

Einfluss der Latenz zwischen Aneurysmaruptur und Behandlung auf das Outcome bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Samira Elena Frangoulis

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Maria Wostrack
2. Priv.-Doz. Dr. Kornelia Kreiser

Die Dissertation wurde am 01.01.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.04.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	3
2. Einleitung.....	4
3. Problemstellung: Einfluss der Latenzzeit zwischen aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und der Aneurysmaversorgung auf das Outcome des Patienten	5
4. Material und Methodik.....	19
5. Ergebnisse	22
6. Diskussion.....	38
7. Zusammenfassung	41
8. Abbildungsverzeichnis.....	43
9. Tabellenverzeichnis	44
10. Literaturverzeichnis	45

1. Abkürzungsverzeichnis

aSAB	=	Aneurysmatische Subarachnoidalblutungen
CSWS	=	Cerebral-Salt-Wasting-Syndrom
CT	=	Computer Tomographie
DSA	=	Digitale Subtraktionsangiographie
EVD	=	extraventrikuläre Drainage
GCS	=	Glasgow Coma Scale
HH-Score	=	Hunt- und Hess-Score
mRS	=	modified Ranking Score
MRT	=	Magnetresonanztomographie
RASS	=	Richmond Agitation-Sedation Scale
SIADH	=	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
WFNS - Score	=	World Federation of Neurological Surgeons – Score

2. Einleitung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) stellt ein schwerwiegendes Krankheitsbild der Neurochirurgie dar. Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung des zentralen Nervensystems bei der es zu einer spontanen Blutung in den Subarachnoidalraum kommt. Es liegt hierbei eine intrakraniell-extrazerebrale Blutung vor, da sich die Blutung unter der Arachnoidea, jedoch in aller Regel außerhalb des Gehirnes befindet. Sie zählt zur Gruppe der Schlaganfälle. Insgesamt besteht bei 5% aller Schlaganfälle eine Aneurysmaruptur (D. Müller & Müller, 2019; Steiner et al., 2013) Bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) handelt es sich um einen medizinischen Notfall. Kommt es bei einem Patienten zu einer aSAB, ist eine sofortige Einweisung und Behandlung in einem Krankenhaus nötig. Erreicht der Patient die Notaufnahme, wird dieser anhand verschiedener Kriterien triagiert und die insbesondere auch die Dringlichkeit der Bildgebung festgelegt. Somit kann es bei Patienten mit einer eher geringgradigeren aSAB zu einer Verzögerung bis zur Diagnosestellung mit konsekutiv auch erhöhter Latenzzeit zwischen Blutung und Aneurysmaversorgung kommen. In dieser Doktorarbeit untersuche ich die Frage, welchen Einfluss die entstandene Latenzzeit auf das schlussendliche Outcome der Patienten hat.

3. Problemstellung: Einfluss der Latenzzeit zwischen aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und der Aneurysmaversorgung auf das Outcome des Patienten

Diese Arbeit behandelt das Thema des Outcomes von Patienten mit einer aSAB. Es soll untersucht werden, inwiefern die Latenzzeit zwischen der Blutung und der Versorgung des Aneurysmas einen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Um dies eingehend analysieren zu können, muss zunächst die Thematik der aSAB genauer betrachtet werden. Hierfür wird zunächst die allgemeine SAB erläutert, bevor auf die Unterkategorie der aSAB eingegangen wird.

Grundsätzlich kann die Subarachnoidalblutung in traumatisch und nicht-traumatisch unterteilt werden. Bei einer traumatischen SAB kommt es bei einem Schädel-Hirn-Trauma zu einer Blutung in den Subarachnoidalraum. Im Falle einer nicht-traumatischen SAB liegt die Ursache zu 85% in einem Aneurysma der hirnversorgenden Arterien. Die restlichen 15% kommen durch andere Pathologien, wie zum Beispiel eine arteriovenöse Malformation, zu Stande (Chong, 2022; Feichter, 2021). Die aSAB ist ein neurologischer Notfall. Die Inzidenz liegt je nach Literaturangabe zwischen 2 und 22 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei hier eine deutliche geografische Schwankung vorliegt (D. Müller & Müller, 2019). So liegt die Inzidenz beispielsweise in China bei 2, wohingegen sie in Finnland bei 22 pro 100.000 Einwohner pro Jahr liegt (Ingall et al., 2000). In Industrienationen wie den USA liegt sie derzeit bei 16/100.000/Jahr. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei sich hierbei auch die geschlechtliche Häufung unterscheidet (Macdonald & Schweizer, 2017). Vor dem 40. Lebensjahr sind Männer häufiger betroffen, nach dem 50. Lebensjahr tritt die Erkrankung häufiger bei Frauen auf (Berlit, 2020).

Neben der Ätiologie ist auch die Pathogenese ein wichtiger Faktor bei der Untersuchung der aSAB. Ein Aneurysma bildet sich an einer Schwachstelle eines Gefäßes. Hierfür spricht die pathologisch-histologische Untersuchung eines typischen sackförmigen Aneurysmas. Ein Aneurysma hat in der Regel weder eine Media- noch Elastika-Schicht (Berlit, 2020; Ruigrok et al., 2004). Hieraus kann eine sackförmige Aufweitung, ein sogenanntes Aneurysma entstehen. Diese Schwachstelle und somit das Aneurysma kann angeboren oder erworben sein (Berlit, 2020; Ruigrok et al., 2004). Bei angeborenen Aneurysmen kann eine familiäre Häufung vorliegen. Angehörige ersten Grades haben ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko für ein Aneurysma im Vergleich zur Normalbevölkerung (Berlit, 2020; Ruigrok et al., 2004). Hierbei spielen degenerative Bindegewebserkrankungen wie das

Marfan- oder das Ehlers-Danlos-Syndrom eine Rolle (Berlit, 2020; Ruigrok et al., 2004). Bei erworbenen Aneurysmen kommt es vor allem an arteriosklerotisch veränderten Gefäßabschnitten zu Aussackungen. (Berlit, 2020; Melchers et al., o.D.).

Es gibt einige Prädilektionsstellen, an denen Aneurysmen gehäuft auftreten. In der folgenden Abbildung sieht man die Zuordnung der häufigsten Aneurysmalokalisationen zu den Gabelungsstellen des Circulus arteriosus Willisii (Mattle et al., 2011; Mattle & Fischer, 2021).

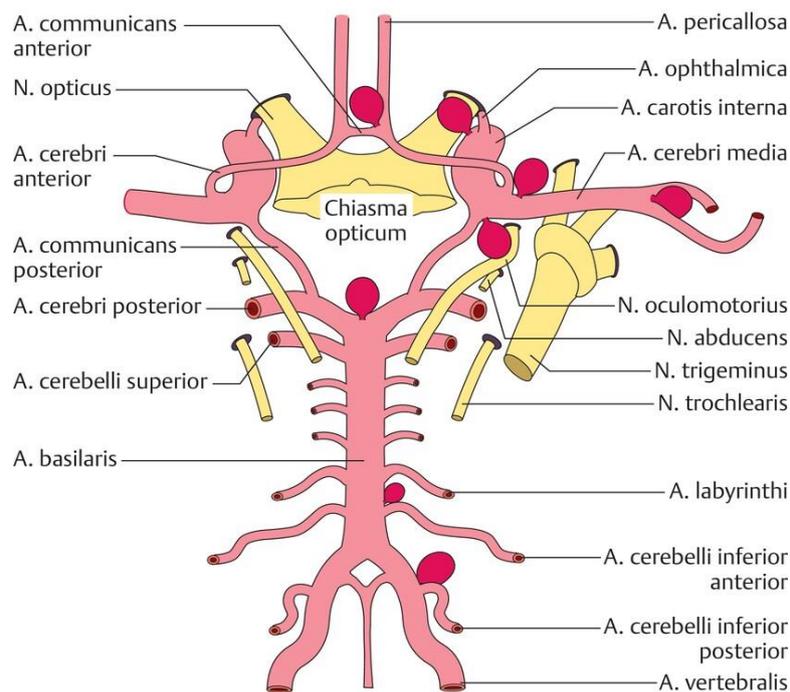


Abbildung 1: Die häufigsten intrakraniellen Aneurysmalokalisationen (Mattle & Fischer, 2021)

In 20-30% der Fälle liegt ein Aneurysma bilateral vor, meistens liegt es dann spiegelbildlich im Bereich derselben Stelle (Berlit, 2020).

Ist ein Aneurysma entstanden, muss es, um eine aSAB auszulösen, rupturieren. Um das Risiko einer Ruptur abschätzen zu können, kann der sogenannte PHASES-Score herangezogen werden. Dieser steht als Akronym für die sechs Risikofaktoren, welche zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Ruptur herangezogen werden. Der erste Faktor ist die Herkunft, hier gibt beispielsweise eine finnische Abstammung 5 Punkte. Als zweites wird das Vorliegen einer arteriellen Hypertension mit einem Punkt bewertet. Eine stattgehabte frühere SAB und wenn die Patienten über 70 Jahre alt sind, ergibt jeweils einen Punkt. Die Größe des Aneurysmas wird mit bis zu 10 Punkten bewertet. Abschließend wird noch die Lage des Aneurysmas eingestuft. Je nach Punkteverteilung lässt sich dann die

Wahrscheinlichkeit einer Ruptur auf 0,4% bei 2 oder weniger Punkten bis hin zu 17,8% bei 12 oder mehr Punkten berechnen. (Backes et al., 2015; Greving et al., 2014)

Ist ein solches Aneurysma rupturiert, entsteht eine aSAB. Gewisse klinische Symptome weisen bereits vor einer Bildgebung auf eine aSAB hin. Das klinische Leitbild ist ein Patient mit einem bisher nicht gekannten, stärksten Vernichtungskopfschmerz (D. Müller & Müller, 2019). In 10-43% der Fälle kann es zu einer Warnblutung ca. 6 bis 20 Tage vor der eigentlichen aSAB kommen (Berlit, 2020; Polmear, 2003). Hierbei handelt es sich vermutlich um eine Art Sickerblutung aus dem Aneurysma, welche der eigentlichen Ruptur vorausgeht (Berlit, 2020). Des Weiteren kann das Aneurysma die umliegenden Strukturen komprimieren, woraus beispielsweise bei einem A. communicans posterior – Aneurysma eine Okulomotoriusparese resultieren kann (Berlit, 2020). Wie bereits erwähnt prägt vor allem ein Leitsymptom das klinische Bild: Der Donnerschlag-Kopfschmerz. Hierbei handelt es sich um plötzlicher einsetzende, stärkste Kopfschmerzen, die der Patient so noch nie erlebt hat. Dieser Vernichtungskopfschmerz tritt bei 95% der Patienten auf und ist somit das wichtigste Leitsymptom (Berlit, 2020). Er kommt dadurch zu Stande, dass das austretende Blut zu einer Reizung der sehr schmerzempfindlichen Hirnhäute führt (Berlit, 2020; D. Müller & Müller, 2019). Neben diesem Kopfschmerz kann es zu weiteren Symptomen kommen. Eines davon ist die Vigilanzminderung bis hin zur Bewusstlosigkeit. Diese kann aufgrund eines erhöhten intrakraniellen Drucks, eines hydrozephalen Aufstaus oder dem Vorhandensein eines intrazerebralen Hämatoms auftreten. (AWMF Leitlinienregister. (o. D.), o. J.; Berlit, 2020; Diener et al., 2012). Ein weiteres mögliches Symptom ist der Meningismus. Dieser entwickelt sich oft erst nach ein paar Stunden und resultiert daraus, dass sich das Blut in den Spinalkanal verteilt und dort die Hirn- bzw. Rückenmarkshäute reizt. In der klinischen Untersuchung fallen dann die Dehnungszeichen wie Lasègue, Brudzinski und Kernig oft positiv aus (Berlit, 2020). Eine sensible und/oder motorische Halbseitensymptomatik ist häufig Symptom einer intraparenchymatösen Blutung (Berlit, 2020). Abschließend kann es zu vegetativen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufproblemen durch Blutdruckabfall, erhöhte Temperatur oder Schweißausbrüche kommen. Auch kardiale Symptome sind möglich. Hierbei kommt es beispielsweise zu Herzrhythmusstörungen wie einem Vorhofflimmern oder Extrasystolen. Dies kann im Falle von Komplikationen bis hin zu einem Herzkreislaufstillstand führen (Awad et al., 2018; Berlit, 2020).

Anhand dieser Symptomatik besteht der Verdacht auf eine aSAB bereits beim Eintreffen des Patienten in die Notaufnahme. In der folgenden Abbildung ist ein schematischer Ablauf

im Falle eines klinischen Verdachts dargestellt:

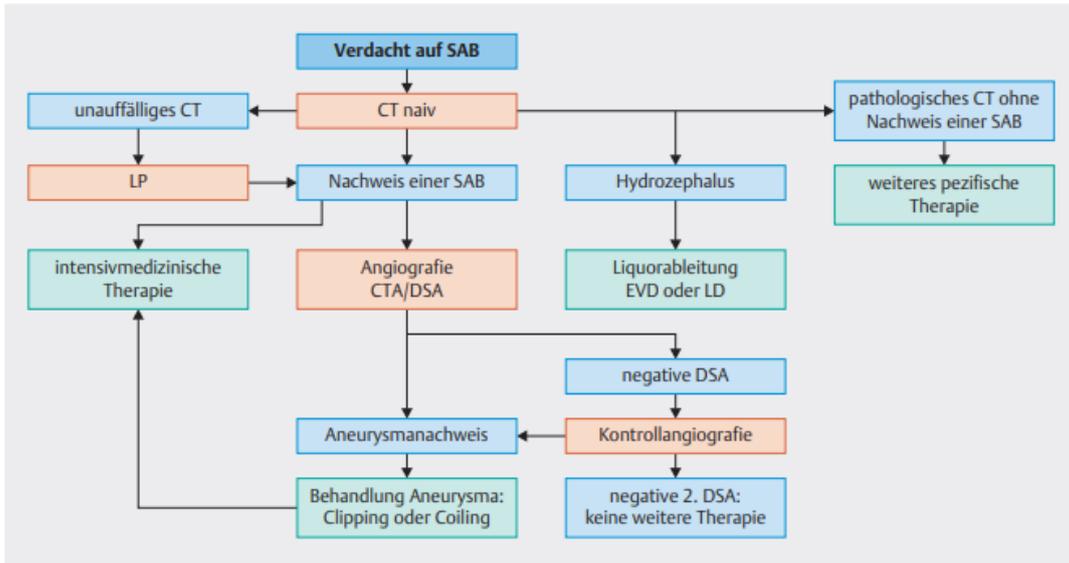


Abbildung 2: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (D. Müller & Müller, 2019)

Hier wird deutlich, dass bei einem Verdacht grundsätzlich als erstes diagnostische Mittel eine native, kraniale Computertomographie (cCT) indiziert ist (D. Müller & Müller, 2019). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Blutung liegt die Treffsicherheit dieser Bildgebung bei 92% (Berlit, 2020). Nach einer Woche beträgt dieser Wert noch 50% (D. Müller & Müller, 2019). Die kraniale Magnetresonanztomographie ist hierzu keine praktikable Alternative, da zum einen die Dauer der Aufnahme bei einem instabilen Patienten nicht tragbar wäre, zum anderen ist sie oft nicht 24 Stunden am Tag verfügbar (D. Müller & Müller, 2019). Bei der cCT können nicht nur die Blutung nachgewiesen, sondern auch das Ausmaß und die Lokalisation bestimmt werden. Eine lokal vermehrte Blutung kann ein Hinweis auf die Lokalisation des Aneurysmas sein. Auch intrazerebrale Blutungen lassen im cCT auf einen bestimmten Ursprung schließen da sie sich in aller Regel im Bereich des Domes befinden. Die verschiedenen Lokalisationen mit den möglichen typischen Blutungsbefunden werden die der folgenden Tabelle dargestellt:

CT-Befund	Aneurysmalokalisation
Asymmetrische Blutansammlung in den suprasellären Zisternen	ICA
Einseitig Sylvi-Fissur	MCA
Frontale interhemisphärische Fissur	ACA
Fossa interpeduncularis und laterale Sylvi-Fissur	BA
Vierter Ventrikel	VA, PICA

Abbildung 3: CT-Befund bei SAB und Aneurysmalokalisation (Berlit, 2020)

Im Folgenden kann man anhand der Abbildung erkennen, wie sich eine aSAB in einem cCT-Bild darstellt. Der Pfeil markiert das Blut, welches sich in den suprasellären Zisternen und dem vorderen Interhemisphärenspalt gesammelt hat. Hier liegt ein A. Communicans anterior – Aneurysma vor.

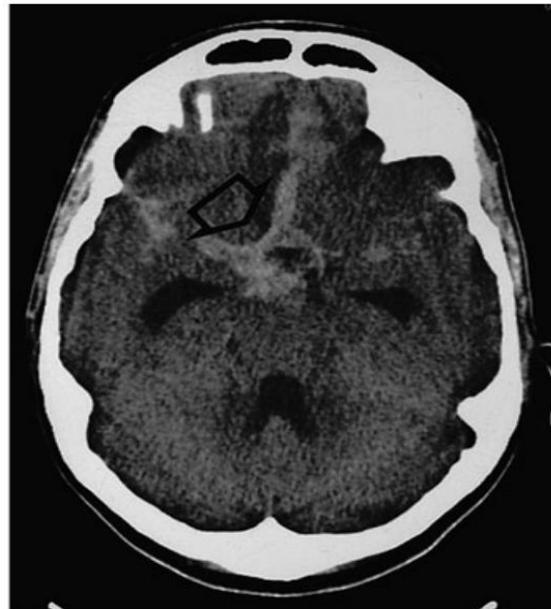


Abbildung 4: Ausfüllung der suprasellären Zisternen und des frontalen Interhemisphärenspaltes (⇒) bei einem Aneurysma der A. communicans anterior (▶); (...) Computertomographie (Berlit, 2020)

Es ist jedoch auch möglich, dass trotz typischer klinischer Symptome im cCT kein Blut sichtbar ist. In diesem Falle wird eine Lumbalpunktion durchgeführt. Hierbei kann Blut im Liquor nachgewiesen werden, was unter Umständen und unter Beachtung einiger Punkte die Diagnose einer aSAB bestätigen könnte. Es muss jedoch zwischen einer SAB und einer

artifiziellen, das bedeutet durch die Punktion erzeugten, Blutbeimengung unterschieden werden. Hierzu dient die sogenannte Drei-Gläser-Probe. Dabei wird Liquor über die Lumbalpunktion in drei aufeinanderfolgende Gläser gesammelt. Bei einer artifiziellen Blutbeimengung kommt es mit jedem weiteren Glas zu einem Entfärben des Liquors. Bei einer SAB bleibt der Blutgehalt konstant. Um nun zwischen einer frischen und einer älteren Blutung zu unterscheiden, erfolgt die Zentrifugation. Bei einer SAB die älter als 4 Stunden ist, ist der Überstand nach dem Zentrifugieren xanthochrom, das bedeutet gelblich. Dies entsteht durch die Hämoglobinfreisetzung beim Abbau des Blutes. Zum Abschluss erfolgt die mikroskopische Untersuchung. Hierbei finden sich bei einer SAB eine Pleozytose sowie eine Eiweißerhöhung bzw. erhöhtes Bilirubin im Liquor (*AWMF Leitlinienregister. (o. D.), o. J.; Berlitz, 2020*). In der zytologischen Untersuchung können Siderophagen zu finden sein, dies sind Makrophagen, welche Hämosiderin phagozytiert haben (*D. Müller & Müller, 2019*). Somit gibt es drei mögliche Szenarien:

1. Wenn der Überstand xanthochrom, das Bilirubin im Liquor erhöht, oder nachweislich Siderophagen im Liquor sind, ist die Diagnose einer SAB bestätigt.
2. Wenn die Blutung frisch ist bzw. der Liquor blutig jedoch der Überstand klar ist, liegt entweder eine artifizielle Blutung oder eine SAB vor.
3. Der Liquor und der Überstand sind farblos klar, hiermit kann eine SAB in den letzten 2-3 Wochen ausgeschlossen werden (*AWMF Leitlinienregister. (o. D.), o. J.*). Da eine länger zurückliegende SAB hiermit nicht ausgeschlossen werden kann, ist in diesem Fall ein kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) nötig.

Im Verlauf wird eine diagnostische CT-Angiographie (CTA) durchgeführt. Diese dient zur Darstellung des Aneurysmas. Zur weiteren Abklärung im Falle einer negativen CTA kann eine diagnostische digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erfolgen.

Im Anschluss an die CTA erfolgt in der Regel die DSA, da hierbei bereits während der Durchführung das weitere therapeutische Prozedere interdisziplinär evaluiert werden kann. Außerdem ist dabei eine direkte interventionelle Behandlung möglich.

Bei der DSA wird eine selektive Katheterisierung aller 4 hirnersorgenden Arterien mit Schrägaufnahmen durchgeführt, das wird als Panangiographie bezeichnet. Bei sehr großen und insbesondere teilthrombosierten Aneurysma kann teilweise die Durchführung einer MRT mit Angiographie (MRA) hilfreich sein um die genaue Größe zu sehen (*D. Müller & Müller, 2019*).

In dieser Abbildung ist zu sehen, wie sich ein Aneurysma der Mediabifurkation in der DSA darstellt.

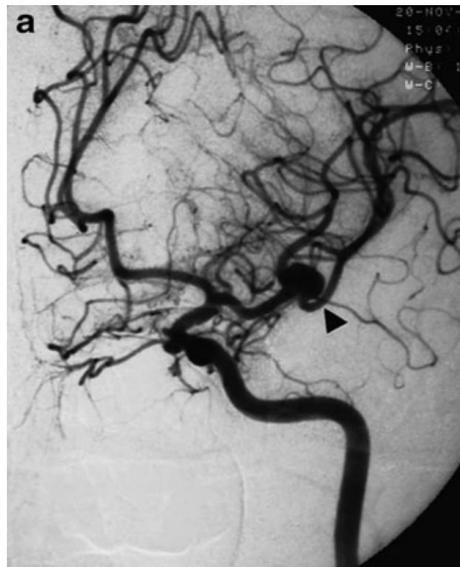


Abbildung 5: Teilthrombosiertes Media-Aneurysma. Die Angiographie stellt ein Aneurysma der Mediabifurkation (▶) dar (Berlit, 2020)

In ca. 20% der Fälle kann keine Blutungsquelle nachgewiesen werden (Berlit, 2020). Dies kann zum Beispiel bei weit ausgebreiteten Vasospasmen der Fall sein. In diesem Fall erfolgt zunächst die konservative Therapie und im Verlauf eine erneute Bildgebung (AWMF Leitlinienregister. (o. D.), o. J.; Berlit, 2020; D. Müller & Müller, 2019).

Dies ist der aktuelle, leitliniengerechte Ablauf vom Ausgangspunkt des Verdachtes einer aSAB bis hin zur Interdisziplinären Therapieentscheidung. Daneben gibt es noch zwei Punkte, die zusätzlich zu diesem Ablauf zur Diagnostik ergänzt werden sollten. Zum einen ist es wichtig, die Laborparameter des Patienten im Blick zu behalten. Hierzu gehören zum einen die Elektrolyte. Außerdem sollte der Gerinnungsstatus und die Entzündungsparameter bestimmt werden, um eine Koagulopathie und eine Vaskulitis auszuschließen. Auch das CK und Troponin sollten bestimmt werden. Dies führt uns zum zweiten Punkt der weiteren Diagnostik: Die kardiologische Untersuchung. Da es in den ersten Stunden zu Arrhythmien kommen kann, ist ein EKG bei Aufnahme essenziell. Es kann außerdem zu EKG-Veränderung wie bei einer Myokardischämie kommen. Dies spiegelt sich auch in den kardialen Komplikationen einer aSAB wider: Der plötzliche Herztod und Herzinfarkte sind Komplikationen, die bei einer aSAB auftreten können (Berlit, 2020). Kommt es zu einem unklaren Herz-Kreislauf-Stillstand muss auch an das Vorliegen einer

umgekehrten Takotsubo-Kardiomyopathie gedacht werden (Michels & Pfister, 2016).

Während der Diagnostik wird die aSAB nach verschiedenen Kriterien eingeordnet, um den Schweregrad einschätzen zu können. Dies ist einer der wichtigsten Faktoren im Hinblick auf die Prognose der Patienten. Zunächst erfolgt die klinische Einteilung des Patienten. Hier kommt vor allem der HH Grad (1968) sowie der WFNS-Score (Sano et al., 2015) zur Beurteilung des klinischen Befundes zum Einsatz. Hierbei wird mit Hilfe des Glasgow Coma Scales (GCS) unter Berücksichtigung der neurologischen Symptome und Einschränkungen die Vigilanz des Patienten quantifiziert. Dieser wurde erstmals von Teasdale und Jennet 1974 veröffentlicht (Teasdale & Jennett, 1974).

Augenöffnen

Kriterium	Beobachtet	Einstufung	Punktzahl
Spontan geöffnet	✓	Spontan	4
Auf Ansprache oder lautes Rufen	✓	Auf Geräusch	3
Auf Fingerspitzen-Stimulus	✓	Auf Druck	2
Öffnen zu keiner Zeit, keine verfälschenden Einflüsse	✓	Nicht vorhanden	1
Verschlossen aufgrund lokaler Umstände	✓	Nicht beurteilbar	NT

Beste Sprachantwort

Kriterium	Beobachtet	Einstufung	Punktzahl
Korrekte Angabe von Name, Ort und Datum	✓	Orientiert	5
Desorientiert, aber verständliche Kommunikation	✓	Verwirrt	4
Verständliche Einzelwörter	✓	Wörter	3
Nur Stöhnen, Ächzen	✓	Laute	2
Keine hörbare Antwort und keine verfälschenden Einflüsse	✓	Keine	1
Intubation oder andere verfälschende Einflüsse vorhanden	✓	Nicht beurteilbar	NT

Beste motorische Antwort

Kriterium	Beobachtet	Einstufung	Punktzahl
Befolgt zweiteilige Aufforderung	✓	Befolgt Aufforderungen	6
Bringt Hand über Clavicula auf Kopf- / Hals - Stimulus	✓	Lokalisiert	5
Beugt Arm schnell im Ellenbogen, Merkmale nicht vorherrschend abnormal	✓	Beugt normal	4
Beugt Arm, Merkmale eindeutig vorherrschend abnormal	✓	Beugt abnormal	3
Streckt Arm im Ellenbogen	✓	Streckt	2
Keine Bewegung von Armen und keine verfälschenden Einflüsse	✓	Keine	1
Lähmung oder andere verfälschende Einflüsse vorhanden	✓	Nicht beurteilbar	NT

Abbildung 6: Glasgow Coma Scale (The Glasgow Structured Approach to Assessment of the Glasgow Coma Scale, o.D.)

Eine zusammenfassende Kategorisierung ist im Folgenden dargestellt.

GCS	WFNS	neurologisches Defizit	Hunt und Hess	klinische Zeichen der Hunt-und-Hess-Einteilung
15	I	N	I	diskreter Kopfschmerz / Meningismus, asymptomatisch
14/13	II	N	II	starker Kopfschmerz / Meningismus, ggf. Hirnnervenauffälligkeiten, keine andere Fokalneurologie
14/13	III	J	III	Somnolenz, Desorientiertheit, milde Fokalneurologie
12-7	IV	NA	IV	Stupor, deutliche bis schwere Hemiparese, vegetative Entgleisung, beginnende Einklemmungserscheinung
6-3	V	NA	V	tiefes Koma, deutliche Zeichen der Einklemmung, moribunde Erscheinung

GCS: Glasgow Coma Scale, WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies, N: kein neurologisches Defizit, J: neurologisches Defizit, NA: Kriterium nicht anwendbar

Abbildung 7: Einteilung der Subarachnoidalblutung (D. Müller & Müller, 2019)

Bezüglich des Blutungsausmaßes wird der Fisher-Score (Fisher et al., 1980) und dessen Modifikation, der BNI-Score (Wilson et al., 2012), anhand des cCT-Befundes bestimmt (Fisher et al., 1980). Dies hat vor allem eine prognostische Aussagekraft, da hierüber das Risiko für Vasospasmen abgeschätzt werden kann. Hierzu wird der CT-Befund nach dem Ausmaß und der Verteilung des Blutes klassifiziert (Fisher et al., 1980; D. Müller & Müller, 2019; Wilson et al., 2012). In der folgenden Abbildung ist diese Schweregradeinteilung nach Fisher dargestellt:

Grad	Befund
1	Kein Blut nachweisbar
2	Blut <1 mm Dicke in den Zisternen
3	Blut >1 mm Dicke in den Zisternen
4	Blut intraventrikulär und/oder intrazerebral

Abbildung 8: Schweregrade des CT-Befundes bei SAB (Berlit, 2020; Fisher et al., 1980)

Sowohl der Fisher-Grad und der BNI-Score als auch der HH-Score spielen eine entscheidende Rolle bei der Prognose (Mattle et al., 2011; Mattle & Fischer, 2021).

Wenn nun die Diagnose einer aSAB feststeht, die Basistherapie eingeleitet wurde, beginnt die therapeutische Versorgung. Um die Blutungsquelle auszuschalten, stehen zwei

grundlegenden Verfahren zur Verfügung. Zum einen die endovaskuläre Versorgung und zum anderen das neurochirurgische Clipping. Bei den endovaskulären Verfahren gibt es das Coiling wo eine Platinspirale in das Aneurysma eingebracht wird wie auch das Stenting, ähnlich wie beim Herzstent, und die Flowdiverter-Einlage (Reith & Yilmaz, 2020). Beim chirurgischen Clipping wird mit einem Clip der Hals des Aneurysmas verschlossen. Welche dieser Therapiemöglichkeiten besser ist, hängt von einigen Faktoren ab. Beispielsweise muss berücksichtigt werden, ob das Aneurysma einen schmalen oder breitbasigen Hals hat, oder ob ein fusiformes Aneurysma vorliegt (Hunt & Kosnik, 1974). Grundsätzlich sollte die Entscheidung über die Behandlungsmethode individuell und interdisziplinär getroffen werden, was häufig mittlerweile direkt bei der Durchführung der DAS geschieht.

Nachdem die Aneurysmaversorgung erfolgt ist, wurde das Risiko eine der drei Hauptkomplikationen minimiert: die Rezidivblutung. Über 35% der Patienten erleiden eine Rezidivblutung innerhalb der ersten 4 Wochen (Berlit, 2020). Hierbei ist die Mortalität mit 70% höher als bei der ursprünglichen Blutung (Berlit, 2020). Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Rezidivblutung sind eine Verzögerung der Diagnose, zum Beispiel durch Fehldiagnosen, und Schwankungen bzw. Steigerung des Blutdrucks. Somit liegt vor allem in der Blutdrucksenkung eine Möglichkeit zur Verhinderung einer Rezidivblutung (Berlit, 2020). Der aktuelle Konsens besagt, dass eine aSAB grundsätzlich innerhalb der ersten 48 Stunden versorgt werden sollte, um eine Rezidivblutung zu vermeiden. Diesem Grundsatz widmet sich diese Arbeit, worauf vor allem im Ergebnis und Diskussionsteil eingegangen wird.

Um weitere Komplikationen zu vermeiden oder zumindest schnell zu erkennen, erfolgt anschließend in Deutschland die intensivmedizinische Überwachung des Patienten.

Eine Komplikation stellt der Vasospasmus dar. Hierbei treten Verengungen der Hirnarterien auf. Diese beschränkt sich jedoch nicht auf das aneurysmatragende Gefäß, sondern tritt häufig generalisiert, auch auf der gegenüberliegenden Hemisphäre, auf (Berlit, 2020; D. Müller & Müller, 2019). Diese Vasospasmen treten ab dem 3. Tag nach der SAB auf, das Maximum wird zwischen dem 6. und 9. Tag erreicht. In der Regel normalisiert sich der Zustand ab dem 14. Tag wieder (D. Müller & Müller, 2019). Bei bis zu 70% der Patienten können solche Vasospasmen nachgewiesen werden (D. Müller & Müller, 2019). Durch verschiedene Studien konnte belegt werden, dass dies ab einer Komprimierung des Gefäßvolumens über 70% klinisch relevant wird (D. Müller & Müller, 2019). Um einem Vasospasmus vorzubeugen, erfolgt im Anschluss an die Diagnosestellung die Gabe von

Nimodipin (AWMF Leitlinienregister. (o. D.)).

An dieser Stelle muss zwischen einem Vasospasmus und einem DCI, der delayed cerebral Ischemia, unterschieden werden. Die zerebrale Ischämie tritt bei bis zu 30% der Patienten auf (Vergouwen et al., 2010). Dieser DCI wurden von einem Research Committee 2010 definiert als neurologische Verschlechterung, wie beispielsweise Hemiparesen, fokal neurologische Defizite oder eine Vigilanzänderung, oder GCS-Abnahme über 2 Punkte (Vergouwen et al., 2010).

Die Wahrscheinlichkeit eines Vasospasmus ist abhängig vom Fisher-Grad. Als Risikofaktoren gelten eine Hypovolämie, Hyponatriämie und ein Hypotonus. Dies begründet auch die frühere Triple-H-Therapie mittels Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution, welche jedoch durch neuere Studien überarbeitet wurde. Diese ursprüngliche allgemeingültige Therapie wurde nun durch eine individuelle Maßnahmenanpassung ersetzt (D. Müller & Müller, 2019; Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage & Treggiari, 2011).

Um einen Vasospasmus frühzeitig zu erkennen wird eine tägliche transkranielle Doppler-Sonographie durchgeführt und auf eine erhöhte Fließgeschwindigkeit von über 200cm/s in den Arterien oder eine signifikante Erhöhung zum Vorbefund geachtet. Hierbei ist der intraindividuelle Verlauf wichtiger als die absoluten Geschwindigkeiten. In der folgenden Abbildung wird ein Vasospasmus angiographisch dargestellt:

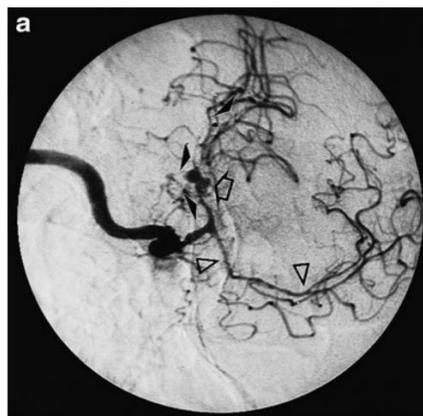


Abbildung 9: Die Angiographie bei einem 64-jährigen Patienten weist ein mehrfach gelapptes Aneurysma der A. cerebri media (⇔) nach. Gleichzeitig finden sich bei der am 4. Tag nach der Blutung durchgeführten Angiographie deutliche Engstellungen (Vasospasmen) im Bereich der Anfangsabschnitte der A. cerebri media (▶) und der A. cerebri anterior (Berlit, 2020)

Die Prophylaxe des Vasospasmus mit Nimodipin wurde bereits in der Basistherapie erwähnt. Bei Auftreten von symptomatischen Vasospasmen werden diese behandelt. Hierzu wird, nach erfolgter Versorgung des Aneurysmas, die Blutdruckerhöhung angestrebt. Hierbei wird ein MAD von >90 mmHg angestrebt. Hierzu werden, wenn nötig, Katecholamine, vor allem Noradrenalin, eingesetzt. Die weiteren Komponenten, Hypervolämie und Hämodilution, werden nach neuester Überarbeitung durch ein multimodales, individuelles Therapiekonzept ersetzt. In schwerwiegenderen Fällen werden endovaskuläre Verfahren eingesetzt. Zunächst kann hier die intraarterielle Gabe von Nimodipin zur Vasodilatation erfolgen. Ist der Vasospasmus höhergradig kann für kurzstreckige Verschlüsse auch die transluminale Angioplastie oder Ballondilatation angewendet werden (Berlit, 2020; D. Müller & Müller, 2019).

Chronologisch betrachtet folgt somit die Komplikation des Hydrozephalus, da dieser bei ca. 10% der Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden auftritt (Berlit, 2020). Hierbei müssen zwei verschiedene Formen des Hydrozephalus abgegrenzt werden: Der Hydrozephalus malresorptivus und der Hydrozephalus occlusus. In beiden Fällen staut sich der Liquor an und es kommt zu einer Druckerhöhung in der Schädelhöhle. Dies kann zu einer progredienten Vigilanzminderung und Kopfschmerzen führen. Weist nun ein Patient bereits im Aufnahme-CT einen Hydrozephalus auf, wird dieser in der Regel mit einer extraventrikuläre Ventrikeldrainage (EVD) behandelt. Mit Hilfe dieser kann außerdem der Hirndruck gemessen werden. Tritt ein persistierender Hydrozephalus malresorptivus auf, ist im Verlauf die ventrikuloperitoneale Shunteinlage notwendig (D. Müller & Müller, 2019).

Die drei Komplikationen, der Vasospasmus, der Hydrozephalus und die Rezidivblutung, umfassen somit die häufigsten Komplikationen einer aSAB. Doch es gibt noch Weitere. Eine weitere neurologische Komplikation stellen die oft in der frühen Phase auftretenden epileptischen Anfälle dar. Als Therapie kommt vor allem Levetiracetam für eine Dauer von 4 Wochen in Frage. Da es nur sehr selten zu einer Epilepsie kommt ist eine Dauertherapie in der Regel nicht notwendig (Berlit, 2020). Eine Ursache für das Auftreten von epileptischen Anfällen ist unter anderem eine begleitende Hyponatriämie. Kommt es zu einer Hyponatriämie, kann zwischen zwei Formen unterschieden werden: Dem Cerebral-Salt-Wasting-Syndrom (CSWS) oder auch zerebrales Salzverlustsyndrom und dem Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonausschüttung (SIADH) (Berlit, 2020; D. Müller & Müller, 2019). Bei einem CSWS liegt eine Kombination aus Natriurese, Hyponatriämie und Hypovolämie vor. Als Therapie wird hier eine isotone Hypervolämie angestrebt sowie

Fludrokortison verabreicht. Beim SIADH kommt Tolvaptan zum Einsatz (Berlit, 2020). Weitere mögliche Elektrolytstörungen sind eine Hybernatriämie sowie ein Diabetes insipidus (D. Müller & Müller, 2019).

Doch nicht nur neurologische Komplikationen können auftreten. Auch das kardiale und respiratorische System können beeinträchtigt werden. Durch die aSAB kommt es zu einer überschießenden Aktivierung des sympathischen Nervensystems und damit zu einer starken Katecholaminausschüttung. Dies kann vor allem in den ersten 48 Stunden zu Herzrhythmusstörungen und Troponin-Erhöhungen führen. Hierbei können sowohl verschiedene Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder Extrasystolen, als auch ausgeprägte Myokardinfarkte auftreten. Es kann sogar zu einer akuten Herzinsuffizienz, der sogenannten Takotsubo-Kardiomyopathie, kommen. Hierbei handelt es sich um eine neurogene Stresskardiomyopathie, welche zu einem kardialen Schock führen kann (Awad et al., 2018). Daher ist es essenziell, dass alle Patienten bei Aufnahme ein EKG bekommen. Die kardiale Dekompensation kann auch eine weitere Komplikation zur Folge haben: das Lungenödem. Hier muss das kardiale Lungenödem von dem neurogenen differenziert werden. Hier liegt die Ursache in der sympathischen Aktivierung, der Pathomechanismus ist noch nicht gänzlich geklärt. Die Behandlung des neurogenen Lungenödems ähnelt der des kardialen: Diuretika und nichtinvasive oder invasive Beatmung.

Zusammengefasst kann also hervorgehoben werden, dass bei einer aSAB nicht nur neurologische Komplikationen, sondern auch Komplikationen in anderen Organsystemen auftreten können. Um diese zu vermeiden bzw. bei Auftreten so gut wie möglich zu therapieren, ist somit ein umfassendes, interdisziplinäres Therapiekonzept nötig. Anschließend an die Akuttherapie bedarf es einer guten Nachbehandlung, um die Folgen einer aSAB so gering wie möglich zu halten. In vielen Fällen findet eine stationäre Rehabilitationsbehandlung statt. Bei bis zu 50% der Patienten kommt es zu neuropsychologischen Symptomen, wie beispielsweise Depressionen oder Konzentrationsstörungen (D. Müller & Müller, 2019; Rinkel & Algra, 2011).

Sowohl bei einer Kontrolluntersuchung als auch initial bei einer aSAB oder als Zufallsbefund können außerdem asymptotische Aneurysmen auffallen. Hier stellt sich die Frage, ob ein solches inzidentelles Aneurysma ausgeschaltet werden muss. Hierfür müssen verschiedene Faktoren gegenübergestellt werden. Hierzu wird auch der oben erwähnte Phase-Score herangezogen. Einerseits birgt ein solches Aneurysma ein gewisses Risiko für eine aSAB, andererseits muss auch der gesamte Gesundheitszustand des Patienten und das Eingriffsrisiko bedacht werden.

Alles in allem konnten also innerhalb der letzten Jahre die Therapiemöglichkeiten bei aSAB

stetig verbessert werden. Trotzdem ist die Prognose weiterhin schlecht. Hier setzt meine Arbeit an. Sie soll einen weiteren Beitrag dazu leisten, das funktionelle Outcome der Patienten zu verbessern, indem sie den Einfluss der Latenzzeit zwischen Aneurysmablutung und -versorgung untersucht. Im anschließenden Teil folgen nun die Methodik der Arbeit sowie die gewonnenen Ergebnisse, um dann in der Diskussion auch einen Kontext zu schaffen.

4. Material und Methodik

Erfassung der Daten

Für diese Arbeit wurden im Verlauf von ca. 1.5 Jahren Daten von über 1000 Patienten kollektiv von allen Projektmitarbeitern zusammengetragen. Hierbei wurden sowohl retrospektive als auch prospektive Patientendaten erfasst. Zunächst wurde eine grobe Definition unseres Patientenkollektivs verfasst: Die Patienten müssen eine SAB erlitten haben und die Daten müssen in unserem Klinikregister erfasst worden sein. Hierbei wurde insgesamt ein Zeitraum von 14 Jahren, zwischen März 2006 und März 2020, erfasst. Anschließend wurde die Definition dahingehend strenger gestellt, als dass nur Patienten, die eine SAB aufgrund eines rupturierten Aneurysmas erlitten haben, berücksichtigt wurden. Somit wurden Patienten mit einem nicht-rupturierten Aneurysma, einer nicht-aneurysmatischen (traumatisch und perimesenzephal) SAB sowie einer aneurysmatischen SAB aufgrund einer anderen Ursache (bspw. Eine arteriovenöse Malformation) nicht ausgeschlossen. Anschließend erfolgte die Berücksichtigung des für diese Arbeit essenziellen Faktors: ob bei den Patienten eine Dichotomisierung des Zeitraums zwischen Blutung und Behandlung in unter und über 24 Stunden möglich war. Patienten, bei denen dies nicht möglich war, wurden nicht eingeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten, die starben bevor eine Behandlung möglich war oder die in einer anderen Klinik behandelt wurden ausgeschlossen.

Als eine Rezidivblutung definiert wird eine Blutung aus dem für die aSAB verantwortlichen Aneurysma, welche vor Versorgung des solchen stattfand. Diese wurden nur als gegeben erachtet, wenn sie durch die neuroradiologische Bildgebung erfasst oder im Bericht des Neuroradiologen als solche beschrieben wurde.

Als zerebralen Vasospasmus erfassten wir Ereignisse, bei denen die mittlere Flussgeschwindigkeit im transkraniellen zerebralen Dopplerultraschall in einem Gefäß auf 120cm/s oder höher anstieg. Außerdem wurde dieser nur als solcher erfasst, wenn ein medizinisches Korrelat in der neuroradiologischen Bildgebung (hier CT-Angiographie oder DAS) nachgewiesen wurde. Abschließend wurde der Hirninfarkt ebenfalls nur dann als solcher erfasst, wenn ein neu entstandener Infarkt radiologisch festgestellt werden konnte welcher nicht in Zusammenhang mit jedweden Eingriffen stand (EVD-Anlage, Aneurysmabehandlung, ventrikulo-peritoneale Shunteinlage und andere). Hier war die Zusammenarbeit und das spezialisierte Fachwissen von Neurologie, Neurochirurgie und Neuroradiologie von entscheidendem Vorteil (Hostettler et al., 2023).

Von diesen Patienten erfolgte nun die Datenerfassung. Zunächst begannen wir mit den grundlegenden demografischen Daten wie Geschlecht, Alter und Geburtsdatum. Daraufhin folgte die Erfassung der Aufnahmedaten (Aufnahmestatus, verschiedene Scores wie GCS, Glasgow Outcome Scale (GOS) und die Modified Ranking Scale (mRS)) und die Erfassung aSAB-spezifischen Daten (Lokalisation des Aneurysmas, Art und Form, etc.). Auch die individuellen Risikofaktoren wurden erfasst. Hierzu wurden Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Diabetes vorab so definiert, dass sie als vorhanden galten, wenn der Patient sie angab oder sie aufgrund von Diagnosen, Krankenakten oder Medikamenten anzunehmen waren. Außerdem wurde erfragt, ob der Patient raucht oder Alkohol konsumiert. Des Weiteren spielt das vorherige Auftreten eines Myokardinfarkts oder eine positive Familienanamnese eine Rolle. Bei den Medikamenten wurde die Einnahme von ASS, Clopidogrel, Statine oder orale Antikoagulationsmittel als Risikofaktor definiert. Außerdem wurde das Vorliegen eines Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom erfragt, welche jedoch bei keinem Patienten zutrafen.

Des Weiteren wurde die Versorgung sowie die auftretenden Komplikationen dokumentiert. Hierbei gaben wir den Parametern Rezidivblutung, Vasospasmus und Hirninfarkt besonderes Gewicht. Abschließend wurde der funktionelle Outcome der Patienten in die Tabelle eingetragen. Hierbei erfassten wir den funktionellen Outcome anhand der GOS und definierten einen Wert von 1-3 als ungünstiges, 4 oder 5 für ein günstiges Outcome. Dazu fügten wir die Arbeitsfähigkeit sowie die Mortalität hinzu. Das größte Augenmerk gaben wir hierbei der unabhängigen Variable, welche für diese Arbeit die größte Rolle spielte: Die Latenzzeit zwischen Blutung und Behandlung. Diese unterteilten wir in Zeit zwischen Blutung und Aufnahme sowie zwischen Aufnahme und Behandlung. Hierbei definierten wir den Zeitpunkt der Blutung als den, bei dem die Patienten das Auftreten des stärksten Kopfschmerzereignisses oder eines anderen eindeutigen Symptoms (Bewusstseinsverlust, Krampfanfall oder sonstige neurologische Defizite) angaben. War dies aufgrund der nichtvorhandenen Kommunikationsfähigkeit des Patienten nicht möglich, erfolgte die zeitliche Bestimmung durch die Fremdanamnese. Der Zeitpunkt von Aufnahme und Behandlung konnte dank unseres Klinikprogramms bei jedem Patienten eindeutig bestimmt werden. Im Anschluss an diese umfassende Datenerfassung erfolgte die unten beschriebene statistische Auswertung (Hostettler et al., 2023).

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde von PD Dr. Isabel Hostettler zusammen mit mir durchgeführt. Hierbei wurde sowohl das Programm STATA 15 als auch SPSS verwendet

(StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LP; IBM SPSS Statistics 28). Nachdem alle notwendigen Daten erfasst und als Excel-Tabelle zusammengetragen wurden, wurde die Tabelle mehrfach unter dem Mehraugenprinzip bereinigt und fehlende Daten wenn möglich nachgetragen, um eine möglichst präzise statistische Auswertung zu ermöglichen. Anschließend erfolgte die adäquate Darstellung der Variablen je nach Art der Variablen und Skalenniveau (zum Beispiel normalverteilt versus nicht normalverteilt). Für die eigentliche Analyse wurde das statistische Signifikanzniveau auf 5% festgelegt (p -Wert=0.05). Zunächst erfolgte die rein deskriptive Darstellung, um einen Überblick über die Grundgesamtheit zu erlangen. Anschließend erfolgte die univariable und hierauf aufbauend die multivariable Analyse, um die Zusammenhänge genauer zu untersuchen. Dabei erfolgte zunächst eine Haupt- und anschließend eine Untergruppenanalyse. In der Hauptgruppenanalyse wurden die Patienten danach unterschieden, ob sie innerhalb oder nach 24 Stunden behandelt wurden. Anschließend erfolgte die weitere Analyse nach HH-Grad. Hierdurch konnten Unterschiede, die durch den Schweregrad der Blutung entstanden sind, ermittelt werden. Im zweiten Teil, der Subgruppenanalyse, wurden die Patienten, bei denen die Latenzzeit zwischen Blutung und Versorgung unter 24 Stunden lag und der genaue Zeitpunkt eruiert werden konnte, in die Untergruppen <4h, <6h und <12h eingeteilt. Die dadurch erfassten Ergebnisse sind im folgenden Kapitel dargestellt und werden im Anschluss ausführlich diskutiert (Hostettler et al., 2023).

Allgemeine Richtlinien

Die ethische Genehmigung für die hier verwendete Studie erfolgte von der örtlichen Ethikkommission für Forschung (186/20S). Die Studie wurde gemäß den STROBE-Richtlinien (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) durchgeführt (Hostettler et al., 2023).

5. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse aufgeführt. Zunächst erfolgt die Darstellung der Patienteneigenschaften, der Risikofaktoren, der Versorgung sowie der Aneurysma-Parameter. Anschließend folgen die Verlaufs- und Zeitparameter. Abschließend wird das Outcome der Patienten hinsichtlich des Auftretens von Infarkt und erneuter Blutung sowie der Sterblichkeit und des GOS bei Entlassung betrachtet. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für die anschließende Diskussion.

Patienteneigenschaften

Zwischen dem Februar 2006 und März 2020 wurden insgesamt 940 Patienten in die Abteilung für Neurochirurgie überwiesen. Davon wurden 853 Patienten mit einer aSAB aufgenommen und behandelt, die die Einschlusskriterien für diese Arbeit erfüllten.

Die Bestimmung des genauen zeitlichen Abstands zwischen Aufnahme und Versorgung war durch das interne Klinikprogramm bei 853 (100%) Patienten möglich. Dieser Zeitraum zwischen Aufnahme und Behandlung wurde anschließend in 6 Untergruppen (4, 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden) eingeteilt, um eine bessere Analyse eines möglichen statistischen relevanten Zusammenhangs zu ermöglichen. Der Abstand zwischen Blutungszeitpunkt und Versorgung konnte bei 535 (62,7%) Patienten konnte die Zeit zwischen der Blutung und der Aufnahme exakt bestimmt werden, bei den übrigen 315 (36,9%) war dies nicht möglich.

Geschlechterverteilung: 568 (66,6%) Patienten waren weiblich. Die Altersverteilung lag zwischen 19 und 93 Jahren, mit einem Mittelwert von 57,3 Jahren.

Um festzustellen, ob Frauen tendenziell eher schwerere SABs erleiden als Männer, wurde diese Verteilung bezüglich der GCS-Werte in ein durch Geschlecht unterteiltes Diagramm dargestellt. Hierbei ist ersichtlich, dass die Verteilung von schweren aSAB (GCS 3) und leichten SABs (GCS 15) in etwa der Verteilung von 2/3 Frauen und 1/3 Männern entspricht. Bei Aufnahme hatten 32,6% der Männer einen GCS von 7 oder niedriger, bei

Frauen lag dieser Wert bei 35,5%.

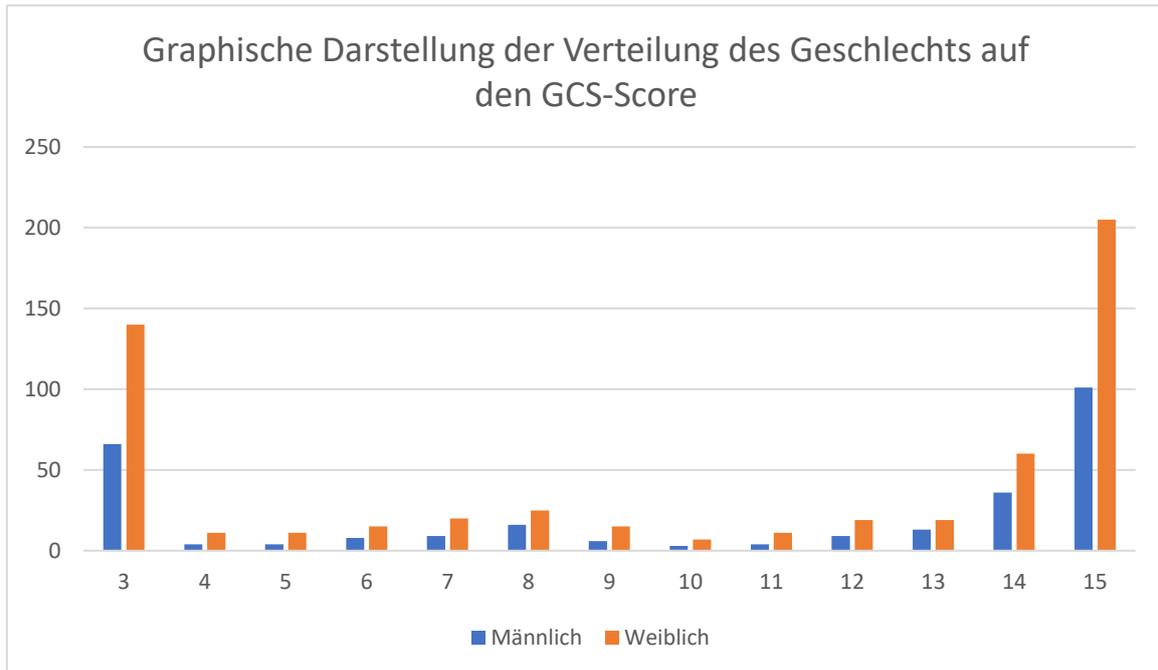


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Geschlechterverteilung hinsichtlich des GCS-Scores

Über zwei Drittel der Patienten (n=607, 71,2%) wurden aus einem umliegenden Krankenhaus in unser Klinikum verlegt, bei den restlichen 246 Patienten (28,8%) erfolgte die Aufnahme direkt über die Notaufnahme.

Ein weiterer wichtiger Faktor spielt der Zustand des Patienten bei der Aufnahme. Zunächst wurde dieser Wert bezüglich der statistischen Häufigkeit analysiert. Hierbei zeigte sich, dass 208 (24,4 %) der Patienten mit einem GCS von 3 eingeliefert wurden. Insgesamt 290 (34 %) wurden mit einem GCS von 7 oder niedriger eingeliefert.

GCS	Anzahl, n (%)	GCS	Anzahl, n (%)
3	208 (24,4%)	10	10 (1,2%)
4	15 (1,8%)	11	15 (1,8%)
5	15 (1,8%)	12	28 (3,3%)
6	23 (2,7%)	13	32 (3,8%)
7	29 (3,4%)	14	96 (11,3%)
8	41 (4,8%)	15	306 (35,9%)
9	21 (2,5%)	Keine Angaben	14 (1,6%)
		Gesamt	853 (100,0%)

Tabelle 1: GCS bei Aufnahme

Des Weiteren wurde der mRS der Patienten statistisch erhoben. Hierbei zeigte sich, dass etwa die Hälfte (n=447, 52,4%) der Patienten mit starken Beeinträchtigungen (mRS 3 oder kleiner) aufgenommen wurden.

mRS	Anzahl, n (%)	mRS	Anzahl, n (%)
0	1 (0,1%)	4	112 (13,1%)
1	101 (11,8%)	5	289 (33,9%)
2	237 (27,8%)	Keine Angaben	5 (0,6%)
3	108 (12,7%)	Gesamt	853 (100,0%)

Tabelle 2: mRS bei Aufnahme

Bei Aufnahme zeigten 241 (28,3%) Patienten zeigten keine fokale-neurologischen Defizite. Dementsprechend hatten 612 (71,7%) der Patienten mit einer aSAB bei Aufnahme ein fokale-neurologisches Defizit. Da dieser Wert jedoch nicht ausreichend differenziert wurde, beispielsweise durch genaues Abfragen der einzelnen Defizite (beispielsweise Aphasie – ja/nein), kann hierzu keine genauere Angabe gemacht werden.

Bei Aufnahme der Patienten wurden bezüglich der Blutung die beiden Scores HH und Fisher bestimmt. Siehe hierfür Tabelle 3 und 4. Eine moderate Blutung mit einem HH-Score von 3 oder niedriger hatten 587 (68,8%) der Patienten bei den restlichen 266 (31,2%) handelte es sich mit einem HH-Score von 4 oder 5 um eine schwere Blutung.

HH	Anzahl, n=853 (%)
1	116 (13,6%)
2	286 (33,5%)
3	185 (21,7%)
4	152 (17,8%)
5	114 (13,4%)

Tabelle 3: HH-Score bei Aufnahme

Neuroradiologisch wurde anschließend mittels CT der Fisher-Wert erhoben.

Fisher	Anzahl, n=804 (%)
1	31 (3,6%)
2	80 (9,4%)
3	662 (77,6%)
4	31 (3,6%)

Tabelle 4: Fisher-Score bei Aufnahme

Außerdem wurde der BNI-Score bei 803 (94,1%) ermittelt. Die Verteilung stellt sich wie folgt dar:

BNI	Anzahl, n=803 (%)
1	40 (4,7%)
2	218 (25,6%)
3	377 (44,2%)
4	132 (15,5%)
5	36 (4,2%)

Tabelle 5: BNI-Score bei Aufnahme

Risikofaktoren

Bei 310 (36,3%) Patienten lag eine Hypertonie vor, 29 Patienten (3,4%) hatten eine Hypercholesterinämie sowie 40 Patienten (4,7%) einen Diabetes mellitus. Insgesamt hatten 105 Patienten (12,3%) eine positive Raucheranamnese. Bei 4,1% wurde ein Alkoholkonsum dokumentiert.

Blutverdünnung: 2,5% der Patienten nahmen ASS, 1 Patient Clopidogrel und 15 Patienten OAK ein. Acht Patienten gaben einen früheren Myokardinfarkt an. Des Weiteren gaben 3 (0,4%) Patienten an Statine einzunehmen. Bei 10 Patienten (1,2%) war eine positive Familienanamnese bekannt.

Risikofaktor, n (%)	Häufigkeiten, n=853 (%)
Arterielle Hypertonie, n (%)	310 (36,3%)
Hypercholesterinämie, n (%)	29 (3,4%)
Diabetes mellitus, n (%)	40 (4,7%)
Myokardinfarkt, n (%)	8 (1%)
Nikotinabusus, n (%)	105 (12,3%)
Alkoholabusus, n (%)	35 (4,1%)
ASS, n (%)	21 (2,5%)
Clopidogrel, n (%)	1 (0,1%)
Orale Antikoagulation, n (%)	15 (1,8%)
Statin, n (%)	3 (0,4%)
Positive Familienanamnese, n (%)	10 (1,2%)

Tabelle 6: Risikofaktoren

Aneurysma-Eigenschaften

Hinsichtlich der Aneurysmen wurde die Lokalisation, sowohl innerhalb des Circulus arteriosus Willisii als auch bezüglich der Seitenlage und der Anzahl der Aneurysmen dokumentiert. In der Arteria communicans anterior befanden sich insgesamt 290 (34,0 %) der Aneurysmen. Zur besseren Veranschaulichung erfolgte hier eine Einteilung in den vorderen und hinteren Kreislauf vorgenommen. Der Großteil (n=716, 83,9%) der Aneurysmen befand sich im vorderen Kreislauf.

	Lokalisation	Anzahl n=853, (%)
Vorderer Kreislauf	A. carotis interna	79 (9,3%)
	A. cerebri anterior	43 (5,0%)
	A. communicans anterior	290 (34,0%)
	A. cerebri media	201 (23,6%)
	A. communicans posterior	103 (12,1%)
	Gesamt	716 (83,9%)
Hinterer Kreislauf	A. cerebri posterior	15 (1,8%)
	A. basilaris	67 (7,9%)
	A. cerebelli superior	5 (0,6%)
	A. cerebelli anterior inferior	4 (0,5%)
	A. cerebelli posterior inferior	37 (4,3%)
	A. vertebralis	9 (1,1%)
	Gesamt	137 (16,1%)

Tabelle 7: Lokalisation des Aneurysmas

Bezüglich der Seitenlage der Aneurysmen liegt hier eine knappe Drittelung der Ergebnisse vor. Auf der rechten Seite lagen 306 (35,9%) der Aneurysmen lagen, 28,5% links und 34,8% mittig vor. Die restlichen Aneurysmen sind entweder beidseitig oder unklar. Insgesamt hatten 247 Patienten (29,0%) multiple Aneurysmata, wobei bei 46,1% dieser Patienten alle Aneurysmen versorgt wurden.

Zeitparameter

Bei den zeitlichen Variablen wurde die Zeit zwischen Blutung und Aufnahme, Aufnahme und Versorgung, und daraus resultierend zwischen Blutung und Versorgung erhoben. Abschließend wurden die Patienten in 6 Gruppen eingeteilt: Versorgung unter 4, 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden.

Bei 698 Patienten (81,8%) erfolgte die Versorgung innerhalb von 24 Stunden. Bezüglich des Schweregrades der Blutung und der zeitlichen Latenz zur Behandlung ergab sich dahingehen ein signifikanter, umgekehrter Zusammenhang zwischen dem HH-Score und der Behandlungszeit ab Aufnahme. Patienten mit einer schweren Blutung, und somit einem

höheren HH-Score, wurden schneller versorgt (n=853, p<0,001).

Es zeigte sich eine signifikante Verzögerung zwischen Aufnahme und Behandlung bei Patienten, die mittels Clipping versorgt wurden (Koeffizient 14,51, 5,00-24,03 95% CI, p=0,003). Die mediane Gesamtzeit zwischen Aufnahme und Behandlung lag bei Patienten mit Clipping bei 9,7 Stunden, mit Coiling bei 5,5 Stunden. Patienten, die <24h behandelt wurden erhielten häufiger eine dekompressive Hemikraniektomie (16,6% vs. 3,9%).

Versorgung

Über ein Drittel (314, 36,8%) der Patienten wurden mittels Clipping und die restlichen 539 (63,2%) mittels endovaskulären Methoden versorgt. Hierbei wurden bei der Analyse auch die verschiedenen Möglichkeiten (Coiling, Flowdiverter, Web-Device, etc.) berücksichtigt.

Bei 9 (1,1%) Patienten war ein Coiling nach einem inkompletten Clipping nötig. Im Gegenzug wurde bei 76 (8,9%) Patienten ein Clipping nach einem vorangegangenen Coiling durchgeführt.

Bei 120 Patienten (14,1%) blieb ein Aneurysmarest nach der Intervention bestehen, bei 95 (11,1%) Patienten revascularisierte das Aneurysma im Verlauf wobei bei 39 (4,6%) Patienten ein Reclipping und bei 67 (7,9%) Patienten ein Recoiling durchgeführt wurde.

Eine EVD erhielten 572 (67,1 %) der Patienten, 24 Patienten wurden mit einer Lumbaldrainage versorgt (2,8%) wobei bei 211 Patienten (24,7%) im Verlauf die Einlage eines ventrikuloperitonealen Shunt notwendig war.

Im Zeitraum unserer Dokumentation verstarben 118 Patienten, dies entspricht einer Mortalitätsrate von 13,8%.

Der erstmalige stationäre Aufenthalt der Patienten betrug durchschnittlich 25,7 (±17,7) Tage.

Variablen, n (%)	Werte	Anzahl n=853 (%)
Geschlecht	Männlich	285 (33,4%)
	Weiblich	568 (66,6%)
Vorherige SAB		46 (5,4%)
Erneute SAB		47 (5,5%)
Aufnahmeart	Direkt	246 (28,8%)
	Über anderes Klinikum	607 (71,2%)
GCS bei Aufnahme	</= 7	290 (34,6%)

	>= 8	549 (65,43%)
mRS bei Aufnahme	<= 3	447 (52,72%)
	>= 4	401 (47,28%)
HH	<= 3	587 (68,8%)
	>= 4	266 (31,2%)
Versorgung	Clipping	539 (63,2%)
	Coiling	314 (36,8%)
Mortalität		118 (13,8%)

Tabelle 8: Patienteneigenschaften

Verlaufsparameter und Komplikationen

Eine intraventrikuläre Blutung entwickelten 419 (49,1%) Patienten. Bei einem Viertel der Patienten (n=200, 23,4%) bestand eine intrazerebrale Blutung. Bei 14,3 % der Patienten erfolgte eine dekompressive Hemikraniektomie. Die Hälfte aller Patienten (N = 410, 48,1%) entwickelten einen Hydrozephalus. Direkt postinterventionell hatten knapp die Hälfte der Patienten signifikante Beeinträchtigungen (GOS ≤ 3: 54,2%; mRS ≥ 4: 52,3%).

Verlaufsparameter	Anzahl, n=853 (%)
Intraventrikuläre Blutung	419 (49,1%)
Intrazerebrale Blutung	200 (23,4%)
Erneute SAB	47 (5,5%)
Dekompressive Hemikraniektomie	122 (14,3%)
Hydrozephalus	410 (48,1%)
EVD	572 (67,1%)
Lumbaldrainage	24 (2,8%)
VPS	211 (24,7%)

Tabelle 9: Verlaufsparameter

Während des Krankenhausaufenthaltes hatten 496 (58,1%) Patienten einen zerebralen Vasospasmus (CVS) (n=496, 58,1%), wobei 158 (31,9%) davon symptomatisch waren. Bei 129 (15,1%) Patienten wurde der Vasospasmus in der DSA entdeckt, 56 davon bei der ersten Untersuchung. Bei 7 Patienten wurde der Vasospasmus in den MRT-Aufnahmen entdeckt. Der CVS wurde bei 465 Patienten im transkranialen Doppler diagnostiziert. Dem

Vasospasmus zugeordnete Symptome erlitten 168 (19,7%), 168 Patienten hatten einen symptomatischen Vasospasmus.

Anschließend an den ersten Krankenhausaufenthalt wurde bei 553 Patienten mindestens eine Follow-Up-Untersuchung durchgeführt (64,8%). Hier stellte sich die Verteilung des mRS wie folgt dar:

mRS	Anzahl (n=553, %)
0	109 (12,8%)
1	176 (20,6%)
2	121 (14,2%)
3	45 (5,3%)
4	48 (5,6%)
5	54 (6,3%)

Tabelle 10: mRS bei erster Follow-Up-Untersuchung

Outcome

Infarkt

Insgesamt erlitten 163 (19,1%) Patienten einen intrakraniellen Infarkt. In unserer Analyse bezüglich Faktoren, die mit dem Auftreten von intrakraniellen Infarkten assoziiert sind, bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen GCS bei Aufnahme und dem Auftreten eines Infarktes im Verlauf (n= 839, df=12, Pearson-Chi-Quadrat: 43,952, Phi=0,229, p<0,001). Bei Patienten mit einem GCS von 3 bis 8 erlitten 27,2% einen Infarkt. Bei Patienten mit einem GCS von 9 oder höher lag die Rate bei 14%. Des Weiteren konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem höheren HH – Score beobachtet werden (n= 853, df=4, Pearson-Chi-Quadrat: 49,598, Phi=0,241, p<0,001). Bei Patienten mit einem HH von 3 oder niedriger lag die Infarktrate bei 13,3%, dagegen erlitten 32,0% der Patienten mit einem HH-Grad von 4 oder 5 im Verlauf einen Infarkt.

Anschließend wurden die zeitlichen Parameter betrachtet. Zunächst erfolgte die Untersuchung der isolierten Behandlungszeit in einer multivariablen logistischen Analyse. Hierbei zeigte sich, dass eine Behandlung nach 24 Stunden im Vergleich zu innerhalb von 24 Stunden nicht mit einem intrakraniellen Infarkt vergesellschaftet war (OR 1,56, 0,98-2,70 95%CI, p=0,1). Anschließend wurde eine Untergruppenanalyse durchgeführt. Diese zeigte auf, dass Patienten mit einer weniger schweren aSAB (HH-Score 1-3), die nach 24 Stunden

behandelt wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen intrakraniellen Infarkt aufwiesen (OR 1,85, 1,01-3,33, p-Wert=0,05). Im Anschluss wurde eine multivariable Regressionsanalyse durchgeführt, bei der Alter, BNI-Score und ICH berücksichtigt wurden. Hierbei war dieser Zusammenhang bei Patienten mit HH-Grad von 3 noch ausgeprägter (OR 7,69, 2,44-25,00 95%CI, p-Wert<0,001).

Anschließend wurden die Komplikationen während der Behandlung analysiert. Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Hemikraniektomie und dem Auftreten eines Infarktes gezeigt werden. 46,7% der hemikraniektomierten Patienten erlitten einen Infarkt. Ohne diesen Eingriff lag diese Rate nur bei 14,5% (n= 853, df=1, p<0,001, Pearson-Chi-Quadrat: 70,219, Phi=0,287). Abschließend konnte in einer Chi-Quadrat-Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Vasospasmus und einem Infarkt dargestellt werden (n= 853, df=1, p<0,001). Bei 25,0% der Patienten mit einem Vasospasmus trat ein Infarkt ein, bei Patienten ohne Vasospasmus lag diese Rate nur bei 10,9%.

Im dritten Teil der Analyse wurden die neurologischen Zustandsdaten nach Intervention gemessen anhand des GOS-Scores in Bezug auf die Infarktrate analysiert. Hierbei war ein signifikanter Zusammenhang messbar. (n= 831, df=5, p<0,001, Pearson-Chi-Quadrat: 106,923, Phi=0,359). Es zeigte sich, dass ein gutes postinterventionelles Outcome mit einem GOS von 4 oder 5 lediglich eine Infarktrate von 7% aufwies. Bei Patienten mit einem GOS von 3 oder niedriger lag dieser Wert bei 29,5%.

Rezidivblutung

Im zweiten Teil der Outcome-Parameter werden die Patienten, bei denen eine erneute Blutung vor der Versorgung auftrat, betrachtet. Insgesamt erlitten 15 Patienten eine Rezidivblutung. Diese fand bei 7 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der ersten SAB statt. Bei der Betrachtung des Verzögerungsgrundes fiel auf, dass die Verzögerung der Behandlung bei den meisten Patienten auf den Transport aus einem anderen Klinikum zurückzuführen war. Kein Patient, der innerhalb von 24 Stunden versorgt wurde, erlitt eine solche wiederholte Blutung. Die Versorgung erfolgte bei 8 (53,3%) der Patienten mittels Clipping, die restlichen 7 (46,7%) wurden endovaskulär versorgt. Die Verteilung des HH-Score stellte sich wie folgt dar:

HH-Score bei Aufnahme	1	2	3	4	5
Anzahl an Patienten mit Rezidivblutung, n=15 (%)	0	3	3	3	6

Tabelle 11: Verteilung der Patienten mit Rezidivblutung auf den HH-Score bei Aufnahme

Wir begannen mit der Assoziation von Aufnahmeparametern mit einer Rezidivblutung. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem schlechteren GCS-Wert (3 bis 8) öfter eine erneute Blutung erlitten als diejenigen mit einem besseren GCS von 9 oder höher. Bei Patienten mit einem GCS von ≤ 8 lag die Rate an Rezidivblutungen bei 5,7% im Vergleich zu Patienten mit einem GCS von ≥ 9 lag diese lediglich bei 1,5% ($n= 839$, $df=12$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat: 32,285, $\Phi=0,196$). Beim HH zeigte sich eine Korrelation zwischen einem guten Aufnahmeparameter (HH 1-3) und einer niedrigeren Blutungsrate (2,5%). Bei einem HH-Wert von 4 oder 5 lag diese Rate bei 4,8%.

Im weiteren Verlauf wurden die Komplikationen und Verlaufsparemeter analysiert. Zunächst zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit eines Reclipping oder Recoiling und einer erneuten Blutung (Reclipping: $n= 853$, $df=1$, $p=0,012$, Pearson-Chi-Quadrat: 6,261, $\Phi=0,086$; Recoiling: ($n= 853$, $df=1$, $p=0,007$, Pearson-Chi-Quadrat: 7,370, $\Phi=0,093$). Anschließend wurden intrakranielle Hämatome und der Hydrozephalus betrachtet. Bei Patienten mit intrakraniellm Hämatom erlitten 6,5% der Patienten eine erneute Blutung erlitten, ohne Hämatom lag diese Rate bei 2,2% ($n= 853$, $df=1$, $p=0,004$, Pearson-Chi-Quadrat: 8,519, $\Phi=0,1$). Ebenfalls ein Zusammenhang konnte zwischen dem Auftreten eines Hydrozephalus und einer Rezidivblutung beobachtet werden. Bei einem Hydrozephalus kam es in 4,8% der Fälle zu einer Rezidivblutung im Vergleich zu 1,8% ($n= 853$, $df=1$, $p=0,012$, Pearson-Chi-Quadrat: 6,330, $\Phi=0,086$).

Die anschließend durchgeführte multivariable Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl das intrakranielle Hämatom (OR 3,12, 1,09-8,92 95%CI, $p=0,03$) als auch der BNI-Score (Gesamt-p-Wert 0,006) unabhängig voneinander eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivblutung aufweisen.

Parameter	OR	95% CI	P-Wert
Zeit bis Behandlung	0.77	0.16-3.57	0.74
Alter	1.01	0.98-1.05	0.45
BNI-Score			0.008
1	None		
2	0.22	0.05-0.91	
3	0.11	0.03-0.45	
4	0.05	0.01-0.51	
5 (Referenzgruppe)			

ICH	3.11	1.09-8.91	0.04
-----	------	-----------	------

Tabelle 12: Multivariable Regressionsanalyse der Rezidivblutung

Sterblichkeitsrate

Es verstarben insgesamt 118 Patienten (13.8%) über den Zeitraum unserer Dokumentation, Zunächst erfolgt die Analyse der deskriptiven Zusammenhänge der einzelnen Parameter. Anschließend wird eine ausführliche Regressionsanalyse durchgeführt.

Zu Beginn werden, wie in den vorangegangenen Kapiteln die Aufnahmeparameter untersucht. Hierbei zeigte sich ein kaum verwunderlicher Zusammenhang zwischen dem steigenden Alter der Patienten und der Sterblichkeit. (n=853, df=72, p<0,001, Pearson-Chi-Quadrat:118,752, Phi=0,373).

Ebenfalls ein Zusammenhang zeigte sich zwischen dem Aufnahmezustand der Patienten und der Sterblichkeit. Es fand sich eine höhere Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schlechterem Aufnahme- bzw. GCS-wert. (n= 839, df=12, p<0,001, Pearson-Chi-Quadrat:96,813, Phi=0,340). Bei einem GCS-Wert von 3 bis 8 starben 26,3% im Verlauf der Behandlung im Vergleich zu Patienten mit GCS von 9 und höher: 5,5%. Insgesamt fallen 75,7% der Verstorbenen auf die GCS 3-8 (87 von 115). 54,8% der Verstorbenen hatten bei Aufnahme einen GCS von 3 (63), damit liegt die Sterblichkeitsrate bei einem GCS von 3 bei 30,3%.

Beim HH-Score zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem schlechten HH-Score (4 oder 5) und dem Tod der Patienten (n= 853, df=4, p<0,001, Pearson-Chi-Quadrat: 94,162, Phi=0,332). Während die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit einem HH-Score von 1 bis 3 lediglich bei 7,3% lag, betrug diese bei einem Wert von 4 und 5 28,2%. Nur 3 von 118 Patienten mit einem HH-Score von 1 starben. 38,6% der Verstorbenen hatten einen HH-Score von 5. Jedoch starb keiner der Patienten mit einem HH von 1 oder 2 der innerhalb von 24 Stunden behandelt wurde.

Anschließend wurden die Komplikationen während der Versorgung in Zusammenhang mit der Sterblichkeitsrate untersucht. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die eine dekompressive Hemikraniektomie erhielten, lag bei 27,0%, im Vergleich zu 11,6% bei denen die keine erhielten. Auch beim intraventrikulären Hämatom zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (n= 853, df=1, p<0,001, Pearson-Chi-Quadrat:20,886, Phi=0,156). Lag ein solches Hämatom vor,

betrug die Sterblichkeitsrate 19,3%. Ohne diese Komplikation lag dieser Wert bei lediglich 8,5%. Die dritte Komplikation, bei der ein Zusammenhang mit der Sterblichkeit betrachtet werden konnte, ist das intrakranielle Hämatom. Hierbei bestand ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang $f=1$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat:11,257, $\Phi=0,115$). Bei Vorliegen dieser Komplikation lag die Sterblichkeitsrate bei 21,0%, ohne bei 11,6%. Abschließend für die Komplikationen wurde das Auftreten einer Rezidivblutung analysiert. 53,6% der Patienten mit einer Rezidivblutung verstarben (Pearson-Chi-Quadrat 25,804, $p<0,001$, $V=0,174$).

Im letzten Teil der deskriptiven Zusammenhänge erfolgt die Analyse der Patientenverfassung nach der Intervention. Ein niedriger GOS-Wert steht somit in statistischer Korrelation mit dem Tod des Patienten ($n= 831$, $df=5$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat:220,269, $\Phi=0,515$).

Abschließend wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden folgende Parameter berücksichtigt: Alter, Behandlung nach 24 Stunden, der BNI- sowie HH-Score, und das Auftreten einer ICH oder IVH. Hierbei zeigte sich, dass Alter und HH-Score einen signifikanten Zusammenhang mit der Sterblichkeit aufwiesen (Alter: OR 1,04, 95% CI 1.02–1.05, $p<0.001$; HH-Score: Gesamt- $p: < 0.001$). Eine Behandlung nach 24 Stunden war nicht mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate verbunden. Hieran anschließend wurde eine Untergruppenanalyse bezüglich der Behandlung nach 24 Stunden durchgeführt. Hierbei wurden die Untergruppen HH-Score 1/2, HH-Score 3 sowie HH-Score 4/5 unter der Berücksichtigung von Alter, ICH und IVH betrachtet. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem HH-Grade 3, die nach 24 Stunden behandelt wurden, eine höhere Sterblichkeitsrate aufwiesen (OR 3,13, 95% CI 1,02-9,58, $p\text{-Wert}=0,05$).

Parameter	OR	95% CI	P-Wert
Zeit bis Behandlung	1.56	0.80-3.03	0.19
Alter	1.04	1.02-1.05	<0.001
BNI-Score			0.64
1 (Referenzgruppe)			
2	0.72	0.23-2.27	
3	1.13	0.38-3.33	
4	1.05	0.34-3.29	
5	0.8	0.2-3.22	
HH-Score			<0.001
1 (Referenzgruppe)			

2	1.6	0.44-5.82	
3	3.83	1.08-13.68	
4	6.07	1.7-21.73	
5	17.97	5.0-64.64	
ICH	1.21	0.75-1.94	0.44
IVH	1.22	0.75-1.98	0.42

Tabelle 13: Multivariable Regressionsanalyse der Sterblichkeit

GOS bei Entlassung

Als letzter Parameter wurde der bei Entlassung erhobene GOS-Score gewählt. Dieser ist in Tabelle 12 dargestellt.

GOS bei Entlassung	Anzahl, n=853 (%)
1	118 (13,8)
2	103 (12,1)
3	137 (16,1)
4	140 (16,4)
5	355 (41,6)

Tabelle 14: GOS bei Entlassung

Ein Outcome-Parameter, welcher sich auf den GOS bei Entlassung bezog, war die Einstellungsfähigkeit der Patienten. Fast die Hälfte aller Patienten wurden im Verlauf als einstellungsfähig eingestuft (45,0%).

Zu Beginn der Analyse sollen, wie in den vorhergehenden Kapiteln, die Aufnahmeparameter analysiert werden. Hierbei konnte ein starker Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem Outcome festgestellt werden (n=853, Pearson-Chi-Quadrat = 386,191, $p < 0,001$, Phi = 0,673). Das bedeutet, dass mit steigendem Alter die Patienten ein schlechterer Outcome aufweisen. Nach dieser deskriptiven Analyse wurde ein Spearman-Rangkorrelationsmodell aufgestellt. Zwischen dem Alter der Patienten und dem letztmalig aufgenommen GOS besteht auch hierbei ein statistisch signifikanter negativer, Zusammenhang (n=853, $p < 0,001$, Korrelationskoeffizient $r = -0,299$) Da $r = -0,311$ besteht hierbei ein mittlerer Effekt. Dies bedeutet, wenn das Alter der Patienten steigt, sinkt der GOS-Wert signifikant mit einem mittleren Effekt. Dementsprechend steht ein höheres Alter mit einem schlechten GOS-Wert bei Entlassung in Zusammenhang.

Bezüglich des Geschlechts konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem GOS als Wert für das Outcome festgestellt werden (Pearson-Chi, $p=0,575$). Auch bezüglich des Todes der Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht festgestellt werden (Pearson-Chi, $p=0,904$). Daher wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf das Outcome des Patienten hat. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang mit starkem Effekt zwischen dem GCS bei Aufnahme und dem letzten GOS festgestellt werden (Spearman-Rangkorrelation, $r=0,565$, $p<0,001$, $n=839$).

Der Vollständigkeit halber wurde hierbei auch der WFNS-Wert analysiert. Hierbei konnte ein signifikanter, negativer Zusammenhang mit dem letzten GOS festgestellt werden, ebenfalls mit einem starken Effekt (Spearman-Rangkorrelation, $r=-0,521$, $p<0,001$). Um herauszufinden, ob zwischen der Aufnahmeart und dem GOS-Wert ein Zusammenhang besteht, wurde ein Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine Signifikanz von $p=0,134$, womit der Test als signifikant gilt. Damit besteht mit einem Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 15,296 ein Zusammenhang mit schwachem Effekt ($\Phi=0,134$) zwischen der Aufnahmeart und dem letztmaligen GOS. 52,0% der Patienten die direkt aufgenommen wurden hatten einen GOS von 3 oder weniger, bei den zuverlegten Patienten lag dieser Wert lediglich bei 37,9% ($n=853$, $df=4$, $p=0,004$, Pearson-Chi-Quadrat:15,296, $\Phi=0,134$).

Bezüglich des vorherigen Auftretens einer aSAB und dem Outcome der Patienten (GOS) konnte kein signifikanter Zusammenhang betrachtet werden. Durch eine Spearman-Rangkorrelation konnte herausgestellt werden, dass ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen dem HH-Wert und dem letzten GOS besteht. ($n=853$, $r=-0,595$, $p<0,001$). Mittels einer Pearson-Chi-Quadrat-Analyse lässt sich aufzeigen, dass 25,0% der Patienten, die einen guten HH-Score hatten (1-3) einen schlechten GOS-Wert (1-3) bei Entlassung aufzeigten. Bei den Patienten mit einem schlechten HH (5-6) lag diese Rate bei 79,3%. Bis auf zwei Patienten hatte allen Patienten mit einem HH-Grad 5 ein ungünstiges GOS.

Im Folgenden sollen nun die Risikofaktoren der Patienten betrachtet werden. Hierbei stellte sich raus, dass ein stattgehabter Myokardinfarkt, der Konsum von Alkohol und die Einnahme von Orale Antikoagulation einen signifikanten Zusammenhang mit leichtem Effekt mit dem bei Entlassung erhobenen GOS-Wert haben. Bei einem Myokardinfarkt stieg das Risiko für einen schlechten GOS von 1 bis 3 von 41,7% bei Patienten ohne MI, auf 75,0% bei Patienten mit MI. Da dies nur 8 Patienten betrifft, ist die Aussagekraft hiervon begrenzt. Die

Einnahme einer oralen Antikoagulation zeigte ähnliche Werte: Das Risiko für einen schlechten GOS-Wert stieg von 41,4% auf 73,3%. Dies betrifft 15 Patienten

Im dritten Teil der Untersuchung des GOS-Wert als Maßstab für das Outcome der Patienten sollen die Verlaufsp Parameter, die während der Dokumentationszeit auftraten, analysiert werden. Zuerst wird hierfür der Zusammenhang zwischen einer stattgefunden Hemikraniektomie und dem GOS bei Entlassung untersucht. Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($n=853$, $df=4$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat:137,518, $\Phi=0,402$). Patienten, die eine Hemikraniektomie bekamen, hatten zu 86,9% einen GOS von 3 oder schlechter. Bei den Patienten ohne diesen Eingriff lag diese rate nur bei 34,5%. Auch zwischen dem Vorliegen einer intraventrikulären Blutung bzw. eines intrakraniellen Hämatoms und dem GOS lag ein deutlicher Zusammenhang. (IVH: $n=853$, $df=4$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat:95,337, $\Phi=0,334$; ICH: $n=853$, $df=4$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat:68,653, $\Phi=0,284$). Über die Hälfte der Patienten (57,8%), die eine IVH hatten, hatten bei Entlassung einen GOS von 3 oder schlechter, bei den Patienten mit einem ICH war diese Rate noch größer (66,5%). Patienten ohne eine IVH bzw. ICH hatten nur zu 26,7% bzw. 34,5% einen GOS zwischen 1 und 3. Anschließend daran wurden auch das Vorliegen eines Hydrozephalus oder einer Meningitis untersucht. Zwischen dem Auftreten eines Hydrozephalus und einem schlechten GOS-Outcome bei Entlassung konnte sich ein deutlicher Zusammenhang beobachten lassen ($n=853$, $df=4$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat:130,936, $\Phi=0,392$). Mit einer Rate von 59,0% hatten 242 von 410 Patienten mit einem Hydrozephalus ein schlechter Outcome mit einem GOS von 3 oder weniger. Bei Patienten ohne Hydrozephalus lag diese Rate lediglich bei 26,2%. Auch mit dem Vorliegen einer Meningitis ließ sich ein Zusammenhang berechnen, jedoch von etwas weniger starkem Ausmaß ($n=853$, $df=4$, $p<0,001$, Pearson-Chi-Quadrat:22,855, $\Phi=0,164$). Hier lag die Rate von Patienten mit einem schlechten GOS bei 53,5% mit und 40,2% ohne Meningitis

Nach den Komplikationen sollen nun die erhobene Patientenverfassung nach der Intervention betrachtet werden. Zwischen dem GOS nach der Intervention und dem GOS bei Entlassung konnte ein starker, signifikanter, positiver Zusammenhang errechnet werden ($n=831$, $p<0,001$, $r=0,750$). Ebenfalls ein signifikanter jedoch negativer Zusammenhang besteht, nach einer Spearman-Korrelation, mit dem mRS-Wert nach der Intervention ($r= -0,712$; $p<0,001$; $N:831$). Um dies zu veranschaulichen, wird eine Pearson-Chi-Quadrat-Analyse durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass 78,8% der Patienten mit einem mRS von 1 oder 2 nach der Intervention einen GOS-Wert von 5 aufwiesen ($n=831$, $df=24$, $p<0,001$,

Pearson-Chi-Quadrat:619,538, Phi=0,863).

Abschließend wurde eine multivariable Analyse durchgeführt, bei der bei der Alter, BNI-Score, HH-Score, sowie ICH und IVH und der Risikofaktor Rauchen berücksichtigt wurden. Hierbei zeigten das Alter, der HH-Score, eine positive Raucheranamnese sowie das Vorliegen einer IVH einen signifikanten Zusammenhang mit dem GOS bei Entlassung. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Behandlung nach 24 Stunden und dem GOS bei Entlassung beobachtet werden (OR 1,05, 95% CI 1,04-1,07, $p < 0,001$).

Parameter	OR	95% CI	P-Wert
Zeit bis Behandlung	1.16	0.68-2.04	0.58
Alter	1.05	1.04-1.07	<0.001
BNI-Score			0.67
1 (Referenzgruppe)			
2	0.74	0.28-1.96	
3	0.79	0.31-2.05	
4	0.75	0.27-2.08	
5	1.49	0.41-5.36	
HH-Score			<0.001
1 (Referenzgruppe)			
2	1.39	0.65-2.95	
3	4.52	2.1-9.72	
4	15.1	6.72-33.96	
5	50.08	19.86-126.26	
ICH	1.04	0.7-1.56	0.84
IVH	2.64	1.7-4.09	<0.001
Rauchen	1.69	1.16-2.47	0.007

Tabelle 15: Multivariable Analyse des GOS bei Entlassung

6. Diskussion

Grundsätzlich geht es in der Versorgung des Aneurysmas um zwei Punkte: Erstens soll das Aneurysma möglichst schnell ausgeschaltet werden, um eine Rezidivblutung aus demselben Aneurysma vor der Versorgung zu vermeiden. Und zweitens sollen dann im weiteren Verlauf die Komplikationen so gering wie möglich gehalten und so gut wie möglich therapiert werden. Somit spielt die schnelle Versorgung eine bedeutende Rolle für das Ergebnis bzw. den Outcome der Patienten. Wurde das Vorliegen einer aSAB diagnostiziert werden diese derzeit in der Regel innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Blutung behandelt. Dies geschieht, um das Risiko einer Rezidivblutung möglichst gering zu halten und somit das Outcome zu verbessern (Diener et al., 2019; Heim, 2020; Whitfield & Kirkpatrick, 2001). Die aktuelle Rate an Rezidivblutungen ist je nach Quellenangabe sehr unterschiedlich und liegt derzeit bei bis zu 27% (Hostettler et al., 2023). Im Vergleich dazu ist unsere Rezidivblutungsrate sehr gering, sie liegt bei lediglich 1,8%. Diese niedrige Rate kann vermutlich dadurch erklärt werden, dass Patienten mit einer aSAB, die in unserer Klinik eintreffen, innerhalb von 9,7 Stunden mittels Clipping bzw. 5,5 Stunden im Fall eines Coilings versorgt werden. Mit einer zeitnahen Versorgung kann eine Rezidivblutung vermieden werden. In der Analyse zeigte sich, dass kein Patient, der innerhalb von 4 Stunden behandelt wurde, eine Rezidivblutung erlitt. Dies liefert den ersten Baustein für unsere Handlungsempfehlung einer schnellen Aneurysmaversorgung. Bezüglich der verschiedenen Versorgungsmodalitäten zeigt sich eine Diskrepanz der Versorgungszeiten zwischen Clipping und Coiling. Hierzu muss zunächst auf die seit Langem bestehende Kontroverse über die Vor- und Nachteile der jeweiligen Therapieart zwischen den beiden Fachrichtungen eingegangen werden. In der International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) – Studie zeigte sich, dass hinsichtlich der Sterblichkeit und dem langfristigen Outcome der Patienten das Coiling dem Clipping überlegen sei (Molyneux et al., 2005). Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch auch, dass es nach einem Coiling es häufiger zu einer erneuten Blutung durch ein Rezidivaneurysma kommen kann. Des Weiteren zeigten sich außerdem Unterschiede hinsichtlich des Alters der Patienten und der Lage und dem Aufbau des Aneurysmas (Molyneux et al., 2005; T. Müller, 2016). Somit sollte grundsätzlich bei jedem Patienten eine interdisziplinäre individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Wir führen als mögliche Ursache der höheren Komplikationsrate die verlängerte Latenzzeit zwischen Blutung und Versorgung auf. Diese Diskrepanz der Versorgungszeiten zwischen Coiling und Clipping spiegelt sich auch in unseren Daten wider. Nach dem Eintreffen der Patienten wurden diese im Falle eines Coilings nach 5,5 Stunden versorgt. Beim Clipping

erfolgte dies erst nach 9,7 Stunden. Für diese Verzögerungen kann es multiple Ursachen geben. Dies wird auch im Unterpunkt der Beschränkungen unserer Studie aufgegriffen, da wir aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie keine Möglichkeit hatten, die Ursachen hierfür zu eruieren. Eine mögliche Ursache ist jedoch, dass bei Aufnahme eines Patienten mit einer aSAB meist eine DSA durchgeführt wird. Ist dieser Befund mit einer direkten neuroradiologischen Versorgung in derselben Sitzung vereinbar, kann hier das Aneurysma gleich ausgeschaltet werden. Dadurch verringert sich die Latenzzeit bei den endovaskulär versorgten Aneurysmen. Des Weiteren sind Aneurysmen, welche neurochirurgisch versorgt werden müssen, in der Regel für eine neuroradiologische Versorgung nicht geeignet was sich meist erst während der DSA zeigt. Somit kann die Operation erst geplant werden, wenn der Patient in der DSA liegt, was eine unweigerlich längere Latenzzeit für Patienten die chirurgisch versorgt werden bedingt. Jedoch müssen wir hier einen wichtigen Punkt unserer Studie aufzeigen: trotz der verzögerten Behandlung lag bei uns keine erhöhte Komplikationsrate beim Clipping im Vergleich zum Coiling vor. Die erhöhte Infarktrate von 46,7% bei Patienten mit einer stattgehabten dekompressiven Hemikraniektomie im Vergleich zu 14,5% bei Patienten ohne diesen Eingriff lässt sich auf den höheren Schweregrad der Blutung zurückführen, welcher eine Hemikraniektomie nötig machte und weniger auf die dekompressive Hemikraniektomie an sich. Somit lässt sich kein kausaler Zusammenhang an sich zwischen dem Eingriff und einem Infarkt herstellen.

Doch nicht nur zwischen den einzelnen Therapiemöglichkeiten ergab sich eine Diskrepanz der Latenzzeiten. Auch hinsichtlich des Schweregrads einer aSAB konnten in dieser Studie Unterschiede in der zeitlichen Priorisierung festgestellt werden. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem niedrigeren HH-Score eine längere Zeitspanne zwischen Blutung und Versorgung aufwiesen. Je höher der HH-Grad war, desto schneller wurden die Patienten versorgt. Dies zeigt auf, dass Patienten mit einem niedrigen Schweregrad der aSAB verzögert behandelt wurden. Auch hierfür gibt es wiederum verschiedenen Gründe. Einerseits wird bei Patienten nach dem Prinzip der Dringlichkeit vorgegangen, auch bei Patienten, die von externen Kliniken verlegt werden. Patienten mit einer starken Symptomatik und deutlichen neurologischen Ausfällen bis hin zur Bewusstlosigkeit werden schneller abgeklärt und es kommt somit schneller zur Diagnosestellung und konsekutiv zur Behandlung als Patienten, die lediglich eine Kopfschmerzsymptomatik aufweisen. In dieser Arbeit sollen jedoch vorrangig die Auswirkungen einer solchen Verzögerung untersucht werden. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem niedrigeren Schweregrad die erst nach 24 Stunden behandelt wurden eine höhere Rate an intrakraniellen Infarkten und eine

höhere Sterblichkeit aufwiesen. Im Vergleich dazu wiesen Patienten mit niedrigem Schweregrad, welche innerhalb 24 Stunden behandelt wurden, eine niedrigere intrakranielle Infarktrate und Sterblichkeit auf. Patienten mit niedrigeren Schweregraden sind insbesondere die Patienten, die eine höhere Change auf ein besseres neurologisches Outcome haben. Dies deutet, dass Patienten, die initial eine niedriggradigere aSAB erlitten haben bei einer Verzögerung der Behandlung mehr zu verlieren haben, also Patienten, die bereits beim Eintreffen eine schwerwiegende Beeinträchtigung aufweisen. Zusätzlich dazu werden Patienten mit einer höhergradigen aSAB im Vergleich schneller behandelt. Daher beeinflusste die zeitliche Latenz den Outcome der Patienten mit einer niedriggradigeren aSAB in unserer Kohorte stärker.

Dies führt uns zur Handlungsempfehlung, die aus dieser Arbeit abgeleitet werden kann: Unabhängig von den initialen Symptomen und dem Schweregrad der Blutung sollten Patienten mit einer aSAB innerhalb von 24 Stunden behandelt werden. Somit ist ein Verschluss eines rupturierten Aneurysmas bei einer aSAB innerhalb von 24h bei niedriggradigeren aSAB genauso dringend wie bei höhergradigen. Eine Verzögerung bei einem niedrigeren HH- Grad, welcher als günstiger angesehen wird, ist zu vermeiden.

Limitationen

In dieser Studie wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Dadurch konnten wir keinen Einfluss auf die erhobenen Daten nehmen und somit beispielsweise spezielle Fragen in der Anamnese oder Untersuchungen der Versorgungsarten vornehmen. Dadurch ist es uns nicht möglich, die genaue Ursachen der verzögerten Behandlungen zu eruieren. Hier können verschiedene Einflussfaktoren vorgelegen haben, welche im Nachhinein nicht nachzuvollziehen sind. Beispielsweise kann eine Fehldiagnose, eine Ressourcen- und Personalknappheit oder der Einfluss der Tageszeit mit weniger Personal im Nachtdienst vorgelegen haben. Hier sollte eine prospektive Studie durchgeführt werden, in der das Hauptaugenmerk auf die Ursache der Verzögerung gelegt wird. Dadurch könnten bestimmte Faktoren identifiziert und beseitigt werden. Des Weiteren lagen in unserer Studie nur bei einem Teil der Patienten die genauen Daten zur Bestimmung der zeitlichen Parameter vor. Daher sind diese Ergebnisse mit einer leichten Einschränkung zu betrachten. Hierzu wurden jedoch Untergruppenanalysen durchgeführt, diese zeigten übereinstimmende Ergebnisse mit dem Gesamtkollektiv.

7. Zusammenfassung

Nachdem im vorangegangenen Abschnitt die Ergebnisse umfassend diskutiert wurden, soll im letzten Kapitel eine kurze Zusammenfassung der Arbeit erfolgen.

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, inwiefern die zeitliche Komponente der Versorgung einer aSAB Einfluss auf eventuell auftretende Komplikationen sowie das Ergebnis des Patienten hat. Die Hypothese der Arbeit war, dass eine frühzeitige Behandlung innerhalb von 24 Stunden das funktionelle Outcome verbessern und die Komplikationsrate verringern kann.

Hierfür analysierten wir retrospektiv und prospektiv die erfassten Daten von insgesamt 853 Patienten, die zwischen März 2006 und März 2020 im Klinikum Rechts der Isar aufgrund einer aSAB aufgenommen und behandelt wurden. Dabei wurden demografische, klinische und radiologische Daten erfasst. Der Fokus lag vor allem auf den zeitlichen Parametern, es wurden jedoch auch andere Variablen untersucht.

Deskriptiv stellten wir fest, dass 698 (81,8%) der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach dem Blutungsereignis versorgt wurden. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einer höhergradigeren Blutung, messbar durch einen höheren HH-Score, deutlich schneller aufgenommen und behandelt wurden als Patienten mit weniger schweren Blutungen. Im Hinblick auf die Komplikationen zeigte sich, dass 15 Patienten vor der Versorgung eine Rezidivblutung erlitten. Bei 24,7% der Patienten trat ein Vasospasmus und bei 19,1% ein intrakranieller Infarkt im Verlauf der Erkrankung auf.

Die für die Überprüfung der Hypothese ausschlaggebende Analyse zeigte, dass eine Behandlung nach 24 Stunden bei Patienten mit einer niedriggradigeren aSAB signifikant mit dem häufigeren Auftreten eines Infarktes und einer höheren Sterblichkeit verbunden war. Somit konnte die Ursprungshypothese bestätigt werden.

Durch diese Studie konnte somit ein Beitrag zum gegenwärtigen Stand der Forschung geleistet und, basierend auf unserer Analyse, eine Handlungsempfehlung hinsichtlich des zeitlichen Paradigmas bei der Versorgung einer aSAB erstellt werden.

Da die Daten retrospektiv erfasst wurden, kann jedoch keine Aussage zu den Ursachen der Verzögerung der Behandlung getroffen werden. Daher wäre hier eine weitere Studie, welche prospektiv die Ursachen einer verzögerten Behandlung erfasst, notwendig. Dadurch

könnten die Ursachen erfasst und gegebenenfalls behoben werden. Dies könnte einen weiteren Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von aSAB liefern.

Die abschließende Empfehlung lautete dementsprechend: die Versorgung einer aSAB sollte innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Eine Verzögerung der Behandlung über 24 Stunden hat vor allem bei Patienten mit einer niedriggradigeren Blutung eine höhere Infarkt- und Sterblichkeitsrate zur Folge. Somit sollte die Entscheidung zu einer raschen Behandlung unabhängig vom Schweregrad der Blutung getroffen werden. Patienten mit einer leichteren Blutung sollten mit derselben Dringlichkeit behandelt werden, wie Patienten mit einer höhergradigeren aSAB.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die häufigsten intrakraniellen Aneurysmalokalisationen (Mattle & Fischer, 2021).....	6
Abbildung 2: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (D. Müller & Müller, 2019)	8
Abbildung 3: CT-Befund bei SAB und Aneurysmalokalisation (Berlit, 2020).....	9
Abbildung 4: Ausfüllung der suprasellären Zisternen und des frontalen Interhemisphärenspaltes (⇔) bei einem Aneurysma der A. communicans anterior (▶); (...) Computertomographie (Berlit, 2020).....	9
Abbildung 5: Teilthrombosiertes Media-Aneurysma. Die Angiographie stellt ein Aneurysma der Mediabifurkation (▶) dar (Berlit, 2020)	11
Abbildung 6: Glasgow Coma Scale (The Glasgow Structured Approach to Assessment of the Glasgow Coma Scale, o.D.).....	12
Abbildung 7: Einteilung der Subarachnoidalblutung (D. Müller & Müller, 2019).....	13
Abbildung 8: Schweregrade des CT-Befundes bei SAB (Berlit, 2020; Fisher et al., 1980)	13
Abbildung 9: Die Angiographie bei einem 64-jährigen Patienten weist ein mehrfach gelapptes Aneurysma der A. cerebri media (⇔) nach. Gleichzeitig finden sich bei der am 4. Tag nach der Blutung durchgeführten Angiographie deutliche Engstellungen (Vasospasmen) im Bereich der Anfangsabschnitte der A. cerebri media (▶) und der A. cerebri anterior (Berlit, 2020)	15
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Geschlechterverteilung hinsichtlich des GCS-Scores.....	23

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: GCS bei Aufnahme.....	23
Tabelle 2: mRS bei Aufnahme.....	24
Tabelle 3: HH-Score bei Aufnahme.....	24
Tabelle 4: Fisher-Score bei Aufnahme.....	25
Tabelle 5: BNI-Score bei Aufnahme.....	25
Tabelle 6: Risikofaktoren.....	25
Tabelle 7: Lokalisation des Aneurysmas.....	26
Tabelle 8: Patienteneigenschaften.....	28
Tabelle 9: Verlaufsparemeter.....	28
Tabelle 10: mRS bei erster Follow-Up-Untersuchung.....	29
Tabelle 11: Verteilung der Patienten mit Rezidivblutung auf den HH-Score bei Aufnahme.....	30
Tabelle 12: Multivariable Regressionsanalyse der Rezidivblutung.....	32
Tabelle 13: Multivariable Regressionsanalyse der Sterblichkeit.....	34
Tabelle 14: GOS bei Entlassung.....	34
Tabelle 15: Multivariable Analyse des GOS bei Entlassung.....	37

10. Literaturverzeichnis

- Awad, H. H., McNeal, A. R., & Goyal, H. (2018). Reverse Takotsubo cardiomyopathy: A comprehensive review. *Annals of Translational Medicine*, 6(23), 460–460.
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.08>
- AWMF Leitlinienregister*. (O. D.). (o. J.). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-073>
- Backes, D., Vergouwen, M. D. I., Tiel Groenestege, A. T., Bor, A. S. E., Velthuis, B. K., Greving, J. P., Algra, A., Wermer, M. J. H., Van Walderveen, M. A. A., terBrugge, K. G., Agid, R., & Rinkel, G. J. E. (2015). PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*, 46(5), 1221–1226. <https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.114.008198>
- Berlit, P. (Hrsg.). (2020). *Klinische Neurologie* (4. Auflage). Springer.
- Chong, J. Y. (2022, August 4). Subarachnoidalblutung (SAB). *MSD Manual Prof-Ausgabe*. <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/neurologische-krankheiten/apoplex/subarachnoidalblutung-sab>
- Diener, H.-C., Ackermann, H., & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). (2012). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (5., vollst. überarb. Aufl). Thieme.
- Diener, H.-C., Steinmetz, H., Kastrup, O., Stahl, B., & Staiger, A. (Hrsg.). (2019). *Spontane Subarachnoidalblutung* (S. b-006-163224). Georg Thieme Verlag.
<https://doi.org/10.1055/b-006-163224>
- Feichter, M. (2021, Dezember 29). *Subarachnoidalblutung (NetDoktor)*. <https://www.netdoktor.de/krankheiten/hirnblutung/subarachnoidalblutung/>
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., & Davis, J. M. (1980). Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning: *Neurosurgery*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>

- Greving, J. P., Wermer, M. J. H., Brown, R. D., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., Ishibashi, T., Torner, J. C., Nakayama, T., Rinkel, G. J. E., & Algra, A. (2014). Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet. Neurology*, *13*(1), 59–66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1)
- Heim, T. M. (2020, Oktober 6). *Subarachnoidalblutung (SAB)*. *DEXIMED – Deutsche Experteninformation Medizin*. <https://deximed.de/zielseiten/krankheiten/subarachnoidalblutung>
- Hostettler, I. C., Lange, N., Schwendinger, N., Frangoulis, S., Hirle, T., Trost, D., Gempt, J., Kreiser, K., Wostrack, M., & Meyer, B. (2023). Duration between aneurysm rupture and treatment and its association with outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Scientific Reports*, *13*(1), 1527. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27177-9>
- Hunt, W. E., & Kosnik, E. J. (1974). Timing and Perioperative Care in Intracranial Aneurysm Surgery. *Neurosurgery*, *21*(Supplement 1), 79–89. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/21.CN_suppl_1.79
- Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M., & Bonita, R. (2000). A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke*, *31*(5), 1054–1061. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1054>
- Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2017). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, *389*(10069), 655–666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)
- Mattle, H., & Fischer, U. (2021). *Kurzlehrbuch Neurologie* (5., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b0000000093>
- Mattle, H., Mumenthaler, M., & Schroth, G. (2011). *Kurzlehrbuch Neurologie* (3., vollständig überarb. Aufl). Thieme.

- Melchers, M., Haas, I., Fink, B., & Antwerpes, F. (o.D.). *Subarachnoidalblutung*. *DocCheck Flexikon*. <https://flexikon.doccheck.com/de/Subarachnoidalblutung>
- Michels, G., & Pfister, R. (2016). Umgekehrte Takotsubo-Kardiomyopathie als Folge einer Subarachnoidalblutung. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 111(2), 145–149. <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0033-z>
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L.-M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., & Sandercock, P. (2005). 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. *The Lancet*, 366(9488), 809–817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
- Müller, D., & Müller, O. (2019). Neurointensivmedizin: Aneurysmatische Subarachnoidalblutung – State of the Art. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 87(03), 192–204. <https://doi.org/10.1055/a-0835-9617>
- Müller, T. (2016, Februar 28). Hirn-Aneurysmen: Bei Blutung Clipping oder Coiling? *AerzteZeitung.de*. <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Bei-Blutung-Clipping-oder-Coiling-271441.html>
- Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, & Treggiari, M. M. (2011). Hemodynamic Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 15(2), 329–335. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9589-5>
- Polmear, A. (2003). Sentinel Headaches in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: What is the True Incidence? A Systematic Review. *Cephalalgia*, 23(10), 935–941. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x>
- Reith, W., & Yilmaz, U. (2020). Neue Behandlungsmöglichkeiten der Subarachnoidalblutung. *Der Radiologe*, 60(4), 301–302. <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00672-8>

- Rinkel, G. J., & Algra, A. (2011). Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet Neurology*, *10*(4), 349–356.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70017-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70017-5)
- Ruigrok, Y. M., Seitz, U., Wolterink, S., Rinkel, G. J. E., Wijmenga, C., & Urbán, Z. (2004). Association of Polymorphisms and Haplotypes in the Elastin Gene in Dutch Patients With Sporadic Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *35*(9), 2064–2068.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000139380.50649.5c>
- Sano, H., Satoh, A., Murayama, Y., Kato, Y., Origasa, H., Inamasu, J., Nouri, M., Cherian, I., & Saito, N. (2015). Modified World Federation of Neurosurgical Societies Subarachnoid Hemorrhage Grading System. *World Neurosurgery*, *83*(5), 801–807.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.12.032>
- Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., & Rinkel, G. (2013). European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, *35*(2), 93–112.
<https://doi.org/10.1159/000346087>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *The Lancet*, *304*(7872), 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- The Glasgow Structured Approach to Assessment of the Glasgow Coma Scale.* (o.D.).
<https://www.glasgowcomascale.org/download-aid/>
- Vergouwen, M. D. I., Vermeulen, M., Van Gijn, J., Rinkel, G. J. E., Wijdicks, E. F., Muizelaar, J. P., Mendelow, A. D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K. G., Macdonald, R. L., Dinger, M. N., Broderick, J. P., Dreier, J. P., & Roos, Y. B. W. E. M. (2010). Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies: Proposal of a

Multidisciplinary Research Group. *Stroke*, 41(10), 2391–2395.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>

Whitfield, P. C., & Kirkpatrick, P. (2001). Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001697>

Wilson, D. A., Nakaji, P., Abla, A. A., Uschold, T. D., Fusco, D. J., Oppenlander, M. E., Albuquerque, F. C., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., & Spetzler, R. F. (2012). A Simple and Quantitative Method to Predict Symptomatic Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage Based on Computed Tomography: Beyond the Fisher Scale. *Neurosurgery*, 71(4), 869–876. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318267360f>