

Einfluss einer Hyperglykämie bei Aufnahme  
auf die ventrikulo-peritoneale-Shuntabhängigkeit,  
nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Theresa Hirle

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. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Maria Wostrack
2. Prof. Dr. Yu-Mi Ryang

Die Dissertation wurde am 18.06.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die TUM School of Medicine and Health am 06.11.2024 angenommen.

## **Vorwort**

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Hostettler, I. C., Lange, N., Schwendinger, N., Ambler, G., Hirle, T., Frangoulis, S. Wostrack, M. (2023). VPS dependency after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and influence of admission hyperglycaemia. *Eur Stroke J*, 8(1), 301-308



**Einfluss einer Hyperglykämie bei Aufnahme  
auf die ventrikulo-peritoneale-Shuntabhängigkeit,  
nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

1.	Tabellenverzeichnis .....	6
2.	Abbildungsverzeichnis.....	6
3.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
4.	Einleitung.....	8
4.1.	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung.....	8
4.1.1.	Epidemiologie .....	8
4.1.2.	Risikofaktoren.....	9
4.1.3.	Symptome .....	10
4.1.4.	Klassifikation .....	10
4.1.5.	Diagnostik .....	11
4.1.6.	Frühkomplikationen.....	12
4.1.7.	Versorgung.....	14
4.2.	Hydrocephalus .....	16
4.2.1.	Epidemiologie .....	16
4.2.2.	Ätiologie .....	18
4.2.3.	Versorgung.....	18
4.3.	Ventrikulo-peritonealer Shunt.....	19
4.3.1.	Aufbau.....	19
4.3.2.	Risikofaktoren.....	20
4.3.3.	Komplikationen.....	21
4.4.	Definition und Häufigkeit einer Hyperglykämie .....	23
5.	Rahmenbedingungen.....	24
5.1.	Hypothese und Rationale .....	24
5.2.	Studiendesign.....	24
5.3.	Ethik.....	24
5.4.	Patientenpopulation.....	25
6.	Patienten und Methoden.....	26
6.1.	Datenerhebung .....	26
6.2.	Gesundheitszustand bei Klinikeinweisung .....	26
6.2.1.	Baseline Patientendaten .....	26

6.2.2.	Klinische Scores.....	27
6.2.3.	aSAB-Daten .....	28
6.3.	Versorgung.....	29
6.4.	Postoperative Komplikationen.....	30
6.5.	Verlaufparameter/ Entlassdaten.....	31
6.6.	Laborparameter .....	32
7.	Datenauswertung.....	33
7.1.	Deskriptive Analyse.....	33
7.2.	Univariable Analyse.....	35
7.3.	Univariable Subanalyse der Laborparameter .....	35
7.3.1.	Deskriptive Auswertung: Laborparameter .....	36
7.3.2.	Univariable Analyse: Laborparameter .....	37
7.4.	Multivariable Analyse.....	38
7.4.1.	Regressionsanalyse .....	38
7.4.2.	Sensitivitätsanalyse .....	39
7.4.3.	Vergleich Patientenkollektiv mit und ohne verfügbaren Glukosewerten .....	39
8.	Diskussion.....	41
8.1.	Literaturvergleich.....	41
8.1.1.	Hyperglykämie und aSAB .....	41
8.1.2.	Zusammenhang Hyperglykämie und VPS .....	42
8.2.	Grenzen unseres Modells .....	43
9.	Zusammenfassung.....	47
10.	Fazit.....	49
11.	Literaturverzeichnis .....	51
12.	Tabellen.....	63
12.1.	Datensatz 510.....	63
12.2.	Datensatz 853.....	73

# **1. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 GCS (Rosen & Macdonald, 2005) .....	27
Tabelle 2 WFNS ("Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale," 1988).....	28
Tabelle 3 HH-Grade (Hunt & Hess, 1968).....	28
Tabelle 4 BNI- Score (Wilson et al., 2012) Fisher-Skala (Fisher et al., 1980; Wilson et al., 2012) .....	29
Tabelle 5 Modified Rankin Scale (Saver et al., 2021) .....	31
Tabelle 6 Glasgow Outcome Scale ("Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale," 1988) .....	32
Tabelle 7: Deskriptive und Univariable Analyse (kategorisch) .....	64
Tabelle 8: Deskriptive und Univariable Analyse(kontinuierlich) .....	67
Tabelle 9: Deskriptive und Univariable Analyse Laborparameter.....	68
Tabelle 10: Basismodell für VPS-Abhängigkeit (vordefinierte Variablen).....	69
Tabelle 11: Multivariable Analyse für VPS Abhängigkeit .....	70
Tabelle 12 Multivariable Analyse für VPS Abhängigkeit nach Rückwärtselimination.....	71
Tabelle 13: Sensitivitätsanalyse .....	72
Tabelle 14: Deskriptive und univariable Analyse – VPS Abhängigkeit Datensatz 853 .....	74

# **2. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 .....	36
-------------------	----

# **3. Abkürzungsverzeichnis**

ACV .....	angiographischen zerebralen Vasospasmus
aSAB .....	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
AVM .....	arteriovenösen Malformation
BCI .....	Bicaudate-Index
BNI .....	Barrow Neurological Institute
CI .....	Konfidenzintervall
CPP .....	zerebralen Perfusionsdrucks
CRP .....	C-reaktives Protein
CSF .....	Zerebrospinalflüssigkeit
CT .....	Computertomographie
CTA .....	computertomographische Angiographie
CVS.....	zerebralen Vasospasmus
d0 .....	Tag 0
d1 .....	Tag 1
DCI.....	verzögert auftretende zerebrale Ischämie
DM .....	Diabetes Mellitus
DSA .....	digitale Subtraktionsangiographie
EBI .....	frühen Hirnschädigung

EVD	externen Ventrikeldrainage
EVT	endovaskuläre Therapie
GCS	Glasgow Coma Scale
Glc	Glukosewert
GOS	Glasgow Outcome Scale
HbA1c	Hämoglobins-A1c
HCP	Hydrocephalus
HH	Hunt und Hess
HTN	Hypertonie
IA	intrakraniellen Aneurysmen
ICH	Intrakranielle Blutung
ICP	intrakraniellen Drucks
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
IVH	Intraventrikuläre Blutungen
LD	Liquordrainage
M	Mittelwert
Max	Maximalwerte
MCA	Arteria cerebri media
Md	Median
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimalwerte
MRI	Klinikums rechts der Isar
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
N	absolute /relativen Häufigkeiten
NCCT	Nicht-Kontrast-Computertomographie
NF-kB	Nuklear-Faktors-kB
OR	Odds-Ratio
PCT	Procalcitonin
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TCD	transkranielle Dopplungsmessung
TUM	Technische Universität München
Vmax	maximalen Flussgeschwindigkeit
VPS	Ventrikulo-peritonealer Shunt
WFNS	World Federation of Neurologic Surgeons
WT	Wald's-Test
ZZ	Zellzahl

## **4. Einleitung**

### **4.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung**

#### **4.1.1. Epidemiologie**

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) ist eine komplexe Erkrankung, dessen Inzidenz in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen variiert. Dies kann auf genetische Unterschiede, konkurrierende Krankheitslasten, Homo- oder Heterogenität, Durchschnittsalter oder sozioökonomischen Status zurückzuführen sein (Connolly et al., 2012; de Rooij et al., 2007; Mahindu et al., 2008; Nieuwkamp et al., 2009). Weltweit wird die Inzidenz auf 2 – 16 Personen pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt (Feigin et al., 2009; Linn et al., 1996). Die Inzidenzen sind in den letzten drei Jahrzehnten aufgrund eines Rückgangs der Raucherquote, eines immer besser eingestellten Hypertonus und höherer Raten an frühzeitigen Aneurysma-Reparaturen gesunken (Etminan et al., 2019). Die tatsächliche Inzidenz einer aSAB ist jedoch wahrscheinlich höher, da 15 – 30 % der Todesfälle vor der Krankenhauseinweisung auftreten. Die Krankheit betrifft eine vergleichsweise junge Gruppe von Menschen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Connolly et al., 2012). Es gibt Hinweise darauf, dass das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die Inzidenz von aSAB hat (de Rooij et al., 2007; Mahindu et al., 2008). Im Alter zwischen 55 und 85 Jahren ist diese bei Frauen signifikant höher als bei Männern, im Alter von 25 - 45 Jahren scheinen die Männer eine höhere Inzidenz aufzuweisen (de Rooij et al., 2007).

Die aSAB ist weltweit eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität. Trotz der Tatsache, dass die Sterblichkeit scheinbar abnimmt, versterben etwa ein Viertel der Patienten mit aSAB. Ein Drittel der Überlebenden mit aSAB sind pflegebedürftig, ein weiteres Drittel ist nicht in der Lage, an den Arbeitsplatz zurückzukehren und etwa die Hälfte der Überlebenden haben ein anhaltendes neurologisches Defizit (Connolly et al., 2012; de Rooij et al., 2007; Etminan et al., 2019). Die Sterblichkeit ist in den letzten 20 Jahren um 50 % gesunken, was hauptsächlich auf die Fortschritte in allen Bereichen der Medizin zurückzuführen ist (Connolly et al., 2012). Trotz der stetig voranschreitenden medizinischen Entwicklungen sind Morbidität und Mortalität immer noch



hoch. Die Sterblichkeitsraten zwischen den veröffentlichten epidemiologischen Studien reichen von 8 % bis 67 % und weisen erhebliche regionale Unterschiede auf. Diese Differenzen sind in der Metaanalyse von (Nieuwkamp et al., 2009) erkennbar: Die mediane Sterblichkeitsrate in epidemiologischen Studien in den Vereinigten Staaten lag bei 32 %, im Gegensatz zu 44 % in Europa und 27 % in Japan.

#### **4.1.2. Risikofaktoren**

Zu den Risikofaktoren für intrakranielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutung (SAB) gehören modifizierbare Risikofaktoren wie Rauchen von Zigaretten, Bluthochdruck, übermäßiger Alkoholkonsum und die Einnahme von Kortikosteroiden. Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören Alter, weibliches Geschlecht, positive Familienanamnese, ethnische Zugehörigkeit, vererbte Bindegewebsstörungen (Clarke, 2008; Feigin et al., 2005; Inagawa, 2005; Knekt et al., 1991; Nahed et al., 2005; Ruigrok et al., 2005; Suarez et al., 2006; Wermer et al., 2007), Aneurysmagröße >5mm (Wermer et al., 2007) und Lokalisation des Aneurysmas (Bor et al., 2010; Broderick et al., 2009).

Rupturen in der vorderen Zirkulation sind mit dem Alter von 55 Jahren oder älter assoziiert. Aneurysmen des hinteren Kommunikationskreislaufs reißen häufiger bei Männern und Alkoholmissbrauch führt zu Rupturen der Arterie basilaris (Lindner et al., 2010). Im Gegensatz dazu haben Frauen häufiger multiple Aneurysmen (Park et al., 2008). Allgemein sind Aneurysmen des hinteren Kreislaufs, insbesondere die hintere Kommunikationsarterie oder des vertebro-basilären Systems (Bor et al., 2010; Broderick et al., 2009) häufiger von einer Ruptur betroffen als die des vorderen Kreislaufs (Nahed et al., 2005; Wermer et al., 2007).

Familiäre Aneurysmen sind zum Zeitpunkt der Ruptur typischerweise größer und häufiger als sporadische Aneurysmen. Genetische Faktoren, die Arterienwanddefekte verursachen, können zu einer Entwicklung von großen und multiplen Aneurysmen beitragen (Ruigrok et al., 2004). Zudem wurden genetische Loci für intrakranielle Aneurysmen von Strukturproteinen der extrazellulären Matrix gefunden (Ruigrok et al., 2005). Sakkuläre Aneurysmen sind mit

verschiedenen seltenen oder genetischen Erkrankungen wie z. B. fibromuskulärer Dysplasie, Ehlers-Danlos-Syndrom oder polyzystischer Nierenerkrankung assoziiert (Adams et al., 1984). Außerdem wird das Wachstum von intrakraniellen Aneurysmen durch die Aktivierung des Nuklear-Faktors-kB (NF-kB) in den Endothelzellen und einer anschließenden Makrophageninfiltration beeinflusst (Aoki et al., 2007; Aoki & Nishimura, 2010).

### **4.1.3. Symptome**

Patienten berichten am häufigsten von den typischen, plötzlich auftretenden Donnerschlagkopfschmerzen und beschreiben dies als „schlimmsten Kopfschmerz ihres Lebens“. Dieser tritt am stärksten nach etwa einer Stunde auf, während eine neurologische Untersuchung zu dieser Zeit in der Regel unauffällig ist (Perry et al., 2013). Weitere Warnzeichen sind Übelkeit und Erbrechen (77 %), Bewusstseinsverlust (53 %), Terson-Syndrom (40 %) und Meningismus (35 %) (de Oliveira Manoel et al., 2015; Feigin et al., 2005; Rouanet & Silva, 2019). Obwohl die SAB nur einen sehr kleinen Prozentsatz der Patienten in der Notaufnahme ausmacht, ist dies ein lebensbedrohlicher Zustand, welcher sofort erkannt und behandelt werden muss. Eine Fehldiagnose, also die Unfähigkeit, eine SAB bei der ersten klinischen Untersuchung korrekt zu identifizieren, kommt bei etwa 12 % vor und führt somit zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität. Patienten mit normalem Wachheitszustand haben eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose, da ihre Symptome häufiger auf Migräne, Spannungskopfschmerz, ein virales Syndrom, Sinusitis oder Bluthochdruck zurückzuführen sind (Kowalski et al., 2004).

### **4.1.4 Klassifikation**

Um den klinischen Zustand des Patienten mit aSAB zu bewerten, können verschiedene Scores verwendet werden. Beispielsweise die Skala von Hunt und Hess (HH) (Hunt & Hess, 1968) oder die Skala der World Federation of Neurologic Surgeons (WFNS), welche sich nach dem Glasgow Coma Scale (GCS) richtet ("Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale," 1988). Hohe Werte auf jeder dieser Skalen werden dabei mit schlechteren, klinischen Ergebnissen in

Verbindung gebracht (Phillips et al., 2011; Wermer et al., 2007). Die Fisher-Skala und der Barrow Neurological Institute (BNI)-Score sind radiologische Skalen, die verwendet werden, um die aSAB einzustufen. Die Fisher-Skala basiert auf der Blutmenge, welche in Subarachnoidalzysternen und -Fissuren in der Computertomographie (CT)-Bildgebung sichtbar wird (Fisher et al., 1980). Die modifizierte Fisher-Skala berücksichtigt zusätzlich intraventrikuläre Blutungen (IVH) und liefert vermutlich damit einen besseren Vorhersagewert für die Entstehung von Vasospasmen und den daraus folgenden möglichen Komplikationen (Frontera, Claassen, et al., 2006). Die Einteilung des BNI-Scores erfolgt anhand der maximalen Schichtdicke der SAB im axialen Kopf-CT (Wilson et al., 2012).

#### **4.1.5. Diagnostik**

Die Behandlung von Patienten mit aSAB erfordert eine Bildgebung. Die Nicht-Kontrast-Computertomographie (NCCT) ist hochempfindlich beim Nachweis von subarachnoidalem Blut, insbesondere innerhalb von 6 Stunden nach der Blutung. In den ersten 24 Stunden liegt die Sensitivität bei fast 100 %, nach einer Woche nur noch bei 60 %. Aus diesem Grund sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden, wenn ein Patient mit einem negativen NCCT verdächtige Symptome aufweist. Die computertomographische Angiographie (CTA) ersetzt zunehmend die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Technik der ersten Wahl für die Diagnose und Behandlungsplanung zerebraler Aneurysmen. Bei Patienten mit diffuser aSAB und einer negativen ersten CTA bleibt die DSA die diagnostische Methode der Wahl (Connolly et al., 2012; Lysakowski et al., 2001; Sloan et al., 2004).

### **4.1.6. Frühkomplikationen**

Beim Patienten treten innerhalb weniger Sekunden nach Aneurysmaruptur erste physiologische Veränderungen auf, die im Verlauf zu verschiedenen Komplikationen führen können. Dieser Prozess kann in eine akute, subakute und chronische Phase unterteilt werden. Der plötzliche Blutaustritt in den Subarachnoidalraum führt in der akuten Phase zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP), einem Rückgang des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und damit zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung. In dieser Zeit kann es zudem zu einem Hydrocephalus (HCP), Krampfanfällen und kardiopulmonalen Beeinträchtigungen kommen (Osgood, 2021).

Die subakute Phase besteht aus einer Reihe von Ereignissen, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach SAB auftreten. Die Auslöser, die dabei zu der Entstehung der frühen Hirnschädigung (EBI) beitragen, beginnen unmittelbar mit dem Eintritt des Blutes in den Subarachnoidalraum (Cahill et al., 2006). Diese schnellen Veränderungen verursachen eine zerebrale Ischämie und führen zu einer Entstehung eines Hirnödems (Cahill et al., 2006). Die Hypoperfusion des Gehirns wird durch das Ödem verstärkt, was zu einem sich wiederholenden Zyklus von Zelltod und sekundären Hirnschäden führt (Helbok et al., 2015). In bis zu zwei Dritteln der Fälle führt die Ruptur dabei selbst zu einem globalen Hirnödem (Hayman et al., 2017).

Die Entwicklung von Vasospasmen und verzögert auftretenden zerebralen Ischämien (DCI) kennzeichnen die verzögerte Phase, die am häufigsten 3 – 14 Tage nach aSAB auftritt (Osgood, 2021). DCI ist eine der Hauptursachen für Tod und Behinderung und entwickelt sich bei etwa 30 % der SAB-Patienten (Connolly et al., 2012; Geraghty & Testai, 2017).

#### **4.1.6.1. Vasospasmus**

Als Vasospasmus wird eine fokale oder diffuse Verengung einer oder mehrerer großer zerebraler Arterien bezeichnet, welche häufig zwischen dem 4. – 13. Tag nach SAB auftritt (Fisher et al., 1977). Besteht bei einem Patienten zu dieser Zeit -ohne andere medizinische Erklärung- eine Verschlechterung des neurologischen Zustands, spricht man von einem symptomatischen zerebralen

Vasospasmus (CVS), der ca. 17 - 22 % der aSAB Patienten betrifft (Charpentier et al., 1999).

Zum Vasospasmus-Screening wird zumeist die transkranielle Dopplungsmessung (TCD) benützt. Bei einer mittleren Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media (MCA)  $\geq 120$  cm/Sekunde oder einem Anstieg von  $\geq 50$  cm/Sekunde über 24 Stunden ist von einem angiographischen zerebralen Vasospasmus (ACV) auszugehen. Eine mittlere MCA-Flussgeschwindigkeit von  $\geq 200$  cm/Sekunde ist dabei ein Hinweis auf einen schweren ACV (Sloan et al., 2004).

In der Vergangenheit wurde angenommen, dass ein Vasospasmus sekundär zur Entwicklung einer DCI beiträgt. In den nachfolgenden Studien wird dieser Zusammenhang in Frage gestellt. In einer dieser Studien wiesen die Hälfte der Patienten mit schweren ACV (hier definiert als  $>50$  % Abnahme des Gefäßdurchmessers) keine DCI auf, bis zu 20 % der Patienten ohne ACV (0 bis 25 % Abnahme des Gefäßdurchmessers) entwickelten eine DCI (Dhar et al., 2012; Macdonald, 2014). Auch in der Clazosentan-Studie korrelierte eine erfolgreiche Behandlung von Vasospasmen nicht unbedingt mit einer geringeren Inzidenz von DCI oder verbesserten Ergebnissen. Clazosentan ist ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist, der nachweislich Vasospasmen nach aSAB reduziert (Macdonald et al., 2011). Und obwohl Nimodipin die Inzidenz von Vasospasmen nicht signifikant verringern konnte, wirkte es sich positiv auf die DCI und das Ergebnis der Patienten aus (Pickard et al., 1989).

#### **4.1.6.2. Krampfanfälle**

Krampfanfälle sind ebenfalls eine frühe Komplikation, die bei bis zu 24 % der Patienten zum Zeitpunkt der Aneurysmaruptur oder bei einer Nachblutung auftreten, meistens innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Blutungsereignis (Lanzino et al., 2011; Sundaram & Chow, 1986). Grund hierfür könnte das austretende Blut sein, welches direkt die Großhirnrinde reizt und Krampfanfälle auslöst (Sundaram & Chow, 1986). Diese führen zu einem erhöhten ICP und CPP, zu einem erhöhten Hirnstoffwechsel sowie einem gesteigertem Sauerstoffbedarf, was zu einer regionalen Hypoperfusion führen kann (Claassen et

al., 2013). Krampfanfälle können bei etwa 2 % der Patienten nach einer invasiven Aneurysma-Behandlung auftreten, wobei die Inzidenz nach chirurgischem Clipping im Vergleich zur endovaskulären Reparatur höher ist (Lanzino et al., 2011).

#### **4.1.6.3. Nachblutung**

Eine der am meisten gefürchtetsten und gefährlichsten Frühkomplikationen sind Nachblutungen. Sie sind eine der Hauptursachen für eine sekundär erhöhte Mortalität und Behinderung nach aSAB (Lord et al., 2012; Ohkuma et al., 2001; Tanno et al., 2007). Eine erneute Blutung verdreifacht das Risiko der 1-Jahres-Mortalität und verdoppelt das Risiko eines schlechten funktionellen Outcomes nach einem Jahr (Sorteberg et al., 2021). 4 - 13 % der Patienten erleiden innerhalb von 24 Stunden nach aSAB eine Nachblutung und über 50 % innerhalb von 6 Tagen nach aSAB (Ohkuma et al., 2001; Tanno et al., 2007). Der Höhepunkt der Reblutung liegt zwischen 2 Stunden (Ohkuma et al., 2001) bis 3 Tagen nach dem initialen Blutungsereignis (Lord et al., 2012; Tanno et al., 2007). Ein hoher Schweregrad, Bluthochdruck, ein niedriger GCS, ein hoher HH-Grad, ein großes/unregelmäßiges Aneurysma und eine verzögerte Versorgung sind dabei Risikofaktoren für eine erneute Blutung (Ohkuma et al., 2001). Das Risiko einer Nachblutung bleibt während des gesamten Zeitraums einer aSAB bestehen, bis das ursächliche Aneurysma ausgeschaltet ist (Sorteberg et al., 2021).

#### **4.1.7. Versorgung**

Immer mehr Daten deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Aneurysmareparatur in Verbindung mit einer aggressiven Behandlung von Komplikationen wie Hydrozephalus und DCI zu einem besseren funktionellen Outcome (Connolly et al., 2012) und zu einer Reduktion von Reblutungen führt (Tanno et al., 2007). Aktuellere Studien gehen davon aus, dass die Behandlung von rupturierten Aneurysmen innerhalb der ersten 24 Stunden mit einem besseren klinischen Outcome verbunden ist (Hostettler et al., 2023). Dieser Nutzen scheint beim Coiling im Gegensatz zum Clipping stärker ausgeprägt zu sein (Phillips et al., 2011).

Seit den Ergebnissen des International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) hat sich die Behandlung der aSAB vom chirurgischen Clipping hin zum endovaskulären Coiling verlagert. Dennoch bleibt die aSAB weiterhin mit hohen Raten von Behinderung und Tod verbunden (Tawk et al., 2021). Jede Behandlungsmethode hat ihre Vor- und Nachteile. Die Entscheidung der schlussendlich durchgeführten Art der Aneurysmabehandlung sollte von erfahrenen, zerebrovaskulären Chirurgen multidisziplinär, auf der Grundlage der Merkmale des Patienten sowie des Aneurysmas getroffen werden (Zhu et al., 2022).

Das Coiling ist eine endovaskuläre Therapie (EVT), welche in unterschiedlichen Techniken durchgeführt werden kann. Zum Beispiel mittels Doppel-Katheter-Technik, Ballon oder Stent-assistiert (Connolly et al., 2012). Die Stents können dabei aus verschiedenen Materialien hergestellt werden, was zu einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung führen kann. Daher sollte diese Methode in der akuten Phase nach einer Blutung eher zurückhaltend angewendet werden (Lee et al., 2022). Das Coiling stellt den Goldstandard für den endovaskulären Verschluss von rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen (IA) dar (Connolly et al., 2012).

Beim chirurgischen Clipping werden ein oder mehrere Clips verwendet, um das Aneurysma vollständig zu verschließen, ohne die Durchgängigkeit der Haupt- und Perforationsgefäße zu beeinträchtigen. Um das IA zu erreichen, erfolgt eine offene Kraniotomie, die Dissektion des IAs vom umgebenden Parenchym und die Optimierung der Visualisierung des IAs (Lee et al., 2022). Das Clipping weist ein geringeres Nachblutungsrisiko auf (Molyneux et al., 2002; Molyneux et al., 2005; Zhu et al., 2022), was durch die höhere Rate an vollständigen Verschlüssen und geringere Rezidivraten erklärt werden kann (Andaluz & Zuccarello, 2008; Molyneux et al., 2005; Sorteberg et al., 2021). Dennoch ist das Risiko für ein schlechtes Outcome bei Patienten, die sich einem Clipping unterziehen um 1,22-mal höher als beim Coiling. Zudem treten beim Clipping häufiger Vasospasmen auf (Zhu et al., 2022). Auch die Morbiditätsraten und die mittlere Verweildauer (inkl. Behandlungskosten) sind höher. Dies liegt unter anderem daran, dass es sich bei geklippten Patienten um höhergradige aSAB-Patienten mit einem schlechteren klinischen Status bei

Ankunft handelt und diese meist Begleitproblematiken, wie intrazerebrale Blutungen oder ein akutes Subduralhämatom aufweisen (Andaluz & Zuccarello, 2008).

Aufgrund der Möglichkeit eines Aneurysmarezidivs oder einer Aneurysmaneubildung sind regelmäßige bildgebende Kontrollen bei Patienten mit Zustand nach Aneurysmaversorgung sinnvoll (Connolly et al., 2012; David et al., 1999). Die Leitlinien empfehlen zudem eine engmaschige Blutdrucküberwachung, um den systolischen Blutdruck unter 160 mmHg oder den mittleren arteriellen Druck unter 110 mmHg zu halten (Connolly et al., 2012; Diringier et al., 2011). Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Aufrechterhaltung eines CPP von über 70 mmHg in der Frühphase die Hypoxie des Hirngewebes und die Gesamtperfusion des Gehirns verbessern kann, was zu einer geringeren metabolischen Belastung führt (Connolly et al., 2012; Diringier et al., 2011; Helbok et al., 2015).

## **4.2. Hydrocephalus**

### **4.2.1. Epidemiologie**

Auch beim HCP handelt es sich um eine Komplikation nach aSAB. Da dies aber ein Schwerpunkt dieser Arbeit ist, wird im Folgenden detaillierter auf diese Komplikation eingegangen. Beim HCP kommt es aufgrund verschiedener Ursachen zu einer Erweiterung des Ventrikelsystems (Korzh, 2018; Leinonen et al., 2017; Rekate, 2008).

Die beiden Seitenventrikel, der dritte und vierte Ventrikel des Gehirns sind die vier freikommunizierenden Hohlräume, welche mit Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) gefüllt sind (Fame et al., 2020; Mortazavi et al., 2014). Innerhalb des Ventrikelsystems produzieren spezialisierte Ependymzellen, die als Plexus choroideus bekannt sind, CSF (Fowler et al., 2022; Korzh, 2018). Diese Flüssigkeit hat zahlreiche Funktionen, darunter den mechanischen Schutz und die Kontrolle der Homöostase. Die CSF bewegt sich unidirektional sowie rostrokaudal durch das Ventrikelsystem und kommuniziert schließlich mit dem kranialen und spinalen Subarachnoidalraum (Stratchko et al., 2016). Der CSF wird in den Pacchionischen Granulationen und Arachnoiden in den zerebralen



Venenkreislauf absorbiert. Wird der Zyklus der ständigen Produktion und Reabsorption durch eine Obstruktion behindert, entsteht ein HCP (Fowler et al., 2022). Er tritt in 6 - 67 % der aSABs auf (Connolly et al., 2012; Rouanet & Silva, 2019).

Der akute HCP entwickelt sich bei bis zu 50 % der Patienten innerhalb von 72 Stunden nach der initialen Blutung (Connolly et al., 2012; Rouanet & Silva, 2019). Der subakute HCP tritt zwischen dem 3. und 7. Tag nach Ruptur auf. Wobei der chronische HCP sich mehr als 7 Tage nach der Blutung entwickelt und bei bis zu 37 % der Patienten auftritt. Bei etwa 70 % der Patienten mit einem akutem HCP wird dieser chronisch (Bhattacharjee et al., 2021). Anhand der Pathogenese der CSF-Zirkulationsstörung kann die Art des HCPs klassifiziert werden. Oft tritt bei einer aSAB initial ein obstruktiver HCP auf, wodurch die CSF nicht mehr abfließen kann. Im Verlauf entwickelt sich oft ein mal-resoptiver HCP, bei dem die CSF-Resorption nicht mehr oder nur noch teilweise funktioniert (Leinonen et al., 2017).

Die Diagnose wird mittels CT des Gehirns gestellt (Bhattacharjee et al., 2021). Die Dilation des Ventrikelsystems kann durch den Bicaudate-Index (BCI), d. h. die Breite der Frontalhörner in Höhe der Nuclei caudatus, geteilt durch den entsprechenden Durchmesser des Gehirns berechnet werden. Bei einem HCP besteht ein BCI über der 95. Perzentile des entsprechenden Alters (van Gijn et al., 1985).

Das funktionelle Outcome einer aSAB wird durch einen HCP beeinträchtigt. Er verlängert den Aufenthalt im Krankenhaus, erfordert mehrere Tage auf der Intensivstation und führt zu erhöhter Morbidität (Bhattacharjee et al., 2021). Selbst, wenn die primäre aSAB-Ursache erfolgreich behandelt wurde, kann ein HCP einen erheblichen Einfluss auf das Ergebnis der neurologischen Untersuchung sowie auf die kognitiven Fähigkeiten haben (Bhattacharjee et al., 2021; de Oliveira Manoel et al., 2015). Bei Weiterbestehen eines HCPs nach der akuten Phase kann die Notwendigkeit einer permanenten Shuntanlage bestehen (Leinonen et al., 2017).

### **4.2.2. Ätiologie**

Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCPs sind zunehmendes Alter, intraventrikuläre /intraparenchymale Blutungen, ein hoher HH, ein Fisher-Grade >3 (Dorai et al., 2003; Xie et al., 2017; Zaidi et al., 2015), niedrige GCS-Scores <8 (Dorai et al., 2003), ein klinischer Vasospasmus, Meningitis (Dorai et al., 2003; Xie et al., 2017; Zaidi et al., 2015), Reblutungen (Xie et al., 2017), Fieber und Infektionen (Dorai et al., 2003; Xie et al., 2017; Zaidi et al., 2015). In älteren Studien wurde das Clipping eines rupturierten Aneurysmas mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung eines shuntabhängigen HCPs beschrieben. Begründet wurde dies unter anderem durch die Entfernung von Gerinnseln (Dorai et al., 2003; Germanwala et al., 2010). In der Metaanalyse von de Oliveira wurde das Coiling oder das Clipping als potenzieller Risikofaktor kontrovers diskutiert (de Oliveira et al., 2007). Auch in weiteren Studien konnte der oben genannte Zusammenhang nicht bestätigt werden (Xie et al., 2017; Zaidi et al., 2015). (Santucci et al., 2018) führten in ihrer Studie die Hyperglykämie als einen weiteren Risikofaktor für einen akuten HCP nach aSAB auf.

### **4.2.3. Versorgung**

Die Behandlung eines HCPs besteht in einer vorübergehenden oder dauerhaften CSF-Ableitung (Bhattacharjee et al., 2021). Eine CSF-Ableitung ist unerlässlich und kann temporär durch das Anlegen einer externen Ventrikel-drainage (EVD)/ Ventrikulostomie oder in einigen Fällen durch eine lumbale Liquordrainage (LD) erreicht werden. Bei bis zu 30% der Patienten führt eine LD zur neurologischen Verbesserung (de Oliveira Manoel et al., 2015). Bei einer aSAB kann dies zu einem besseren klinischen Outcome führen (Chan et al., 2009; Germanwala et al., 2010). Die frühzeitige Ableitung von CSF mit einer LD reduziert den Gehalt an Blutgerinnungsprodukten und Proteinen im CSF, was das Auftreten von Obstruktionen verringert. Die kontinuierliche LD verbessert offensichtlich das Langzeit-Outcome der Patienten und reduziert angiographische sowie symptomatische Vasospasmen (Qian et al., 2016).

Theoretisch besteht das Risiko, dass die CSF-Ableitung zu einem erhöhten transmuralen Druck und einer erneuten Ruptur des Aneurysmas führt, obwohl

dies in Studien nicht ausreichend geklärt wurde. Eine EVD vor einer EVT bei Patienten mit einer akuten aSAB erhöhte weder die Rate an Nachblutungen noch an hämorrhagischen Komplikationen. Ein akuter HCP erfordert die Platzierung einer EVD, um schädliche Sekundäreffekte nach der Aneurysmablation zu reduzieren. Bei bis zu 48 % der EVD versorgten Patienten, muss nachfolgend ein ventrikulo-peritonealer Shunt (VPS) angelegt werden (Bederson et al., 2009; O'Kelly et al., 2009).

Der Einsatz einer EVD kann das Risiko für Meningitis und/oder Ventrikulitis erhöhen, was sich nicht nur auf das klinische Ergebnis, sondern auch auf die langfristige Shuntabhängigkeit des Patienten auswirken kann (Chung et al., 2018).

### **4.3. Ventrikulo-peritonealer Shunt**

#### **4.3.1. Aufbau**

Durch einen VPS wird die überschüssige CSF abgeleitet, wenn der normale Abfluss bei einem HCP gestört oder die Absorption der Flüssigkeit verringert ist (Fowler et al., 2022). Er besteht aus einem proximalen ventrikulären Katheter, einem Reservoir, einem Ventil und einem distalen Katheter (Maller et al., 2016). Bei einem VPS liegt der distale Katheter in der Peritonealhöhle. Die Hauptunterschiede zwischen den verschiedenen VPSs bestehen in den ventrikulären Kathetern sowie in der Art und Programmierbarkeit des Ventils (Hanna et al., 2019). Die Spitze des proximalen Katheters befindet sich normalerweise im rechten Seitenventrikel. Der proximale Katheter wird durch ein Bohrloch eingeführt und mit einem Reservoir im subkutanen Gewebe zusammengefügt. Ein Einweg-Druckventil verbindet den distalen Katheter mit dem Reservoir. Durch das Subkutangewebe wird der distale Katheter in den Peritonealraum eingebracht. Das Reservoir des proximalen Katheters dient der CSF-Entnahme und der Druckmessung. Es gibt zwei Arten von Shuntventilen, ein festes Druckventil oder ein programmierbares Ventil (Maller et al., 2016).

### 4.3.2. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren eines shuntabhängigen HCPs wurden vorstehend im Kapitel 4.2.2. diskutiert. In vielen Studien wurde die EVD-Versorgung gelegentlich als möglicher Prädiktor der Shuntabhängigkeit genannt. Es gibt bis heute kein standardisiertes Protokoll für die Anlage einer LD. Darüber hinaus sind die Faktoren, welche den Bedarf an einer permanenten Shuntversorgung bei Patienten mit hochgradiger aSAB bestimmen, bis heute nicht vollständig geklärt (Bibu et al., 2022).

Die klinische Entscheidung wird hierbei von dem neurologischen Status, dem Schweregrad des anfänglichen HCPs, dem Ausmaß und der Lage des subarachnoidalem und/oder intraventrikulären Blutes, dem Volumen der LD sowie der CSF-Analyse beeinflusst (Esposito et al., 2011). In den Studien, welche eine EVD-Versorgung als möglichen Prädiktor für eine permanente Shuntabhängigkeit annehmen, werden eine erhöhte tägliche CSF-Produktion und gescheiterte Abklemmversuche der EVD vermutet (Perry et al., 2020; Tso et al., 2016; Zolal et al., 2015). In diesen Studien war eine tägliche CSF-Produktion von über 78 ml/Tag (Tso et al., 2016) bzw. ein mittleres CSF-Ausstoßvolumen von 130 ml/Tag in den letzten 3 Tagen vor dem EVD-Abklemmversuch (Zolal et al., 2015) mit einer permanenten CSF-Ableitung verbunden. In einer univariaten Analyse war ein EVD-Output von mehr als 204 ml an den Tagen 0 - 2 und mehreren gescheiterten Absetz-/Abklemmversuchen signifikant mit der VPS-Platzierung assoziiert (Perry et al., 2020). Innerhalb von 30 Tagen wurde bei 78 % der Patienten, bei denen eine permanente LD erforderlich war, ein Shunt gelegt (Vale et al., 1997). Neben den Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCPs (s. Punkt 4.2.2.) zeigen Patienten, die einen permanenten Shunt benötigen, vermehrt einen größeren dritten Ventrikeldurchmesser, einen größeren BCI-Durchmesser, höhere CSF-Proteinwerte zu Beginn der EVD-Versorgung (Chan et al., 2009), postoperative Meningitis (Kwon et al., 2008) oder erhielten bereits eine Kraniektomie (Esposito et al., 2011).

### 4.3.3. Komplikationen

Nach einer Shuntimplantation kann es neben chirurgischen Risiken wie Gewebeerletzungen, Infektionen oder Blutungen (Subduralhämatomen, Stichkanalblutungen) (Mansoor et al., 2021; Naradzay et al., 1999) ebenfalls zu shuntbedingten Komplikationen kommen (Spirig et al., 2017). Diese können zu Shuntrevisionen führen, welche hauptsächlich durch Infektionen, Überdrainage, Obstruktionen des proximalen oder distalen Shunts oder Ventilfehlfunktion ausgelöst werden (Reddy, 2012). Der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer Shunt Dysfunktion ist eine vorherige CSF-Shunt-Revision (Erps et al., 2018). Die Verwendung der Ventrikulostomiestelle für die Platzierung des VPSs hingegen erhöht weder das Risiko für VPS-bedingte Infektionen noch für VPS-bedingte Blutungen (Ilic et al., 2020). Allgemein liegt die Shunt-Revisionsrate innerhalb der ersten sechs Monate nach Erstplatzierung eines VPSs bei 45,1 % (Reddy, 2012). Zudem treten innerhalb dieses Zeitraums vor allem abdominale Dislokationen und Shuntinfektionen auf. In den ersten vier Jahren kommt es überwiegend zu einer Über- oder Unterdrainage. Diskonnektionen hingegen treten erst vier Jahre oder länger nach Implantation auf.

Die Shuntobstruktion hingegen zeigt kein zeitliches Muster (Spirig et al., 2017). Je nachdem, welches Segment betroffen ist, kann eine Unterteilung in eine proximale, ventilbedingte oder distale Obstruktion erfolgen. Die proximale Obstruktion ist nach wie vor die häufigste Form und hängt von einer Reihe an Faktoren ab. Die Genauigkeit der Platzierung der Katheterspitze, die Größe des Ventrikels und die CSF-Inhalte spielen hierbei eine Rolle (Mortazavi et al., 2014). Allgemein reduziert die anteriore Eintrittsstelle im Vergleich zur Posterioren das Shuntversagen um etwa ein Drittel. Hohe Protein- oder Zellkonzentrationen in der CSF können den proximalen Katheter oder das Ventil verstopfen und so zu einer Fehlfunktion des Shunts führen (Pillai, 2021). Eine distale Obstruktion wird häufig bei einer Fehlpositionierung während des anfänglichen Eingriffs, einer Infektion oder einer Malabsorption beobachtet (Reddy, 2012). Symptome und Zeichen einer Shunt Dysfunktion sind sehr unspezifisch und deshalb bleiben radiologische

Untersuchungen ein unverzichtbarer Teil der diagnostischen Abklärung (Spirig et al., 2017).

#### **4.4. Definition und Häufigkeit einer Hyperglykämie**

Die Hyperglykämie ist bei hospitalisierten Patienten ein häufiger Befund. Beobachtungsstudien berichten, dass eine Hyperglykämie bei bis zu 38 % der Patienten vorlag. Dabei wiesen 26 % einen Diabetes Mellitus (DM) auf, bei den weiteren 12 % der Patienten lag ein unerkannter Diabetes oder eine vorübergehende reaktive Hyperglykämie vor (Umpierrez et al., 2002). Eine Hyperglykämie ist dabei unabhängig von der Ursache, eindeutig mit negativen Folgen und einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (Kransley, 2004; Pittas et al., 2004; Sala et al., 2002; van den Berghe et al., 2001). Patienten mit anhaltender Hyperglykämie nach aSAB hatten ein signifikant höheres Risiko für ein schlechtes Outcome (McGirt et al., 2007).

Die allgemeinen Cut-off-Werte einer Hyperglykämie unterscheiden sich in den jeweiligen Studien. Die Range reicht hierbei von 6,67 mmol/l (120 mg/dl) (Sala et al., 2002) bis 11,1 mmol/l (200mg/dl) (Latham et al., 2001). Außerdem kann eine Unterscheidung zwischen einem gemessenen Nüchternblutzucker von über 126 mg/dl oder einer zwei- oder mehrmaligen Stichproben-Blutglukose von über 200 mg/dl erfolgen, um eine Hyperglykämie zu diagnostizieren (Umpierrez et al., 2002). Die American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association definieren eine Hyperglykämie im Krankenhaus als einen Glukosewert von mehr als 7,8 mmol/l (140 mg/dl) (Moghissi et al., 2009). Erhöhte Blutglukosekonzentrationen können neben einem bereits bekannten DM, auf eine Stress-Hyperglykämie, einen unerkannten DM (Moghissi et al., 2009), eine Dekompensation von Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und/oder iatrogen auf eine Verabreichung von pharmakologischen Wirkstoffen hindeuten (Clement et al., 2004). Eine Stress-Hyperglykämie kann dabei als vorübergehender Anstieg der Blutzuckerkonzentration während einer akuten physiologischen Erkrankung definiert werden (Umpierrez et al., 2002).

## **5. Rahmenbedingungen**

### **5.1. Hypothese und Rationale**

Es wird angenommen, dass die Hyperglykämie einen signifikanten Prädiktor für die VPS-Abhängigkeit bei Patienten mit einer aSAB darstellt. Sollte dies erwiesen werden, könnten frühzeitige Labordiagnostiken und damit einhergehende Therapieoptionen der Hyperglykämie in das Behandlungsschema der aSAB Patienten mit aufgenommen werden. Möglicherweise könnte damit die mit einer VPS-Abhängigkeit einhergehende Mortalität und Morbidität der aSAB Patienten mit Hyperglykämie gesenkt werden.

### **5.2. Studiendesign**

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie mit 940 Patienten aus dem SAB-Register des Klinikums rechts der Isar (MRI), Technische Universität München (TUM). Die Daten wurden aus dem Zeitraum 2006 - 2021 pro- und retrospektiv gesammelt. Mit dem vorhandenen Datensatz führten wir eine univariable Analyse sowie eine multivariable Regressionsanalyse durch. Die dabei erlangten Ergebnisse konnten wir bereits als Paper veröffentlichen: „VPS dependency after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and influence of admission hyperglycaemia“. Korrespondierende Autorin des Papers war Dr. Isabel C. Hostettler.

### **5.3. Ethik**

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission 186/20S genehmigt. Es wurden die Richtlinien der „Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology“ (STROBE) eingehalten. Aufgrund des rein retrospektiven Studiendesign war keine schriftliche Patientenaufklärung und Einwilligung notwendig. Die Daten wurden anonymisiert und verarbeitet. Alle Patienten wurden nach dem lokalen Behandlungsstandard therapiert.



## **5.4. Patientenpopulation**

Zum Studienkollektiv zählten alle Patienten, welche sich im oben genannten Zeitraum mit einer SAB im MRI in neurochirurgischer Behandlung befanden. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, eine aSAB, eine Initialbehandlung im MRI und ein eingetragener Glukosewert im Blut bei Aufnahme. Von der Studie ausgeschlossen wurde jeder Patient mit einer SAB, welche z. B. infolge eines Traumas, einer Infektion, eines Tumors oder einer arteriovenösen Malformation (AVM) entstand. Nicht berücksichtigt wurden zudem Patienten, welche initial in einer anderen Klinik behandelt und erst anschließend ins MRI überwiesen wurden.

## **6. Patienten und Methoden**

### **6.1. Datenerhebung**

An der Datenerhebung waren neben der Unterzeichnerin folgende Personen beteiligt: Isabel Charlotte Hostettler, Nicole Lange, Nina Schwendinger, Samira Frangoulis, Dominik Trost, Jens Gempt, Kornelia Kreiser, Bernhard Meyer, Christof Winter, Maria Wostrack.

Zudem waren die nachstehend aufgeführten Abteilungen an der Datenerhebung involviert: Abteilung für Neurochirurgie des MRI, TUM München, Deutschland; Abteilung für Neurochirurgie des Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz; Department of Statistical Science, University College London, London, UK; Abteilung für Neuroradiologie, MRI, TUM, München, Deutschland; Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, MRI, TUM, München, Deutschland.

Alle Daten wurden aus der elektronischen Patientendatenbank, aus den Papierakten sowie aus dem radiologischen System des MRI entnommen und in einer Excel 2010 Microsoft-Tabelle zusammengetragen. Zur Verfügung standen: Aufnahmebefunde, OP-Berichte, Entlassungsbriefe, Follow-Up-Berichte und radiologisches Bildmaterial. Im Kapitel 6.2. folgt die Auflistung der für die Analyse relevanten Daten. Dafür wurden für jeden Patienten die folgenden Daten ab Klinikeintritt bis zu einem postoperativen Zeitraum von 12 Monaten erfasst.

### **6.2. Gesundheitszustand bei Klinikeinweisung**

#### **6.2.1. Baseline Patientendaten**

Die nachstehenden, kategorischen Variablen wurden anhand der Ausprägung „0“ oder „1“ klassifiziert: Raucher, regelmäßiger Alkoholkonsum, Vorerkrankungen wie DM, Myokardinfarkt (MI), Hypercholesterinämie oder Hypertonie (HTN), Medikamenteneinnahme von Aspirin, Clopidogrel, Statinen und Antikoagulantien. Der Zahlenwert „1“ spiegelt dabei das Vorhandensein der Ausprägung wider. Für die Variable Geschlecht bedeutet die Ausprägung „0“

weiblich und „1“ männlich. Das Alter wurde auf Basis des Geburtsdatums berechnet.

### 6.2.2. Klinische Scores

Der Zustand des Patienten bei Klinikeinweisung wurde mithilfe der GCS Skalierung (Tabelle 1) sowie des WFNS-Grades (Tabelle 2) ermittelt. Dabei wurden die bekannten Einteilungen der folgenden Scores herangezogen:

	<b>Funktion</b>	<b>GCS-Wert</b>
<b>Öffnen der Augen</b>	Spontan	4
	Bei Ansprache	3
	Bei Schmerzreiz	2
	Keine Reaktion	1
<b>Beste Verbale Antwort:</b>	Konversationsfähig, orientiert	5
	Konversationsfähig, desorientiert	4
	Einzelworte	3
	Sinnlose Laute	2
	Keine verbale Antwort	1
<b>Beste motorische Antwort:</b>	Bei Aufforderung	6
	Gezielte Bewegung bei Schmerzreiz	5
	Ungezielte Bewegung bei Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine motorische Reaktion	1
<b>Gesamtpunktzahl 3 - 15</b>		

*Tabelle 1 GCS (Rosen & Macdonald, 2005)*

<b>WFNS</b>	<b>GCS</b>	<b>Motorisches Defizit</b>
I	15	ohne
II	14-13	ohne
III	14-13	mit
IV	12-7	mit oder ohne
V	6-3	mit oder ohne

*Tabelle 2 WFNS ("Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale," 1988)*

### **6.2.3. aSAB-Daten**

#### **6.2.3.1. Klinische Daten**

Wir eruierten das genaue Datum der aSAB sowie den exakten Zeitpunkt der Vorstellung und Aufnahme im MRI. Zur Beschreibung des Aneurysmas sammelten wir allgemeine Angaben wie die genaue Lokalisation und Anzahl der rupturierten Aneurysmen und notierten ebenfalls die Menge an eventuell unversorgten Aneurysmen. Außerdem erfolgte eine Einteilung anhand der HH-Skala (Tabelle 3) beim Eintreffen in der Klinik.

<b>Grad</b>	<b>Kriterien</b>
I	Asymptomatisch oder minimale Kopfschmerzen und leichte Nackensteifigkeit
II	Mäßige bis starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, kein neurologisches Defizit
III	Schläfrigkeit, Verwirrung oder leichte fokale Defizite
IV	Stupor, mittelschwere bis schwere Hemiparese, möglicherweise vegetative Störungen
V	Tiefes Koma

*Tabelle 3 HH-Grade (Hunt & Hess, 1968)*

#### **6.2.3.2. Radiologische Daten**

Zur Erhebung der radiologischen Daten wurden CT, Magnetresonanztomographie (MRT), DSA und TCD als Bildmaterial verwendet. Dabei wurden folgende Parameter gesammelt. Das Ausmaß der aSAB wurde im kranialen CT anhand der BNI- und Fisher-Skala klassifiziert (Tabelle 4). Auch hier wurde

die bekannte Einteilung dieser Scores verwendet. Die Skalierung erfolgte anhand der maximalen Schichtdicke der Subarachnoidalblutung im axialen, kranialen CT.

<b>BNI-Grad</b>	<b>CT-Befund</b>	<b>Modifizierte Fisher Skala</b>	<b>CT-Befund</b>
1	kein Blut	1	kein Blut
2	<5 mm	2	<1 mm
3	5 bis 10 mm	3	>1mm
4	10 bis 15 mm	4	diffuse oder kein SAB sichtbar jedoch mit gleichzeitiger intraventrikulärer oder intrazerebraler Blutung
5	>15 mm		

*Tabelle 4 BNI- Score (Wilson et al., 2012) Fisher-Skala (Fisher et al., 1980; Wilson et al., 2012)*

Wir erfassten zudem die Start- und Endzeit der DSA und des CTAs. Das kraniale MRT und CT wurden herangezogen, um einen OP-Erfolg sowie weitere Komplikationen abzuschätzen und um einen HCP zu diagnostizieren. Einen HCP definierten wir als eine Erweiterung des Ventrikelsystems durch eine Passagestörung des CSF, wobei eine vorübergehende (EVD, LD) oder permanente Ableitung (VPS) der CSF notwendig wurde (Bhattacharjee et al., 2021; Dorai et al., 2003; ReKate, 2008). Zudem notierten wir IVH und intrakranielle Blutungen (ICH).

### **6.3. Versorgung**

Die aSAB unserer Patienten wurde mittels Coiling (0) oder Clipping (1) versorgt. Wir dokumentierten darüber hinaus intraoperative Komplikationen. Bei der Versorgung des HCPs war für die Analyse vor allem eine Anlage eines VPSs von großem Interesse. Wir notierten ebenfalls die übergangsweise Anlage einer EVD oder einer LD. Der Zeitpunkt der VPS-Insertion war dabei nicht festgelegt, diese erfolgt nach fehlgeschlagener Entwöhnung der vorübergehenden Ableitungen (EVD oder LD). Gründe hierfür können eine klinische Verschlechterung, eine erneute Vergrößerung des Ventrikelsystems, eine

reduzierte Drainagemenge bei Entwöhnung, das erneute Auftreten eines HCPs im Verlauf oder eine klinische Verbesserung nach Lumbalpunktion sein (Chan et al., 2009; Rincon et al., 2010). Da ein hoher CSF-Proteinspiegel das Shuntventil blockiert, sollten die Proteinwerte im CSF einen Wert  $<2$  g/l aufweisen (Kamat et al., 2018). Im MRI erfolgt die Anlage eines VPSs durch Einführen eines proximalen Katheters in den Seitenventrikel über einen Zugang von rechts vorne. Anschließend wird die Tunnelung des Katheters bis zum rechten Oberbauchquadranten und die Einführung in den intraperitonealen Raum durchgeführt. Standardmäßig verwenden wir einstellbare Ventile, um das abzuführende CSF-Volumen an den veränderten Bedarf des Patienten anpassen zu können. Um die korrekte Position des Shunts zu überprüfen und intraoperative Komplikationen auszuschließen, erhielten alle Patienten mit VPS eine postoperative Bildgebung.

#### **6.4. Postoperative Komplikationen**

Bei den postoperativen Komplikationen wurden HCP, Infarkt, Nachblutung oder Vasospasmus vermerkt.

Eine Nachblutung verstanden wir als wiederholte Blutung aus dem rupturierten Aneurysma vor einer Intervention. Eine erneute Blutung muss dabei durch eine Bildgebung nachgewiesen oder im Bericht des Neuroradiologen erwähnt worden sein.

Als Infarkt bezeichneten wir einen radiologisch sichtbaren Infarkt nach einem Aneurysmaverschluss -später als 48 Stunden-, welcher nicht auf die initiale Behandlung zurückzuführen war (Vergouwen et al., 2010).

Wir definierten einen symptomatischen CVS als Zunahme der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) im TCD oder wenn dieser in der DSA, CTA oder MR-Angiographie in Verbindung mit neurologischen Symptomen zu sehen war.

## 6.5. Verlaufsparemeter/ Entlassdaten

Bei den Entlassdaten der Patienten konzentrierten wir uns auf das Entlassdatum, den Modified Rankin Scale (mRS) (Tabelle 5), den Glasgow Outcome Scale (GOS) (Tabelle 6), den allgemeinen neurologischen Zustand des Patienten und das Todesdatum. Bei den Untersuchungen 6 und 12 Monate nach dem Ereignis vermerkten wir neben den oben genannten Daten spätere Arbeitsfähigkeit, im Verlauf auftretende Komplikationen und mögliche Reoperationen.

<b>Modified Rankin Scale</b>	<b>Ausmaß der Behinderung</b>
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod

*Tabelle 5 Modified Rankin Scale (Saver et al., 2021)*

Score	Beschreibung	Outcome
1	Der Patient kann ein volles und unabhängiges Leben mit oder ohne minimale neurologische Defizite führen	Gute Genesung
2	Der Patient hat eine neurologische oder intellektuelle Beeinträchtigung, ist aber unabhängig	Mäßig behindert
3	Der Patient ist bei Bewusstsein, aber völlig von Anderen abhängig, um seine täglichen Aktivitäten zu bewältigen	Schwer behindert
4	Vegetatives Überleben	
5	Tod	

*Tabelle 6 Glasgow Outcome Scale ("Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale," 1988)*

## 6.6. Laborparameter

Die Erhebung der Laborparameter geschah in Zusammenarbeit mit der Abteilung der klinischen Chemie des MRIs, TUM. Hierbei erfolgte eine Abfrage über LAURIS mit einer Kombination aus: Name, Vorname, Geburtsdatum, SAP-Nummer in der Labordatenbank SWISLAB.

Die Laborwerte, bei den weniger als 10% unserer Probanden einen Wert eingetragen hatten, wurden nicht mit aufgenommen. Die erfassten Daten zu Tag 0 (d0) und Tag 1 (d1) fassten wir zu einem Aufnahmewert zusammen. Außerdem wurden Maximalwerte (Max) und Minimalwerte (Min) erfasst. Folgende Parameter wie C-reaktives Protein (CRP), Glukosewert (Glc) im Blut und im CSF, Laktat, Procalcitonin (PCT), Zellzahl (ZZ) erfüllten das oben genannte Kriterium.

Eine Hyperglykämie bei Aufnahme lag nach unserer Definition vor, sofern bei dem betreffenden Patienten nach der Einweisung in unsere Klinik -spätestens jedoch 24 Stunden nach Aufnahme- einen Glukosewert im Blut von >126 mg/dl nachgewiesen wurde (Hostettler et al., 2018; Rincon et al., 2010). Da die EVD zu verschiedenen Zeitpunkten eingesetzt wurde, haben wir den maximalen Glukosewert im CSF als den Parameter festgelegt, der für die Subgruppenanalyse bei Patienten mit verfügbarem CSF relevant war. In unserer Einrichtung wurden zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie keine Blut- oder CSF-Wert zu festen Zeitpunkten gemessen.



## **7. Datenauswertung**

Ursprünglich fasste unsere Datenbank 940 Patienten, davon wurden 37 in anderen Krankenhäusern initial behandelt. Weitere 26 starben vor ihrer Erstversorgung und bei 24 war der Zeitpunkt des Iktus nicht bekannt. Somit belief sich unsere Studienpopulation vorerst auf 853 Patienten. Da die Blutglukosewerte bei Aufnahme den entscheidenden Parameter für unsere Analyse darstellten, schlossen wir alle Patienten ohne eingetragenen Glukosewert in den ersten 24 Stunden aus. Dadurch reduzierte sich unsere Kohorte auf 510 Patienten. Auf Basis dieses Datensatzes erfolgte die statistische Auswertung mit R-Studio in der Version 1.4.1103. Am Ende wurde ein Vergleich mit der Kohorte von 853 Patienten aufgestellt.

Zu Beginn folgt die deskriptive Analyse, die Stratifizierung nach VPS und die Erstellung eines Modells.

### **7.1. Deskriptive Analyse**

Die kategorischen Variablen wurden anhand von absoluten/relativen Häufigkeiten (N) angegeben. Die kontinuierlichen Variablen wurden auf Normalverteilung überprüft und mit dem Mittelwert (M) und der Standardabweichung (SD) und/oder dem Median (Md) sowie der Md-Range aufgeführt. Insgesamt waren es 510 aSAB-Patienten mit verfügbaren Glukose-Blutwerten bei Aufnahme.

338 (66.3 %) der 510 Studienteilnehmer waren weiblich, im Mittel waren die Probanden 58,3 Jahre alt. Anamnestisch wurde bei 4.9 % Alkoholkonsum (25) und bei 12.5 % Rauchen (64) erfasst. Diese beiden Parameter wurden weder in Menge noch in Häufigkeit klassifiziert. Eine Hypercholesterinämie wurde bei 3.3 % (17) und ein Aneurysma in der Familienanamnese bei 1.6 % dokumentiert. Ein Hypertonus war bei 37.5 % (191) und ein DM war bei 4.9 % (25) bekannt. Eine weitgreifende Medikamentenanamnese wurde nicht durchgeführt und assoziierte Malformationen wurden bei einer zu geringen Patientenpopulation dokumentiert. Von den 510 Patienten erhielten etwa ein Drittel (142) eine Versorgung mittels VPS, wovon 100 (70.4 %) weiblich waren. In

der radiologischen Bildgebung ergab sich bei 57.7 % (287) eine IVH, etwa ein Drittel (99) davon wurden mit einem VPS versorgt. Eine ICH wurde bei 137 Patienten (27.6 %) festgestellt, wovon 38 (27.5 %) eine VPS-Versorgung erhielten. Einen Infarkt erlitten 18.2 % (93) der Patienten, von denen etwas weniger als ein Drittel (28) mit einem VPS versorgt wurden. 53.9 % der Patienten (275) haben einen HCP entwickelt und dabei benötigten etwas mehr als die Hälfte (142) einen VPS. Die Versorgung des HCPs mittels LD spielte eine untergeordnete Rolle, was an der geringen Anzahl von 15 Eintragungen (weniger als 3%) deutlich wird. Drei Viertel aller Patienten (387) erhielten eine Versorgung mittels EVD und bei über einem Drittel derer (139) wurde ein VPS gelegt. Das Aneurysma wurde bei 194 (38 %) mittels Clipping versorgt, bei den restlichen Patienten erfolgte entweder eine Versorgung mittels Coiling (316) oder das Aneurysma blieb unversorgt. Bei 8 Patienten kam es zu einer Nachblutung, einen VPS hatte hierbei ein Patient. Unter den 57 Patienten mit einem CVS (11.2 %) wurden 21 mit einem VPS (36.8 %) versorgt. Eine Dekompressive Kraniektomie erhielten 85 Patienten (16.7 %). Etwas weniger als die Hälfte dieser Patienten (40) hatten dabei einen VPS eingetragen. Eine Ventrikulitis wurde bei 13.5 % Patienten (69) dokumentiert -darunter 32 mit VPS (46.3%). Ein Reclipping oder Recoiling wurde kaum dokumentiert. Verstorben sind 18 % der Patienten (92), wovon 3 % eine VPS-Versorgung erhielten.

Der GCS bei Aufnahme lag im Mittel bei 9.4. Bei den Patienten mit VPS-Versorgung wies der Score einen geringeren Wert von 8.28 auf. Jeweils etwas weniger als ein Drittel aller Patienten hatten einen GCS von 3 bzw. 15 bei Aufnahme. Der WFNS lag im Mittel bei III, auch hier wurde für je ein Drittel der Patienten der schlechteste bzw. beste Grad des WFNS erfasst. Der Fisher-Score lag im Mittel bei 3, welcher bei über 8 von 10 Patienten (424) dokumentiert wurde. Der BNI wurde bei 493 Patienten erfasst und lag im Mittel bei 3. Fast jeder Zweite (231) wies einen BNI von 3 auf, etwa jeder Fünfte (93) einen BNI von 4. Der HH-Grad lag im Mittel bei 3, mit einer heterogenen Verteilung HH1 mit 10.8 % (55), HH2 mit 30.6 % (156), HH3 20.6 % (105), HH4 20.4 % (104), HH5 mit 17.7 % (90). Patienten mit einer dauerhaften VPS-Abhängigkeit hatten -gemessen in Tagen (39.90) - einen längeren Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu Patienten ohne dauerhafte VPS-Abhängigkeit (21.61) (Tabelle 7 +8).

## 7.2. Univariable Analyse

Das statistische Signifikanzniveau wurde auf 5 % (p-Wert=0.05) festgelegt. Die p-Werte wurden anhand des Wald's-Tests (WT) ermittelt. Es erfolgte die univariable Analyse mit Berechnung der Odds-Ratio (OR) und der Konfidenzintervalle (CI), um mögliche Einflussfaktoren auf eine VPS-Abhängigkeit nach einer aSAB zu identifizieren.

In der univariablen Analyse zeigten folgende Variablen einen Einfluss auf die VPS-Abhängigkeit: GCS bei Aufnahme (p<0.001), WFNS (p<0.001), DM (OR 2.12 95 % CI 0.94-4.80 p=0.07), EVD (OR 22.42, 7.00-71.83 95 % CI, p<0.001), dekompressive Kraniektomie (OR 2.81, 1.74-4.55 95 % CI, p<0.001), Ventrikulitis (OR 2.60, 1.55-4.38, p<0.001), IVH (OR 2.11 95 % CI 1.39-3.19 p<0.001) und symptomatischer Vasospasmus (OR 1.6 95% CI 0.9-2.85 p=0.11). Die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Shunt-Abhängigkeit stieg mit zunehmendem Grad auf der HH-Skala (OR 1.41 95 % CI 1.21-1.65, p<0.001), des BNI-Scores (p <0.11), des Fisher-Scores (p<0.001, außer Fisher 4) und der modifizierten Rankin-Skala (p<0.001, mit Ausnahme von mRS 6). Die Einlage eines dauerhaften Shunts war mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden (OR 0.07), während der Hydrozephalus nicht mit der Sterblichkeit in Verbindung stand (OR 1.02, 95 % CI 0.65-1.61, p=0.93). Die VPS-Versorgung hatte einen längeren Krankenhausaufenthalt zur Folge (OR 1.05 95 % CI 1.03-1.06 p<0.001). Ein Infarkt zeigt keine Abhängigkeit (OR 1.14 95 % CI 0.70-1.87 p<0.59) (Tabelle 7+8).

## 7.3. Univariable Subanalyse der Laborparameter

Nach dieser Analyse folgte eine univariable Subanalyse der Laborparameter. Für einen Einschluss in die weiteren Modelle, musste neben dem p-Wert (p<0.2) auch eine klinische Relevanz sowie eine Mindestanzahl an Eintragungen des jeweiligen Parameters von 10 % vorliegen. Gemäß unserer Definition der Hyperglykämie bei Aufnahme (lt. Kapitel 6.6.) dichotomisierten wir die Patienten entsprechend ihres Glukosewertes bei Aufnahme in >126 mg/dl = 1 und <126 mg/dl = 0 (Tabelle 9).

### 7.3.1. Deskriptive Auswertung: Laborparameter

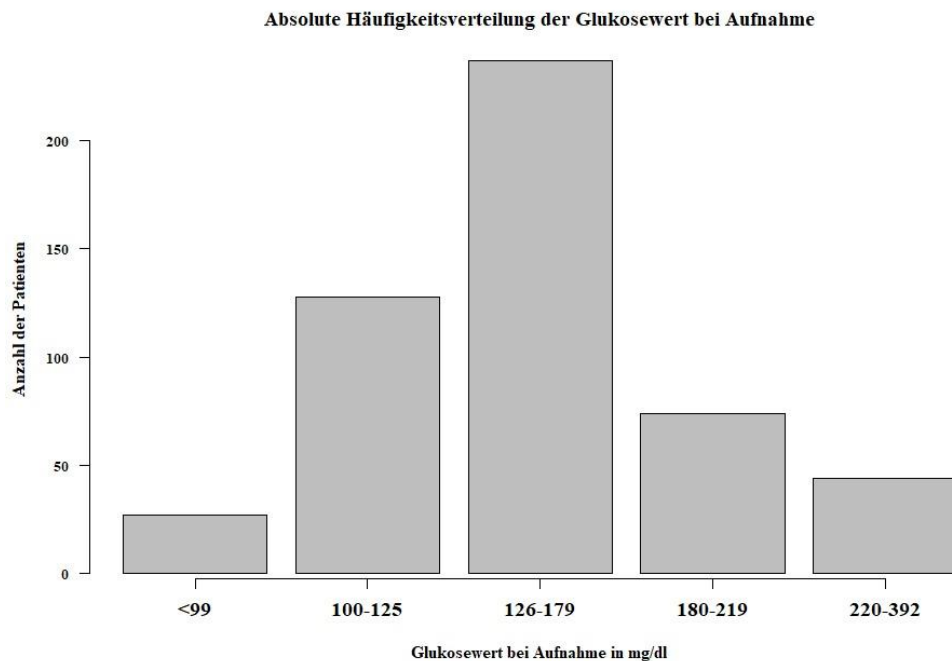


Abbildung 1

Eine grafische Darstellung der Glukosewerte bei Aufnahme als kontinuierliche Variable (siehe Abbildung 1) zeigt, dass knapp 70 % der Kohorte (355 Patienten) einem Glukosewert  $>126$  mg/dl aufwiesen, davon machten Patienten mit einem Glukosewert von 126 - 179 mg/dl fast die Hälfte (237) aus. Knapp 15 % (74) der gesamten Kohorte wiesen dabei einen Wert zwischen 180 - 219 mg/dl und 44 (8.6 %) einen Wert  $>220$  mg/dl auf. Bei 5.3 % (27) lag der Wert unter 99 mg/dl und bei etwa einem Viertel der Patienten (128) bei 100 - 125 mg/dl.

Der Glukoseaufnahmewert für die Patienten mit VPS-Versorgung lag im Median bei 153.5 mg/dl, ohne VPS bei 137 mg/dl. Der Glukose-Maximalwert zeigte ähnliche Werte. Von den 372 Patienten mit einem eingetragenen Glukosewert im CSF hatten etwas mehr als ein Drittel eine VPS-Versorgung (139). Bei diesen Patienten lag der Median bei 89 mg/dl (46 - 366 mg/dl) und war damit minimal höher als bei den Patienten ohne VPS-Versorgung 86 mg/dl (22 - 153 mg/dl). Anhand der Obergrenze der Intervalle wurde sichtbar, dass die Glukosewerte im CSF der Patienten mit VPS-Versorgung deutlich höhere Werte erreichten. Ein CRP bei Aufnahme wurde bei 507 Patienten dokumentiert, von denen etwa drei von zehn (142) eine VPS-Versorgung erhielten. Das

CRP bei Aufnahme lag im Median bei 0.3, das maximale CRP lag mit 1.9 (0.1 - 34.8) bei den Patienten mit VPS unterhalb des maximalen CRPs ohne VPS-Versorgung (2.5(0.1 - 57.40). Bei den PCT-Aufnahmewerten lag wiederum ein reduzierter Datensatz mit 394 Eintragungen vor. Bei den 125 Eintragungen mit VPS-Versorgung (31.7 %) lag der Median bei 0.1. Bei den PCT-Maximalwerten wurden bei 422 eine Eintragung gesammelt, etwa ein Drittel davon mit VPS (129). Die Werte der maximalen Zellzahl lag bei 277 Patienten vor, wobei diese bei einer VPS-Versorgung mit 795 (41 - 15560) höhere Werte aufwiesen. Das Laktat lag im Median bei 3.90, mit VPS-Versorgung bei 4.10 (Tabelle 9).

### **7.3.2. Univariable Analyse: Laborparameter**

Eine Hyperglykämie bei der Aufnahme -dichotomisiert in  $>/<126$  mg/dl- war mit einer Shunt-Abhängigkeit assoziiert (OR 2.56, 95 % CI 1.58-4.14,  $p<0.001$ ). Auch wies die Auswertung des Glukosespiegels bei Aufnahme als kontinuierliche Variable eine Signifikanz mit einer VPS-Abhängigkeit auf (OR 1.01, 95 % CI 1.00-1.01,  $p=0.005$ ). Ebenso war der maximale Glukosewert mit der VPS-Abhängigkeit assoziiert (OR 1.00, 95 % CI 1.00-1.01,  $p=0.03$ ). In der Untergruppe der Patienten mit verfügbarem CSF ( $n=372$ ) wurde zwischen dem maximalen Glukosespiegel im CSF und der VPS-Abhängigkeit eine Signifikanz ermittelt (OR 1.02, 95%CI 1.01-1.03,  $p<0.001$ ). (Tabelle 9) Da diese Messung nicht standardisiert war und während des gesamten Krankenhausaufenthalts vorgenommen werden konnte, wurde sie nicht in die multivariable Analyse einbezogen, sondern später eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Tabelle 13).

Weder das C-reaktive Protein noch die Procalcitoninwerte bei Aufnahme waren mit der langfristigen VPS-Abhängigkeit assoziiert. Wir fanden ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der VPS-Abhängigkeit und der CSF-Zellzahl, wohingegen der maximal gemessene Laktatwert in der univariablen Analyse (OR 1.11, 95 % CI 0.99 - 1.24,  $p=0.08$ ) -wenn auch bei einer geringen Anzahl von 356 beobachteten Patienten-einen signifikanten Zusammenhang mit VPS aufwies.

## 7.4. Multivariable Analyse

Für die Vorhersage der VPS-Abhängigkeit wurden die Variablen für die multivariable Analyse auf der Grundlage der univariablen Analyse und früherer Studien sowie nach Plausibilität ausgewählt. Anhand der Ergebnisse der univariablen Analyse wurde ein multivariablen Basismodell erstellt. Dies bestand aus den vordefinierten Variablen Alter, Geschlecht, BNI -Score (zur Anpassung an das Blutvolumen) und Hyperglykämie bei Aufnahme  $>126$  mg/dl, welche unabhängig vom p-Wert mit in das Modell aufgenommen wurden (Tabelle 10). Danach erfolgte der Einschluss aller Parameter mit einer p-Wert-Grenze von 0.2 (Tabelle 11).

Da wir in unserer Studie vor allem Prädiktoren für eine frühe Shuntversorgung herausfinden wollten, haben wir von einer Aufnahme von Outcomevariablen wie mRS, GOS und Tod abgesehen. Der GCS- und WFNS-Score bei Aufnahme wurden nicht in jedem Bericht dokumentiert und teilweise geschätzt. Aufgrund fehlender Standardisierung und möglicher Verzerrung wurden diese Parameter nicht eingeschlossen. Auf Grund einer möglichen schon beschriebenen Korrelation einer EVD und VPS Insertion sahen wir von einer Aufnahme von EVD in das multivariable Modell ab (Bibu et al., 2022; Perry et al., 2020; Tso et al., 2016; Zolal et al., 2015). Mit Einschluss des Laktats wurde das Modell auf 356 Patienten reduziert und es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mehr (OR 1.07 95 % CI (0.94 - 1.22)  $p<0.31$ ), sodass von einer weiteren Beachtung abgesehen wurde.

### 7.4.1. Regressionsanalyse

Nachdem das initiale Basismodell erstellt wurde, erfolgte eine schrittweise Rückwärtseliminationsanalyse.

Anhand von statistischen Gütekriterien wie p-Wert  $<0,2$ ,  $R^2$ -Werten, dem Konfidenzintervall und der Anwendung von ANOVA und Chi<sup>2</sup>-Test führte dies zum Ausschluss von einzelnen Variablen. Dichotomisierte Hyperglykämie bei Aufnahme (OR 1.93, 95 % CI 1,13 - 3,3,  $p = 0,02$ ), HH-Grad (Gesamt-p-Wert=0.07), dekompressive Kraniektomie (OR 2.68, 95 % CI 1.55 - 4.64,  $p<0,001$ ) und Ventrikulitis (OR 2.33, 95 % CI 1.33 - 4.04  $p=0.003$ ) waren in

der multivariablen Analyse signifikant mit der VPS-Abhängigkeit verbunden. Zwischen Hyperglykämie und Ventrikulitis gab es dabei keine signifikante Interaktion ( $p=0.76$ ). Mit Ausnahme von HH Grad 5 stieg die OR mit zunehmendem Grad an, verglichen mit der Referenzgruppe HH 1. Ein höherer Grad auf der BNI-Bewertungsskala hatte im multivariablen Modell keinen signifikanten Einfluss auf die VPS-Abhängigkeit (Tabelle 12).

### **7.4.2. Sensitivitätsanalyse**

Bei der ersten Sensitivitätsanalyse wurde der CSF-Glukosegehalt in das multivariablen Modell aufgenommen ( $n=372$ ). Hier war ein höherer Glukosegehalt im CSF signifikant mit einem VPS assoziiert (OR 3.72, 95 % CI 1.41 - 9.79,  $p=0.008$ ). Wir haben einen Interaktionsterm zwischen Blutglukose und CSF-Glukose einbezogen. Hierbei ergab sich keine signifikante Interaktion ( $p=0.49$ ) zwischen diesen beiden Variablen. Ansonsten änderte sich das Modell nicht signifikant (Tabelle 13).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse, in der wir die Hyperglykämie bei der Aufnahme durch den maximalen Glukosewert während des Krankenhausaufenthalts ersetzen, ergab sich ebenfalls eine Signifikanz mit der VPS-Abhängigkeit. (OR 1.00, 95 % CI 1.00 - 1.01,  $p=0.03$ ).

### **7.4.3. Vergleich Patientenkollektiv mit und ohne verfügbaren Glukosewerten**

Um später Patienten mit und ohne verfügbaren Glukosewert bei der Aufnahme zu vergleichen, wurde ebenfalls eine Analyse der Patientenkohorte durchgeführt, die alle Einschlusskriterien aufwies. Das Einschlusskriterium Eintragung eines Glukosewertes wurde jedoch außer Acht gelassen. Der gesamte Datensatz mit 853 Patienten wird in diesem Abschnitt kurz erläutert (Tabelle 14).

568 der 853 Probanden waren weiblich (66.6 %) und im Mittel waren die Patienten 57.31 Jahre alt. Ein DM war bei knapp fünf Prozent bekannt (40). Etwa ein Viertel (211) aller Patienten erhielten eine Versorgung mit VPS, wovon etwa sieben von zehn (147) weiblich waren. Etwa die Hälfte der gesamten Studienpopulation (410) haben einen HCP entwickelt, wovon ca. jeder Zweite

(211) einen VPS benötigte. Die Versorgung des HCPs mittels LD spielte eine untergeordnete Rolle, da dies weniger als 3 % (24) der Patienten erhielten. Eine Versorgung mittels EVD bekamen knapp zwei Drittel (572) der Probanden. Unter den 118 verstorbenen Patienten wurden knapp 6 % (7) mit VPS versorgt (7). Das Aneurysma wurde bei 541 (63.4%) gecoilt. 122 (14.3 %) der Studienpopulation erhielten eine dekompressive Kraniektomie, eine Ventrikulitis wurde bei 116 (13.6 %) Patienten beschrieben. Der Median des CSF-Glukose Maximalwert -544 Eintragungen- belief sich auf 86 mg/dl, der des Glukose-Maximalwerts im Blut -543 Eintragungen- auf 141 mg/dl. Für den CRP-Aufnahmewert -721 Eintragungen- lag er bei 0.4, für den PCT-Aufnahmewert -494 Eintragungen- bei 0.1 und für die Zellzahl -351 Eintragungen- bei 711.

Die univariable Analyse zeigte keine nennenswerten Unterschiede. Auch hier waren das Alter (OR 1.02, 95 % CI 1.01 - 1.03,  $p < 0.001$ ), DM (OR 1.89, 95 % CI 0.98 - 3.65,  $p = 0.059$ ), HH-Grade (OR 1.62, 95 % CI 1.42 - 1.84,  $p < 0.001$ ), BNI-Score (OR 1.4, 95 % CI 1.17 - 1.68,  $p < 0.001$ ), mRS (OR 1.38, 95 % CI 1.24 - 1.55,  $p < 0.001$ ), ein symptomatischer Vasospasmus (OR 2.3, 95 % CI 1.47 - 3.59,  $p < 0.001$ ), dekompressive Kraniektomie (OR 3.72, 95 % CI 2.5 - 5.53,  $p < 0.001$ ), Ventrikulitis (OR 2.95, 95 % CI 1.97 - 4.43,  $p < 0.001$ ), EVD-Versorgung (OR 39.27, 95 % CI 14.43 - 106.88,  $p < 0.001$ ) und Tod (OR 0.16, 95 % CI 0.08 - 0.36,  $p < 0.001$ ) mit einer VPS-Abhängigkeit assoziiert. Zusätzlich ergab sich im Vergleich eine Abhängigkeit des Infarktes (OR 1.4, 95 % CI 0.96 - 2.04,  $p = 0.086$ ).

Auch bei den Glukosewerten zeigte sich ein ähnliches Bild. Hyperglykämie bei Aufnahme dichotomisiert (OR 2.56, 95 % CI 1.58 - 4.14,  $p < 0.001$ ), Glukose bei Aufnahme als kontinuierliche Variable (OR 1.0055, 95 % CI 1.0017 - 1.0094,  $p < 0.005$ ), Maximalwert der Blutglukose (OR 1.0038, 95 % CI 1.0002 - 1.00073,  $p = 0.039$ ) und Maximalwert der CSF-Glukose (OR 1.02, 95 % CI 1.01 - 1.03,  $p < 0.001$ ) waren in der univariablen Analyse mit einer VPS-Versorgung assoziiert (Tabelle 14).



## **8. Diskussion**

### **8.1. Literaturvergleich**

#### **8.1.1. Hyperglykämie und aSAB**

Schon in früheren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und einer aSAB angenommen. Die Glukosewerte blieben dabei nach einer aSAB während des klinischen Verlaufs hoch (Dorhout Mees et al., 2003; Frontera, Fernandez, et al., 2006; Kruyt et al., 2008).

Weitere Studien konnten zeigen, dass der Glukosespiegel mit dem klinischen Ausmaß der aSAB und einem schlechten Outcome bei Patienten mit aSAB zusammenhängt (Charpentier et al., 1999; Dorhout Mees et al., 2003; Frontera, Fernandez, et al., 2006; Kruyt et al., 2008; Lanzino et al., 1993).

Bei der Hyperglykämie kann es sich um eine Stress-Hyperglykämie handeln. Obwohl die Mechanismen, die zu einer Stress-Hyperglykämie führen, noch nicht vollständig geklärt sind, wurden dafür mehrere mögliche Mechanismen angenommen (Umpierrez et al., 2002).

Die Ruptur selbst kann eine vorübergehende, sympathisch-adrenale Stressreaktion hervorrufen und damit sekundär zu einer Hyperglykämie führen (Christensen & Boysen, 2002). Ein anhaltender Zustand dessen wurde bei anderen kritisch kranken Patienten beschrieben (Biolo et al., 1997; Holzinger et al., 2007; Hsieh et al., 2007; Rusavy et al., 2004) und dabei mit kardiovaskulären Komplikationen sowie schlechtem klinischem Outcome in Verbindung gebracht (Rusavy et al., 2004; Unwin et al., 2002).

Die Insulinresistenz stellt darüber hinaus eine weitere Ursache für eine stressinduzierte Hyperglykämie dar (Holzinger et al., 2007). Trauma, Hämorrhagie, Schock und Sepsis führen neben einer Hyperglykämie zu einer erhöhten hepatischen Glukose, einer reduzierten peripheren Glukoseverwertung und -aufnahme (Mizock, 1995; Rusavy et al., 2005).

Die Hyperglykämie selbst trägt zur Morbidität bei, indem sie ein toxisches, zelluläres Milieu (Mizock, 1995; Stoner et al., 1983), eine intrazelluläre und extrazelluläre Dehydratation (Rossini & Hare, 1976), Elektrolytanomalien

sowie eine Beeinträchtigung der Immunfunktion verursacht (Bagdade et al., 1974).

Des Weiteren hat die Hyperglykämie Auswirkungen auf den arteriellen Umbau (Aronson & Rayfield, 2002; Beks et al., 1997; Brownlee et al., 1988; Vlassara et al., 1988; Vlassara et al., 1992) und bedingt eine neuronale ischämische Schädigung (Baird et al., 2003; Hsu et al., 1991; Ishihara et al., 2003; Kawai et al., 1998; Kinoshita et al., 2002).

Darüber hinaus kann die Hyperglykämie auf einen präexistenten, aber zuvor nicht erkannten DM oder eine andere Störung des Glukosestoffwechsels hindeuten. In Europa wird die Anzahl an undiagnostiziertem DM auf etwa 50 % geschätzt (Cosentino et al., 2020). So könnte nicht die Hyperglykämie an sich, sondern die zugrundeliegende, bereits vorhandene Stoffwechselstörung zu einem schlechteren Outcome führen, wie es bei ischämischen Schlaganfällen beschrieben wird (Kernan et al., 2005; Matz et al., 2006). Dieser Zusammenhang konnte jedoch zwischen DM und dem Auftreten einer aSAB bisher nicht gezeigt werden (Adams et al., 1984; Feigin et al., 2005; Inagawa, 2005).

### **8.1.2. Zusammenhang Hyperglykämie und VPS**

Es gibt nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und VPS-Abhängigkeit untersucht haben (Gruber & Rozzelle, 2008; Hostettler et al., 2018; Juvela et al., 2005; Na et al., 2017; Pang & Altschuler, 1994; Ray et al., 2017; Rincon et al., 2010) und noch weniger haben dabei den Glukosewert bei Aufnahme berücksichtigt (Hostettler et al., 2018; Rincon et al., 2010). Dennoch gibt es einige Studien, welche einen Zusammenhang bereits bestätigen konnten. Nachfolgende Mechanismen wurden damit in Verbindung gebracht. Die Störung der normalen Immunfunktion (Santucci et al., 2018; Weekers et al., 2003), eine Beschleunigung von systemischen und lokalen Entzündungen (Hansen et al., 2003), eine Störung der Endothel- und Kapillarfunktion (Langouche et al., 2005) und eine Veränderung der mitochondrialen Ultrastruktur spielten dabei eine Rolle (Vanhorebeek et al., 2005). Zudem wird ein Zusammenhang zwischen einer systemischen Hyperglykämie und einem hyperosmolaren Zustand beschrieben. Eine osmotische Schwellung, eine

strukturelle Veränderung sowie eine Veränderung der Viskoelastizität des Hirngewebes treten nach einem länger andauernden hyperosmolaren Zustand auf. Wenn die Viskoelastizität des Hirngewebes abnimmt, kann das Gehirn die Druckhomöostase nicht aufrechterhalten und es kommt zu einer Flüssigkeitsverschiebung von den Zellen des Hirnparenchyms in die extrazellulären Räume (Gruber & Rozzelle, 2008; Pang & Altschuler, 1994; Ray et al., 2017). All diese beschriebenen Prozesse führen daneben zu einer verringerten CSF-Resorption und schließlich zu einer VPS-Abhängigkeit, die wiederum das funktionelle Outcome nach einer aSAB beeinflusst.

Die CSF-Glukosespiegel können unabhängig von den Blutglukosewerten ebenfalls mit der VPS-Abhängigkeit assoziiert sein (Hostettler et al., 2018). Die Studie von (Ray et al., 2017) zeigte, dass der Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und CSF-Resorption vor allem bei einer akuten CSF-Resorptionsstörung, nicht aber bei einer langfristigen Resorptionsstörung besteht. Durch die CSF-Glukose erhöht sich die Viskosität und der CSF-Fluss sowie die Reabsorption werden dadurch beeinträchtigt (Bloomfield et al., 1998).

## **8.2. Grenzen unseres Modells**

Es gibt mehrere Gründe, warum unsere erarbeitete Assoziation möglicherweise nicht so stark ist wie angenommen. Erstens ist der Effekt möglicherweise nicht stark genug und erfordert eine größere Kohorte, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Außerdem kann es zu einer Selektionsverzerrung über einen unbekannten Parameter gekommen sein.

Eine weitere Ursache für die begrenzte Signifikanz könnte der Zeitpunkt sein, während die Hyperglykämie ihren Einfluss nimmt. Wie oben beschrieben, wird vor allem ein Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und der akuten CSF-Resorption angenommen (Ray et al., 2017) und damit würde sich ein stärkerer Einfluss auf die vorübergehenden LD ergeben. Die Hyperglykämie kann zudem auch ein Indiz bzw. ein Marker für den Schweregrad der Erkrankung selbst sein (Rincon et al., 2010). Die Glukosespiegel können dabei die Schwere des zerebralen Ereignisses repräsentieren und bzw. oder mit dem klinischen Zustand assoziiert sein. In Folge dessen könnte die Hyperglykämie bei

Aufnahme ein Prädiktor auf dem Weg von einem schlechten Zustand hin zu einem schlechten Outcome sein (Dorhout Mees et al., 2003). So sind auch bei uns die meisten anderen unabhängigen Variablen der multivariablen Analyse hauptsächlich Indikatoren für den Schweregrad der Erkrankung.

Darüber hinaus zeigte die Studie von (Santucci et al., 2018), dass Patienten mit stressinduzierter Hyperglykämie mehr intraventrikuläres Blut aufweisen und dabei die erhöhte Blutungslast bei der Entstehung von Vasospasmen sowie bei einer Reduktion der CSF-Absorption eine Rolle spielt (Fisher et al., 1980; Wilson et al., 2012; Yoshioka et al., 2000). Auch wenn in unseren Modellen eine erhöhte Blutungslast anhand des BNI-Scores im multivariablen Modell keinen Zusammenhang mehr ergab, könnte dies ein plausibler zugrunde liegender Mechanismus der Assoziation von symptomatischen Vasospasmen und der VPS-Abhängigkeit sein.

Demgegenüber steht, dass die Effekte der Hyperglykämie auf ein schlechtes klinisches Outcome nach aSAB mit den Effekten eines Myokardinfarkt (Capes et al., 2000) oder eines Schlaganfall (Kruyt et al., 2009) auf das Outcome zu vergleichen sind. Hohe Glukosespiegel stehen in diesen Fällen mit dem Outcome in kausalem Zusammenhang. Das systemische Review von (Capes et al., 2000) und die Metaanalyse von (Kruyt et al., 2009) zeigten, dass die Beziehung zu einem schlechten klinischen Outcome bestehen bleibt, auch wenn man unterschiedliche Cut-off Glukosewerte in die Analysen mit einbezieht. Auch bei uns blieb die Hyperglykämie bei der Aufnahme, dichotomisiert in  $>/<126\text{mg/dl}$  und als kontinuierliche Variable signifikant, mit einer Shunt-Abhängigkeit assoziiert.

Unter anderem konnten weitere multivariable Analysen früherer Studien zeigen, dass der Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie und schlechtem Outcome unabhängig von dessen Prädiktoren bestehen bleibt (Charpentier et al., 1999; Claassen et al., 2004; Juvela et al., 2005; Lanzino et al., 1993).

Zu einer erhöhten VPS-Rate könnte wiederum geführt haben, dass wir in unserer Einrichtung zu einer frühzeitigen Knochenlappenreimplantation neigen und die dekompressive Kraniektomie damit selbst ein Trauma darstellt. Der

CSF-Fluss wird durch mögliche Adhäsionen und venöse Drainagen beeinträchtigt, was damit das VPS-Risiko höchstwahrscheinlich erhöht (Vedantam et al., 2018). Zudem haben Patienten, die eine dekompressive Kraniektomie benötigen, meistens höhere HH-Grade und damit per se ein höheres Risiko für ein VPS. Am Ende bleibt der genaue Mechanismus zwischen dekompressiver Kraniektomie und VPS-Abhängigkeit ungeklärt.

Des Weiteren lässt sich der genaue Zeitpunkt des Eintritts der Hyperglykämie nur schwer abschätzen, sodass die Definition von Hyperglykämie mit einer einzigen Messung des Blutzuckers zu einem variablen Zeitpunkt nach der Ruptur problematisch ist (Baird et al., 2003). Deshalb ist davon auszugehen, dass in unserer Studie ein unbekannter Teil des Blutzuckerspiegels bei der Einweisung höchstwahrscheinlich keinen Nüchternblutzuckerspiegel darstellte. Einige von uns gemessene Hyperglykämien könnten zum Beispiel durch vorherige Nahrungsaufnahme bedingt und somit nur vorübergehend vorherrschend gewesen sein, was einen Teil unserer Ergebnisse womöglich zufällig macht. Um dies beurteilen zu können, ob der Verlauf des Glukosespiegels während des Krankenhausaufenthalts einen Einfluss hat, wären regelmäßige Glukosemessungen zu standardisierten Zeitpunkten notwendig gewesen. In unserer Sensitivitätsanalyse ergab sich zwar ein signifikanter Zusammenhang mit der VPS-Abhängigkeit und des maximal gemessenen Glukosewertes, jedoch wurden diese nicht zu standardisierten Zeiten abgenommen. Dies begrenzt die Aussagekraft dieses Ergebnisses und muss in weiteren Studien mit standardisierten, regelmäßigen Glukosemessungen bewertet werden.

Zudem könnte die Dunkelziffer an undiagnostiziertem DM auch bei unserem Patientenkollektiv hoch gewesen sein, was anhand der geringen Anzahl an Diabetikern (25 von 510) in unserer Kohorte deutlich wird. 24 dieser Patienten wiesen eine Hyperglykämie bei Aufnahme ( $p$ -Wert=0.002) auf, was die Annahme andere Studien stützen könnte, dass Patienten mit SAB gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine geringere Prävalenz von DM aufweisen und die Wahrscheinlichkeit einer SAB durch DM nicht erhöht wird (Adams et al., 1984; Canhao et al., 1994).

Außerdem konnten wir den Einfluss des Verlaufs des Serum- und CSF-Glukosespiegels während des Krankenhausaufenthalts nicht beurteilen. Wir konzentrierten uns bei unserer Betrachtung auf die Glukosemessung bei Aufnahme.

Weiter ist zu beachten, dass die Unterscheidung zwischen einem dekompensiertem DM und einer Stress-Hyperglykämie nicht gemacht wurde. Die Erfassung des Hämoglobins-A1c (HbA1c)-Wertes ist nicht Teil unserer standardisierten Notfalllabors und war daher in unserer Datenbank nicht verfügbar. Dies muss in zukünftigen Studien evaluiert werden, da Hyperglykämien möglicherweise stressinduziert sind und von Diabetikern besser vertragen werden (Umpierrez et al., 2002).

Letztlich ist zu sagen, dass Patienten mit einer Hyperglykämie vorerst behandelt werden, um deren Glukosespiegel zu senken. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelte, konnten wir nicht beurteilen, ob diese spezifische Behandlung der Hyperglykämie deren VPS-Abhängigkeit beeinflusst. Auf Grund der Retrospektivität konnten wir darüber hinaus nicht beurteilen, welcher Patient eine zu schlechte Prognose hatte, um einen VPS zu erhalten. Dies ist wohl auch einer der Gründe, weshalb unsere Patienten mit einem VPS, eine verringerte Mortalität aufwiesen.

## 9. Zusammenfassung

In unserer Analyse wurde der Zusammenhang einer Hyperglykämie auf die VPS-Abhängigkeit nach einer aSAB untersucht. Bei unserer Beobachtungsstudie lag der besondere Fokus auf der Hyperglykämie bei Aufnahme, wobei Patienten mit einer Hyperglykämie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine VPS-Abhängigkeit aufwiesen, was die multivariable Analyse bestätigte. Diese Annahme stärkt frühere Studienergebnisse und unterstützt die Fortführung weiterer Forschungen in dieser Thematik (Juvela et al., 2005; Ray et al., 2017; Rincon et al., 2010). Trotz geringer Datenlage für die CSF-Glukosespiegel stellten wir ebenfalls auch hier, unabhängig von den Blutzuckerwerten, eine VPS-Abhängigkeit in unserer Kohorte fest. Diesen Zusammenhang konnte schon die Studie von (Hostettler et al., 2018) bestätigen. Um die CSF-Glukose zu messen, benötigen Patienten eine wiederholte CSF-Entnahme, eine EVD oder LD, die alle mit einer erhöhten Ventrikulitisrate verbunden sind (Chung et al., 2018). So hatten in unserer Kohorte ebenfalls fast alle Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthalts eine Ventrikulitis entwickelten (69), eine EVD. Lediglich vier der Patienten ohne EVD hatten dabei eine Ventrikulitis. Dennoch blieb nach Einschluss von Ventrikulitis in das multivariable Modell die Hyperglykämie bei Aufnahme signifikant mit der VPS-Abhängigkeit assoziiert.

Ebenfalls im Einklang mit den Ergebnissen von (Hostettler et al., 2018) und (Chung et al., 2018) steht der Zusammenhang von Shuntabhängigkeit und weiteren Komplikationen im Krankheitsverlauf (Wilson et al., 2016), wie einer dekompensiven Kraniektomie oder einem symptomatischen Vasospasmus (Hao & Wei, 2019; Wilson et al., 2016; Yu et al., 2014). Eine erhöhte Blutungslast könnte hierbei eine Störvariable darstellen (Fisher et al., 1980; Wilson et al., 2012; Yoshioka et al., 2000). In unserem Modell wies ein höherer Grad auf der BNI-Bewertungsskala im multivariablen Modell keinen signifikanten Einfluss auf die VPS-Abhängigkeit auf.

Zudem stellten wir fest, dass Patienten mit einer VPS-Abhängigkeit mit geringerer Wahrscheinlichkeit verstorben sind. Dies lässt sich wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass Patienten kurz nach dem Ereignis, noch bevor

eine VPS-Notwendigkeit festgestellt werden konnte, verstarben. Ein weiterer Grund kann die fehlende Möglichkeit einer VPS-Injektion darstellen, welche durch eine fulminante Prognose oder durch eine zu hohe Proteinmenge im CSF bedingt waren (Kamat et al., 2018). Unterstützt wird dies durch folgende zwei Ergebnisse unserer Studie: Erstens hatten Patienten mit einer dauerhaften VPS-Versorgung im Vergleich zu den Probanden ohne VPS einen längeren Krankenhausaufenthalt. Zweitens geht ein mRS 6 (=Mortalität) mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für einen VPS einher und bei einem zunehmenden mRS-Grad (0-5) konnte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für VPS-Abhängigkeit beobachtet werden.

Wir verglichen Patienten mit und ohne verfügbare Glukose-Laborwerte (Tabelle 14) und fanden dabei keinen signifikanten Unterschied. Nur Infarkt war bei der Kohorte mit verfügbaren Glukosewerten nicht mehr signifikant (OR 1.14, 95 % CI 0.76 - 1.69,  $p=0.59$ ), wohingegen bei der gesamten Population (OR 1.4, 95 % CI 0.96 - 2.04,  $p=0.081$ ) noch von einem Zusammenhang auszugehen war- wenn auch nicht signifikant.



## 10. Fazit

Hyperglykämie bei Aufnahme war mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer VPS-Abhängigkeit assoziiert. Die Erkenntnis, dass in der Notfallsituation von aSAB-Patienten die Glukosekontrolle auf mehrere Komplikationen (einschließlich HCP und VPS-Abhängigkeit) einen Einfluss haben kann, ist wichtig. Dabei ist der Mechanismus, der diesem Zusammenhang zu Grunde liegt, vorerst von untergeordneter Rolle.

In einer prospektiv erhobenen Kohorte müssen Laborparameter zu vorher festgelegten Zeitpunkten während des gesamten Krankenhausaufenthaltes validiert werden. Eine standardisierte HbA1c-Bestimmung im Notfalllabor ließe eine Identifizierung von Diabetikern zu. In bisherigen Studien wiesen diese eine signifikant niedrige Sterblichkeitsrate als Patienten ohne DM in der Anamnese auf (Umpierrez et al., 2002).

Durch die zusätzlich erfassten Parameter könnte man beurteilen, ob die ersten 24 Stunden geeignet sind, um Hinweise auf die VPS-Abhängigkeit zu geben oder ob gegebenenfalls ein längeres Intervall notwendig ist. Wenn bestätigt wird, dass eine Serumhyperglykämie mit einer VPS-Abhängigkeit assoziiert ist, könnte eine frühzeitige Behandlung der Hyperglykämie die VPS-Abhängigkeitsrate verringern. Ferner könnte dies auch zu einer beschleunigten, permanenten Anlage einer LD bei denjenigen führen, die im Verlauf noch eine VPS-Abhängigkeit entwickeln könnten. Dies könnte unnötige Eingriffe wie EVD-Revisionen, EVD-assoziierte Infektionen und damit verbundene Komplikationen verringern.

Eine größere Anzahl an qualitativ hochwertigen Daten würde uns zusätzlich die Möglichkeit geben, einen potenziell geeigneteren Cut-off-Grenzwert für den Glukosespiegel zu evaluieren. Die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic- (ROC) Kurve mit kontinuierlich erfassten Glukosevariablen kann herangezogen werden, um diesen Grenzwert zu ermitteln.

Kenntnisse über einen genaueren Serumglukosespiegel in der Akutsituation und im Verlauf der aSAB würden helfen, den Progress der Krankheit und das damit verbundene Outcome besser vorherzusagen (McGirt et al., 2007). Die

damit einhergehende glykämische Kontrolle kann das Outcome von aSAB-Patienten positiv beeinflussen (Claassen et al., 2004), was letztlich zu einer geringeren Rate an Krankenhauskomplikationen führen kann (Umpierrez et al., 2012).

## 11. Literaturverzeichnis

- Adams, H. P., Jr., Putman, S. F., Kassell, N. F., & Torner, J. C. (1984). Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*, 41(10), 1033-1035. <https://doi.org/10.1001/archneur.1984.04050210031009>
- Andaluz, N., & Zuccarello, M. (2008). Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg*, 108(6), 1163-1169. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/6/1163>
- Aoki, T., Kataoka, H., Shimamura, M., Nakagami, H., Wakayama, K., Moriwaki, T., . . . Hashimoto, N. (2007). NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation*, 116(24), 2830-2840. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728303>
- Aoki, T., & Nishimura, M. (2010). Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF-kappaB as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 14(3), 265-273. <https://doi.org/10.1517/14728221003586836>
- Aronson, D., & Rayfield, E. J. (2002). How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*, 1, 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-1-1>
- Bagdade, J. D., Root, R. K., & Bulger, R. J. (1974). Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*, 23(1), 9-15. <https://doi.org/10.2337/diab.23.1.9>
- Baird, T. A., Parsons, M. W., Phan, T., Butcher, K. S., Desmond, P. M., Tress, B. M., . . . Davis, S. M. (2003). Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*, 34(9), 2208-2214. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000085087.41330.FF>
- Bederson, J. B., Connolly, E. S., Jr., Batjer, H. H., Dacey, R. G., Dion, J. E., Diringer, M. N., . . . American Heart, A. (2009). 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*, 40(3), 994-1025. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.191395>
- Beks, P. H., Mackaay, A. J., de Vries, H., de Neeling, J. N., Bouter, L. M., & Heine, R. J. (1997). Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 40(3), 290-298. <https://doi.org/10.1007/s001250050676>
- Bhattacharjee, S., Rakesh, D., Ramnatha, R., & Manas, P. (2021). Subarachnoid Hemorrhage and Hydrocephalus. *Neurol India*, 69(Supplement), S429-S433. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.332266>
- Bibu, S., Iliceto, A., Chukwuneke, F., Munier, S., Stecy, M., Green, B., & Lee, K. (2022). Predicting Ventriculoperitoneal Shunt Dependence in High Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Intensive Care Med*, 37(11), 1460-1466. <https://doi.org/10.1177/08850666221080073>
- Biolo, G., Toigo, G., Ciochi, B., Situlin, R., Iscra, F., Gullo, A., & Guarnieri, G. (1997). Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition*, 13(9 Suppl), 52S-57S. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(97\)00206-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(97)00206-2)
- Bloomfield, I. G., Johnston, I. H., & Bilston, L. E. (1998). Effects of proteins, blood cells and glucose on the viscosity of cerebrospinal fluid. *Pediatr Neurosurg*, 28(5), 246-251. <https://doi.org/10.1159/000028659>
- Bor, A. S., Koffijberg, H., Wermer, M. J., & Rinkel, G. J. (2010). Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*, 74(21), 1671-1679. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e04297>
- Broderick, J. P., Brown, R. D., Jr., Sauerbeck, L., Hornung, R., Huston, J., 3rd, Woo, D., . . . Investigators, F. I. A. S. (2009). Greater rupture risk for familial as compared to

- sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 40(6), 1952-1957.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.542571>
- Brownlee, M., Cerami, A., & Vlassara, H. (1988). Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*, 318(20), 1315-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJM198805193182007>
- Cahill, J., Calvert, J. W., & Zhang, J. H. (2006). Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26(11), 1341-1353.  
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600283>
- Canhao, P., Pinto, A. N., Ferro, H., & Ferro, J. M. (1994). Smoking and aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a case-control study. *J Cardiovasc Risk*, 1(2), 155-158.  
<https://doi.org/10.1177/174182679400100209>
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., & Gerstein, H. C. (2000). Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 355(9206), 773-778.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)08415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)08415-9)
- Chan, M., Alaraj, A., Calderon, M., Herrera, S. R., Gao, W., Ruland, S., & Roitberg, B. Z. (2009). Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 110(1), 44-49.  
<https://doi.org/10.3171/2008.5.17560>
- Charpentier, C., Audibert, G., Guillemin, F., Civit, T., Ducrocq, X., Bracard, S., . . . Laxenaire, M. C. (1999). Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 30(7), 1402-1408.  
<https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1402>
- Christensen, H., & Boysen, G. (2002). Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol*, 9(3), 297-301. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00409.x>
- Chung, D. Y., Mayer, S. A., & Rordorf, G. A. (2018). External Ventricular Drains After Subarachnoid Hemorrhage: Is Less More? *Neurocrit Care*, 28(2), 157-161.  
<https://doi.org/10.1007/s12028-017-0443-2>
- Claassen, J., Perotte, A., Albers, D., Kleinberg, S., Schmidt, J. M., Tu, B., . . . Hripscak, G. (2013). Nonconvulsive seizures after subarachnoid hemorrhage: Multimodal detection and outcomes. *Ann Neurol*, 74(1), 53-64.  
<https://doi.org/10.1002/ana.23859>
- Claassen, J., Vu, A., Kreiter, K. T., Kowalski, R. G., Du, E. Y., Ostapkovich, N., . . . Mayer, S. A. (2004). Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 32(3), 832-838.  
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000114830.48833.8a>
- Clarke, M. (2008). Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 50(8), 653-664. <https://doi.org/10.1007/s00234-008-0411-9>
- Clement, S., Braithwaite, S. S., Magee, M. F., Ahmann, A., Smith, E. P., Schafer, R. G., . . . American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing, C. (2004). Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*, 27(2), 553-591. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.553>
- Connolly, E. S., Jr., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., . . . Council on Clinical, C. (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43(6), 1711-1737.  
<https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., . . . Group, E. S. C. S. D. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 41(2), 255-323.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

- David, C. A., Vishteh, A. G., Spetzler, R. F., Lemole, M., Lawton, M. T., & Partovi, S. (1999). Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg*, *91*(3), 396-401. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.91.3.0396>
- de Oliveira, J. G., Beck, J., Setzer, M., Gerlach, R., Vatter, H., Seifert, V., & Raabe, A. (2007). Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*, *61*(5), 924-933; discussion 933-924. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000303188.72425.24>
- de Oliveira Manoel, A. L., Turkel-Parrella, D., Duggal, A., Murphy, A., McCredie, V., & Marotta, T. R. (2015). Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: It takes a team. *Cleve Clin J Med*, *82*(3), 177-192. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14021>
- de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(12), 1365-1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>
- Dhar, R., Scalfani, M. T., Blackburn, S., Zazulia, A. R., Videen, T., & Diringer, M. (2012). Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, *43*(7), 1788-1794. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646836>
- Diringer, M. N., Bleck, T. P., Claude Hemphill, J., 3rd, Menon, D., Shutter, L., Vespa, P., . . . Neurocritical Care, S. (2011). Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*, *15*(2), 211-240. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>
- Dorai, Z., Hynan, L. S., Kopitnik, T. A., & Samson, D. (2003). Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, *52*(4), 763-769; discussion 769-771. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000053222.74852.2d>
- Dorhout Mees, S. M., van Dijk, G. W., Algra, A., Kempink, D. R., & Rinkel, G. J. (2003). Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, *61*(8), 1132-1133. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000090466.68866.02>
- Erps, A., Roth, J., Constantini, S., Lerner-Geva, L., & Grisaru-Soen, G. (2018). Risk factors and epidemiology of pediatric ventriculoperitoneal shunt infection. *Pediatr Int*, *60*(12), 1056-1061. <https://doi.org/10.1111/ped.13709>
- Esposito, D. P., Goldenberg, F. D., Frank, J. I., Ardelt, A. A., & Roitberg, B. Z. (2011). Permanent cerebrospinal fluid diversion in subarachnoid hemorrhage: Influence of physician practice style. *Surg Neurol Int*, *2*, 117. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.84241>
- Etminan, N., Chang, H. S., Hackenberg, K., de Rooij, N. K., Vergouwen, M. D. I., Rinkel, G. J. E., & Algra, A. (2019). Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, *76*(5), 588-597. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>
- Fame, R. M., Cortes-Campos, C., & Sive, H. L. (2020). Brain Ventricular System and Cerebrospinal Fluid Development and Function: Light at the End of the Tube: A Primer with Latest Insights. *Bioessays*, *42*(3), e1900186. <https://doi.org/10.1002/bies.201900186>
- Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L., & Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, *8*(4), 355-369. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0)
- Feigin, V. L., Rinkel, G. J., Lawes, C. M., Algra, A., Bennett, D. A., van Gijn, J., & Anderson, C. S. (2005). Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review

- of epidemiological studies. *Stroke*, 36(12), 2773-2780.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8>
- 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>
- Fisher, C. M., Roberson, G. H., & Ojemann, R. G. (1977). Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery*, 1(3), 245-248.  
<https://doi.org/10.1227/00006123-197711000-00004>
- Fowler, J. B., De Jesus, O., & Mesfin, F. B. (2022). Ventriculoperitoneal Shunt. In *StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083724>
- Frontera, J. A., Claassen, J., Schmidt, J. M., Wartenberg, K. E., Temes, R., Connolly, E. S., Jr., . . . Mayer, S. A. (2006). Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*, 59(1), 21-27; discussion 21-27. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c>
- Frontera, J. A., Fernandez, A., Claassen, J., Schmidt, M., Schumacher, H. C., Wartenberg, K., . . . Mayer, S. A. (2006). Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke*, 37(1), 199-203.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000194960.73883.0f>
- Geraghty, J. R., & Testai, F. D. (2017). Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*, 19(12), 50. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0690-x>
- Germanwala, A. V., Huang, J., & Tamargo, R. J. (2010). Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*, 21(2), 263-270.  
<https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.013>
- Gruber, T. J., & Rozzelle, C. J. (2008). Transient ventriculomegaly in an adolescent presenting with shunted hydrocephalus, diabetic ketoacidosis, and hyperglycemia. *Pediatr Neurosurg*, 44(6), 496-500. <https://doi.org/10.1159/000187124>
- Hanna, R. S., Essa, A. A., Makhlof, G. A., & Helmy, A. A. (2019). Comparative Study Between Laparoscopic and Open Techniques for Insertion of Ventriculoperitoneal Shunt for Treatment of Congenital Hydrocephalus. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 29(1), 109-113. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0594>
- Hansen, T. K., Thiel, S., Wouters, P. J., Christiansen, J. S., & Van den Berghe, G. (2003). Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(3), 1082-1088. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021478>
- Hao, X., & Wei, D. (2019). The risk factors of shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid space hemorrhage of intracranial aneurysms. *Medicine (Baltimore)*, 98(27), e15970. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015970>
- Hayman, E. G., Wessell, A., Gerzanich, V., Sheth, K. N., & Simard, J. M. (2017). Mechanisms of Global Cerebral Edema Formation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 26(2), 301-310. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0354-7>
- Helbok, R., Schiefecker, A. J., Beer, R., Dietmann, A., Antunes, A. P., Sohm, F., . . . Schmutzhard, E. (2015). Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study. *Crit Care*, 19(1), 75.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-015-0809-9>
- Holzinger, U., Kitzberger, R., Fuhrmann, V., Funk, G. C., Madl, C., & Ratheiser, K. (2007). Correlation of calculated indices of insulin resistance (QUICKI and HOMA) with the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique for evaluating insulin resistance in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol*, 24(11), 966-970.  
<https://doi.org/10.1017/S0265021507001111>
- Hostettler, I. C., Lange, N., Schwendinger, N., Frangoulis, S., Hirle, T., Trost, D., . . . Meyer, B. (2023). Duration between aneurysm rupture and treatment and its association with

- outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Sci Rep*, 13(1), 1527.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-27177-9>
- Hostettler, I. C., Muroi, C., Richter, J. K., Schmid, J., Neidert, M. C., Seule, M., . . . Keller, E. (2018). Decision tree analysis in subarachnoid hemorrhage: prediction of outcome parameters during the course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage using decision tree analysis. *J Neurosurg*, 129(6), 1499-1510.  
<https://doi.org/10.3171/2017.7.JNS17677>
- Hsieh, Y. C., Frink, M., Choudhry, M. A., Bland, K. I., & Chaudry, I. H. (2007). Metabolic modulators following trauma sepsis: sex hormones. *Crit Care Med*, 35(9 Suppl), S621-629. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000278603.18687.4F>
- Hsu, S. S., Meno, J. R., Zhou, J. G., Gordon, E. L., & Winn, H. R. (1991). Influence of hyperglycemia on cerebral adenosine production during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol*, 261(2 Pt 2), H398-403.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.261.2.H398>
- Hunt, W. E., & Hess, R. M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 28(1), 14-20.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>
- Ilic, I., Schuss, P., Borger, V., Hadjiathanasiou, A., Vatter, H., Fimmers, R., & Guresir, E. (2020). Ventriculostomy with subsequent ventriculoperitoneal shunt placement after subarachnoid hemorrhage: the effect of implantation site on postoperative complications-a single-center series. *Acta Neurochir (Wien)*, 162(8), 1831-1836.  
<https://doi.org/10.1007/s00701-020-04362-1>
- Inagawa, T. (2005). Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients in Izumo City, Japan. *J Neurosurg*, 102(1), 60-67.  
<https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.1.0060>
- Ishihara, M., Inoue, I., Kawagoe, T., Shimatani, Y., Kurisu, S., Nishioka, K., . . . Yoshida, M. (2003). Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 92(3), 288-291. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00627-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00627-1)
- Juvela, S., Siironen, J., & Kuhmonen, J. (2005). Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 102(6), 998-1003.  
<https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.0998>
- Kamat, A. S., Gretschel, A., Vlok, A. J., & Solomons, R. (2018). CSF protein concentration associated with ventriculoperitoneal shunt obstruction in tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 22(7), 788-792. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0008>
- Kawai, N., Keep, R. F., Betz, A. L., & Nagao, S. (1998). Hyperglycemia induces progressive changes in the cerebral microvasculature and blood-brain barrier transport during focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl*, 71, 219-221.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6475-4\\_63](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6475-4_63)
- Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Inzucchi, S. E., Brass, L. M., Bravata, D. M., Shulman, G. I., & McVeety, J. C. (2005). Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med*, 165(2), 227-233.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.165.2.227>
- Kinoshita, K., Kraydieh, S., Alonso, O., Hayashi, N., & Dietrich, W. D. (2002). Effect of posttraumatic hyperglycemia on contusion volume and neutrophil accumulation after moderate fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma*, 19(6), 681-692.  
<https://doi.org/10.1089/08977150260139075>
- Knekt, P., Reunanen, A., Aho, K., Heliövaara, M., Rissanen, A., Aromaa, A., & Impivaara, O. (1991). Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population

- study. *J Clin Epidemiol*, 44(9), 933-939. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90056-f](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90056-f)
- Korzh, V. (2018). Development of brain ventricular system. *Cell Mol Life Sci*, 75(3), 375-383. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2605-y>
- Kowalski, R. G., Claassen, J., Kreiter, K. T., Bates, J. E., Ostapkovich, N. D., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2004). Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*, 291(7), 866-869. <https://doi.org/10.1001/jama.291.7.866>
- Krinsley, J. S. (2004). Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*, 79(8), 992-1000. <https://doi.org/10.4065/79.8.992>
- Kruyt, N. D., Biessels, G. J., de Haan, R. J., Vermeulen, M., Rinkel, G. J., Coert, B., & Roos, Y. B. (2009). Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*, 40(6), e424-430. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529974>
- Kruyt, N. D., Roos, Y. W., Dorhout Mees, S. M., van den Bergh, W. M., Algra, A., Rinkel, G. J., & Biessels, G. J. (2008). High mean fasting glucose levels independently predict poor outcome and delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(12), 1382-1385. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.142034>
- Kwon, J. H., Sung, S. K., Song, Y. J., Choi, H. J., Huh, J. T., & Kim, H. D. (2008). Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*, 43(4), 177-181. <https://doi.org/10.3340/jkns.2008.43.4.177>
- Langouche, L., Vanhorebeek, I., Vlasselaers, D., Vander Perre, S., Wouters, P. J., Skogstrand, K., . . . Van den Berghe, G. (2005). Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*, 115(8), 2277-2286. <https://doi.org/10.1172/JCI25385>
- Lanzino, G., D'Urso, P. I., Suarez, J., & Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid, H. (2011). Seizures and anticonvulsants after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 15(2), 247-256. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9584-x>
- Lanzino, G., Kassell, N. F., Germanson, T., Truskowski, L., & Alves, W. (1993). Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 79(6), 885-891. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.79.6.0885>
- Latham, R., Lancaster, A. D., Covington, J. F., Pirollo, J. S., & Thomas, C. S., Jr. (2001). The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22(10), 607-612. <https://doi.org/10.1086/501830>
- Lee, K. S., Zhang, J. J. Y., Nguyen, V., Han, J., Johnson, J. N., Kirillos, R., & Teo, M. (2022). The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurg Rev*, 45(1), 1-25. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01543-z>
- Leinonen, V., Vanninen, R., & Rauramaa, T. (2017). Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol*, 145, 39-50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00005-5>
- Lindner, S. H., Bor, A. S., & Rinkel, G. J. (2010). Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(1), 116-118. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.163063>
- Linn, F. H., Rinkel, G. J., Algra, A., & van Gijn, J. (1996). Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*, 27(4), 625-629. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.4.625>
- Lord, A. S., Fernandez, L., Schmidt, J. M., Mayer, S. A., Claassen, J., Lee, K., . . . Badjatia, N. (2012). Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after



- subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 78(1), 31-37.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed0a4>
- Lysakowski, C., Walder, B., Costanza, M. C., & Tramer, M. R. (2001). Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke*, 32(10), 2292-2298.  
<https://doi.org/10.1161/hs1001.097108>
- Macdonald, R. L. (2014). Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*, 10(1), 44-58.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.246>
- Macdonald, R. L., Higashida, R. T., Keller, E., Mayer, S. A., Molyneux, A., Raabe, A., . . . Kassell, N. (2011). Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*, 10(7), 618-625. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70108-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70108-9)
- Mahindu, A., Koivisto, T., Ronkainen, A., Rinne, J., Assaad, N., & Morgan, M. K. (2008). Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. *J Clin Neurosci*, 15(6), 617-621.  
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.08.018>
- Maller, V. V., Agarwal, A., & Kanekar, S. (2016). Imaging of Ventricular Shunts. *Semin Ultrasound CT MR*, 37(2), 159-173. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.01.003>
- Mansoor, N., Solheim, O., Fredrikli, O. A., & Gulati, S. (2021). Revision and complication rates in adult shunt surgery: a single-institution study. *Acta Neurochir (Wien)*, 163(2), 447-454. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04526-z>
- Matz, K., Keresztes, K., Tatschl, C., Nowotny, M., Dachenhausen, A., Brainin, M., & Tuomilehto, J. (2006). Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care*, 29(4), 792-797.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1818>
- McGirt, M. J., Woodworth, G. F., Ali, M., Than, K. D., Tamargo, R. J., & Clatterbuck, R. E. (2007). Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 107(6), 1080-1085. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/12/1080>
- Mizock, B. A. (1995). Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med*, 98(1), 75-84. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80083-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80083-7)
- Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., . . . American Diabetes, A. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 32(6), 1119-1131. <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>
- Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J., . . . International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative, G. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 360(9342), 1267-1274. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11314-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11314-6)
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., . . . International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative, G. (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. *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)
- Mortazavi, M. M., Adeeb, N., Griessenauer, C. J., Sheikh, H., Shahidi, S., Tubbs, R. I., & Tubbs, R. S. (2014). The ventricular system of the brain: a comprehensive review of its history, anatomy, histology, embryology, and surgical considerations. *Childs Nerv Syst*, 30(1), 19-35. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2321-3>

- Na, M. K., Won, Y. D., Kim, C. H., Kim, J. M., Cheong, J. H., Ryu, J. I., & Han, M. H. (2017). Early variations of laboratory parameters predicting shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*, *12*(12), e0189499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189499>
- Nahed, B. V., DiLuna, M. L., Morgan, T., Ocal, E., Hawkins, A. A., Ozduman, K., . . . Gunel, M. (2005). Hypertension, age, and location predict rupture of small intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, *57*(4), 676-683; discussion 676-683. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239879>
- Naradzay, J. F., Browne, B. J., Rolnick, M. A., & Doherty, R. J. (1999). Cerebral ventricular shunts. *J Emerg Med*, *17*(2), 311-322. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(98\)00168-1](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00168-1)
- Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H., de Rooij, N. K., & Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, *8*(7), 635-642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7)
- O'Kelly, C. J., Kulkarni, A. V., Austin, P. C., Urbach, D., & Wallace, M. C. (2009). Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. Clinical article. *J Neurosurg*, *111*(5), 1029-1035. <https://doi.org/10.3171/2008.9.JNS08881>
- Ohkuma, H., Tsurutani, H., & Suzuki, S. (2001). Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*, *32*(5), 1176-1180. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.5.1176>
- Osgood, M. L. (2021). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *21*(9), 50. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01136-9>
- Pang, D., & Altschuler, E. (1994). Low-pressure hydrocephalic state and viscoelastic alterations in the brain. *Neurosurgery*, *35*(4), 643-655; discussion 655-646. <https://doi.org/10.1227/00006123-199410000-00010>
- Park, S. K., Kim, J. M., Kim, J. H., Cheong, J. H., Bak, K. H., & Kim, C. H. (2008). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in young adults: a gender comparison study. *J Clin Neurosci*, *15*(4), 389-392. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.04.007>
- Perry, A., Graffeo, C. S., Kleinstern, G., Carlstrom, L. P., Link, M. J., & Rabinstein, A. A. (2020). Quantitative Modeling of External Ventricular Drain Output to Predict Shunt Dependency in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Cohort Study. *Neurocrit Care*, *33*(1), 218-229. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00886-2>
- Perry, J. J., Stiell, I. G., Sivilotti, M. L., Bullard, M. J., Hohl, C. M., Sutherland, J., . . . Wells, G. A. (2013). Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*, *310*(12), 1248-1255. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278018>
- Phillips, T. J., Dowling, R. J., Yan, B., Laidlaw, J. D., & Mitchell, P. J. (2011). Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*, *42*(7), 1936-1945. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.602888>
- Pickard, J. D., Murray, G. D., Illingworth, R., Shaw, M. D., Teasdale, G. M., Foy, P. M., . . . et al. (1989). Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*, *298*(6674), 636-642. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6674.636>
- Pillai, S. V. (2021). Techniques and Nuances in Ventriculoperitoneal Shunt Surgery. *Neurol India*, *69*(Supplement), S471-S475. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.332261>
- Pittas, A. G., Siegel, R. D., & Lau, J. (2004). Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, *164*(18), 2005-2011. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.2005>
- Qian, C., Yu, X., Chen, J., Gu, C., Wang, L., Chen, G., & Dai, Y. (2016). Effect of the drainage of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A

- meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(41), e5140.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005140>
- Ray, B., Ludwig, A., Yearout, L. K., Thompson, D. M., & Bohnstedt, B. N. (2017). Stress-Induced Hyperglycemia After Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage and Its Role in Predicting Cerebrospinal Fluid Diversion. *World Neurosurg*, 100, 208-215.  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.008>
- Reddy, G. K. (2012). Ventriculoperitoneal shunt surgery and the incidence of shunt revision in adult patients with hemorrhage-related hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg*, 114(9), 1211-1216. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.02.050>
- Rekate, H. L. (2008). The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res*, 5, 2.  
<https://doi.org/10.1186/1743-8454-5-2>
- Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. (1988). *J Neurosurg*, 68(6), 985-986.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1988.68.6.0985>
- Rincon, F., Gordon, E., Starke, R. M., Buitrago, M. M., Fernandez, A., Schmidt, J. M., . . . Badjatia, N. (2010). Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg*, 113(4), 774-780. <https://doi.org/10.3171/2010.2.JNS09376>
- Rosen, D. S., & Macdonald, R. L. (2005). Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*, 2(2), 110-118.  
<https://doi.org/10.1385/NCC:2:2:110>
- Rossini, A. A., & Hare, J. W. (1976). How to control the blood glucose level in the surgical diabetic patient. *Arch Surg*, 111(9), 945-949.  
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1976.01360270017002>
- Rouanet, C., & Silva, G. S. (2019). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*, 77(11), 806-814. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190112>
- Ruigrok, Y. M., Rinkel, G. J., Algra, A., Raaymakers, T. W., & Van Gijn, J. (2004). Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 62(6), 891-894.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000115104.19787.8e>
- Ruigrok, Y. M., Rinkel, G. J., & Wijmenga, C. (2005). Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*, 4(3), 179-189. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)01015-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)01015-X)
- Rusavy, Z., Macdonald, I. A., Sramek, V., Lacigova, S., Tesinsky, P., & Novak, I. (2005). Glycemia influences on glucose metabolism in sepsis during hyperinsulinemic clamp. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 29(3), 171-175.  
<https://doi.org/10.1177/0148607105029003171>
- Rusavy, Z., Sramek, V., Lacigova, S., Novak, I., Tesinsky, P., & Macdonald, I. A. (2004). Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Crit Care*, 8(4), R213-220. <https://doi.org/10.1186/cc2868>
- Sala, J., Masia, R., Gonzalez de Molina, F. J., Fernandez-Real, J. M., Gil, M., Bosch, D., . . . Investigators, R. (2002). Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health*, 56(9), 707-712. <https://doi.org/10.1136/jech.56.9.707>
- Santucci, J. A., Ross, S. R., Greenert, J. C., Aghaei, F., Ford, L., Hollabaugh, K. M., . . . Ray, B. (2018). Radiological Estimation of Intracranial Blood Volume and Occurrence of Hydrocephalus Determines Stress-Induced Hyperglycemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0646-7>
- Saver, J. L., Chaisinanunkul, N., Campbell, B. C. V., Grotta, J. C., Hill, M. D., Khatri, P., . . . Roundtable, X. I. S. T. A. I. (2021). Standardized Nomenclature for Modified Rankin

- Scale Global Disability Outcomes: Consensus Recommendations From Stroke Therapy Academic Industry Roundtable XI. *Stroke*, 52(9), 3054-3062. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034480>
- Sloan, M. A., Alexandrov, A. V., Tegeler, C. H., Spencer, M. P., Caplan, L. R., Feldmann, E., . . . Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of, N. (2004). Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 62(9), 1468-1481. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.9.1468>
- Sorteberg, A., Romundstad, L., & Sorteberg, W. (2021). Timelines and rebleeds in patients admitted into neurosurgical care for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 163(3), 771-781. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04673-3>
- Spirig, J. M., Frank, M. N., Regli, L., & Stieglitz, L. H. (2017). Shunt age-related complications in adult patients with suspected shunt dysfunction. A recommended diagnostic workup. *Acta Neurochir (Wien)*, 159(8), 1421-1428. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3237-6>
- Stoner, H. B., Little, R. A., Frayn, K. N., Elebute, A. E., Tresadern, J., & Gross, E. (1983). The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg*, 70(1), 32-35. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800700113>
- Stratchko, L., Filatova, I., Agarwal, A., & Kanekar, S. (2016). The Ventricular System of the Brain: Anatomy and Normal Variations. *Semin Ultrasound CT MR*, 37(2), 72-83. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.01.004>
- Suarez, J. I., Tarr, R. W., & Selman, W. R. (2006). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*, 354(4), 387-396. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052732>
- Sundaram, M. B., & Chow, F. (1986). Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci*, 13(3), 229-231. <https://doi.org/10.1017/s0317167100036325>
- Tanno, Y., Homma, M., Oinuma, M., Kodama, N., & Ymamoto, T. (2007). Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci*, 258(1-2), 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.074>
- Tawk, R. G., Hasan, T. F., D'Souza, C. E., Peel, J. B., & Freeman, W. D. (2021). Diagnosis and Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 96(7), 1970-2000. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.005>
- Tso, M. K., Ibrahim, G. M., & Macdonald, R. L. (2016). Predictors of Shunt-Dependent Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, 86, 226-232. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.09.056>
- Umpierrez, G. E., Hellman, R., Korytkowski, M. T., Kosiborod, M., Maynard, G. A., Montori, V. M., . . . Endocrine, S. (2012). Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(1), 16-38. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>
- Umpierrez, G. E., Isaacs, S. D., Bazargan, N., You, X., Thaler, L. M., & Kitabchi, A. E. (2002). Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(3), 978-982. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8341>
- Unwin, N., Shaw, J., Zimmet, P., & Alberti, K. G. (2002). Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*, 19(9), 708-723. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00835.x>
- Vale, F. L., Bradley, E. L., & Fisher, W. S., 3rd. (1997). The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg*, 86(3), 462-466. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.3.0462>

- van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., . . . Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 345(19), 1359-1367. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011300>
- van Gijn, J., Hijdra, A., Wijdicks, E. F., Vermeulen, M., & van Crevel, H. (1985). Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 63(3), 355-362. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.63.3.0355>
- Vanhorebeek, I., De Vos, R., Mesotten, D., Wouters, P. J., De Wolf-Peeters, C., & Van den Berghe, G. (2005). Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*, 365(9453), 53-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17665-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17665-4)
- Vedantam, A., Yamal, J. M., Hwang, H., Robertson, C. S., & Gopinath, S. P. (2018). Factors associated with shunt-dependent hydrocephalus after decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 128(5), 1547-1552. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS162721>
- Vergouwen, M. D., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G. J., Wijdicks, E. F., Muizelaar, J. P., . . . Roos, Y. B. (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>
- Vlassara, H., Brownlee, M., Manogue, K. R., Dinarello, C. A., & Pasagian, A. (1988). Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science*, 240(4858), 1546-1548. <https://doi.org/10.1126/science.3259727>
- Vlassara, H., Fuh, H., Makita, Z., Krungkrai, S., Cerami, A., & Bucala, R. (1992). Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(24), 12043-12047. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.24.12043>
- Weekers, F., Giulietti, A. P., Michalaki, M., Coopmans, W., Van Herck, E., Mathieu, C., & Van den Berghe, G. (2003). Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*, 144(12), 5329-5338. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0697>
- Wermer, M. J., van der Schaaf, I. C., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2007). Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*, 38(4), 1404-1410. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000260955.51401.cd>
- Wilson, C. D., Safavi-Abbasi, S., Sun, H., Kalani, M. Y., Zhao, Y. D., Levitt, M. R., . . . Spetzler, R. F. (2016). Meta-analysis and systematic review of risk factors for shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1-10. <https://doi.org/10.3171/2015.11.JNS152094>
- Wilson, D. A., Nakaji, P., Abla, A. A., Uschold, T. D., Fusco, D. J., Oppenlander, M. E., . . . 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), 869-875. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318267360f>
- Xie, Z., Hu, X., Zan, X., Lin, S., Li, H., & You, C. (2017). Predictors of Shunt-dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 106, 844-860 e846. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.119>
- Yoshioka, H., Inagawa, T., Tokuda, Y., & Inokuchi, F. (2000). Chronic hydrocephalus in elderly patients following subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*, 53(2), 119-124; discussion 124-115. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(99\)00185-8](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(99)00185-8)

- Yu, H., Zhan, R., Wen, L., Shen, J., & Fan, Z. (2014). The relationship between risk factors and prognostic factors in patients with shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Craniofac Surg*, 25(3), 902-906. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000561>
- Zaidi, H. A., Montoure, A., Elhadi, A., Nakaji, P., McDougall, C. G., Albuquerque, F. C., . . . Zabramski, J. M. (2015). Long-term functional outcomes and predictors of shunt-dependent hydrocephalus after treatment of ruptured intracranial aneurysms in the BRAT trial: revisiting the clip vs coil debate. *Neurosurgery*, 76(5), 608-613; discussion 613-604; quiz 614. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000677>
- Zhu, W., Ling, X., Petersen, J. D., Liu, J., Xiao, A., & Huang, J. (2022). Clipping versus coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosurg Rev*, 45(2), 1291-1302. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01704-0>
- Zolal, A., Juratli, T., Dengl, M., Ficici, K. H., Schackert, G., & Sobottka, S. B. (2015). Daily drained CSF volume is a predictor for shunt dependence - A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg*, 138, 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.08.021>

## 12. Tabellen

### 12.1. Datensatz 510

Variable	All N=510	VPS N=142	Ohne VPS N=368;	OR; 95% CI	p-Wert (WT)
<b>Allgemein:</b>					
Geschlecht: Weiblich N (%)	338 (66.3)	100 (70.4)	238 (64.7)	1.30 (0.86- 1.98)	0.22
Männlich, N (%)	172(33.7)	42 (29.6)	130 (35.3)		0.25
Alkohol N (%)	25 (4.9)	6 (4.2)	19 (5.2)	0.79 (0.31- 2.02)	0.66
Raucher, N (%)	64(12.5)	14(9.9)	50(13.6)	0.7 (0.37- 1.3)	0.27
<b>Vorerkrankungen</b>					
HTN, N (%)	191(37.5)	52(36.6)	139(37.8)	0.95 (0.64- 1.42)	0.81
Hypercholesterinämie, N (%)	17 (3.3)	6 (4.2)	11 (3.0)	1.43 (0.52- 3.95)	0.49
DM, N (%)	25 (4.9)	11 (7.8)	14 (3.8)	2.12 (0.94- 4.80)	0.07
Familienanamnese, N (%)	8 (1.6)	2 (1.4)	6 (1.6)	0.86 (0.17- 4.32)	0.86
<b>Medikamentenanam- nese</b>					
ASS, N (%)	9 (1.8)	1 (0.7)	8 (2.2)	0.32 (0.04- 2.57)	0.28
<b>Radiologische Befunde:</b>					
IVH, N (%)	287(57.7)	99 (70.2)	188 (52.8)	2.11 (1.39- 3.19)	< 0.001
ICH, N (%)	137(27.6)	38 (27.0)	99 (27.8)	0.96 (0.62- 1.48)	0.85
Infarkt, N (%)	93 (18.2)	28 (19.7)	65 (17.7)	1.14 (0.70- 1.87)	0.59
<b>OP</b>					
Clipping N (%)	194(38.0)	51(35.9)	143 (38.9)	0.88 (0.59- 1.32)	0.54
Coiling, N (%)	316(62.0)	91 (64.1)	225 (61.1)	1.13 (0.76- 1.69)	0.54
<b>Komplikationen:</b>					
Nachblutung, N (%)	8 (1.6)	1 (0.7)	7 (1.9)	0.37 (0.04- 3.00)	0.35
Symptomatischer Vaso- spasmus, N (%)	57 (11.2)	21 (14.8)	36 (9.8)	1.60 (0.90- 2.85)	0.11
Dekompressive Kraniektomie, N (%)	85 (16.7)	40 (28.2)	45 (12.3)	2.81 (1.74- 4.55)	<0.001
Ventrikulitis, N (%)	69 (13.5)	32 (22.5)	37 (10.1)	2.60 (1.55- 4.38)	<0.001

<b>Variable</b>	<b>Alle N=510</b>	<b>VPS N=142</b>	<b>Ohne VPS N=368;</b>	<b>OR; 95% CI</b>	<b>p-Wert (WT)</b>
<b>Shuntver- sorgung:HCP</b>					
HCP, N (%)	275(53.9)	142(100.0)	133(36.1)	335800061.7 (0-Inf)	<0.001
LD, N (%)	15(2.9)	4(2.8)	11(3.0)	0.94 (0.29-3)	0.92
EVD, N (%)	387(75.9)	139 (97.9)	248(67.4)	22.42 (7.00- 71.83)	<0.001
VPS, N (%)	142	142(100.0)	0 (0.0)		<0.001
<b>Outcome:</b>					
Tod, N (%)	92 (18.0)	3 (2.1)	89 (24.2)	0.07 (0.02- 0.22)	<0.001
mRS-Entlassung; M (SD)	3.32 (1.90)	3.64 (1.45)	3.19 (2.04)	1.13 (1.02- 1.26)	0.017
mRS-Entlassung N (%)					<0.001
0	25 (4.9)	2 (1.4)	23 (6.3)	Referenz	
1	91 (17.8)	16 (11.3)	75 (20.4)	2.45 (0.52- 11.47)	
2	92 (18.0)	16 (11.3)	76 (20.7)	2.42 (0.52- 11.32)	
3	53 (10.4)	18 (12.7)	35 (9.5)	5.91 (1.24- 27.94)	
4	74 (14.5)	36 (25.4)	38 (10.3)	10.89 (2.39- 49.57)	
5	88 (17.3)	53 (37.3)	35 (9.5)	17.41 (3.86- 78.57)	
6	87 (17.1)	1 (0.7)	86 (23.4)	0.13 (0.01- 1.54)	

*Tabelle 7: Deskriptive und Univariable Analyse (kategorisch)*



<b>Variable</b>	<b>Alle =510</b>	<b>VPS N=142</b>	<b>Ohne VPS N=368</b>	<b>OR; 95% CI</b>	<b>p-Werte (WT)</b>
Alter, M (SD)	58.3 (14.4)	59.7 (13.5)	57.7 (14.8)	1.01 (0.99- 1.02)	0.16
Krankenhaustage, M(SD) N (482)	26.70 (27.85)	39.90(22.76)	21.61(27.99)	1.05 (1.03- 1.06)	<0.001
Median (Range)	21.00 (0.00- 375.00)				
<b>Neurologischer Status:</b>					
GCS-Aufnahme, M (SD)	9.42 (5.20)	8.28 (4.89)	9.86 (5.25)	0.94 (0.91- 0.98)	0.002
GCS-Aufnahme, N (%)					
2	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	Referenz	<0.001
3	156 (30.8)	52 (36.6)	104 (28.6)	389616.93 (0, Inf)	
4	10 (2.0)	3 (2.1)	7 (1.9)	333957.37 (0, Inf)	
5	11 (2.2)	2 (1.4)	9 (2.5)	173163.08 (0, Inf)	
6	15 (3.0)	6 (4.2)	9 (2.5)	519489.24 (0, Inf)	
7	17 (3.4)	6 (4.2)	11 (3.0)	425036.65 (0, Inf)	
8	25 (4.9)	10 (7.0)	15 (4.1)	519489.24 (0, Inf)	
9	10 (2.0)	5 (3.5)	5 (1.4)	779233.86 (0, Inf)	
10	5 (1.0)	2 (1.4)	3 (0.8)	519489.24 (0, Inf)	
11	12 (2.4)	3 (2.1)	9 (2.5)	259744.62 (0, Inf)	
12	14 (2.8)	4 (2.8)	10 (2.7)	311693.54 (0, Inf)	
13	21 (4.2)	10 (7.0)	11 (3.0)	708394.41 (0, Inf)	
14	56 (11.1)	21 (14.8)	35 (9.6)	467540.31 (0, Inf)	
15	153 (30.2)	18 (12.7)	135 (37.1)	103897.85 (0, Inf)	

Variable	Alle =510	VPS N=142	Ohne VPS N=368	OR; 95% CI	p-Werte (WT)
WFNS, M (SD)	3.03 (1.71)	3.54 (1.54)	2.84 (1.74)	1.28 (1.13- 1.44)	< 0.001
WFNS, N (%)					
- I	168 (32.9)	21 (14.8)	147 (39.9)	Referenz	<0.001
- II	62 (12.2)	25 (17.6)	37 (10.1)	4.73 (2.39- 9.36)	
- III	38 (7.5)	14 (9.9)	24 (6.5)	4.08 (1.83- 9.11)	
- IV	69 (13.5)	21 (14.8)	48 (13.0)	3.06 (1.54- 6.09)	
- V	173 (33.9)	61 (43.0)	112 (30.4)	3.81 (2.19- 6.63)	
<b>Radiologische Daten</b>					
Fisher Score, M (SD)	2.90 (0.47)	3.01 (0.31)	2.86 (0.52)	2.4 (1.38- 4.17)	< 0.001
Fisher Score, N (%)					
- 1	15 (3.0)	1 (0.7)	14 (4.0)	Referenz	0.003
- 2	37 (7.5)	3 (2.1)	34 (9.6)	1.24 (0.12- 12.92)	
- 3	424 (86.0)	130 (92.9)	294 (83.3)	6.19 (0.81- 47.57)	
- 4	17 (3.4)	6 (4.3)	11 (3.1)	0.01 (0- 2.62)	
BNI-Score, M (SD)	2.94 (0.89)	3.10 (0.91)	2.88 (0.87)	1.33 (1.07-1.67)	0.012
BNI-Score, N	493 / 510	140/142	353/368		
- 1	20 (4.1)	2 (2.1)	17 (4.8)	Referenz	0.1
- 2	127 (25.8)	31 (22.1)	96 (27.2)	1.83 (0.50- 6.66)	
- 3	231 (46.9)	66 (47.2)	165 (46.8)	2.27 (0.64- 7.99)	
- 4	93 (18.9)	29 (20.7)	64 (18.1)	2.57 (0.70- 9.45)	
- 5	22 (4.5)	11 (7.9)	11 (3.1)	5.67 (1.28- 25.02)	

<b>Variable</b>	<b>Alle =510</b>	<b>VPS N=142</b>	<b>Ohne VPS N=368</b>	<b>OR; 95% CI</b>	<b>p-Werte (WT)</b>
HH, M (SD)	3.04 (1.28)	3.44 (1.14)	2.88 (1.30)	1.41 (1.21- 1.65)	<0.001
HH, N (%)					
- 1	55 (10.8)	4 (2.8)	51 (13.8)	Referenz	<0.001
- 2	156 (30.6)	32 (22.5)	124 (33.7)	3.29 (1.11- 9.78)	
- 3	105 (20.6)	34 (23.9)	71 (19.3)	6.11 (2.04- 18.28)	
- 4	104 (20.4)	42 (29.6)	62 (16.9)	8.64 (2.90- 25.70)	
- 5	90 (17.7)	30 (21.1)	60 (16.3)	6.38 (2.11- 19.31)	

*Tabelle 8: Deskriptive und Univariable Analyse(kontinuierlich)*

Variable	Alle=5 10	VPS N=142	Ohne VPS N=368	OR; 95% CI	p- Werte (WT)	Eintra- gungen
<b>Laborwerte im Blut</b>						
Glc bei Aufnahme, mg/dl Median (Range)	141.5 (72-392)	153.5 (99.00-324.00)	137 (72-392)	1.01 (1.00-1.01)	0.005	
Hyperglykämie bei Aufnahme >126 mg/dl, N (%)	355 (69.6)	117 (82.4)	238 (64.7)	2.56 (1.58-4.14)	<0.001	
Glc max, Median (Range)	143 (72-392)	154.5 (99-324)	139 (72-392)	1.00 (1.00-1.01)	0.03	
CRP bei Aufnahme, Median (Range)	0.3 (0.1-57.40)	0.3 (0.1-26)	0.3(0.1-23.90)	0.98 (0.90-1.07)	0.69	N = 507 N (VPS 1) = 142 N (VPS 0) = 365
CRP max, Median (Range)	2.3 (0.1-57.40)	1.9 (0.1-34.80)	2.45 (0.1-57.40)	0.99 (0.96-1.01)	0.20	
PCT bei Aufnahme, Median (Range)	0.1(0.1-23.20)	0.1(0.1-23.2)	0.1 (0.1-6.3)	1.05 (0.90-1.22)	0.52	N = 394 N (VPS 1) = 125 N (VPS 0) = 269
PCT max, Median (Range)	0.2 (0.1-263.60)	0.2 (0.1-263.6)	0.1 (0.1-63.4)	1.01 (0.99-1.03)	0.28	N = 422 N (VPS 1) = 129 N (VPS 0) = 293
Laktat max Median (Range)	3.90 (1.40, 16.80)	3.75 (1.40, 16.80)	4.10 (1.90-13.50)	1.11 (0.99-1.24)	0.08	N = 356
<b>Laborwerte in CSF</b>						
Glc max, mg/dl Median (Range)	87(22-366)	89(46-366)	86(22-153)	1.02 (1.01-1.03)	0.001	N = 372 N (VPS 1) = 139 N (VPS 0) = 233
ZZ max, Median (Range)	716(1-32640)	795(41-15560)	644(1-32540)	1.00 (0.99-1.00)	0.8	N = 277 N (VPS) = 114 N (VPS 0) = 163
Korrelation HCP: Tod				1.02 (0.2-3.38)	0.775	

Tabelle 9: Deskriptive und Univariable Analyse Laborparameter

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert (WT)</b>	
Alter	0.99	0.98- 1.01	0.91	
Geschlecht weiblich	0.77	0.49- 1.21	0.26	
BNI-Score			0.04	
BNI-Score 1				Referenz
BNI-Score 2	1.76	0.47- 6.51		
BNI-Score 3	1.88	0.52- 6.76		
BNI-Score 4	2.1	0.56-7.89		
BNI-Score 5	5.39	1.19- 24.43		
Hyperglykämie bei Aufnahme > 126 mg/dl	2.29	1.38-3.8	0.001	

*Tabelle 10: Basismodell für VPS-Abhängigkeit (vordefinierte Variablen)*

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert (WT)</b>	
Alter	1	0.99-1.02	0.71	
Geschlecht weiblich	0.74	0.46- 1.18	0.21	
BNI-Score			0.23	
BNI-Score 1				Referenz
BNI-Score 2	1.62	0.41-6.44		
BNI-Score 3	1.43	0.37- 5.48		
BNI-Score 4	1.51	0.38-6.04		
BNI-Score 5	3	0.61-14.68		
Hyperglykämie bei Aufnahme >126 mg/dl	1.77	1.02- 3.07	0.04	
DM	2.13	0.86-5.3	0.10	
CVS	1.71	0.9-3.25	0.10	
Dekompressive Kraniektomie	2.61	1.48- 4.59	< 0.001	
Ventrikulitis	2.14	1.22- 3.76	0.008	
HH			0.07	
HH 1				Referenz
HH 2	3.86	1.1-13.57		
HH 3	5.78	1.61-20.69		
HH 4	7.1	1.98-25.43		
HH 5	4.1	1.11- 15.19		

*Tabelle 11: Multivariable Analyse für VPS Abhängigkeit*

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert (WT)</b>	
Geschlecht Weiblich	0.69	0.44 - 1.08	0.1	
Hyperglykämie bei Aufnahme >126 mg/dl	1.93	1.13 - 3.3	0.02	
DM	2.16	0.89 - 5.26	0.09	
CVS	1.73	0.92 - 3.25	0.09	
Dekompressive Kraniektomie	2.68	1.55 - 4.64	< 0.001	
Ventrikulitis	2.33	1.34- 4.04	0.003	
HH			0.07	
HH 1				Referenz
HH 2	3.07	1.01 - 9.32		
HH 3	4.64	1.5 - 14.3		
HH 4	5.52	1.79 - 17.02		
HH 5	3.18	0.99 - 10.26		
Korrelation: Hyperglykämie>126mg/dl: Ventrikulitis	0.81	(0.2-3.38)	0.775	

*Tabelle 12 Multivariable Analyse für VPS Abhängigkeit nach Rückwärtsselemination*

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert (WT)</b>	
Geschlecht weiblich	0.66	0.41-1.06	0.09	
Glc-CSF max	3.72	1.41- 9.79	0.008	
Hyperglykämie bei Aufnahme >126 mg/ dl	1.61	0.9- 2.87	0.11	
DM	1.38	0.56-3.41	0.48	
CVS	1.59	0.81-3.1	0.17	
Dekompressive Kraniektomie	1.94	1.08-3.5	0.02	
Ventrikulitis	1.66	0.95- 2.91	0.08	
HH				
HH 1				Referenz
HH 2	3.25	0.88- 12.03	0.08	
HH 3	3.44	0.92-12.79	0.07	
HH 4	3.76	1.01-13.97	0.05	
HH 5	2.4	0.61- 9.4	0.21	
Korrelation Glc: Glc-CSF	0.43	0.04-4.56	0.487	

*Tabelle 13: Sensitivitätsanalyse*



## 12.2. Datensatz 853

Variable	All N=853	Ohne VPS N=642	VPS N=211	OR (95%CI)	P- Wert(WT)
Alter M (SD)	57.31 (14.27)	56.31 (14.42)	60.33 (13.39)	1.02 (1.01- 1.03)	<0.001
Median (Range)	55.75 [18.76- 93.08]	54.42 [18.76- 93.02]	59.33 [23.63- 93.08]		
Geschlecht, N (%)	568 (66.)	421 (74.1)	147 (25.9)	1.2(0.59-1.16)	0.275
DM, N (%)	40 (4.7)	25 (62.5)	15(37.5)	1.89 (0.98- 3.65)	0.059
HH, N (%)	3.00 (1.00- 5.00)	2.00 (1.00- 5.00)	4.00 (1.00- 5.00)	1.62 (1.42- 1.84)	<0.001
1				Referenz	
2	286 (33.5)	236 (36.8)	50 (23.7)	3.88 (1.62- 9.33)	
3	286(33.5)	133(20.7)	52(24.6)	7.17 (2.97- 17.32)	
4	152(17.8)	92(14.3)	60(28.4)	11.96(4.94- 28.93)	
5	114(13.4)	71 (11.1)	43(20.4)	11.1 (4.49- 27.44)	
BNI	3.00 (1.00 -5.00)	3.00 (1.00- 5.00)	3.00 (1.00- 5.00)	1.4 (1.17-1.68)	0.001
1				Referenz	
2	219(27.2)	171(28.7)	48(23.1)	1.96 (0.73- 5.29)	
3	377(46.9)	279(46.8)	98(47.1)	2.46(0.94- 6.45)	
4	132(16.4)	93(15.6)	39(18.8)	2.94 (1.07- 8.05)	
5	36 (4.5)	18 (3.0)	18 (8.7)	7 (2.23-21.94)	
Clipping, N (%)	312 (36.6%)	242 (77.6%)	70 (22.4%)	0.82 (0.59- 1.14)	0.250
Coiling, N (%)	541 (63.4%)	400 (73.9%)	141 (26.6%)	1.22 (0.88- 1.69)	
EVD N (%)	572 (67.1%)	365 (63.8%)	207 (36.2%)	39.27 (14.43- 106.88)	<0.001
<b>Komplikationen</b>					
Nachblutungen N (%)	15 (1.8)	10 (1.6)	5 (2.4)	1.53 (0.52- 4.54)	0.44
Infarkt N (%)	163(19.1)	114(17.8)	49 (23.2)	1.4(0.96-2.04)	0.081
Symptomatischer Vasospasmus N (%)	94 (11.0)	56 (8.7)	38 (18.0)	2.3(1.47-3.59)	<0.001
Dekompressive Kraniektomie N (%)	122(14.3)	62(9.7)	60 (28.4)	3.72 (2.5-5.53)	<0.001
Ventrikulitis N (%)	116(13.6)	64 (10.0)	52 (24.6)	2.95 (1.97- 4.43)	<0.001

<b>Variable</b>	<b>All N=853</b>	<b>Ohne VPS N=642</b>	<b>VPS N=211</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>P- Wert(WT)</b>
<b>Outcome</b>					
mRS	3.00 (0.00- 5.00)	3.00 (0.00- 5.00)	4.00 (1.00- 5.00)	1.38 (1.24- 1.55)	<0.001
0				Referenz	
1	185(21.7)	163(25.4)	22(10.4)	1.45 (0.47- 4.43)	
2	170(19.9)	145(22.6)	25(11.8)	1.85(0.61-5.62)	
3	100(11.7)	71(11.1)	29(13.7)	4.39 (1.44- 13.35)	
4	109(12.8)	62(9.7)	47(22.3)	8.15(2.73-24.3)	
5	133(15.6)	53(8.3)	80(37.9)	16.23 (5.5- 47.87)	
6	109(12.8)	105(16.4)	4(1.9)	0.41 (0.1-1.71)	
Tod N (%)	118(13.8)	111(17.3)	7(3.3)	0.16 (0.08- 0.36)	<0.001
<b>Laborparameter Median (Range)</b>					
Glc bei Auf- nahme (510)	141.50 (72.00- 392.00)	137.00 (72.00- 392.00)	153.50 (99.00- 324.00)	1.0055 (1.0017- 1.0094)	0.005
Hyperglykämie bei Aufnahme >126mg/dl, N (%) (510)	355(69.6)	238(64.7)	117(82.4)	2.56 (1.58- 4.14)	<0.001
Glc maximal (543)	141.00 (53.00- 392.00)	137.50 (72.00- 392.00)	152.00 (53.00- 324)	1.0038(1.0002- 1.0073)	0.039
CRP Aufnahme (721)	0.40 (0.10- 26.00)	0.40 (0.10- 23.90)	0.40 (0.1- 26.00)	0.9979 (0.9341- 1.0661)	0.951
CRP Max (791)	3.00 (0.10- 57.40)	2.80 [0.1- 57.40]	3.90 (0.10- 48.50)	1.01 (0.99- 1.03)	0.222
PCT Aufnahme (494)	0.10 (0.10- 23.20)	0.10 (0.10- 6.30)	0.10 (0.10- 23.20)	1.07 (0.92- 1.25)	0.385
PCT max (581)	0.20 (0.10- 263.60)	0.10 (0.10- 218.20)	0.20 (0.10- 263.60)	1.0042 (0.9932- 1.0154)	0.456
<b>CSF</b>					
Glc max (544)	86.00 (12.00- 366.00)	85.00 (12.00- 153.00)	89.00 (43.00- 366.00)	1.02 (1.01,1.03)	<0.001
ZZ max (351)	711.00 (1.00- 32640.00)	673.00 (1.00- 32640.00)	763.00 (41.00- 26165.00)	1 (1-1.0001)	0.334

Tabelle 14: Deskriptive und univariable Analyse – VPS Abhängigkeit Datensatz 853