thieme Medical Publisher; 2006.
21. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ *et al*: **Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies.** *Lancet neurology* 2014, **13**(1):59-66.
22. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G: **Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience.** *Journal of neurosurgery* 1991, **75**(1):8-14.
23. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V: **Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results.** *Journal of neurosurgery* 1991, **75**(1):1-7.
24. Hannaford PC, Croft PR, Kay CR: **Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1994, **25**(5):935-942.
25. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J: **Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1989, **20**(6):747-753.
26. Hoh BL, Sistrom CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, Reavey-Cantwell JF, Lewis SB: **Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms.** *Neurosurgery* 2007, **61**(4):716-722; discussion 722-713.
27. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: **Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1997, **28**(3):660-664.

28. Hsiang JN, Liang EY, Lam JM, Zhu XL, Poon WS: **The role of computed tomographic angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms and emergent aneurysm clipping.** *Neurosurgery* 1996, **38**(3):481-487 discussion 487.
29. Hunt WE, Hess RM: **Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms.** *Journal of neurosurgery* 1968, **28**(1):14-20.
30. Inagawa T: **What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage?** *Surgical neurology* 1997, **47**(1):47-52; discussion 52-43.
31. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM: **Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality?** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1989, **20**(6):718-724.
32. Inman WH: **Oral contraceptives and fatal subarachnoid haemorrhage.** *British medical journal* 1979, **2**(6203):1468-1470.
33. Jennett B, Bond M: **Assessment of outcome after severe brain damage.** *Lancet* 1975, **1**(7905):480-484.
34. Johnston SC, Selvin S, Gress DR: **The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage.** *Neurology* 1998, **50**(5):1413-1418.
35. Juvela S, Porras M, Poussa K: **Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture.** *Journal of neurosurgery* 2008, **108**(5):1052-1060.
36. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: **Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1985, **16**(4):562-572.
37. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL: **The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results.** *Journal of neurosurgery* 1990, **73**(1):18-36.
38. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM: **The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study.** *Neurology* 1983, **33**(4):424-436.
39. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M: **Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000, **31**(10):2369-2377.
40. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH: **Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data.** *Neurosurgical focus* 2009, **26**(5):E2.
41. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA: **Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse?** *Journal of neurosurgery* 1996, **85**(3):410-418.
42. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G: **Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study.** *Annals of internal medicine* 1994, **121**(3):168-173.
43. Mayberg MR: **Cerebral vasospasm.** *Neurosurgery clinics of North America* 1998, **9**(3):615-627.
44. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr., Feinberg W *et al*: **Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare**

- professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994, 90(5):2592-2605.**
45. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, Albuquerque FC: **The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *Journal of neurosurgery* 2012, 116(1):135-144.**
 46. McKissock W, Richardson A, Walsh L: **ANTERIOR COMMUNICATING ANEURYSMS: A TRIAL OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT. *Lancet* 1965, 1(7391):874-876.**
 47. Meyer B, Urbach H, Schaller C, Baslam M, Nordblom J, Schramm J: **Immediate postoperative angiography after aneurysm clipping--implications for quality control and guidance of further management. *Zentralblatt fur Neurochirurgie* 2004, 65(2):49-56.**
 48. Mitchell P, Jakubowski J: **Estimate of the maximum time interval between formation of cerebral aneurysm and rupture. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000, 69(6):760-767.**
 49. Mokri B: **The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001, 56(12):1746-1748.**
 50. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R: **International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002, 360(9342):1267-1274.**
 51. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J: **Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet neurology* 2009, 8(5):427-433.**
 52. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P: **International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005, 366(9488):809-817.**
 53. Nilsson OG, Lindgren A, Stahl N, Brandt L, Saveland H: **Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000, 69(5):601-607.**
 54. Ohman J, Heiskanen O: **Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *Journal of neurosurgery* 1989, 70(1):55-60.**
 55. Ostbye T, Levy AR, Mayo NE: **Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1997, 28(4):793-798.**
 56. Petitti DB, Wingerd J: **Use of oral contraceptives, cigarette smoking, and risk of subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1978, 2(8083):234-235.**
 57. Raabe A, Nakaji P, Beck J, Kim LJ, Hsu FP, Kamerman JD, Seifert V, Spetzler RF: **Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *Journal of neurosurgery* 2005, 103(6):982-989.**

58. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J: **Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1998, **29**(1):251-256.
59. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van Gijn J: **Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage.** *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004(4):CD000483.
60. Romijn M, Gratama van Andel HA, van Walderveen MA, Sprengers ME, van Rijn JC, van Rooij WJ, Venema HW, Grimbergen CA, den Heeten GJ, Majoie CB: **Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography.** *AJNR American journal of neuroradiology* 2008, **29**(1):134-139.
61. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M: **Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000, **68**(3):337-341.
62. Rosen DS, Macdonald RL: **Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review.** *Neurocritical care* 2005, **2**(2):110-118.
63. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL: **Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007, **38**(8):2315-2321.
64. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A: **Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry.** *European neurology* 2009, **62**(3):155-160.
65. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Narva EV, Salmi K, Torppa J: **Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991, **22**(7):848-853.
66. Sato K, Yoshimoto Y: **Risk profile of intracranial aneurysms: rupture rate is not constant after formation.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2011, **42**(12):3376-3381.
67. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO: **Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1992, **3**(1):88-95.
68. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP: **Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Neurology* 1995, **45**(5):871-874.
69. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC: **The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results.** *Journal of neurosurgery* 2013.
70. Stehbens WE: **Etiology of intracranial berry aneurysms.** *Journal of neurosurgery* 1989, **70**(6):823-831.
71. Steiner HH, Kremer P, Kunze S: **[Acute subarachnoid hemorrhage after aneurysm rupture: results of early surgery].** *Zentralblatt fur Neurochirurgie* 1994, **55**(1):16-23.
72. Steinmetz PDH: **S1 Leitlinie Subarachnoidalblutung.** 2012.
73. Sudlow CL, Warlow CP: **Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1997, **28**(3):491-499.

74. Suga M, Yamamoto Y, Sunami N, Abe T, Michiue H: **[Rupture of previously documented asymptomatic unruptured aneurysms--aneurysm size: risk factor for aneurysm rupture]**. *No shinkei geka Neurological surgery* 2002, **30**(6):609-615.
75. Taki W, Sakai N, Suzuki H: **Determinants of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage when both clipping and coiling are available: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (PRESAT) in Japan**. *World neurosurgery* 2011, **76**(5):437-445.
76. Teasdale G, Jennett B: **Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale**. *Lancet* 1974, **2**(7872):81-84.
77. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC: **A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies**. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1988, **51**(11):1457.
78. ter Berg HW, Bijlsma JB, Veiga Pires JA, Ludwig JW, van der Heiden C, Tulleken CA, Willemsse J: **Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies**. *Archives of neurology* 1986, **43**(1):30-33.
79. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: **Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review**. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1996, **27**(3):544-549.
80. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers DG: **Diurnal variation of and activity during the onset of stroke**. *Neurosurgery* 1985, **17**(6):901-904.
81. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J: **Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan?** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995, **58**(3):357-359.
82. van Gijn J, Rinkel GJ: **Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management**. *Brain : a journal of neurology* 2001, **124**(Pt 2):249-278.
83. van Munster CE, von und zu Fraunberg M, Rinkel GJ, Rinne J, Koivisto T, Ronkainen A: **Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of Finnish and Dutch patients with subarachnoid hemorrhage: time trends between 1986 and 2005**. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008, **39**(12):3166-3171.
84. Verweij RD, Wijdicks EF, van Gijn J: **Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study**. *Archives of neurology* 1988, **45**(9):1019-1020.
85. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Yeates D: **Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study**. *BMJ (Clinical research ed)* 1989, **299**(6714):1487-1491.
86. Washington CW, Zipfel GJ, Chicoine MR, Derdeyn CP, Rich KM, Moran CJ, Cross DT, Dacey RG, Jr.: **Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery**. *Journal of neurosurgery* 2013, **118**(2):420-427.
87. Weir B, Disney L, Karrison T: **Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients**. *Journal of neurosurgery* 2002, **96**(1):64-70.
88. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: **Time course of vasospasm in man**. *Journal of neurosurgery* 1978, **48**(2):173-178.
89. Whitfield PC, Kirkpatrick PJ: **Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage**. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2001(2):Cd001697.

90. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM *et al*: **Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators.** *The New England journal of medicine* 1998, **339**(24):1725-1733.
91. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM *et al*: **Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.** *Lancet* 2003, **362**(9378):103-110.
92. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM: **Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use.** *Journal of neurotrauma* 1998, **15**(8):573-585.
93. Winn HR, Richardson AE, Jane JA: **The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients.** *Annals of neurology* 1977, **1**(4):358-370.
94. Wostrack M, Sandow N, Vajkoczy P, Schatlo B, Bijlenga P, Schaller K, Kehl V, Harmening K, Ringel F, Ryang YM *et al*: **Subarachnoid haemorrhage WFNS grade V: is maximal treatment worthwhile?** *Acta neurochirurgica* 2013, **155**(4):579-586.
95. Zhang LJ, Wu SY, Niu JB, Zhang ZL, Wang HZ, Zhao YE, Chai X, Zhou CS, Lu GM: **Dual-energy CT angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: image quality, radiation dose, and comparison with 3D rotational digital subtraction angiography.** *AJR American journal of roentgenology* 2010, **194**(1):23-30.