

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Ursachen der Mortalität nach schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutung
– Analyse der In-Hospital-Mortalität –

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Kathy Holtkamp
(2014)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Beseoglu, K., Holtkamp, K., et al., *Fatal aneurysmal subarachnoid haemorrhage: causes of 30-day in-hospital case fatalities in a large single-centre historical patient cohort*. Clin Neurol Neurosurg, **2013**. 115(1): p. 77-81.

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele der Arbeit: Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist ein wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität weltweit. Ziel dieser Studie ist es, die Ursachen der In-Hospital-Mortalität nach schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutung näher zu untersuchen. Anhand einer großen Einzelkohorte soll erforscht werden, welche im Rahmen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung auftretenden Komplikationen für die hohen Sterblichkeitsraten verantwortlich sind. Dabei sollen die Daten auch auf Merkmale hin überprüft werden, die in Verbindung mit der Todesursache stehen, um mögliche Kausalitäten und Assoziationen aufzudecken.

Methoden: Es wurden retrospektiv die Daten von 89 Patienten analysiert, welche in den Jahren 2003 bis 2009 aufgrund einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung in der Neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt worden sind und noch während ihres Klinikaufenthalts verstarben.

Ergebnisse: Die Mortalitätsrate lag bei durchschnittlich 15,1 % pro Jahr. Die meisten Patienten verstarben an einem Hirnödem (n = 24, 27,0 %), gefolgt von Hirninfarkt (n = 20, 22,5 %) und Rezidivblutung (n = 17, 19,1 %). Unter den nicht zerebralen Ursachen war das Nierenversagen die häufigste Ursache für den Tod (n = 6, 6,7 %).

Es ergab sich eine Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf, dem Alter der Patienten sowie der Versorgung des Aneurysmas. Die meisten Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten 48 Stunden. Das Hirnödem war in dieser Zeit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Nach den ersten 48 Stunden nahm der Anteil der Hirninfarkte deutlich zu und wurde nach einer Woche zur Haupttodesursache. Mit der Zeit stieg auch der Anteil der nicht zerebralen Todesursachen. Das Durchschnittsalter der Patienten, welche an nicht zerebralen Ursachen verstarben, lag dabei signifikant über dem der Patienten, welche an zerebralen Ursachen verstarben. Patienten, die nicht am Aneurysma versorgt worden sind, verstarben häufiger an zerebralen Ursachen als Patienten, die einen Aneurysmaverschluss erhielten.

Schlussfolgerungen: Möchte man die Mortalitätsraten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung reduzieren, müssen die für den Tod der Patienten verantwortlichen Geschehnisse zwingend näher erforscht werden. Zukünftigen Studien kommt die Aufgabe zu, insbesondere die pathophysiologischen Veränderungen der ersten Phase begreifbarer zu machen, da in dieser Phase die meisten Patienten versterben.

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i> (dt.: akutes Lungenversagen)	ICB	intrazerebrale Blutung (Plural: ICBs)
ASA	<i>American Stroke Association</i>	ICP	<i>intracranial pressure</i> (dt.: intrakranieller Druck) [mmHg]
A.	<i>Arteria</i>	IVB	intraventrikuläre Blutung (Plural: IVBs)
Aa.	<i>Arteriae</i>	lat.	lateinisch
CCT	<i>cranial computed tomography</i> (dt.: kraniale Computertomografie)	MAP	<i>mean arterial pressure</i> (dt.: mittlerer arterieller Blutdruck)
CTA	computertomografische Angiografie	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
CVS	<i>cerebral vasospasm</i> (dt.: zerebraler Vasospasmus; Plural: <i>CVS</i>)	MRA	Magnetresonanztomografie
DCI	<i>delayed cerebral ischemia</i> (dt.: verzögert eintretende zerebrale Ischämie)	MRT	Magnetresonanztomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	OHCAs	<i>out-o- hospital- cardiac-arrests</i>
DSA	digitale Subtraktionsangiografie	PEA	pulslose elektrische Aktivität
EBI	<i>early brain injury</i>	SAR	Subarachnoidalraum
engl.	englisch	SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
EVD	externe Ventrikeldrainage	Vv.	<i>Venae</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>	WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>
		ZVD	zentraler Venendruck

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung.....	2
1.2	Epidemiologie.....	2
1.3	Anatomie des Subarachnoidalraums.....	3
1.4	Ätiologie und Pathogenese.....	4
1.5	Risikofaktoren.....	6
1.5.1	Nicht beeinflussbare Risikofaktoren.....	6
1.5.2	Beeinflussbare Risikofaktoren.....	7
1.6	Prädiktoren für das Rupturrisiko.....	9
1.7	Pathophysiologie.....	10
1.8	Klinische Manifestation.....	10
1.8.1	Initialsymptome.....	10
1.8.2	Komplikationen.....	11
1.9	Schweregradeinteilung.....	16
1.10	Leitlinien.....	18
1.11	Diagnostik.....	18
1.12	Therapie.....	19
1.12.1	Mikrochirurgisches <i>Clipping</i>	21
1.12.2	Endovaskuläres <i>Coiling</i>	21
1.12.3	Konservative Therapie.....	22
1.13	Mortalität.....	23
1.14	Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	24
2	Material und Methoden	26
2.1	Patientenkollektiv.....	26
2.2	Erhobene Daten.....	27
2.3	Statistische Analyse.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Beschreibung der erfassten Daten nach Merkmalstyp.....	29
3.1.1	Patientendaten.....	29

3.1.2	Klinik und Komplikationen	31
3.1.3	Behandlung	32
3.2	Analyse der In-Hospital-Mortalität	32
3.2.1	Zeitlicher Verlauf und Todesursache	34
3.2.2	Alter und Todesursache	35
3.2.3	Versorgung des Aneurysmas und Todesursache	36
3.3	Merkmalstypübergreifender Abschnitt	36
3.3.1	Zerebrale Ursachen der Mortalität	36
3.3.2	Nicht zerebrale Ursachen der Mortalität	38
4	Diskussion und Schlussfolgerungen	40
4.1	Zeitlicher Verlauf	40
4.1.1	Die ersten 48 Stunden	40
4.1.2	Tag 3 - 7 & 8 - 15	48
4.1.3	Tag 16 - 30 & > 30. Tag nach Subarachnoidalblutung	51
4.2	Alter	57
4.3	Aneurysmaversorgung	60
4.3.1	Zeitpunkt	61
4.3.2	Erfolgschancen und Risiken	61
4.3.3	Krankenhaus und Personal	65
4.3.4	Operationsfähigkeit	66
4.3.5	Todesursache	67
4.4	Einschränkungen der Studie	68
4.5	Schlussfolgerungen	68
5	Literaturverzeichnis	71
	Eidesstattliche Versicherung	

1 Einleitung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist für etwa 5,0 – 10,0 % aller Schlaganfälle verantwortlich [1-6]. Im Vergleich zu anderen Schlaganfallformen ereignet sich diese häufig in einem relativ jungen Alter [2], auch wenn Menschen nahezu aller Altersklassen betroffen sein können.

Die Subarachnoidalblutung stellt ein Extremereignis dar und geht häufig mit schweren Auswirkungen auf das Leben der Patienten einher. Viele der Betroffenen versterben und ein Großteil der Überlebenden behält dauerhaft neurologische Schäden zurück [7]. Die Angaben zur Mortalität variieren, abhängig von Studienpopulation und Studienzeitraum, zwischen etwa 10,0 % und 65,0 % [2-5, 8-15].

Gleichwohl, scheinen die Mortalitätsraten aber zu fallen. So konnten zahlreiche Studien für die vergangenen Jahre einen Rückgang der Sterberaten von durchschnittlich etwa 0,8 % bis fast 4,0 % pro Jahr feststellen [2, 9, 11, 12, 16]. Verantwortlich für diese Entwicklung scheinen neben diagnostischen Fortschritten auch die heute breiteren therapeutischen Möglichkeiten zu sein [2, 9].

Und auch das funktionelle *Outcome* der Überlebenden scheint sich, u. a. durch das verbesserte Management der Komplikationen der Subarachnoidalblutung, zu verbessern [7].

Nichtsdestotrotz und auch wenn dieser Trend Hoffnung gibt: Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung war und ist bis heute ein wichtiger Grund für hohe Morbidität und Mortalität, und das weltweit [7].

Will man die Mortalitätsraten weiter senken, stellt sich letztendlich die Frage, woran Subarachnoidalblutungs-Patienten versterben. Nur durch ein besseres Verständnis der genauen Todesursachen, ihrer Pathogenese und assoziierter Faktoren, kann das *Outcome* der Patienten nach Subarachnoidalblutung weiter verbessert werden.

1.1 Definition der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung ist eine akut auftretende, meist arterielle, Blutung in den Subarachnoidalraum (SAR, lat.: *spatium subarachnoidale*) [6]. Man unterscheidet die traumatischen, v. a. durch Schädel-Hirn-Traumen hervorgerufenen, von den nicht traumatischen Blutungen [1]. Bei etwa 85,0 % der nicht traumatischen, auch genannt spontanen, Subarachnoidalblutungen findet sich ein intrakranielles Aneurysma als Ursache der Blutung [17].

In etwa 10,0 % der Fälle, lässt sich trotz intensiver Diagnostik keine Blutungsquelle eruieren. Hierbei handelt es sich meist um sogenannte perimesenzepale Subarachnoidalblutungen. Diese sind neben einem unauffälligen angiografischen Befund durch ein charakteristisches lokales Blutungsmuster definiert, mit Blutansammlungen in perimesenzephalen Zisternen oder präpontin. Die genaue Ursache der perimesenzephalen Blutung ist bisher nicht bekannt. Aufgrund der eben genannten Charakteristika und der eher milden klinischen Symptomatik wird jedoch eine venöse Blutungsquelle vermutet. [17]

Für die übrigen 5,0 % der nicht traumatischen Subarachnoidalblutungen sind seltenere Ursachen wie u. a. Angiome wie die arteriovenöse Malformation, Gefäßleiden wie die Moyamoya-Erkrankung oder Koagulopathien verantwortlich. Auch Infektionen, Intoxikationen wie z. B. mit Kokain, eine Antikoagulanzenzientherapie, Hirntumore oder eine Sepsis spielen eine Rolle. [17]

Es sei darauf hingewiesen, dass sich der Begriff der Subarachnoidalblutung im Folgenden ausschließlich auf die Unterform der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung bezieht.

1.2 Epidemiologie

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung macht etwa 5,0 – 10,0 % aller Schlaganfälle aus [1-6] und ist für 4,4 % der Todesfälle bei Schlaganfallpatienten verantwortlich [16].

Verglichen zu anderen Schlaganfallformen, ereignet sich die Subarachnoidalblutung aber in einem relativ jungen Lebensalter. So sind Patienten, welche an einer Subarachnoidalblutung versterben, im Durchschnitt mehr als 20 Jahre jünger als jene, welche durch einen ischämischen Schlaganfall zu Tode kommen und mehr als 10 Jahre

jünger als Patienten mit intrazerebraler Blutung (ICB). Insgesamt gesehen ergibt sich hieraus, trotz deutlich geringerer Fallzahlen der Subarachnoidalblutung, ein Verlust an produktiven Lebensjahren, welcher nahezu vergleichbar mit dem bei ischämischem Apoplex oder ICB ist. [16]

Die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr schwanken stark zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen [7]. In Deutschland sowie den meisten anderen europäischen Ländern, den USA, Australien und Neuseeland liegt die Inzidenz der Subarachnoidalblutung zwischen 6 – 10 / 100.000 Personen pro Jahr [3, 4, 8, 15, 18-21]. In Japan und Finnland hingegen sind die Zahlen mit 21 - 22,5 / 100.000 Personen pro Jahr deutlich höher [15, 22].

Allein in der Neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf wurden in den Jahren 2003 bis 2009 insgesamt 591 Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt.

1.3 Anatomie des Subarachnoidalraums

Der SAR wird von den weichen Hirnhäuten, der Arachnoidea und Pia Mater, begrenzt. Zwischen den beiden Blättern spannen sich die bindegewebigen Arachnoidalsepten auf. Die Hirnhäute setzen sich außerhalb des Schädels entlang des Wirbelkanals fort, sodass auch hier noch vom SAR gesprochen wird. Im Gegensatz zum Epidural- und Subduralraum stellt der SAR sowohl innerhalb des Schädels als auch entlang des Wirbelkanals einen physiologischen Raum dar. Als äußerer Liquorraum ist er mit *Liquor cerebrospinalis* gefüllt. [23]

Gebildet wird der Liquor überwiegend von einem im Ventrikelsystem und damit im inneren Liquorraum gelegenen Adergeflecht, dem *Plexus choroideus*. Innerer und äußerer Liquorraum stehen über den vierten Ventrikel in Verbindung. Über die *Apertura mediana* und die paarigen *Aperturales laterales* gelangt der Liquor in den SAR. Die Resorption des Liquors geschieht vornehmlich über die *Granulationes arachnoideae*, auch Paccioni-Granulationen genannt, die sich aus dem SAR durch die Dura Mater hindurch in die venösen *Sinus durae matris* vorwölben. Außerhalb des Schädels gelangt der Liquor entlang der Austrittsstellen der Spinalnerven in venöse

Plexus und Lymphbahnen. An einigen Stellen ist der SAR in Form von Zisternen erweitert, welche Gefäße und Hirnnerven umschließen können. Die Weite des SAR ändert sich mit dem Alter und kann einen Hinweis auf pathologische Veränderungen geben. [23]

Neben dem Liquor befinden sich im SAR auch Blutgefäße. Die *Venae (Vv.) cerebri superficiales* verlaufen nach Austritt aus dem SAR eine kurze Strecke als Brückenvenen zwischen Arachnoidea und Dura Mater weiter, bevor sie in die venösen Sinus münden. Die arterielle Versorgung des Gehirns erfolgt über die paarig angelegte *A. carotis interna* und die aus den *Arteriae (Aa.) vertebrales* stammende *A. basilaris*. Während aus der *A. basilaris* die *Aa. cerebri posteriores* hervorgehen, entstammen die *Aa. cerebri media* und *anterior* der *A. carotis interna*. *Aa. cerebri anterior, media* und *posterior* bilden gemeinsam im Bereich der Hirnbasis den *Circulus arteriosus cerebri*. Durch diesen im SAR befindlichen Gefäßring besteht eine Verbindung zwischen vertebro-basilärem Stromgebiet und Karotisstromgebiet. In der Regel wird die eigentliche Verbindung über die *Aa. communicans posteriores* gebildet, welche *Aa. cerebri media* und *posterior* der jeweiligen Seite miteinander verbinden. Die *Aa. cerebri anteriores* korrespondieren über die *A. communicans anterior*. Es bestehen zahlreiche Normvarianten. [23]

Zur Seite der Dura Mater hin weist die Arachnoidea eine Schicht flacher Zellen auf, das sogenannte Neurothel. Die Zellen des Neurothels sind durch sogenannte *tight junctions* miteinander verbunden und bilden einen Teil der Blut-Liquor-Schranke. Die Blut-Liquor-Schranke ist nicht zu verwechseln mit der Blut-Hirn-Schranke. Letztere entsteht im Wesentlichen durch *tight junctions* im Bereich der Kapillarendothelien. Beiden gemeinsam ist ihre Funktion, Gehirn und Rückenmark vor schädigenden Substanzen aus dem Blutkreislauf zu schützen und gleichzeitig den benötigten Nährstofftransport sowie die Entsorgung von Stoffwechselprodukten zu gewährleisten. [23]

1.4 Ätiologie und Pathogenese

Bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung kommt es zur Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas [24].

Intrakranielle Aneurysmen kommen v. a. am *Circulus arteriosus cerebri* vor, allen voran im Bereich der *A. communicans anterior* und *A. cerebri anterior* (40,0 %). Weitere häufige Lokalisationen sind die *A. carotis interna* (30,0 %), gefolgt von Aneurysmen im Bereich der *A. cerebri media* (20,0 %), der *A. basilaris* und *A. vertebralis* (10,0 %). [24]

Aus Gründen der Hämodynamik gelten Gabelungsstellen von Gefäßen als Prädispositionsstellen für die Entstehung von Aneurysmen. Durch den Druck, den der arterielle Blutfluss erzeugt, kommt es im Bereich von Schwachstellen der Arterienwand zur Ausstülpung von Teilen der *Tunica intima* nach außen und somit zur Entstehung eines Aneurysmas. [6, 24]

Intrakranielle Aneurysmen sind meist sakkulär geformt, bilden also ein ballonartiges, lokal begrenztes falsches Lumen mit Anschluss an das Gefäßsystem. Arteriosklerotische oder fusiforme Aneurysmen sind weitaus seltener. Letztere, auch Pseudoaneurysmen genannt, stellen langstreckige Gefäßerweiterungen dar, die aufgrund ihrer Architektur für hämodynamischen Stress weniger anfällig sind und somit seltener eine Blutung verursachen. [6, 24]

Die Gefahr intrakranieller Aneurysmen besteht in ihrer potentiellen Ruptur. Durch den intramural wirksamen Blutdruck sind die Wände von Blutgefäßen ständigen Dehnungskräften ausgesetzt. Diesen Dehnungskräften wirken in gesunden Gefäßen die Rückstellkräfte der *Tunica media* entgegen, welche aus glatten Muskelzellen, Kollagen und elastischen Fasern besteht. Weist die *Tunica media* Schwachstellen auf, kommt es zur zunehmenden Destabilisierung der Aneurysmawand. Nach dem Laplace-Gesetz steigt linear zum Gefäßradius auch die Wandspannung an, wodurch die Gefahr für eine Ruptur des Aneurysmas steigt. [24]

Allerdings erleiden nicht alle Menschen mit intrakraniellen Aneurysmen eine Subarachnoidalblutung. Für Erwachsene ohne Risikofaktoren liegt die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen bei etwa 2,0 % mit einem jährlichen Blutungsrisiko zwischen 0,7 % und 4,0 %, je nach Größe des Aneurysmas [25]. Die meisten intrakraniellen Aneurysmen rupturieren nie [17].

Bei der Frage, wie es überhaupt zur Entstehung von Schwachstellen der *Tunica media* kommt, werden verschiedene Theorien diskutiert. Als wichtigste Ursachen galten bisher

angeborene Defekte sowie spätere degenerative Veränderungen. Die hereditäre Theorie stützt sich auf das gehäufte Auftreten intrakranieller Aneurysmen im Zusammenhang mit genetischen Syndromen, wie der autosomal dominant vererbten polyzystischen Nierenerkrankung und dem familiär gehäuften Vorkommen im Rahmen diverser angeborener Bindegewebsdefekte, wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom, der Neurofibromatose Typ 1 oder dem Marfan-Syndrom. [6, 24]

Die Theorie der Degeneration geht davon aus, dass eine vermehrte hämodynamische Beanspruchung durch einen chronischen Hypertonus zur lokalen Belastung und damit zur Degeneration der Arterienwand führt. Hierfür spricht der Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und Aneurysmen, auf den im Folgenden noch weiter eingegangen werden soll. [6, 24]

Die Hypothese, Aneurysmen würden über Jahrzehnte hinweg bestehen, wird jedoch durch neuere Studien zunehmend in Frage gestellt. So konnten Etminan et al. zeigen, dass Kollagen Typ 1, als Hauptbestandteil der Aneurysmawand, in fast allen untersuchten Aneurysmen jünger als fünf Jahre war [26].

Aber auch Entzündungsprozesse scheinen, wie man heute weiß, für die Entstehung und Ruptur von Aneurysmen eine entscheidende Rolle zu spielen. Während in nicht rupturierten Aneurysmen ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Makrophagen nachgewiesen werden konnte, zeigen rupturierte Aneurysmen ein deutliches Ungleichgewicht zugunsten der proinflammatorischen Zellen. [27]

1.5 Risikofaktoren

Bei den Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung lässt sich zwischen nicht beeinflussbaren und beeinflussbaren Risikofaktoren unterscheiden.

1.5.1 Nicht beeinflussbare Risikofaktoren

Zu den wohl wichtigsten nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung einer Subarachnoidalblutung gehören Alter und Geschlecht.

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr [4, 8, 15], wobei Menschen nahezu aller Altersklassen betroffen sein können.

Die altersspezifische Inzidenz, also die Gefahr in einem bestimmten Alter eine Subarachnoidalblutung zu erleiden, nimmt mit dem Alter jedoch stetig zu [4, 5, 18]. So

ist das Risiko einer Subarachnoidalblutung bei den über 80-Jährigen mehr als doppelt so hoch wie das der 50- bis 59-Jährigen [4].

Während das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung bei beiden Geschlechtern ähnlich ist [15], besteht hingegen ein deutlicher Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit.

Insgesamt gesehen ist die Inzidenz der Subarachnoidalblutung beim weiblichen im Vergleich zum männlichen Geschlecht bedeutend höher und wird in der Literatur als 1,6- bis 2-facher Wert angegeben [8, 18, 20, 28].

Der Grund für den Geschlechtsunterschied ist bisher nicht bekannt. Als Ursache werden v. a. hormonelle Einflüsse diskutiert [29]. Der in einigen Studien beschriebene inverse Zusammenhang zwischen postmenopausaler Hormonersatztherapie und dem Risiko einer Subarachnoidalblutung [29, 30] wurde von anderen Studien jedoch nicht bestätigt [31]. Für die Einnahme oraler Kontrazeptiva konnte kein Einfluss auf das Risiko nachgewiesen werden [30].

Andere Autoren sehen eine mögliche Ursache darin, dass die Wände intrakranieller Arterien bei Frauen im Vergleich zu Männern durch unterschiedliche Anatomie und Blutflussgeschwindigkeiten einem höheren hämodynamischen Stress ausgesetzt sein könnten, was die Entstehung von Aneurysmen begünstigt [32].

1.5.2 Beeinflussbare Risikofaktoren

Zu den wichtigsten und wohl am häufigsten beschriebenen modifizierbaren Risikofaktoren zählen arterieller Hypertonus und Rauchen.

Laut einer großen Metaanalyse von Feigin et al. ist das Risiko eine Subarachnoidalblutung zu entwickeln bei vorbestehendem Hypertonus um das etwa 2,5-fache erhöht, mit einem für Frauen um 30,0 % gefährlicherem Effekt [30].

Aus einer Analyse von 24 klinischen Studien und Autopsiestudien ergibt sich, dass in der Gruppe der Aneurysmapatienten mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 43,5 % fast doppelt so viele Hypertoniker zu finden sind wie in der Normalbevölkerung (24,4 %) [33].

Die Auswirkung der arteriellen Hypertonie auf die Entwicklung und Ruptur intrakranieller Aneurysmen bleibt Schwerpunkt vieler Studien.

So beschäftigten sich Etminan et al. in ihrer Arbeit mit der Frage, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen vorbekannter Hypertonie, Nikotinabusus und der Größe des rupturierten Aneurysmas gibt. Die Autoren konnten zeigen, dass bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie und Raucheranamnese die durchschnittliche Größe des rupturierten Aneurysmas signifikant kleiner ist, als bei Patienten mit nur einem der beiden oder keinem Risikofaktor. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die Schwelle zur Ruptur des Aneurysmas bei Patienten mit eben diesem Risikoprofil niedriger zu sein scheint, als bei Patienten ohne Risikofaktoren. [34]

Als möglicher Pathomechanismus wird angenommen, dass ein chronisch bestehender Bluthochdruck strukturelle Veränderungen in der Arterienwand wie eine Nekrose der *Tunica media* verursacht, welche zusammen mit einem Verschluss der *Vasa vasorum* sowie einer Synthesestörung von Kollagen und Elastin für die Entstehung einer Wandschwäche und damit eines Aneurysmas verantwortlich sein könnte [33].

Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass es bedingt durch die Hypertonie über eine Veränderung der Flussgeschwindigkeit zu einer gestörten Stickstoffmonoxid- und Prostaglandinproduktion kommt und somit zu einem Ungleichgewicht in der Homöostase der Arterienwand, was wiederum einen Verlust an Elastizität und eine erhöhte Wandspannung zur Folge hat [35].

Auch Rauchen erhöht das Risiko einer Subarachnoidalblutung. Laut der bereits erwähnten Metaanalyse von Feigin et al. haben ehemalige Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein nahezu 2-fach erhöhtes Risiko eine Subarachnoidalblutung zu entwickeln. Gegenüber einer Gruppe, die Nichtraucher und ehemalige Raucher zusammenfasst, haben aktuelle Raucher sogar ein 2,2- bis 3,1-fach erhöhtes Risiko. [30]

In einer großen prospektiven norwegischen Studie zeigten sich noch höhere Werte. So ergab sich, dass ehemalige Raucher verglichen mit Nichtrauchern ein 2,7-fach erhöhtes Risiko, und aktuelle Raucher gegenüber Nichtrauchern bereits ein 6,1-fach erhöhtes Risiko haben eine Subarachnoidalblutung zu erleiden [20].

Rauchen beeinflusst die vaskuläre Homöostase und strukturelle Integrität [34]. Eine mögliche Erklärung hierfür wird in einer durch Zigarettenrauch verursachten Inaktivierung des α -1-Antitrypsins gesehen. α -1-Antitrypsin ist ein wichtiger Proteaseinhibitor. Liegt ein Mangel oder eine Inaktivierung vor entsteht ein Ungleichgewicht zwischen proteolytischen Enzymen und Inhibitoren. Es wird vermutet, dass die daraus resultierende vermehrte Ausschüttung proteolytischer Enzyme zum Abbau von Kolla-

gen und Elastin führt, was in einer Destabilisierung der Arterienwand resultiert und die Gefahr für eine Subarachnoidalblutung erhöht. [36, 37]

So scheint auch ein erblich bedingtes α -1-Antitrypsin-Defizit, insbesondere bei Männern, ein genetischer Risikofaktor für die Entwicklung intrakranieller Aneurysmen zu sein [37].

Ob neben einem erblich bedingten α -1-Antitrypsin-Mangel auch andere genetische Faktoren das Risiko einer Subarachnoidalblutung beeinflussen bleibt Gegenstand weiterer Forschungen. Eine große nordeuropäische Zwillingsstudie zeigte erst kürzlich, dass Subarachnoidalblutungen hauptsächlich nicht genetischen Ursprungs zu sein scheinen und familiäre Häufungen v. a. gleichen Umweltfaktoren zuzusprechen sind [38].

1.6 Prädiktoren für das Rupturrisiko

Faktoren, welche das Risiko einer Aneurysmaruptur beeinflussen oder diese schließlich herbeiführen, sind komplex. Dennoch gibt es einige Aspekte, welche eine Ruptur zumindest wahrscheinlicher machen.

Studien konnten zeigen, dass das Risiko einer Ruptur v. a. von den Merkmalen des Aneurysmas selbst abhängig ist und weniger von den Eigenschaften des Patienten. So gelten Größe und Lokalisation des intrakraniellen Aneurysmas als wichtigste Prädiktoren. Besonders gefährdet für eine Ruptur scheinen Aneurysmen von mehr als 10 mm Größe und jene, welche im Bereich des vertebrobasilären Stromgebiets lokalisiert sind. [25, 39]

Darüber hinaus sind symptomatische Aneurysmen gefährdeter als klinisch unauffällige Aneurysmen [25].

Auch die Architektur des Aneurysmas scheint eine Rolle zu spielen. So ist das Risiko bei den seltenen, fusiformen, Aneurysmen als eher gering einzuschätzen [6].

Als mögliche Trigger werden auch Umwelteinflüsse diskutiert, wie meteorologische und jahreszeitliche Aspekte. Aber auch wenn eine saisonale Streuung auffällt [40], ist die bisher erbrachte Studienlage hierzu nicht eindeutig [41].

Im Hinblick auf weitere extrinsische Faktoren ist auch der zeitliche Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten einer Subarachnoidalblutung

Gegenstand einiger Studien. So tritt die Subarachnoidalblutung oftmals während körperlicher Anstrengung, wie sportlichen Aktivitäten oder Valsalva-Manövern auf [42]. Sie kann sich jedoch auch während körperlicher Ruhe und sogar während des Schlafes ereignen [42]. Es konnte gezeigt werden, dass eine moderate bis extreme körperliche Betätigung (wie z. B. Sport, Gartenarbeit, Geschlechtsverkehr oder Defäkation) das Risiko einer Subarachnoidalblutung in den nachfolgenden zwei Stunden verdreifacht [43]. Eine mögliche Erklärung bietet die im Rahmen körperlicher Anstrengung zeitweilige Erhöhung des Blutdrucks, welche das Risiko einer Aneurysmaruptur erhöht [42, 43].

1.7 Pathophysiologie

Rupturiert ein intrakranielles Aneurysma, verteilt sich das Blut zunächst im SAR. Es kommt zur akuten Erhöhung des intrakraniellen Drucks (engl.: *intracranial pressure = ICP*). [6, 44]

Steigt der Druck bis zu diastolischen Blutdruckwerten an, kann dies einen zerebralen Perfusionsstillstand zur Folge haben, der für eine initiale Bewusstlosigkeit verantwortlich sein kann. Später kommt es wieder zu einer Steigerung des Blutflusses, der sogenannten reaktiven Hyperämie, wodurch der Patient aus der Bewusstlosigkeit erwachen kann. [6]

Durch das Ausfüllen der äußeren Liquorräume mit Blut, kann es zu Störungen der Liquorzirkulation kommen. Auch die Liquorresorption wird gestört. [6, 44]

1.8 Klinische Manifestation

1.8.1 Initialsymptome

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung geht meist mit einem akuten, plötzlich einsetzenden Kopfschmerzereignis einher. Die Kopfschmerzen sind in der Regel diffus und werden von den Betroffenen oft als vernichtend und so schwer wie noch nie zuvor erlebt beschrieben. Je nach Ausprägung können weitere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Nackenschmerzen, Meningismus, Lichtscheu sowie ein vorübergehender Bewusstseinsverlust bis hin zum Koma auftreten. Akute Verwirrtheitszustände werden möglicherweise fehlinterpretiert, indem ihnen eine psychische Genese zugesprochen wird. Auch kann es zu intraokularen Blutungen und Doppeltssehen kommen. Erstreckt

sich die Blutung bis in den Glaskörper des Auges, spricht man vom sogenannten Terson-Syndrom. Sich initial darstellende epileptische Anfälle oder fokale neurologische Defizite können Zeichen einer zusätzlichen ICB sein. Eine durch äußeren Druck hervorgerufene Lähmung des *Nervus oculomotorius* führt dazu, dass einige Patienten auf der betroffenen Seite eine dilatierte, lichtstarre Pupille aufweisen. Bei diesen Patienten findet sich das für die Blutung verantwortliche Aneurysma häufig im Bereich zwischen *A. carotis interna* und *A. communicans posterior*. [6, 17, 24, 45]

Auch kann es bereits initial zu systemischen Veränderungen kommen, wie einer schweren Hyper- oder Hypotonie, Veränderungen von Herz- und Atemfrequenz, Temperaturschwankungen oder einer Hypoxämie. In der akuten Phase auftretende EKG-Veränderungen bergen die Gefahr als Myokardinfarkt fehlgedeutet zu werden. Bei einigen Patienten kommt es bereits zu Beginn der Blutung zu einem Herzstillstand, welcher eine schnelle Reanimation notwendig macht. [6, 17, 46]

Dem eigentlichen Blutungsereignis können schon Tage bis Wochen zuvor einzelne heftige Kopfschmerzepisoden vorausgehen, die auch als *sentinel headache* oder *warning headache* (dt.: Warnkopfschmerzen) bezeichnet werden [47, 48].

1.8.2 Komplikationen

Bei den Komplikationen einer Subarachnoidalblutung lässt sich grob zwischen neurologischen und nicht neurologischen Komplikationen unterscheiden. Aber auch Langzeitkomplikationen, wie z. B. aus dem psychosozialen Bereich, spielen eine Rolle. Dabei ist nicht nur das reine Wissen um die Komplikationen der Subarachnoidalblutung wichtig, sondern auch das Wissen um den Zeitraum in welchem diese Komplikationen vermehrt auftreten, da sich hiernach schließlich auch die Therapieplanung richtet.

Neurologische Komplikationen

Zu den wohl wichtigsten neurologischen Komplikationen nach Subarachnoidalblutung gehören das Hirnödem, der Hydrozephalus, die Rezidivblutung sowie der *CVS* und der Hirninfarkt.

Im Folgenden sollen zunächst insbesondere der Hydrozephalus wie auch der *CVS* Erwähnung finden.

Hydrozephalus

Eine Komplikation welche sowohl im Akutstadium als auch im späteren Verlauf der Subarachnoidalblutung eine Rolle spielt, ist die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung. Etwa 20,0 – 30,0 % der Patienten mit Subarachnoidalblutung entwickeln innerhalb der ersten Stunden oder Tage einen Hydrozephalus [49-52].

Hierbei handelt es sich in der Regel um einen akuten Verschlusshydrozephalus, einen sogenannten *Hydrozephalus occlusus*. Dieser entsteht durch eine Blockade im Abflussweg des Liquors. Kommt es zu Blutungen in das Ventrikelsystem können Gerinnsel die *Foramina*, welche den vierten Ventrikel mit dem SAR verbinden, verstopfen. Kann der Liquor nicht mehr ausreichend abfließen kommt es zu einem Anstieg des intraventrikulären Drucks und zur Entwicklung eines Hydrozephalus. [53]

Die in zahlreichen Studien nachgewiesene Häufung von intraventrikulären Blutungen (IVBs) bei Patienten mit Hydrozephalus spricht für diese Erklärung [49, 51, 52]. Dennoch scheint der Pathomechanismus noch nicht vollständig verstanden, da sich eben nicht bei allen Patienten mit Hydrozephalus Blut im Ventrikelsystem nachweisen lässt [49, 53].

Weitere mit der Entwicklung eines Hydrozephalus assoziierte Faktoren sind ein schlechter klinischer Status bei Aufnahme sowie ein vorbestehender Hypertonus [49, 51-53].

In der Regel kommt es im Verlauf wieder zu einer Normalisierung der Liquorzirkulation. Bei ca. 17,0 – 21,0 % der Patienten entwickelt sich jedoch ein chronischer, posthämorrhagischer, Hydrozephalus, welcher die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts notwendig machen kann [54, 55]. Man nimmt an, dass sich ein chronischer Hydrozephalus noch bis zu einem halben Jahr nach dem initialen Blutungsereignis ausbilden kann [55]. Auch wenn die Ursachen nicht vollständig bekannt sind, vermutet man eine Verlegung und Fibrose der Arachnoidalzotten, mit einer daraus resultierenden Liquorresorptionsstörung [56]. Daher spricht man bei dieser Form des Hydrozephalus auch von einem *Hydrozephalus malresorptivus*.

Wie beim akuten Hydrozephalus gelten Patienten mit einem initial schlechten klinischen Status oder IVB als besonders gefährdet. Und auch nach Rezidivblutung sollte an das erhöhte Risiko eines chronischen Hydrozephalus gedacht werden. [54, 55]

Zerebraler Vasospasmus

Eine weitere wichtige neurologische Komplikation nach Subarachnoidalblutung ist das Auftreten eines *CVS*.

Unter einem *CVS* versteht man eine Verengung der Arterien des Gehirns mit der Folge einer unter Umständen hämodynamisch relevanten Stenose des Gefäßlumens. Unterschieden wird zwischen einem angiografisch nachweisbaren und einem klinischen *CVS*. Letzterer, auch als symptomatischer *CVS* bezeichnet, ist charakterisiert durch das Auftreten von durch den Arterienasmus hervorgerufenen Symptomen. [41, 57]

Das erste klinische Zeichen ist dabei häufig ein neu aufgetretenes neurologisches Defizit. Oft fällt eine schleichend beginnende zunehmende Verwirrung des Patienten oder Verschlechterung des Bewusstseinszustandes auf, eventuell gefolgt von fokal motorischen oder sprachlichen Störungen. Auch eine Zunahme der Kopfschmerzen oder ein Blutdruckanstieg können ein Hinweis sein. Da die Symptome aber wenig spezifisch sind und durchaus auch andere Komplikationen als Ursache dieser in Frage kommen, handelt es sich beim symptomatischen *CVS* um eine Ausschlussdiagnose. Neben der klinischen Symptomatik und der Abklärung anderer Ursachen, wie eines Hydrozephalus oder einer Rezidivblutung, ist insbesondere auch das typische Zeitfenster in der Entwicklung des *CVS* für die Diagnosestellung entscheidend. [41, 57]

Typischerweise entwickelt sich der *CVS* zwischen dem vierten und zwölften Tag nach Subarachnoidalblutung. Ein Auftreten innerhalb der ersten 48 Stunden oder nach mehr als zwei Wochen ist sehr unwahrscheinlich. Überlebt der Patient, bildet sich der *CVS* in der Regel innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen wieder zurück. [58, 59]

Die Häufigkeit angiografisch nachweisbarer *CVS* wird bei Patienten mit Subarachnoidalblutung mit 35,0 – 75,0 % angegeben [60-62].

Doch nicht jeder angiografisch darstellbare *CVS* wird auch klinisch manifest. So liegt die Häufigkeit des symptomatischen *CVS* mit 20,0 – 30,0 % deutlich niedriger [59]. Dabei spielen bei der Frage ob und in welcher Ausprägung ein *CVS* klinisch symptomatisch wird vermutlich sowohl die Lokalisation, der Grad der Lumeneinengung als auch das eventuelle Vorhandensein von Kollateralen eine entscheidende Rolle [57].

Was die Pathogenese des *CVS* betrifft stützt sich diese bislang v. a. auf Hypothesen. Vermutet wird ein multifaktorielles Geschehen, wobei aus dem Blut im SAR freigesetzte Substanzen eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen [57]. Hierzu passt der

beobachtete starke Zusammenhang zwischen der Menge an subarachnoidalem Blut und der späteren Entwicklung eines schweren *CVS* in dem dazugehörigen arteriellen Stromgebiet [59].

Pathophysiologisch führt der *CVS* über eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses in dem der Engstelle nachgeschalteten Gebiet. Eine Zeit lang kann das Gehirn über die Autoregulation den Blutfluss noch konstant halten. Schreitet der *CVS* voran, fällt der Blutfluss weiter ab und es kommt zur Ischämie. Der Patient wird möglicherweise klinisch symptomatisch und steht in der Gefahr einen Infarkt zu erleiden. [57]

Dieser Zustand der zerebralen Ischämie nach Subarachnoidalblutung, wird in der Literatur häufig als verzögert eintretende zerebrale Ischämie (engl.: *delayed cerebral ischemia* = *DCI*) bezeichnet, wobei zahlreiche Synonyme bestehen und die Definitionen nicht einheitlich sind [63].

Entscheidend ist, den Zustand der *DCI* nicht mit dem Vorliegen eines klinischen *CVS* gleichzusetzen. Zwar konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem schweren *CVS* häufiger eine *DCI* entwickeln als Patienten bei denen kein *CVS* vorliegt. Jedoch können Patienten mit Subarachnoidalblutung auch die klinischen Symptome einer *DCI* zeigen ohne dass sich radiologisch ein *CVS* nachweisen lässt. Dies legt nahe, dass es noch andere Faktoren geben muss, die eine Minderung des zerebralen Blutflusses bewirken und damit zur Entstehung der Ischämie beitragen. [62, 63]

Um die Datenlage übersichtlicher und Studien vergleichbarer zu machen schlagen Vergouwen et al. eine einheitliche Definition vor, welche unabhängig von der Pathogenese bleibt solange diese noch unvollständig verstanden ist. So soll der Begriff des *CVS* sich auf das angiografische Bild und der des zerebralen Infarkts sich auf Ergebnisse der CT oder Magnetresonanztomografie (MRT) beschränken, während die Symptomatik des Patienten unter dem Begriff einer ‚klinischen Verschlechterung verursacht durch eine *DCI*‘ zusammengefasst werden kann. [63]

Weitere neurologische Komplikationen

Zusätzlich zum Blut im SAR kann sich das Blut auch in das Gehirnparenchym, das Ventrikelsystem und nach subdural ausbreiten. So kommt es zu ICBs, IVBs und subduralen Blutungen [6, 17].

Auch kann es im Rahmen einer Subarachnoidalblutung zu einem Krampfanfall kommen. Dieser kann bei Kopfschmerzpatienten einen Hinweis auf eine Aneurysma-ruptur liefern. [17]

Nicht neurologische Komplikationen

Zu den wichtigsten nicht neurologischen Komplikationen nach Subarachnoidalblutung gehören pulmonale und kardiale Komplikationen [64], welche später im Diskussionsteil der Arbeit noch näher behandelt werden sollen.

Aber auch andere extrakranielle Komplikationen wie Entzündungsreaktionen bis hin zum Systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) und Sepsis spielen eine Rolle. Fieber, Anämie, Hypoxämie, Blutdruckschwankungen, gastrointestinale und metabolische Störungen, hyperglykämische Zustände, Elektrolytstörungen wie Hypo- und Hypernatriämie oder auch Hypomagnesiämie, Organdysfunktionen bis hin zum Organversagen sind ebenfalls häufig beschriebene Probleme [17, 64].

Die meisten dieser Veränderungen folgen einem plötzlichen, nach Subarachnoidalblutung anhaltendem, Anstieg von Katecholaminen. Dabei scheint das Auftreten einiger dieser Komplikationen im direkten Zusammenhang mit dem Ausmaß der initialen Blutung zu stehen. Bei manchen Veränderungen findet sich eine Verbindung zu neurologischen Komplikationen. So erhöht beispielsweise das Auftreten eines SIRS das Risiko für zusätzliche intrakranielle Komplikationen, wie z. B. eines *CVS*. [64]

Intensivmedizinische Scoring-Systeme stellen ein wichtiges Instrument dar, auch jene nicht neurologischen Komplikationen zu erfassen und durch eine konsequente Therapie dieser, das *Outcome* der Patienten möglicherweise zu verbessern [64].

Langzeitkomplikationen

Für Patienten, die eine Subarachnoidalblutung überleben, spielt neben der oft langwierigen körperlichen Rehabilitation auch die Bewältigung von Langzeitkomplikationen eine Rolle.

In einer der bislang größten Studien zu diesem Thema wurden die Langzeiteffekte der Subarachnoidalblutung auf die Bereiche Arbeit, Partnerschaft, Persönlichkeit und Stimmung untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass selbst bei Patienten, die ihre funktionelle Unabhängigkeit komplett wiedererlangten, die psychosozialen Effekte der Subarachnoidalblutung auf das Leben der Patienten sehr beachtlich sein können und

noch über Jahre anhalten. So klagten viele der Patienten über Persönlichkeitsveränderungen wie Apathie, erhöhte Emotionalität und Agitiertheit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, chronische Erschöpfung, Kopfschmerzen und Benommenheit. 7 % der Patienten gaben an, sich aufgrund von durch die Subarachnoidalblutung entstandenen Problemen vom Ehepartner getrennt zu haben. Bei der Hälfte der Patienten im arbeitsfähigen Alter hatte die Erkrankung auch Auswirkungen auf das Berufsleben. Die Betroffenen arbeiteten entweder weniger, besetzten nach ihrer Genesung eine Position geringerer Verantwortung oder mussten die Arbeit sogar ganz aufgeben. Nur ein Viertel der untersuchten Patienten fühlte sich wieder vollständig genesen, ohne jegliche neurologische oder psychosoziale Symptome. [65]

1.9 Schweregradeinteilung

Zur Einschätzung der Schwere der Subarachnoidalblutung und damit auch der Prognose des Patienten und der Wahl der entsprechenden Therapie dienen verschiedene Bewertungssysteme. Mithilfe dieser ist es möglich, Veränderungen jedes einzelnen Patienten über die Zeit zu beschreiben und somit eine Verlaufskontrolle zu haben.

Punkte	Augenöffnung	Motorische Reaktion	Verbale Reaktion
6	-	befolgt Aufforderungen	-
5	-	gezielte Schmerzabwehr	konversationsfähig, orientiert
4	spontan	ungezielte Schmerzabwehr	konversationsfähig, desorientiert
3	auf Aufforderung	auf Schmerzreiz Beugesynergismen	unzusammenhängende Worte
2	auf Schmerzreiz	auf Schmerzreiz Strecksynergismen	unverständliche Laute
1	keine Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz	keine verbale Reaktion

Tabelle 1: **GCS** [66, 67], (*GCS = Glasgow Coma Scale*)

Die 1974 von Teasdale und Jennett entwickelte *Glasgow Coma Scale* (*GCS*) (Tabelle 1) dient der Einschätzung von Bewusstseinsstörungen. In den drei Kategorien Augenöffnung, motorische sowie verbale Reaktion werden jeweils Punkte vergeben. Durch Addition der einzelnen Punkte ergibt sich ein Wert zwischen 3 und 15, welcher eine

Aussage über die Reaktionsfähigkeit und damit die Tiefe der Bewusstseinsstörung des jeweiligen Patienten zulässt. [66, 67]

Die später entwickelte Skala der *World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)* (Tabelle 2) beinhaltet fünf Stufen und ergänzt die *GCS* durch die Unterscheidung zwischen dem Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein eines fokalen Defizits. Im Gegensatz zur *GCS* wurde die Skala der *WFNS* speziell für die Schweregradeinteilung von Patienten mit Subarachnoidalblutung entwickelt. [68]

WFNS-Grad	GCS-Grad	Motorisches Defizit
I	15	-
II	14-13	-
III	14-13	+
IV	12-7	+ / -
V	6-3	+ / -

Tabelle 2: **Schweregradeinteilung der WFNS** [68], (*WFNS* = *World Federation of Neurological Surgeons*; *GCS* = *Glasgow Coma Scale*; - = nicht vorhanden, + = vorhanden)

Die 1980 von Fisher et al. entwickelte Gradeinteilung (Tabelle 3) richtet sich nach der in der kranialen Computertomografie (engl.: *cranial computed tomography* = *CCT*) sichtbaren Menge an Blut und dessen Verteilung. Sie wird weitestgehend zur initialen Einschätzung des Patienten nach Subarachnoidalblutung genutzt, um eine Vorhersage über die mögliche Entwicklung eines *CVS* und einer damit möglicherweise einhergehenden *DCI* treffen zu können. [69]

Fisher-Grad	Blutmenge und -verteilung in der CCT
1	kein Blut nachweisbar
2	diffuse oder dünne Blutschichten, insgesamt < 1 mm Dicke
3	lokal begrenzte Blutgerinnsel und / oder Blutschichten > = 1 mm Dicke
4	diffus verteiltes oder kein subarachnoidales Blut, aber intraventrikuläres oder intraparenchymatöses Blut

Tabelle 3: **Gradeinteilung nach Fisher** [69], (*CCT* = *cranial computed tomography*)

1.10 Leitlinien

Leitlinien spielen in der Medizin eine große Rolle. Sie sollen den aktuellen Forschungs- und Entwicklungsstand wiedergeben und anhand dessen für die klinische Praxis relevante Handlungsempfehlungen aussprechen. Für das Management der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung existieren Leitlinien der *American Stroke Association (ASA)*, einer Expertenkommission des *Stroke Councils* der *American Heart Association*, wie auch der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). In dieser Arbeit wird immer wieder auf die Leitlinien der *ASA* Bezug genommen werden, welche nach der letzten Fassung von 2009 [41], im Jahr 2012 in neu überarbeiteter Form erschienen sind [7]. Die Leitlinien der DGN [1] stimmen in ihren Empfehlungen weitestgehend mit den US-Leitlinien überein und werden daher nur vereinzelt Erwähnung finden.

1.11 Diagnostik

Um zur klinischen Verdachtsdiagnose einer Subarachnoidalblutung zu gelangen, sollte jeder Patient soweit möglich, parallel zu den später beschriebenen Maßnahmen der Erstversorgung, vollständig körperlich untersucht werden, mit besonderem Fokus auf eine neurologische Beurteilung. Auch sollte, je nach klinischem Zustand, eigen- oder fremdanamnestisch die Krankengeschichte des Patienten, inklusive etwaiger Risiko- und Prognosefaktoren für eine Subarachnoidalblutung, erhoben werden. Jüngere oder auf Substanzmissbrauch verdächtige Patienten sollten außerdem toxikologisch überprüft werden. [41]

Liegt klinisch der Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung vor, wird, wie auch weiterhin in den aktuellen Leitlinien der *ASA* empfohlen [7], zur Akutdiagnostik in aller Regel und soweit verfügbar zunächst eine *CCT* ohne Kontrastmittel angefertigt [17, 45]. Ob eine Subarachnoidalblutung in der *CCT* erkannt werden kann hängt dabei nicht allein vom Ausmaß der Subarachnoidalblutung bzw. der Menge des im SAR befindlichen Blutes ab, sondern auch von der Bildauflösung, dem Zeitabstand zwischen Beginn der Symptomatik und Bildgebung, sowie den Fertigkeiten des befundenen Radiologen [17, 41, 45]. Liegt die Sensitivität der *CCT* am ersten Tag nach Subarachnoidalblutung noch bei über 95,0 %, nimmt diese mit der Zeit immer weiter ab [45, 48].

Ist der *CCT*-Befund unauffällig, sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung eine Lumbalpunktion angeschlossen werden [7, 17, 45].

Zeigt sich der Liquor bluttingiert sollte dieser zentrifugiert werden, um zwischen Blut aus dem SAR und Blut aus einem bei der Punktion eventuell versehentlich verletzen Gefäß unterscheiden zu können. Bleibt der Liquor auch nach dem Zentrifugieren gelblich verfärbt, auch als Xanthochromie bezeichnet, und lässt sich Bilirubin nachweisen, kann die Diagnose einer Subarachnoidalblutung gestellt werden. [17]

Zum Aufspüren von intrakraniellen Aneurysmen als Ursache der Subarachnoidalblutung sowie der genaueren Beurteilung der Anatomie des Aneurysmas und damit auch zur Therapieplanung empfiehlt die *ASA* weiterhin die Durchführung einer digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) mit dreidimensionaler Rotationsangiografie. Eine Ausnahme bilden Patienten, bei denen das Aneurysma bereits mittels nicht invasiver Angiografie diagnostiziert wurde. [7]

Zu jenen nicht invasiven bis weniger invasiven Verfahren zählen die computertomografische Angiografie (CTA) und die Magnetresonanzangiografie (MRA). Die CTA hat gegenüber der konventionellen Angiografie und der MRA u. a. den entscheidenden Vorteil, dass diese im direkten Anschluss an die initial durchgeführte *CCT* stattfinden kann [17]. Weitere Vorteile der CTA sind neben der nur kurzen Dauer, die meist schnelle und weitverbreitete Verfügbarkeit [41].

Ein klarer Nachteil der CTA ist der benötigte Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel. Die MRA hingegen hat den Vorteil ohne ionisierende Strahlen oder jodhaltiges Kontrastmittel auszukommen, was bei schwangeren Patientinnen genutzt werden kann. [41]

Die MRT spielt trotz neuerer Entwicklungen weiterhin eine eher untergeordnete Rolle in der Subarachnoidalblutungs-Diagnostik. Praktische Einschränkungen in der Notfallsituation bestehen u. a. aufgrund der längeren Untersuchungsdauer im Gegensatz zur CT sowie der gesteigerten Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten [41].

1.12 Therapie

Mehr als zwei Drittel der Patienten mit Subarachnoidalblutung werden initial in der Notaufnahme bzw. von einem Notarzt gesehen. Gelangt ein Patient mit Verdacht auf

Subarachnoidalblutung in medizinische Behandlung, sollte, wie in jeder Notfallsituation, das Hauptaugenmerk zunächst auf der Sicherung der Vitalfunktionen liegen. Die Atemwege sollten frei sein, Atmung und Kreislauf müssen aufrechterhalten werden. Ist die Atmung insuffizient muss der Patient endotracheal intubiert werden. [41]
Zu den Erstmaßnahmen gehören auch eine ausreichende Sedierung und Schmerzbehandlung des Patienten [6].

Weiter sollte darauf geachtet werden, eine pharmakologische Reflextachykardie sowie unnötige Blutdruckschwankungen zu vermeiden [41]. Die neuesten Leitlinien der *ASA* empfehlen, den Blutdruck bis zur Versorgung des Aneurysmas auf systolische Werte < 160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) zu senken [7]. Die DGN gibt den Zielbereich für den mittleren arteriellen Blutdruck (engl.: *mean arterial pressure = MAP*) bei 60 - 90 mmHg an [1]. So soll einerseits das Risiko einer durch die Hypertonie verursachten Rezidivblutung verringert werden, gleichzeitig aber der für die Hirndurchblutung benötigte zerebrale Perfusionsdruck aufrecht erhalten bleiben [1, 7].

Die Akutversorgung von Patienten mit Subarachnoidalblutung sollte in qualifizierten Zentren stattfinden, in denen eine interdisziplinäre Betreuung unter Beteiligung erfahrener Neurochirurgen und interventioneller Neuroradiologen möglich ist [1, 7]. Sollte das Krankenhaus der Erstversorgung nicht die entsprechende Expertise aufweisen, Subarachnoidalblutungs-Patienten zu versorgen, muss die Verlegung in eine andere Klinik in Betracht gezogen werden [7].

Hinsichtlich der definitiven Versorgung des die Blutung verursachenden Aneurysmas, führte der oftmals dramatische Verlauf der Subarachnoidalblutungen schon früh zu ersten Therapieversuchen. Während vor 1970 die Behandlung eines rupturierten, intrakraniellen, Aneurysmas noch überwiegend im Verschluss der *A. carotis* bestand [41], spielen heute zwei ganz andere Verfahren die Hauptrolle. Durchgesetzt haben sich v. a. das mikrochirurgische *Clipping* sowie das endovaskuläre *Coiling*, auf welche im Folgenden näher eingegangen werden soll. Andere Therapieversuche wie das sogenannte *Wrapping*, also das Überdecken der rupturierten bzw. rupturgefährdeten Aneurysmawand mit Faszien-, Muskel- oder Fremdmaterial, oder auch das *Trapping* welches das Ausschalten des Aneurysma tragenden Gefäßsegments meint, konnten sich hingegen nicht durchsetzen [48].

1.12.1 Mikrochirurgisches *Clipping*

Das Prinzip des mikrochirurgischen *Clipping* besteht darin, den Hals des die Blutung verursachenden Aneurysmas mittels eines Gefäßclips zusammenzudrücken [6, 48] und damit vom Blutfluss im Trägergefäß zu trennen. Bei Patienten mit multiplen, zuvor angiografisch nachgewiesenen, intrakraniellen Aneurysmen, bietet das Verfahren die Möglichkeit diese gegebenenfalls noch in der gleichen Sitzung über den selben Zugang mitzuversorgen [44].

1.12.2 Endovaskuläres *Coiling*

Seit ihrer Einführung in den 90er Jahren [70] stellt die endovaskuläre Aneurysma-ausschaltung mittels *Coiling* eine wirksame Alternative zum mikrochirurgischen *Clipping* dar.

Die Technik besteht darin, kathetergesteuert über einen durch die Leistenarterie vorgeschobenen Trägerdraht, aus Platin bestehende Mikrospiralen, sogenannte *Guglielmi detachable coils (GDC)*, in das Aneurysmalumen einzubringen. Im Aneurysma angekommen, können diese elektrolytisch abgelöst und gezielt positioniert werden. Andere auf dem Markt verfügbare *Coils* werden thermisch oder auch mechanisch abgelöst und können bei fehlerhafter Lage gegebenenfalls neu positioniert werden. Der Eingriff selbst wird in aller Regel in Vollnarkose und unter Durchleuchtungskontrolle mittels DSA vorgenommen. Idealerweise kommt es später über eine veränderte Hämodynamik zum Stillstand des Blutflusses und zur Thrombosierung, der anschließenden Entstehung narbigen Bindegewebes und damit zum vollständigen Verschluss des Aneurysmas. Ziel ist es, das Aneurysma vom Blutstrom zu trennen, sodass dieses in der Bildgebung nicht mehr mit Kontrastmittel darstellbar ist. [48]

Die wachsende klinische Erfahrung und nicht zuletzt auch die technologischen Fortschritte, u. a. im Bezug auf das Design der *Coils*, haben dazu geführt, dass die Anwendungsgebiete für die endovaskuläre Therapie immer größer und die damit verbundenen Risiken möglicherweise kleiner werden [41, 70]. So können unter Zuhilfenahme von Mikrobalkenkathetern oder kleinen Stents mittlerweile nicht nur gestielte, sondern auch breitbasige Aneurysmen per Coilembolisation versorgt werden [48]. Problematisch dabei ist die aufgrund der Gefahr akuter In-Stent-Thrombosen meist notwendige Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern [48]. Aufgrund der

erhöhten Rate an damit verbundenen Komplikationen, erhöhter Morbidität und Mortalität, rät die *ASA* in ihren neuesten Leitlinien Stents nur noch dann einzusetzen wenn andere, weniger risikobehaftete, Verfahren ausscheiden [7].

Bei Aneurysmen, die aufgrund ihrer Lage oder ihrer massiven Größe für keines der beiden Verfahren zugänglich sind, stellt die Ligatur der *A. carotis communis* oder *A. carotis interna*, mit der erhöhten Gefahr ischämischer Komplikationen, weiterhin eine Therapieoption dar [44].

Unabhängig vom letztendlich gewählten Verfahren besteht das Ziel der Therapie immer im möglichst vollständigen Aneurysmaverschluss. Sollte sich in der postoperativen bzw. postinterventionellen Kontrollbildgebung weiterhin ein klinisch signifikantes, also z. B. ein in der Größe zunehmendes, Restlumen zeigen, muss eine erneute Behandlung mittels Clip oder *Coil* diskutiert werden. [7]

1.12.3 Konservative Therapie

Abgesehen von der definitiven Versorgung des Aneurysmas kommt in der prä- und postoperativen Phase, als auch bei Patienten, welche gar nicht erst operationsfähig sind, der konservativ-intensivmedizinischen Therapie eine wichtige Rolle zu. Ziel der Therapie ist, neben der Aufrechterhaltung der vegetativen Funktionen, die Kontrolle und Prophylaxe eventuell auftretender Komplikationen.

Die intensivmedizinische Therapie umfasst dabei neben der anfangs bereits erwähnten Analgesie, eventuell notwendigen Sedierung und künstlichen Beatmung des Patienten sowie der Blutdruckeinstellung, auch die Überwachung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes [44]. Hyper- als auch hypoglykämische Zustände, eine Hypo-natriämie und Fieber gelten als kritisch für das Gehirn und sollten daher vermieden werden [1, 7].

Um Komplikationen frühzeitig aufdecken und behandeln zu können, sollten einige wichtige Parameter wie z. B. zentraler Venendruck (ZVD) und Blutdruck per Moni-

toring überwacht werden [1, 7]. Die Ein- und Ausfuhr von Flüssigkeiten sollte bilanziert werden [1].

Bezogen auf den Flüssigkeitshaushalt wird heute bei Patienten mit Subarachnoidalblutung das Einhalten einer Normovolämie empfohlen [1, 7]. Hypovolämische Zustände sollten vermieden und wenn nötig primär mit isotonen Lösungen ausgeglichen werden [1].

Tritt ein akuter, klinisch symptomatischer Hydrozephalus auf, sollte zur Liquorablenkung die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder Lumbaldrainage erfolgen. Bei einem chronischen symptomatischen Hydrozephalus empfiehlt sich die Anlage einer dauerhaften Liquorableitung, wie eines ventrikuloperitonealen oder ventrikuloatrialen Shunts. [1, 7]

Im Allgemeinen haben sich zur Hirndrucksenkung eine Oberkörperhochlagerung, eine leichte Hyperventilation bei adäquater Analgosedierung sowie eine osmotische Diurese mittels Mannitol oder Glycerol bewährt [6].

In der Akutphase nach Subarachnoidalblutung können Antikonvulsiva zur Krampfprophylaxe erwogen werden. Von einer längerfristigen Therapie wird, mit wenigen Ausnahmen, allerdings abgeraten. [1, 7]

1.13 Mortalität

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist und bleibt eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität weltweit. Ein Großteil der Patienten verstirbt und viele derer die überleben, leiden noch ein Leben lang an den Folgen der Blutung. [7]

Die Angaben zur Mortalität schwanken in der Literatur abhängig von Studienzeitraum und Studienpopulation zwischen etwa 10,0 % und 65,0 % [2-5, 8-15]. Unterteilt nach Region liegt die mittlere Mortalitätsrate zwischen 27,0 % in Japan und 44,0 % in Europa [9].

Betrachtet man isoliert die Sterblichkeitsrate innerhalb der ersten 28 - 30 Tage nach Subarachnoidalblutung ergeben sich Werte von etwa 13,0 % bis über 45,0 %, was

deutlich unterstreicht, dass die Gesamtmortalität größtenteils von der initialen Phase nach Subarachnoidalblutung beeinflusst wird [3, 5, 8, 11-15].

Dennoch scheint die Sterblichkeitsrate zu fallen und immer mehr Daten deuten eine positive Entwicklung auch im Bezug auf das funktionelle *Outcome* der Überlebenden an [7].

So konnten einige Studien für die vergangenen Jahre einen Rückgang der Sterberaten von rund 0,8 % bis fast 4,0 % nachweisen [2, 9, 11, 12, 16].

Eine große Metaanalyse zahlreicher Schlaganfallregister, fast 40 prospektive Studien aus 19 Ländern umfassend, ergab eine durchschnittliche Reduktion der Mortalitätsraten um 0,8 % pro Jahr. Bezogen auf den Gesamtstudienzeitraum von 30 Jahren resultiert daraus ein Abfall der Mortalitätsraten um insgesamt 23,0 %. Dabei hat das Alter der Patienten in den Studienpopulationen sogar eher zugenommen. Mögliche Erklärungen bieten, neben den heute größeren therapeutischen Optionen, die präziseren diagnostischen Möglichkeiten, wie CT- und MRT-Techniken, die es möglich machen auch Patienten mit leichter Subarachnoidalblutung frühzeitig zu erkennen. [9]

Jene Studien isoliert betrachtet, welche das *Outcome* 28 Tage bzw. einen Monat nach Subarachnoidalblutung erfassen, zeigt die Metaanalyse eine Minderung der Mortalitätsrate um durchschnittlich 0,6 % pro Jahr. Bezogen auf den Gesamtstudienzeitraum von 30 Jahren ergibt sich daraus ein Rückgang der Sterberate um 18,0 %. [9]

1.14 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Ursachen der In-Hospital-Mortalität nach schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutung näher zu untersuchen.

Anhand einer großen Einzelkohorte eines universitären, neurovaskulären Zentrums soll erforscht werden, welche im Rahmen der Subarachnoidalblutung auftretenden Komplikationen für die hohen Sterblichkeitsraten verantwortlich sind. Dabei sollen die Daten auch auf Merkmale hin überprüft werden, die in Verbindung mit der Todesursache stehen, um mögliche Kausalitäten oder Assoziationen aufzudecken.

In der bisher verfügbaren Literatur finden sich nicht wenige Studien, welche sich mit der Mortalität nach Subarachnoidalblutung beschäftigen. Allerdings liegt der Schwer-

punkt dieser, häufig größeren, Studien, weniger auf den eigentlichen Ursachen der Mortalität.

Möchte man die Mortalitätsraten nach Subarachnoidalblutung reduzieren und auch das funktionelle *Outcome* der Patienten verbessern, müssen die verschiedenen, für den Tod der Patienten verantwortlichen, Geschehnisse zwingend näher erforscht werden. Nur so wird es möglich sein, die pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen der Subarachnoidalblutung besser zu verstehen und neue Behandlungsansätze zu schaffen. Die hier vorliegende Arbeit liefert diesbezüglich wichtige Erkenntnisse.

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch retrospektive Studie zur Untersuchung der Ursachen der In-Hospital-Mortalität nach schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Hierzu wurden retrospektiv Daten von Patienten erhoben, welche zwischen Januar 2003 und Dezember 2009 aufgrund einer Subarachnoidalblutung in der Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden und während ihres Klinikaufenthalts verstarben.

Die Diagnostik bei Aufnahme umfasste eine Notfall-*CCT*, *CTA*, sowie eine Perfusions-*CT*. Alle Patienten mit einem Hydrozephalus oder einem *GCS* < 13 erhielten unmittelbar eine *EVD*.

Die Entscheidung über die Art der Aneurysmaversorgung, ob endovaskulär oder chirurgisch, wurde interdisziplinär gefällt. Vor der jeweiligen Intervention erhielten die Patienten eine *DSA* mit Darstellung von sechs Gefäßen und ihren Abgängen, der jeweils paarig angelegten *A. carotis interna*, *A. caroti externa* und *A. vertebralis*.

Bei Patienten mit intrakranieller Hypertonie aufgrund eines raumfordernden Hämatoms, wurde das Hämatom ausgeräumt und ein Aneurysmaverschluss versucht. Bestand der erhöhte *ICP* aufgrund eines Hirnödems, wurden die Patienten konservativ neurointensivmedizinisch behandelt. Der Aneurysmaverschluss erfolgte anschließend, sobald sich der *ICP* wieder unterhalb des kritischen Bereichs von > 20 mmHg befand.

Da die hier präsentierte Studie Ergebnisse aus Patientendaten beinhaltet, wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ein Ethikvotum beantragt. Dieses wurde unter der Studiennummer 4204 erteilt.

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie beinhaltet Daten von 89 Patienten. In den Jahren 2003 bis 2009 wurden insgesamt 591 Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung in der Neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt. Von diesen Patienten verstarben 89 Patienten.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt: (1) Aneurysmatische Subarachnoidalblutung und (2) Tod innerhalb des Klinikaufenthalts.

Eine nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutung galt als Ausschlusskriterium.

2.2 Erhobene Daten

Für jeden Patienten wurden Alter und Geschlecht erhoben.

Bekannte Risikofaktoren wie eine vorbekannte Hypertonie, Nikotin- oder Alkoholabusus wurden, soweit möglich, ebenfalls erfasst.

Neben der Frage, ob bei einem Patienten multiple Aneurysmen zu finden waren, wurden bezüglich des für die Subarachnoidalblutung verantwortlichen Aneurysmas Trägergefäß und Größe erfasst.

Im Bezug auf die klinische Präsentation der Subarachnoidalblutung wurden die Unterlagen auf folgende initial möglicherweise aufgetretenen Symptome durchsucht: Kopfschmerzen, Übelkeit und / oder Erbrechen sowie Meningismus.

Auch die anamnestische Angabe vorheriger Warnkopfschmerzen wurde erfasst.

Zusätzlich wurde dokumentiert, wenn Patienten initial ein Krampfereignis zeigten oder reanimiert werden mussten.

WFNS-, *GCS*- sowie Fisher-Grad bei Aufnahme wurden ebenfalls in die Datenbank mit aufgenommen.

Weiter wurden die Unterlagen auf das Vorliegen der folgenden Subarachnoidalblutungs-typischen Komplikationen hin untersucht: ICB, IVB und Hydrozephalus. Darüber hinaus wurden Hinweise auf pulmonale und kardiale Komplikationen erfasst.

Weiter wurde ermittelt, ob die Patienten primär intern aufgenommen wurden oder zunächst in ein externes Haus gelangten.

Hinsichtlich der Therapie wurde die Art der Aneurysmaversorgung ermittelt (keine Versorgung, chirurgisch oder endovaskulär).

Außerdem wurde die Zeit ermittelt, die zwischen Subarachnoidalblutung und Aufnahme in unsere Klinik, Subarachnoidalblutung und Aneurysmaversorgung sowie Subarachnoidalblutung und dem Tod der Patienten verging.

Bei den Todesursachen wurde zwischen zerebralen und nicht zerebralen Todesursachen unterschieden.

Zu den zerebralen Todesursachen wurde ein globales Hirnödem, ein Hirninfarkt, eine Hernation durch Massenverschiebung und eine Rezidivblutung aus dem für die Sub-

arachnoidalblutung verantwortlichen Aneurysma gezählt. Die zerebralen Todesursachen wurden per *CCT* diagnostiziert.

Die nicht zerebralen Todesursachen umfassten pulmonale, kardiale, renale und hepatische Pathologien, wie auch Infektionen.

2.3 Statistische Analyse

Die gewonnen Daten wurden zunächst anonymisiert mittels Microsoft Office Access 2007 in eine Datenbank eingegeben. Die anschließende Auswertung erfolgte mithilfe des Programms SPSS Statistics Version 17.0.0. Die Statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert.

Alle in der Arbeit vorliegenden Abbildungen wurden mit Microsoft Office Excel 2007 erstellt, alle Tabellen mithilfe von Microsoft Office Word 2007.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der erfassten Daten nach Merkmalstyp

In den Jahren 2003 bis 2009 wurden 591 Patienten in der Neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf wegen einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt. Davon verstarben 89 Patienten (15,1 %) während ihres Klinikaufenthalts.

3.1.1 Patientendaten

Die verstorbenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Subarachnoidalblutung im Durchschnitt etwa 61 Jahre alt (mittleres Alter 60,7 +/- 13,7 Jahre). Der jüngste Patient war 28 Jahre, die ältesten Patienten 89 Jahre alt.

Etwas weniger als zwei Drittel der Patienten waren Frauen (n = 56, 62,9 %). Die Männer (n = 33) machten einen Anteil von 37,1 % aus.

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung bei beiden Geschlechtern.

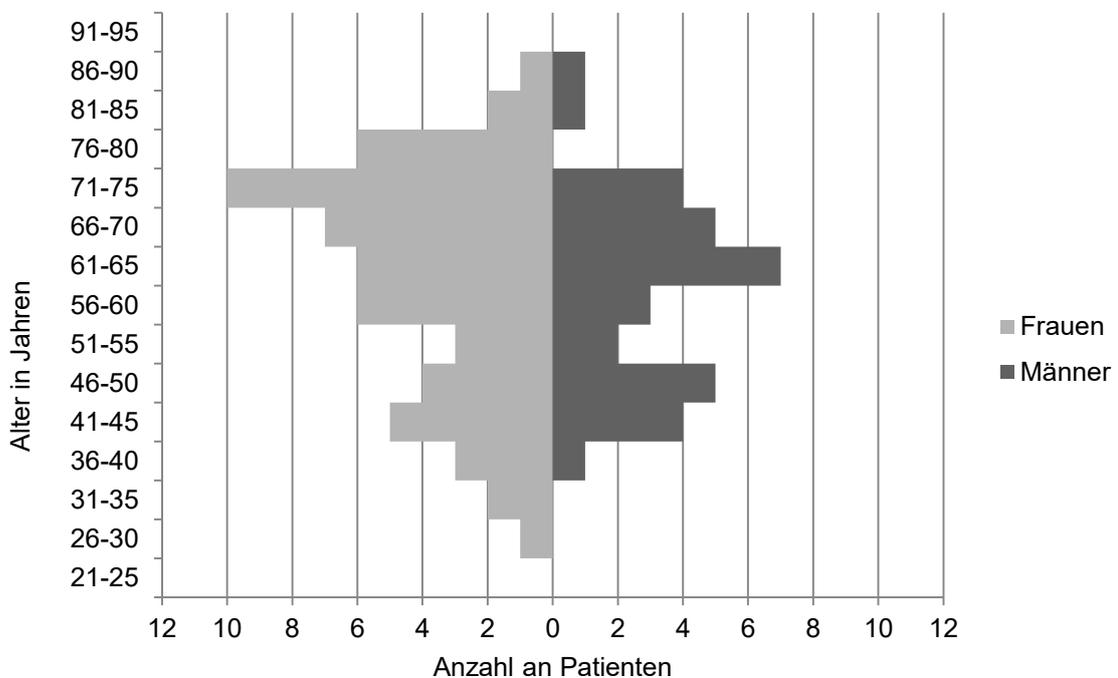


Abb. 1: Verteilung von Alter und Geschlecht der Patienten, (Alter [Jahren])

Bei 40 Patienten war ein vorbestehender Hypertonus dokumentiert (44,9 %). Bei drei Patienten (3,4 %) fanden sich in den Unterlagen Angaben zu einem Nikotinabusus, bei zwei Patienten (2,2 %) zu einem Alkoholabusus.

Das die Subarachnoidalblutung verursachende Aneurysma hatte im Durchschnitt einen Durchmesser von 8,2 mm (n = 61, Minimum: 0,7 mm, Maximum: 32,0 mm).

Nahezu ein Drittel der Aneurysmen (n = 27, 30,3 %) waren im Bereich der *A. communicans anterior* lokalisiert, gefolgt von Aneurysmen im Bereich der *A. cerebri media* (n = 16, 18,0 %). Weitere häufige Lokalisationen waren die *A. communicans posterior* (n = 14, 15,7 %) sowie die *A. carotis interna* (n = 11, 12,4 %). Insgesamt befanden sich 59 Aneurysmen (66,3 %) in der vorderen Zirkulation, 25 Aneurysmen (28,1 %) im Bereich der hinteren Zirkulation. Bei fünf Patienten (5,6 %) fehlten entsprechende Angaben. (Abb. 2)

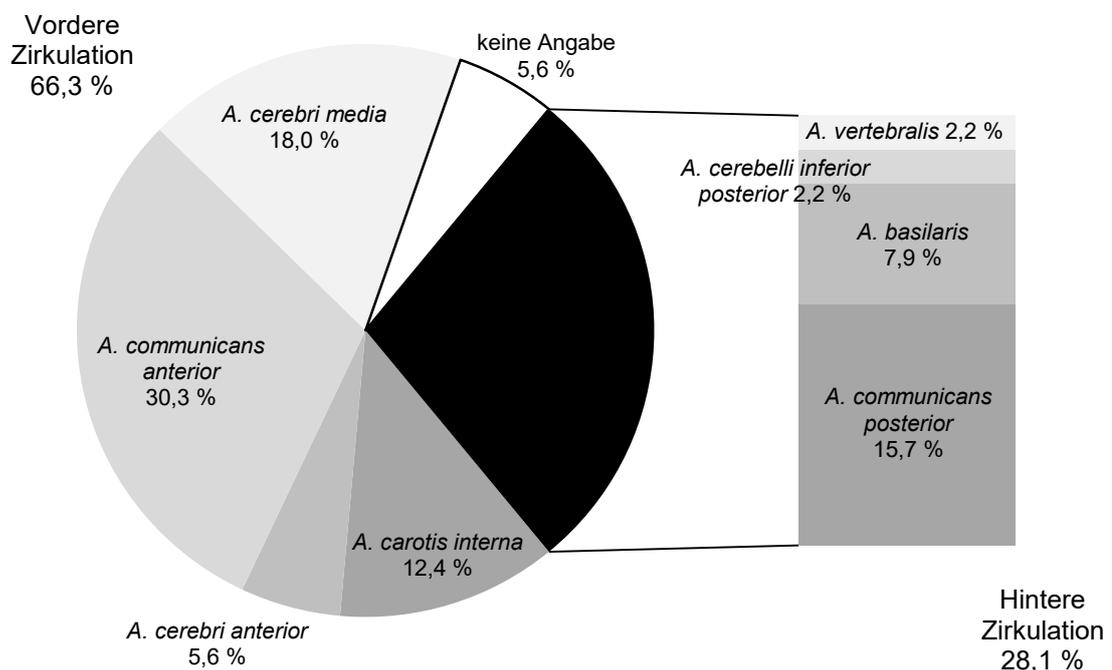


Abb. 2: **Prozentuale Verteilung der Lokalisation der für die Subarachnoidalblutung verantwortlichen Aneurysmen, (A. = Arteria)**

16 Patienten (18,0 %) zeigten neben dem rupturierten Aneurysma noch mindestens ein weiteres intrakranielles Aneurysma.

3.1.2 Klinik und Komplikationen

Bei 34 Patienten (38,2 %) war ein initiales Kopfschmerzereignis dokumentiert, bei 17 Patienten (19,1 %) Übelkeit und / oder Erbrechen. Die Aufzeichnungen von fünf Patienten (5,6 %) erhielten Angaben zu einem initialen Meningismus.

Bereits Tage bis Wochen vor Subarachnoidalblutung aufgetretene Kopfschmerzereignisse fanden sich anamnestisch bei 12 Patienten (13,5 %).

Bei acht Patienten (9,0 %) kam es initial zu einem Krampfeignis, drei Patienten (3,4 %) mussten initial reanimiert werden.

Drei Viertel der Patienten (n = 66, 74,2 %) präsentierten sich bei Aufnahme mit einem schlechten *GCS* ≤ 8 . Deutlich über die Hälfte der Patienten (n = 51, 57,3 %) wurden mit einem *GCS* von 3, und damit der niedrigsten Punktzahl, eingestuft.

11 Patienten (12,4 %) wurden mit einem *GCS* von 13 bzw. 14 eingestuft, was einer leichten Bewusstseinsstörung entspricht. Sechs Patienten (6,7 %) waren bei vollem Bewusstsein (*GCS* von 15). Von zwei Patienten (2,2 %) fehlten entsprechende Daten.

Etwa drei Viertel der Patienten (n = 67, 75,3 %) erreichten die Klinik mit einem schlechten *WFNS*-Grad von 4 (n = 10, 11,2 %) oder 5 (n = 57, 64,0 %), während etwa ein Viertel der Patienten (n = 20, 22,5 %) mit einem *WFNS*-Grad von 1, 2 (jeweils n = 7, 7,9 %) oder 3 (n = 6, 6,7 %) eingestuft wurden. Von zwei Patienten (2,2 %) fehlten entsprechende Daten.

Das initiale Ausmaß der Blutung in der *CCT* wurde bei 73 Patienten (82,0 %) mit einem Fisher-Grad 4 und damit der höchsten Stufe bewertet. Bei drei Patienten (3,4 %) zeigte sich initial kein Hinweis auf eine Blutung (Fisher-Grad 1). Von einem Patienten (1,1 %) fehlten entsprechende Daten.

Bezüglich im Rahmen der Subarachnoidalblutung auftretender Komplikationen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Mindestens 51 Patienten (57,3 %) zeigten eine begleitende ICB, 65 Patienten (73,0 %) eine zusätzliche IVB. Bei 40 Patienten (44,9 %) lag sowohl eine ICB als auch eine IVB vor.

Bei 37 Patienten (41,6 %) fanden sich Angaben zu einem Hydrozephalus.

3.1.3 Behandlung

Weit über die Hälfte der Patienten (n = 55, 61,8 %) gelangten zunächst in eine externe Klinik, bevor sie in unserer neurochirurgischen Fachklinik aufgenommen wurden. Bei vier Patienten (4,5 %) fehlten die entsprechenden Daten.

Dabei vergingen zwischen dem Auftreten der Subarachnoidalblutung und der Einlieferung in unsere Klinik bei der überwiegenden Anzahl der Patienten (n = 79, 88,8 %) weniger als 24 Stunden, mit einem Maximum von neun Tagen.

Insgesamt wurden 51 Patienten der 89 Patienten am Aneurysma versorgt. Abbildung 3 stellt die prozentuale Verteilung der Art der Aneurysmaversorgung dar.

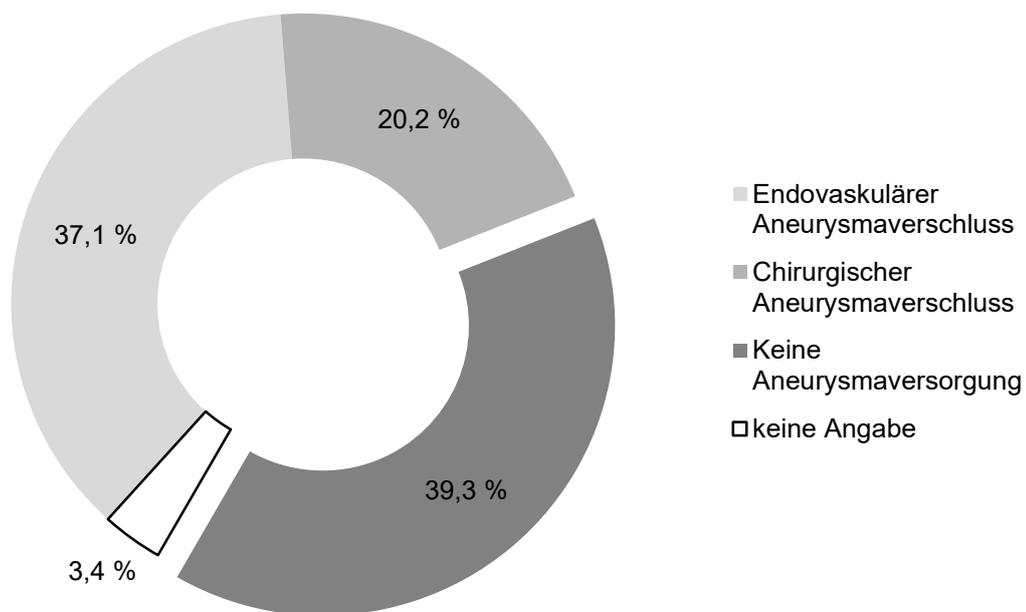


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Art der Aneurysmaversorgung

3.2 Analyse der In-Hospital-Mortalität

Die In-Hospital-Mortalität lag bei durchschnittlich 15,1 % pro Jahr.

Die meisten der 89 Patienten verstarben an einem Hirnödem (n = 24, 27,0 %), gefolgt von Hirninfarkt (n = 20, 22,5 %) und Rezidivblutung (n = 17, 19,1 %). Unter den nicht zerebralen Ursachen war das Nierenversagen die häufigste Ursache für den Tod (n = 6,

6,7 %). Bei vier Patienten (4,5 %) ließ sich die Todesursache retrospektiv nicht ermitteln. Abbildung 4 gibt hierzu einen Überblick.

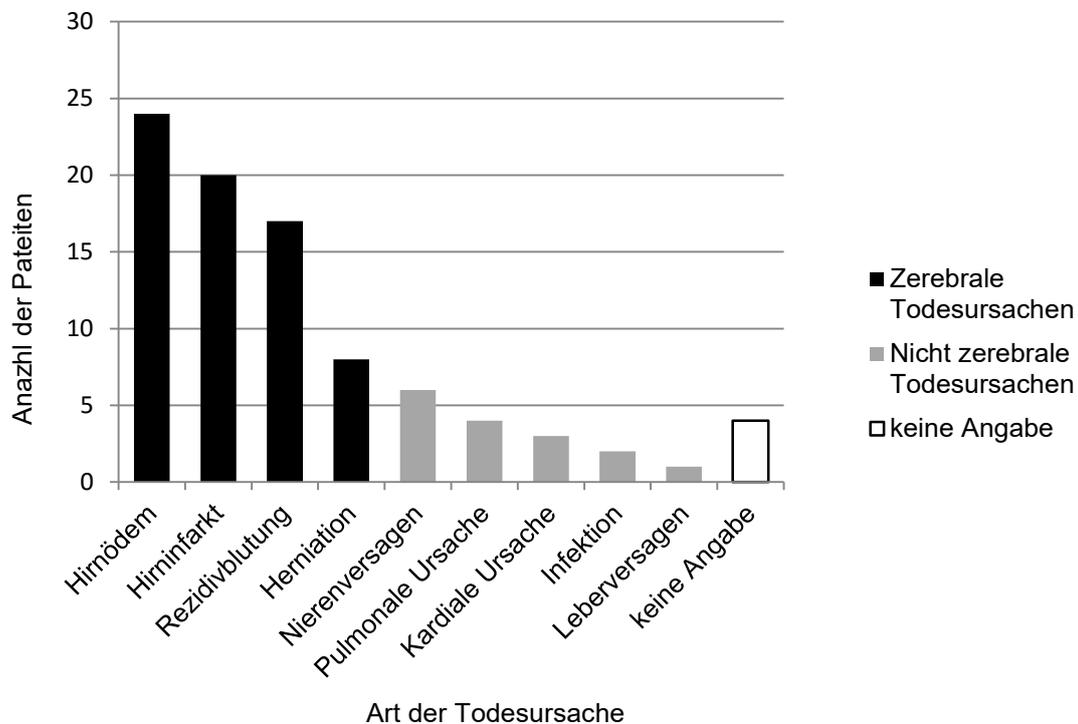


Abb. 4: **Art der Todesursachen und ihre Verteilung**

Zur weiteren Analyse wurden die Patienten anhand dreier Merkmale in Gruppen eingeteilt, die im Folgenden im Hinblick auf eventuelle gruppenspezifische Merkmale untersucht werden sollen.

Anhand der Zeit zwischen dem Auftreten der Subarachnoidalblutung und dem Tod der Patienten ergaben sich folgende Gruppierungen: Tod (Z1) innerhalb von 48 Stunden, (Z2) zwischen dem 3. und 7. Tag, (Z3) zwischen dem 8. und 15. Tag, (Z4) zwischen dem 16. und 30. Tag sowie (Z5) nach dem 30. Tag nach Subarachnoidalblutung.

Anhand des Alters erfolgte folgende Einteilung: (A1) jünger gleich 30 Jahre, (A2) 31 - 50 Jahre, (A3) 51 - 70 Jahre und (A4) älter als 70 Jahre.

Entsprechend der Art der Versorgung des Aneurysmas ergaben sich folgende Gruppierungen: (V1) keine Versorgung, (V2) chirurgische Versorgung oder (V3) endovaskuläre Versorgung.

3.2.1 Zeitlicher Verlauf und Todesursache

Anhand des zeitlichen Verlaufs ließen sich die 89 Patienten wie folgt auf oben genannte Gruppen verteilen:

Die meisten Patienten (n = 31, 34,8 %) verstarben innerhalb der ersten 48 Stunden nach Subarachnoidalblutung (Z1), gefolgt von 22 Patienten (24,7 %) zwischen dem 3. und 7. Tag (Z2), 21 Patienten (23,6 %) zwischen dem 8. und 15. Tag (Z3) und 11 Patienten (12,4 %) zwischen dem 16. und 30. Tag (Z4).

Vier Patienten (4,5 %) verstarben nach dem 30. Tag nach Subarachnoidalblutung (Z5), mit einem Maximum von 46 Tagen.

Innerhalb der Gruppe (Z1) verstarb nahezu die Hälfte der Patienten (n = 15, 48,4 %) an einem Hirnödem. Sieben Patienten (22,6 %) verstarben an einer Herniation und sechs Patienten (19,4 %) an einer Rezidivblutung. Einen Hirninfarkt erlitten zwei Patienten (6,5 %). Ein Patient (3,2 %) verstarb an einer kardialen Ursache.

In der Gruppe (Z2) lag die Haupttodesursache in der Entwicklung eines Hirnödems (n = 6, 27,3 %), gefolgt von Hirninfarkt (n = 5, 22,7 %) und Rezidivblutung (n = 5, 22,7 %). Zwei Patienten erlagen einer kardialen Ursache (9,1 %). Ein Patient (4,5 %) verstarb an einer Herniation, jeweils ein weiterer Patient (4,5 %) an Nierenversagen oder einer Infektion. Von einem Patienten (4,5 %) fehlten entsprechende Daten.

Innerhalb der Gruppe (Z3) erlagen die meisten Patienten (n = 9, 42,9 %) einem Hirninfarkt, gefolgt von jeweils drei Patienten (14,3 %) mit Hirnödem oder Rezidivblutung. Zwei Patienten (9,5 %) starben an einem Nierenversagen. Eine pulmonale Ursache, Leberversagen und eine Infektion waren verantwortlich für den Tod jeweils eines Patienten (4,8 %). Von einem Patienten (4,8 %) fehlten entsprechende Daten.

In der Gruppe (Z4) verstarben vier Patienten (36,4 %) an einem Hirninfarkt, drei Patienten (27,3 %) an einem Nierenversagen, zwei Patienten (18,2 %) an einer Rezidivblutung und ein Patient (9,1 %) an pulmonalen Ursachen. Von einem Patienten (9,1 %) fehlten entsprechende Daten.

In der Gruppe (Z5) starben zwei Patienten (50,0 %) an pulmonalen Ursachen. Ein Patient erlitt eine Rezidivblutung (25,0 %). Von einem Patienten (25,0 %) fehlten entsprechende Daten.

3.2.2 Alter und Todesursache

Anhand des Alters ließen sich die Patienten wie folgt auf oben genannte Gruppen verteilen: Die meisten Patienten (n = 39, 43,8 %) waren zum Zeitpunkt der Subarachnoidalblutung zwischen 51 und 70 Jahre alt (A3). 25 Patienten (28,1 %) waren über 70 Jahre alt (A4), 24 Patienten (27,0 %) zwischen 31 und 50 Jahre (A2). Ein Patient (1,1 %) hatte das 30. Lebensjahr noch nicht erreicht (A1).

Der Patient aus der Gruppe (A1) verstarb an einem Hirnödem.

In der Gruppe (A2) zählten Hirninfarkt und Hirnödem (jeweils n = 8, 33,3 %) zu den führenden Todesursachen. Fünf Patienten (20,8 %) erlagen einer Rezidivblutung, zwei Patienten (8,3 %) einer Herniation. Ein Patient (4,2 %) verstarb an einer kardialen Ursache.

In der Gruppe (A3) verstarben jeweils zehn Patienten (25,6 %) an einem Hirninfarkt, Hirnödem oder einer Rezidivblutung. Bei drei Patienten (7,7 %) war eine Herniation die Todesursache. Weitere drei Patienten (7,7 %) starben an einem Nierenversagen sowie zwei Patienten (5,1 %) an pulmonalen Ursachen. Von einem Patienten (2,6 %) fehlten entsprechende Daten.

In der Gruppe (A4) erlagen fünf Patienten (20,0 %) einem Hirnödem, jeweils drei Patienten (12,0 %) einer Herniation oder einem Nierenversagen. Jeweils zwei Patienten (8,0 %) verstarben an einem Hirninfarkt, einer Rezidivblutung, einer Infektion oder pulmonalen Ursachen. Ebenfalls zwei Patienten (8,0 %) verstarben an einer kardialen Ursache. Ein Patient (4,0 %) starb an einem Leberversagen. Bei drei Patienten (12,0 %) fehlten entsprechende Daten.

3.2.3 Versorgung des Aneurysmas und Todesursache

Anhand der Art der Versorgung des Aneurysmas ergab sich folgende Verteilung der Patienten auf die drei obengenannten Gruppen:

Insgesamt erhielten 35 Patienten (39,3 %) keinen Aneurysmaverschluss (V1). 18 Patienten (20,2 %) wurden chirurgisch versorgt (V2) und 33 Patienten (37,1 %) endovaskulär (V3). Von drei Patienten (3,4 %) fehlten entsprechende Daten.

In der Gruppe (V1) verstarben die meisten Patienten an einem Hirnödem (n = 13, 37,1 %). Neun Patienten (25,7 %) erlitten eine Rezidivblutung, sechs Patienten (17,1 %) verstarben an einer Herniation. Ein Hirninfarkt war bei zwei Patienten (5,7 %) Ursache für den Tod. Je ein Patient (2,9 %) verstarb an einer kardialen Ursache, Nierenversagen oder einer Infektion. Von zwei Patienten (5,7 %) fehlten entsprechende Daten.

Haupttodesursache in der Gruppe (V2) war der Hirninfarkt (n = 5, 27,8 %), gefolgt von Hirnödem mit drei (16,7 %) und Rezidivblutung bzw. Nierenversagen mit je zwei Patienten (11,1 %). Ein Patient (5,6 %) starb an einer Herniation. Jeweils ein weiterer Patient (5,6 %) verstarb an Leberversagen, einer pulmonalen oder kardialen Ursache. Von zwei Patienten (11,1 %) fehlten entsprechende Daten.

In der Gruppe (V3) erlitten die meisten Patienten einen Hirninfarkt (n = 13, 39,4 %). Bei sechs Patienten (18,2 %) kam es zu einer Rezidivblutung, fünf Patienten (15,2 %) verstarben an einem Hirnödem. Jeweils drei Patienten (9,1 %) starben an pulmonalen Ursachen oder Nierenversagen. Ein Patient (3,0 %) erlitt eine Herniation. Ein Patient (3,0 %) verstarb an einer kardialen Ursache, ein Patient (3,0 %) an einer Infektion. Von einem Patienten (3,0 %) fehlten entsprechende Daten.

3.3 Merkmalstypübergreifender Abschnitt

3.3.1 Zerebrale Ursachen der Mortalität

Insgesamt verstarben mehr als drei Viertel der Patienten (n = 69, 77,5 %) an zerebralen Ursachen.

Dabei stellte das Hirnödem die Haupttodesursache dar (n = 24, 34,8 %), gefolgt von Hirninfarkt (n = 20, 29,0 %), Rezidivblutung (n = 17, 24,6 %) und Herniation (n = 8, 11,6 %).

Im Durchschnitt waren die Patienten etwa 58 Jahre alt (mittleres Alter 57,5 +/- 13,1 Jahre).

Im Mittel vergingen etwa 6 Tage (Mittelwert 6,3 +/- 7,5 Tage) zwischen dem Auftreten der Subarachnoidalblutung und dem Tod der Patienten.

Von den 24 Patienten, welche an einem Hirnödem verstarben, erhielten 13 Patienten (54,2 %) keinen Aneurysmaverschluss. Fünf Patienten erhielten eine endovaskuläre (20,8 %), drei Patienten eine chirurgische Therapie (12,5 %). Von drei Patienten (12,5 %) fehlten entsprechende Daten.

Von den an einem Hirninfarkt verstorbenen Patienten wurde der überwiegende Teil (n = 13, 65,0 %) endovaskulär versorgt. Fünf Patienten (25,0 %) erhielten eine chirurgische Therapie während bei zwei Patienten (10,0 %) das Aneurysma nicht verschlossen wurde.

Von den Patienten, die an einer Rezidivblutung verstarben, erlitten 9 Patienten (52,9 %) die Rezidivblutung aus einem noch unversorgten Aneurysma.

Acht Patienten (47,1 %) verstarben an einer Nachblutung aus einem bereits behandelten Aneurysma. Sechs dieser Patienten hatten eine endovaskuläre Therapie, zwei Patienten eine chirurgische Versorgung erhalten.

Drei Viertel der Patienten (n = 6, 75,0 %) welche an einer Herniation verstarben erhielten keinen Aneurysmaverschluss. Jeweils ein Patient (12,5 %) wurde endovaskulär oder chirurgisch versorgt.

Sieben Patienten (77,5 %) verstarben noch innerhalb der ersten 48 Stunden an einer tentoriellen Einklemmung, verursacht durch eine Massenverschiebung bei begleitender ICB. Ein Patient (12,5 %) verstarb am fünften Tag nach Subarachnoidalblutung, nachdem er im Rahmen einer massiven IVB trotz maximaler Therapie einen Hydrozephalus mit einem nicht kontrollierbaren Anstieg des Hirndrucks auf 55 - 60 mmHg entwickelte.

3.3.2 Nicht zerebrale Ursachen der Mortalität

16 Patienten (18,0 %) verstarben an nicht zerebralen Ursachen.

Dabei stellte das Nierenversagen die Haupttodesursache dar (n = 6, 37,5 %). Vier Patienten (25,0 %) verstarben an pulmonalen, drei Patienten (18,8 %) an kardialen Ursachen. Bei zwei Patienten (12,5 %) war eine Infektion, bei einem Patienten (6,3 %) ein Leberversagen Ursache für den Tod.

Das Durchschnittsalter der Patienten welche an nicht zerebralen Ursachen verstarben lag bei etwa 71 Jahren und damit signifikant über dem der Patienten, welche an zerebralen Ursachen verstarben (71,3 +/- 10,9 Jahre vs. 57,5 +/- 13,1 Jahre; p < 0,001; durchschnittliche Differenz in Jahren 13,7 (95% KI, 7,3 - 20,2 Jahre) – T-Test bei unabhängigen Stichproben).

Im Schnitt vergingen etwa 15 Tage zwischen dem Auftreten der Subarachnoidalblutung und dem Tod der Patienten und damit signifikant mehr Zeit, nämlich mehr als das Doppelte, im Vergleich zu den Patienten welche an zerebralen Ursachen verstarben (14,9 +/- 11,3 Tage vs. 6,3 +/- 7,5 Tage; p = 0,009; durchschnittliche Differenz in Tagen 8,6 (95% KI, 2,4 – 14,9 Tage) – T-Test bei unabhängigen Stichproben).

Von den sechs Patienten, welche an einem Nierenversagen verstarben, wurden drei Patienten endovaskulär und zwei chirurgisch versorgt. Ein Patient erhielt keinen Aneurysmaverschluss.

Die Patienten waren im Durchschnitt etwa 72 Jahre alt und damit mit die ältesten Patienten in der Studie (mittleres Alter 72,3 +/- 7,1 Jahre).

Drei der vier Patienten, welche an pulmonalen Ursachen verstarben wurden endovaskulär, einer chirurgisch versorgt.

Drei Patienten erlitten ein akutes Lungenversagen (engl.: *acute respiratory distress syndrome* = ARDS), ein Patient eine fulminante Lungenembolie.

Von den drei Patienten, welche an kardialen Ursachen verstarben, wurde ein Patient endovaskulär, einer chirurgisch versorgt.

Zwei Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, ein Patient verstarb an einer Herzinsuffizienz.

Von den zwei Patienten, welche an einer Infektion verstarben, war ein Patient endovaskulär versorgt worden, der andere Patient erhielt keinen Aneurysmaverschluss. Einer der zwei Patienten, verstarb im septischen Schock, nachdem er ursächlich eine komplette Darmischämie entwickelt hatte und starb fünf Tage nach Subarachnoidalblutung im Alter von 77 Jahren. Der andere Patient verstarb nach 14 Tagen im Alter von 72 Jahren im Multiorganversagen bei schwerer Pneumonie und Meningitis.

Der Patient mit Leberversagen verstarb 13 Tage nach Subarachnoidalblutung im Alter von 74 Jahren, bei vorbekanntem Pankreaskarzinom. Das Aneurysma war chirurgisch versorgt worden.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

In unserer Studie lag die Mortalitätsrate bei durchschnittlich 15,1 % pro Jahr.

Die 30-Tages-Mortalität isoliert betrachtet, ergab sich ein mittlerer Wert von 14,4 % pro Jahr. Die meisten vergleichbaren Studien, geben für die ersten 28 – 30 Tage nach Subarachnoidalblutung mit Werten um 30,0 – 45,0 % deutlich höhere Werte an [3, 5, 8, 11, 12, 15]. Nur in zwei Studien fanden sich, mit 12,9 % bzw. 15,6 % ähnliche Werte [13, 14].

Dabei fanden sich die meisten unserer Patienten schon bei Aufnahme in einem sehr schlechten klinischen Zustand.

Auch wenn sich in den letzten Jahrzehnten ein Rückgang der Sterblichkeitsrate nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung verzeichnen ließ, stellt diese weiterhin eine ernstzunehmende Erkrankung mit hohen Mortalitätsraten dar [9].

In der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Ursachen der Mortalität sowohl im Zusammenhang mit dem zeitlichen Verlauf, dem Alter des Patienten als auch der Aneurysmaversorgung stehen.

4.1 Zeitlicher Verlauf

4.1.1 Die ersten 48 Stunden

Bei der Analyse der Todesursachen nach dem zeitlichen Verlauf zeigte unsere Studie, dass v. a. die ersten 48 Stunden entscheidend zu sein scheinen, da in dieser Zeit die meisten Patienten verstarben.

Heute weiß man, dass die Prognose nach schwerer Subarachnoidalblutung allen voran vom Ausmaß der bereits initial stattfindenden Verletzung des Gehirns abhängig ist [71]. So versterben die meisten Patienten an den frühen, direkt hirnschädigenden Folgen der Blutung selbst [71, 72].

Diese direkte Hirnschädigung, welche innerhalb von 72 Stunden nach Subarachnoidalblutung auftritt, wird mit dem Begriff der *early brain injury (EBI)* umfasst, welche eine globale zerebrale Ischämie, ein Hirnödem, Störungen der Bluthirnschranke und Zelltod zur Folge hat. Auch wenn die Schädigung selbst unmittelbar nach Subarachnoidal-

blutung stattfindet, sind ihre Auswirkungen noch im Langzeitverlauf zu sehen. Man geht davon aus, dass auch Langzeitkomplikationen wie Gedächtnis- oder Verhaltensstörungen ein mögliches Resultat der frühen Hirnschädigung darstellen. [73]

Während in der Vergangenheit v. a. der *CVS* und seine Folgen im Fokus der Suche nach neuen Behandlungsstrategien standen, rücken nun zunehmend die Komplikationen der ersten Stunden in das Interesse der Wissenschaft [73].

Hirnödem

Das Hirnödem, als eine der zentralen Komponenten der *EBI*, machte in unserer Studie in den ersten 48 Stunden nach Subarachnoidalblutung die Haupttodesursache aus.

Entgegen früherer, sehr viel niedrigerer Angaben [74, 75], weiß man heute, dass weit mehr als die Hälfte der Patienten mit Subarachnoidalblutung schon bei Aufnahme ein globales Hirnödem aufweisen, welches dann auch als frühes Hirnödem (engl.: *early global cerebral edema*) bezeichnet wird [76].

Eine mögliche Ursache für die Unterschiede in den Daten mag die in den Studien unterschiedlich lange Zeitspanne zwischen Patientenaufnahme und Anfertigung der Bildgebung sein. So lässt die Tatsache, dass bei Patienten mit sehr früher CT-Bildgebung häufiger ein globales Hirnödem gefunden wird vermuten, dass dieses ein tatsächlich sehr frühes Phänomen nach Subarachnoidalblutung zu sein scheint, welches durch eine spätere CT-Bildgebung eventuell übersehen wird. [76]

Auch wenn der Pathomechanismus noch nicht vollständig verstanden ist [75], geht man inzwischen von einem biphasischen Verlauf aus. Im Rahmen einer Subarachnoidalblutung kommt es zunächst zu einer vorübergehenden globalen Ischämie und damit zur Schädigung von Zellmembranen. Die Zellmembranschädigung führt zur Zellschwellung und zur Entstehung eines ersten, sogenannten zytotoxischen Ödems. Durch einen Anstieg des *ICP* nimmt der zerebrale Blutfluss ab und die Ischämie, und somit auch das Ödem, werden weiter verstärkt. Als Ursache für den erhöhten *ICP* werden neben der eigentlichen Ausdehnung des Hirngewebes durch das Ödem auch andere Faktoren wie eine Volumenzunahme durch das Blut an sich sowie ein veränderter Liquorabfluss diskutiert. Die zunehmende Ischämie führt schließlich über die Apoptose von Zellen zur Störung der Bluthirnschranke und damit zum Übergang in eine zweite, die sogenannte vasogene Phase des Ödems. [73]

Die Annahme, dass eine Abnahme des zerebralen Blutflusses in der Entwicklung des Hirnödems eine Rolle spielt, wird auch durch den beobachteten Zusammenhang zwischen frühem Hirnödem und schlechtem klinischen Status bei Aufnahme bzw. iktalem Bewusstseinsverlust unterstützt [71, 75].

Von den 24 Patienten unserer Studie, welche an einem Hirnödem verstarben, zeigten 21 Patienten bereits bei Aufnahme ein solches, frühes globales Hirnödem. 15 Patienten verstarben noch innerhalb der ersten 48 Stunden. 13 dieser 15 Patienten (86,7 %) zeigten bei Aufnahme einen $GCS \leq 8$. Ein Patient war somnolent mit einem GCS von 14, von einem Patienten fehlten entsprechende Daten.

Als weitere mögliche Pathomechanismen für die Entstehung des frühen globalen Hirnödems, kommen durch das Blut sowie seine Abbauprodukte bedingte entzündliche und neurotoxische Effekte, Störungen der Autoregulation oder auch eine Fehlfunktion von vasomotorischen Zentren im Hirnstamm in Betracht [75].

Vom eben beschriebenen frühen globalen Hirnödem unterscheidet man ein spätes globales Hirnödem (engl.: *delayed global cerebral edema*), welches in der Bildgebung typischerweise um den 2. - 16. Tag nach Subarachnoidalblutung sichtbar wird [75].

In unserer Kohorte präsentierten drei Patienten ein spätes Hirnödem. Bei diesen Patienten waren in der initialen CCT zunächst nur mäßige Zeichen eines Hirnödems sichtbar.

Ein Voranschreiten der zuvor beschriebenen iktalen Durchblutungsstörung [75], aber auch andere, unabhängig von der initialen Schädigung und während der intensivmedizinischen Behandlung auftretende Ereignisse [76], gelten als mögliche Auslöser.

Besteht bereits bei Aufnahme ein globales Hirnödem, verschlechtert sich die Prognose für den Patienten deutlich. So scheint das Hirnödem bei Patienten mit Subarachnoidalblutung ein wichtiger unabhängiger Prädiktor für erhöhte Mortalität sowie schlechtes funktionelles *Outcome* zu sein. [75]

Zur Senkung der im Rahmen des Hirnödems auftretenden intrakraniellen Hypertension, sollte jeder Patient einer sofortigen neurointensivmedizinischen Behandlung zugeführt werden. Darüber hinaus stellt für einige Patienten die chirurgische, dekompressive Kraniektomie eine eventuell sinnvolle Therapieoption dar. [71]

In unserer Kohorte wurde bei drei der acht Patienten, welche an einem Hirnödem verstarben und einen Aneurysmaverschluss erhalten hatten, eine Kraniektomie durchgeführt.

Rezidivblutung

Eine weitere wichtige Komplikation der frühen Phase nach Subarachnoidalblutung ist die Rezidivblutung. Rezidivblutungen können sowohl aus noch nicht versorgten wie auch aus unvollständig versorgten Aneurysmen erfolgen.

An einer Rezidivblutung aus einem noch unversorgten Aneurysma verstarben in unserer Studie neun Patienten. Fünf dieser Patienten verstarben an einer frühen Rezidivblutung noch innerhalb der 48 Stunden. Dies machte einen Anteil von 5,6 % an allen verstorbenen Patienten aus.

Die übrigen vier Patienten verstarben zwischen dem 4. – 13. Tag nach Subarachnoidalblutung. Bei einem Patienten ergaben sich bei zahlreichen rupturierten intrakraniellen Aneurysmen, u. a. der *A. basilaris*, keine Versorgungsoptionen mehr.

Die Gefahr einer Rezidivblutung aus einem noch nicht versorgten Aneurysma ist in den ersten Stunden nach Subarachnoidalblutung am größten [77-80].

So beobachteten Kassel et al. in einem 1983 veröffentlichten Vorbericht zur *International Cooperative Aneurysms Study*, einer großen prospektiven 2265 Patienten umfassenden Studie, ein gehäuftes Auftreten von Rezidivblutungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem initialen Blutungsereignis. Während im Verlauf des ersten Tages etwa 4,1 % der Patienten eine Nachblutung erlitten, lag das Rezidivblutungsrisiko in den darauffolgenden 14 Tagen relativ konstant bei durchschnittlich etwa einem Prozent pro Tag. Insgesamt kam es bei 5,6 % der Patienten innerhalb der ersten 14 Tage nach Subarachnoidalblutung zu einer Rezidivblutung aus einem noch unversorgten Aneurysma. [77]

Später veröffentlichte Studien deuten an, dass die Bedeutung der Rezidivblutung als Komplikation der Subarachnoidalblutung vermutlich aber unterschätzt worden und noch höher anzusiedeln ist, als bisher vermutet. Als Ursache hierfür werden sehr frühe Rezidivblutungen angesehen (engl.: *ultra-early rebleeds*), welche sich ereignen noch bevor der Patient überhaupt einer Aneurysmaversorgung zugeführt werden kann. Diese Nachblutungen können sich noch in der Prähospitalphase z. B. im Krankenwagen und

damit vor Bildgebung und definitiver Diagnosesicherung der Subarachnoidalblutung ereignen und entgegen somit möglicherweise einigen Analysen. [78-80]

Bezieht man diese besonders frühen Rezidivblutungen mit ein, ergibt sich für die ersten 24 Stunden nach Subarachnoidalblutung ein Rezidivblutungsrisiko von etwa 10,0 – 17,0 % [78-80]. Dabei ereignen sich mehr als drei Viertel der Rezidivblutungen noch innerhalb der ersten zwei Stunden [78]. Sechs Stunden nach Subarachnoidalblutung kann man davon ausgehen, dass bereits etwa 90,0 % aller Nachblutungen stattgefunden haben [78-80].

Als Risikofaktor für eine Rezidivblutung gilt ein schlechter neurologischer Status bei Aufnahme [41, 78, 80]. Aber auch ein längerer Zeitraum zwischen dem Auftreten der Subarachnoidalblutung und der Einlieferung ins Krankenhaus bzw. der Behandlung [41] sowie ein initial stark erhöhter Blutdruck [41, 78, 80] können das Risiko für eine Rezidivblutung erhöhen. Darüber hinaus besteht eine Assoziation mit ICBs [78, 80]. Eine mögliche Erklärung bieten nach Erstblutung auftretende meningeale Verwachsungen, welche das Aneurysma vom SAR trennen, sodass eine erneute Aneurysmablutung in das Hirnparenchym ausweichen muss [6]. IVBs, welche ebenfalls gehäuft auftreten [78, 80], bergen die Gefahr einer Ventrikeltamponade und damit einer weiteren Verschlechterung der Prognose des Patienten [6].

Neben der oftmals nach Subarachnoidalblutung bestehenden systemisch-arteriellen Hypertonie, welche dazu dient den zerebralen Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten, spielt auch die körpereigene Lyse des im Bereich der Aneurysmas entstandenen Thrombus bei der Entwicklung einer Rezidivblutung eine Rolle [6].

Eine Rezidivblutung nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung kann erhebliche Auswirkungen auf den klinischen Verlauf haben [6, 78-80]. Rezidivblutungen verschlechtern das klinische *Outcome* [78, 79] und gehen mit einer Mortalität von bis zu über 70,0 % einher [6, 80].

Die Tatsache, dass der überwiegende Anteil der Rezidivblutungen sich bereits innerhalb der ersten sechs Stunden nach Subarachnoidalblutung ereignet, stellt eine enorme therapeutische Herausforderung dar.

Der möglichst frühzeitige Aneurysmaverschluss ist der beste Weg eine Rezidivblutung zu verhindern [74, 81]. Allerdings ist ein gewisser Zeitverzug unvermeidbar, schon allein da jede Intervention einer gewissen Vorbereitung bedarf. So versterben einige

Patienten aufgrund sehr früher Rezidivblutungen noch bevor überhaupt eine Versorgung stattfinden kann [80]. Es ist davon auszugehen, dass weder durch die endovaskuläre noch durch die chirurgische Behandlung jemals alle Rezidivblutungen vermeidbar sein werden.

Im Hinblick auf die konservative Therapie wird das Risiko einer Rezidivblutung vornehmlich über die eingangs beschriebene Einstellung des Blutdrucks kontrolliert. Für Patienten mit signifikantem Risikoprofil, bei denen es zu einer nicht vermeidbaren Verzögerung bis hin zur endgültigen Aneurysmaversorgung kommt, kann laut aktuellen Empfehlungen der *ASA* eine kurzzeitige, weniger als 72 Stunden andauernde, antifibrinolytische Therapie mit Tranexam- oder Aminocaprinsäure sinnvoll sein [7]. In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die frühzeitige Gabe anti-fibrinolytischer Medikamente direkt nach Diagnosesicherung über eine Stabilisierung von Blutgerinnseln zur Senkung der Rezidivblutungsrate führt [77, 79].

Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere die frühe Phase nach Subarachnoidalblutung eine für Rezidivblutungen sehr anfällige Zeit darstellt, die den klinischen Behandlungsverlauf ernsthaft beeinflussen kann.

Etwa 6,0 – 11,5 % aller Subarachnoidalblutungspatienten versterben, noch bevor sie das Krankenhaus erreichen [4, 9, 12, 15].

Will man das *Outcome* von Subarachnoidalblutungs-Patienten verbessern und die Mortalitätsraten effektiv senken, müssen Behandlungskonzepte entwickelt werden, welche die prähospitalen und präoperative Phase mit einbeziehen [78-80].

Die Wichtigkeit der frühen und richtigen Diagnosestellung

Neben den Bemühungen, die pathophysiologischen Veränderungen und damit auftretende Komplikationen der ersten Phase nach Subarachnoidalblutung besser zu begreifen, sollte nicht vergessen werden, dass Patienten mit Subarachnoidalblutung aber zunächst einmal richtig identifiziert werden müssen, um überhaupt behandelt werden zu können. So kommt der frühen und v. a. richtigen Diagnosestellung eine besondere Bedeutung zu.

Studien aus den vergangenen Jahren dokumentieren unbefriedigend hohe Zahlen an Fehldiagnosen. Laut einer Studie von Vermeulen et al., der bis heute größten zu diesem Thema, liegt die Rate an zunächst falsch diagnostizierten Patienten mit Subarachnoidalblutung bei 5,4 % [82]. Eine von Kowalski et al. drei Jahre zuvor veröffentlichte Studie gibt mit 12,0 % noch mehr als doppelt so hohe Werte an [47]. Ob diese Daten aber eine tatsächliche Verbesserung in der Diagnosestellung der Subarachnoidalblutung anzeigen oder lediglich der sehr unterschiedlich strengen Studienkriterien zuzuschreiben sind, bleibt offen.

Wenig überraschend, werden besonders jene Patienten falsch eingeschätzt, die sich initial in einem guten und weniger akuten klinischen Status präsentieren [47, 82, 83].

Die klinische Präsentation der Subarachnoidalblutung kann interindividuell sehr unterschiedlich sein und reicht in ihrer Schwere vom einfachen Kopfschmerz bis hin zu plötzlichem Tod. Die klassischen Symptome wie Vernichtungskopfschmerz, Meningismus, Übelkeit und Erbrechen oder eine Bewusstseinsstörung jeglicher Art können auftreten, sind jedoch keinesfalls obligat. So treten die typischen Leitsymptome, insbesondere der plötzliche, innerhalb weniger Sekunden beginnende Kopfschmerz, nur bei etwa der Hälfte der Patienten auf [24]. Diese Breite der klinischen Präsentation spiegelte sich auch in unseren Daten wieder. Über initial bestehende Kopfschmerzen klagten nur etwa 38,2 % der Patienten, nur knapp ein Fünftel der Patienten beklagte Übelkeit oder Erbrechen.

Die Dauer bis zur maximalen Entwicklung der Symptome liegt bei etwa zwei Drittel der Subarachnoidalblutungs-Patienten unter einer Stunde, bei rund 10,0 % allerdings über 24 Stunden [24], ein Unterschied, der möglicherweise eine weitere diagnostische Schwierigkeit darstellt.

Darüber hinaus sind die auftretenden Symptome kaum spezifisch. Kopfschmerzen sind weit verbreitet und gehören zu häufigen Vorstellungsgründen in Notaufnahmen. Meist liegen harmlose Erkrankungen wie Migräne oder Spannungskopfschmerzen zugrunde [84], welche bei Patienten mit Subarachnoidalblutung gleichzeitig die häufigsten Fehldiagnosen darstellen [47, 82]. Insbesondere Patienten, die einen in seiner Intensität langsam zunehmenden Kopfschmerz oder mildere Kopfschmerzen beklagen, bergen die Gefahr falsch eingeschätzt zu werden [24]. Weitere mögliche Differentialdiagnosen sind das akute Zervikalsyndrom, die hypertensive Krise oder eine Meningitis [24, 45].

Nur etwa ein Prozent aller Patienten, die wegen Kopfschmerzen vorstellig werden, hat tatsächlich eine Subarachnoidalblutung [84]. Betrachtet man speziell jene Patienten mit besonders akut aufgetretenen Kopfschmerzen, liegt der Anteil an Patienten mit nachweisbarer Subarachnoidalblutung mit 10,0 % schon deutlich höher [24].

Die rein klinische Diagnose einer Subarachnoidalblutung anhand der sich initial bietenden Symptomatik, kann sich als schwierig darstellen.

Es wird empfohlen, medizinisches Personal regelmäßig hinsichtlich der klinischen Präsentation der Subarachnoidalblutung zu schulen [41].

Ärzte sind gefordert, Strategien zu entwickeln unter den zahlreichen benignen Auslösern von Kopfschmerzen jene Patienten mit Subarachnoidalblutung, wie natürlich auch mit allen anderen lebensbedrohlichen Zuständen, rechtzeitig zu erkennen und herauszufiltern. Ferner ist wichtig sicherzustellen, dass eine medizinische Nachsorge gewährleistet ist. So sollte jeder Patient die klare Anweisung erhalten, sich sofort wieder in ärztliche Hilfe zu begeben, sollten sich die Kopfschmerzen verstärken oder beispielsweise neurologische oder ophthalmologische Symptome hinzukommen. [45]

Neben der Schwierigkeit, die sich durch die Breite der klinischen Präsentation ergibt, bleibt darüber hinaus zu bedenken, dass die Subarachnoidalblutung insgesamt zu den eher seltenen Leiden gehört. So geraten viele der erstbehandelnden, insbesondere fachfremden, Ärzte, trotz jahrelanger Berufserfahrung wohlmöglich kaum in Kontakt mit diesem Krankheitsbild. Die somit fehlende Routine und Erfahrung, vermag ein weiteres zu Fehldiagnosen führendes Problem darstellen.

Laut einer Studie von Vermeulen et al. kam es an Nicht-Lehrkrankenhäusern zweimal häufiger zu Fehldiagnosen als an Lehrkrankenhäusern [82]. Dies war jedoch unabhängig von der jährlichen Anzahl an Subarachnoidalblutungs-Patienten oder dem Zugang zur CT-Bildgebung [82], was eine fehlende Routine oder diagnostische Nachteile der Nicht-Lehrkrankenhäuser hätte erklären können.

Ein weiteres denkbare Problem ist, dass einige Ärzte von ihren Fehldiagnosen möglicherweise nie etwas erfahren und somit auch nichts daraus lernen können. So stellen sich vier von zehn initial fehldiagnostizierten Patienten beim zweiten Mal in einer anderen Klinik vor [82].

Eine besondere Herausforderung stellen jene Patienten dar, welche Symptome zeigen, die zunächst an einen anderen zerebrovaskulären Notfall denken lassen. So fand sich in unserer Kohorte ein Patient, welcher zunächst mit Verdacht auf Herzinfarkt in die Kardiologie eingeliefert wurde. Patienten mit starken Kopfschmerzen, welche mit dem Verdacht eines Herzinfarkts in ärztliche Hände gelangen und bei denen aber die typische Erhöhung der Herzenzyme fehlt, sollten immer auch an eine Subarachnoidalblutung denken lassen [64].

Ist der Schritt zur diagnostischen Bildgebung erreicht, besteht immer noch die mögliche Gefahr einer Fehlinterpretation der Bilder [45].

Der häufigste diagnostische Fehler ist es aber, erst gar keine CT durchführen zu lassen [47, 83].

Verzögerungen in der Diagnosestellung und der Behandlung einer Subarachnoidalblutung gehen mit einem erhöhten Nachblutungsrisiko und damit verbundenem schlechterem *Outcome* und erhöhter Mortalität einher [83, 85]. So erreichen initial fehldiagnostizierte Patienten ein deutlich schlechteres *Outcome* als Patienten in einem ähnlichen klinischen Zustand, die direkt richtig diagnostiziert und entsprechend behandelt werden konnten [47, 83].

Dies verdeutlicht noch einmal die enorme Wichtigkeit Subarachnoidalblutungs-Patienten ohne Zeitverzug korrekt zu diagnostizieren [74]. So können in Zukunft Mortalitätsraten eventuell noch weiter gesenkt und das *Outcome* verbessert werden.

Einschränkend bleibt zu sagen, dass aller Bemühungen zum Trotz es vermutlich aber allein aufgrund der komplexen klinischen Präsentation der Subarachnoidalblutung nie möglich sein wird, Fehldiagnosen komplett zu vermeiden.

4.1.2 Tag 3 - 7 & 8 - 15

Sind die ersten 48 Stunden nach Subarachnoidalblutung vergangen nimmt der Anteil der Hirninfarkte an den Todesursachen deutlich zu und stellt nach einer Woche die Haupttodesursache dar. Hierfür lassen sich zwei Gründe ausmachen.

Ein möglicher Grund, können im Rahmen der endovaskulären Versorgung auftretende, thromboembolischen Ereignisse, sein, die zu einem zerebralen Infarkt führen [48]. Hierauf soll erst in einem späteren Teil der Diskussion noch näher eingegangen werden.

Ein anderer Grund ist das Auftreten einer *DCI*, typischerweise zwischen dem 5. - 14. Tag nach dem initialen Blutungsereignis [17]. Die *DCI* stellt bei Subarachnoidalblutungs-Patienten eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität dar [7].

In unserer Studie verstarben 13 Patienten an einem durch eine *DCI* ausgelösten Hirninfarkt.

Vermutlich spielen bei der Entstehung einer *DCI* mehrere Pathomechanismen eine Rolle. Ursächlich kann z. B., wie eingangs bereits erwähnt, ein *CVS* sein, welcher zur Minderperfusion des dahinterliegenden Gefäßabschnitts führt und darüber zur Ischämie [62, 63].

Zum anderen werden thromboembolische Ereignisse für die Entstehung einer *DCI* mitverantwortlich gemacht. So wird angenommen, dass es durch im SAR befindliches Blut zur Aktivierung des Gerinnungssystems mit Entstehung von Mikrogerinnseln kommt, welche den Verschluss kleinerer Gefäße verursachen und somit den Effekt des *CVS* noch verstärken bzw. komplementieren. [86, 87]

Diese beiden Theorien sollten allerdings nicht komplett getrennt voneinander verstanden werden, sondern vielmehr als zwei sich wohlmöglich ergänzende Phänomene. So bietet die Mikroembolie-Theorie eine mögliche Erklärung dafür, warum einige Patienten Symptome einer *DCI* zeigen, ohne dass ein *CVS* nachweisbar ist. Andererseits wird nicht jeder angiografisch sichtbare *CVS* auch symptomatisch, sodass vielleicht erst die gleichzeitige Aktivierung der Gerinnungskaskade notwendig ist, um die Ischämie hervorzurufen. [87]

Darüber hinaus scheinen an der Entwicklung einer *DCI* auch Entzündungsprozesse beteiligt zu sein. Es wird vermutet, dass diese die Gerinnung fördern und somit die Entstehung von Mikrogerinnseln begünstigen. [87]

Bei der *DCI* handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Schwierigkeiten bei der Diagnosefindung bildet das breite Spektrum der klinischen Präsentation, wie auch die nur wenig spezifischen Symptome. Fokal neurologischen Defiziten oder einer Ver-

schlechterung des Bewusstseinszustandes [62] können auch andere Ursachen wie eine Reizdivblutung oder ein Hirnödem zugrunde liegen. [63]

So ist die Diagnose oftmals schwierig und insbesondere bei klinisch schlechten Patienten allein anhand klinischer Parameter kaum möglich [7].

Die im Rahmen der *DCI* auftretenden Symptome können reversibel sein oder in einen zerebralen Infarkt übergehen, mit der Folge einer schweren Behinderung bis hin zum Tod [63].

Ist die Diagnose einer Subarachnoidalblutung gestellt, sollte jeder Patient zur Prävention einer *DCI* möglichst oral mit dem Kalziumantagonisten Nimodipin behandelt werden [1, 7]. Zwar konnte diesem Wirkstoff bislang keine sichere prophylaktische Wirkung im Bezug auf das Auftreten eines *CVS* nachgewiesen werden, es zeigte sich darunter aber eine Verbesserung des neurologischen *Outcome* [7].

Zur Therapie einer bereits bestehenden *DCI* sollte im Sinne einer sogenannten hämodynamischen Augmentationstherapie versucht werden den mittleren arteriellen Blutdruck anzuheben um so die zerebrale Perfusion zu verbessern. Ausnahmen bilden Patienten mit kardialen Kontraindikationen oder bereits bestehender Hypertonie. Auch wenn die Mechanismen dieser Maßnahme weiterhin unklar und die Wirksamkeit nicht sicher belegt ist, erscheint sie im klinischen Alltag effektiv. [1, 7]

Während das Prinzip der hämodynamischen Augmentation ursprünglich die drei Bausteine Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution umfasste, auch als Triple-H-Therapie bezeichnet, wird heute zunehmend vom klassischen Konzept abgewichen und wie eben beschrieben eine induzierte arterielle Hypertonie bei Normovolämie empfohlen [7].

Insbesondere bei jenen Patienten, welche nicht direkt auf die hypertensive Therapie ansprechen, können endovaskuläre Verfahren wie die transluminale Ballondilatation oder eine intraarterielle Gabe von Vasodilatoren erwogen, wenn auch bislang nicht generell empfohlen, werden [1, 7].

Zusammengenommen besteht das Ziel der Therapie darin, durch eine Kontrolle des *ICP*, einer Verminderung des Sauerstoffbedarfs und einer Verbesserung des zerebralen Blutflusses die Gefahr einer ischämischen Schädigung des Gehirns zu verringern [41].

Eine in primärprophylaktischer Intention herbeigeführte Hypervolämie oder arterielle Hypertonie, wie auch die präventive Ballonangioplastie werden nicht mehr empfohlen [1, 7].

4.1.3 Tag 16 - 30 & > 30. Tag nach Subarachnoidalblutung

Mit dem fortschreitenden Wissen um zerebrale Komplikationen und der Therapie dieser, rücken zunehmend auch die nicht zerebralen Komplikationen der Subarachnoidalblutung in den Fokus der Wissenschaft.

Unsere Daten zeigen, dass der Anteil an nicht zerebralen Todesursachen mit der Länge des Krankenhausaufenthaltes zunimmt. Dabei verging bei den Patienten, welche an nicht zerebralen Ursachen verstarben im Vergleich zu jenen, welche an zerebralen Ursachen verstarben, im Schnitt mehr als das Doppelte und damit signifikant mehr Zeit zwischen dem Auftreten der Subarachnoidalblutung und dem Tod der Patienten.

Extrakranielle Komplikationen nach Subarachnoidalblutung sind häufig und stehen meist im direkten Zusammenhang mit dem Ausmaß der initialen Blutung. Pulmonale und kardiale Komplikationen stellen dabei die häufigsten nicht neurologischen Veränderungen dar. [64]

Pulmonale Komplikationen

Zu den pulmonalen Manifestationen gehören u. a. die Pneumonie, das neurogene Lungenödem sowie die Lungenembolie [64, 88].

In unserer Kohorte entwickelten insgesamt 23,6 % der Patienten während ihres Klinikaufenthalts eine pulmonale Komplikation. Am häufigsten war das Auftreten einer Pneumonie (16,9 % aller Patienten). Zwei Patienten entwickelten ein Lungenödem, ein Patient einen spontanen Spannungspneumothorax.

Diese Werte sind mit denen anderer Studien vergleichbar, in denen pulmonale Komplikationen mit einer Häufigkeit von 22,0 % und Pneumonien in etwa 15,0 - 22,0 % der Fälle beobachtet werden [88-90].

Die in zahlreichen Studien beobachtete Assoziation zwischen pulmonalen Komplikationen und zunehmendem Alter sowie einem schlechten klinischen Status bei Aufnahme ließ sich in unseren Daten lediglich hinsichtlich des Alters nachvollziehen [88-91]. So waren die Patienten, die eine Pneumonie entwickelten, im Durchschnitt etwa sieben-einhalb Jahre älter als Patienten ohne Pneumonie (Mittleres Alter 67,0 bzw. 59,5 Jahre). Im Hinblick auf *GCS* und *WFNS*-Grad und damit den klinischen Status bei Aufnahme, zeigten in unserer Kohorte die Patienten, welche keine Pneumonie entwickelten, jedoch die schlechteren Werte.

Eine mögliche Erklärung hierfür findet sich in dem in unserer Studie stark vorselektierten Patientenkollektiv, ausschließlich Patienten beinhaltend, welche an der Subarachnoidalblutung verstorben sind und wohlmöglich bereits bei Aufnahme klinisch schlechter waren als der Durchschnitt aller Subarachnoidalblutungs-Patienten.

Wenig überraschend entwickeln künstlich beatmete Patienten deutlich häufiger eine Pneumonie, was einen entscheidenden Risikofaktor für schlechtes *Outcome* darstellt. Eine Erhöhung des Kopfteils des Bettes zum Aspirationsschutz, eine frühzeitige Extubation bzw. Tracheotomie stellen mögliche Präventionsmechanismen dar die Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien zu senken. [90]

Aber nicht nur die Rate an Pneumonien, sondern auch die anderer Typen nosokomialer Infektionen, wie von Harnwegsinfektionen oder Meningitiden, scheint mit der Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation signifikant zuzunehmen. Liegt eine nosokomiale Infektion vor, verlängert sich der Krankenhausaufenthalt um jeweils etwa drei bis sieben Tage. Ob die Infektion aber tatsächlich das Resultat des verlängerten Aufenthaltes darstellt oder der verlängerte Aufenthalt das Resultat der Infektion ist, ist unklar. Eine Verkürzung der Liegedauer mag helfen, die Rate an nosokomialen Infektionen zu reduzieren. Entscheidend ist, dass sich das Risiko der Mortalität bei Patienten mit infektiösen Komplikationen zu erhöhen scheint. [90]

Bei den pulmonalen Komplikationen, finden sich auch im Hinblick auf *Outcome* und Mortalität interessante Zahlen. Nach Subarachnoidalblutung auftretende pulmonale Komplikationen sind eine der häufigsten nicht zerebralen Ursachen für Morbidität und Mortalität [88]. So machen in einer prospektiven Studie die pulmonalen Ursachen mit 50,0 % den größten Anteil der nicht zerebralen Todesursachen aus [89].

In unserer Patientengruppe verstarben drei Patienten an einem *ARDS*, zwei davon infolge einer Pneumonie. Ein Patient verstarb an Atemstillstand infolge einer fulminanten Lungenembolie.

Ob pulmonale Komplikationen aber einen tatsächlich unabhängigen Risikofaktor für schlechtes *Outcome* darstellen [90] oder dies lediglich dem häufig höheren Alter und initial schlechteren klinischen Status der Patienten zuzuschreiben ist [88], bleibt abzuwarten.

In Zukunft außerdem interessant sein wird die nähere Erforschung des Zusammenhangs zwischen pulmonalen und neurologischen Komplikationen.

So scheint es, unabhängig von anderen Faktoren, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten pulmonaler Komplikationen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen *CVS* und einer *DCI* zu geben [88, 90].

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei in ihrer Lungenfunktion eingeschränkten Patienten, keine adäquate Prävention oder auch Therapie des *CVS* mehr durchgeführt werden kann und somit die Entstehung einer Ischämie wahrscheinlicher wird [88]. Eine andere Erklärung ist die, dass Patienten mit *DCI* durch einen dadurch verlängerten Krankenhausaufenthalt Keimen einfach länger ausgesetzt sind [90]. Ein im Rahmen der *DCI* herabgesetzter Bewusstseinszustand verlängert die Dauer einer nötigen künstlichen Beatmung und erhöht auch darüber das Risiko einer möglichen Aspirationspneumonie [90].

Wichtig ist, dass diese eben genannten pulmonalen Komplikationen aber nicht spezifisch für die Subarachnoidalblutung sind. Vielmehr stellen sie ganz typische Probleme schwerkranker Patienten im Allgemeinen dar. So bleibt zu hoffen, dass sich generelle Fortschritte in der intensivmedizinischen Versorgung auch positiv auf die Morbiditätsraten, jener von pulmonalen Komplikationen betroffenen Subarachnoidalblutungs-Patienten auswirken. [88]

Kardiale Komplikationen

Neben pulmonalen treten häufig auch kardiale Veränderungen auf.

Hierzu zählen v. a. EKG-Veränderungen, eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion sowie die Veränderung biochemischer Marker im Rahmen eines Myokardschadens [64, 92]. Kardiale Veränderungen sind assoziiert mit erhöhter Mortalität und schlechterem *Outcome* [92].

Kardiale Arrhythmien wie ventrikuläre Extrasystolen oder eine Sinustachykardie treten bei etwa 35,0 % der Subarachnoidalblutungs-Patienten auf, während schwere lebensbedrohliche Arrhythmien, wie eine Asystolie, eine ventrikuläre Tachykardie oder ein AV-Block 3. Grades bei etwa 5,0 % der Patienten beobachtet werden [89].

In unserer Kohorte traten bei mindestens 21,3 % der Patienten (n = 19) kardiale Komplikationen auf.

Kardiales Troponin, als zuverlässiger Marker für Schädigungen am Herzmuskel, ist einer der am intensivsten untersuchten Marker bei Patienten mit Subarachnoidalblutung. In einer 2008 veröffentlichten prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Subarachnoidalblutung und erhöhtem Troponin I Level, im Gegensatz zu Patienten ohne Troponin Erhöhung, ein erhöhtes Risiko der In-Hospital-Mortalität haben [93]. Troponin zeigt sich als starker Marker sowohl für das Auftreten pulmonaler als auch kardialer Komplikationen und ist signifikant assoziiert mit schlechtem *Outcome* [94].

Der bereits bei pulmonalen Komplikationen beobachtete Zusammenhang mit dem Auftreten einer *DCI* findet sich auch bei Markern kardialer Dysfunktion. Eine Hypothese ist, dass eine schwer beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion über eine Verringerung des zerebralen Blutflusses bei ohnehin oft schon hypovolämischen und in der zerebralen Autoregulation gestörten Patienten, einen *CVS* und damit auch das Auftreten von Ischämien wahrscheinlicher macht. [92]

In unserer Kohorte verstarben zwei Patienten an einem Myokardinfarkt am vierten und siebten Tag nach Subarachnoidalblutung. Letzterer erlitt den Herzinfarkt unter Katecholamintherapie bei aufgetretenem *CVS*. Ein Patient mit vorbestehender Herzinsuffizienz verstarb innerhalb der ersten 24 Stunden nach Subarachnoidalblutung an linksventrikulärem Versagen.

Eine weitere kardiale Komplikation im Rahmen der Subarachnoidalblutung ist der plötzliche Herzstillstand. Von unseren Patienten erlitten drei noch vor Ankunft im Krankenhaus einen Herzstillstand und mussten reanimiert werden. Sogenannte *out-of-hospital-cardiac-arrests (OHCAs)* sind in etwa einem Sechstel der Fälle Folge einer Subarachnoidalblutung [46] und damit deutlich häufiger als früher angenommen [95]. Aufgrund der Schwere der damit einhergehenden Hirnschädigung ist die Prognose dieser Patienten in der Regel sehr schlecht und fast alle versterben, meist innerhalb der ersten Tage [46, 95].

Da in den angegebenen Studien, wie auch in unserer, nur jene Patienten erfasst worden sind, welche primär erfolgreich wiederbelebt werden konnten und die Klinik erreichten, liegen die tatsächlichen Fallzahlen für durch eine Subarachnoidalblutung induzierte *OHCAs* eventuell sogar noch höher.

Bei Patienten mit Herzstillstand sollte neben kardialen und anderen Ursachen immer auch eine Subarachnoidalblutung in Betracht gezogen werden. Dabei könnte die standardmäßige unmittelbare Anfertigung einer CCT bei allen Überlebenden hilfreich sein. Mögliche klinische Hinweise bieten der für die Subarachnoidalblutung typische, plötzlich auftretende Kopfschmerz, ein negatives Troponin T sowie eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) oder Asystolie als initialer kardialer Rhythmus. [46, 95]

Ziel sollte es sein, durch eine Subarachnoidalblutung induzierte Herzstillstände möglichst frühzeitig zu erkennen. Nur so können Patienten schnell einer adäquaten Behandlung zugeführt und aufgrund von Fehldiagnosen eingeleitete kontraindizierte Maßnahmen, wie z. B. eine Lysetherapie, verhindert werden. Auf diese Weise könnte die Prognose der Patienten möglicherweise verbessert und die Mortalität gesenkt werden.

Renale Komplikationen

Während der Einfluss kardiopulmonaler Komplikationen bereits intensiv untersucht worden ist, ist hinsichtlich renaler Komplikationen und deren Auswirkungen auf die Sterblichkeit bisher wenig bekannt.

In unserer Studie lag die Hauptursache unter den nicht zerebralen Todesursachen in der Entwicklung eines Nierenversagens. Bei einem der Patienten war eine bereits vorbestehende chronische Niereninsuffizienz bekannt.

Laut einer 1995 veröffentlichten Studie entwickeln insgesamt 7,0 % der Patienten mit Subarachnoidalblutung im Verlauf eine Nierenfunktionsstörung, wobei die Gabe von Antibiotika sowie das Vorliegen einer Sepsis unabhängige Risikofaktoren darstellen. 15,0 % der von einer Nierenfunktionsstörung betroffenen Patienten zeigen eine schwere renale Dysfunktion. Eine Assoziation mit dem Alter konnte nicht nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden schwerkranke Patienten jedoch bereits vorab ausgeschlossen, sodass die tatsächlichen Zahlen möglicherweise höher liegen. [89]

Demgegenüber stehen Daten einer neueren Studie von 2009, laut derer fast ein Viertel der Patienten mit Subarachnoidalblutung während ihres Klinikaufenthalts ein Risiko für ein Nierenversagen ausbilden. Diese Patienten waren im Vergleich zu ihren Mitpatienten bereits bei Aufnahme in einem klinisch schlechteren Zustand und zeigten ein 4-fach, und damit deutlich erhöhtes Risiko noch im Krankenhaus zu versterben. [96]

Die Beobachtung, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach Subarachnoidalblutung einen scheinbar eigenständigen Risikofaktor für schlechtes *Outcome* darstellt [96], findet sich auch in einer erst 2011 veröffentlichten finnischen Studie wieder [97].

Ob eine Nierenfunktionsstörung aber einen tatsächlich unabhängigen Risikofaktor für schlechtes *Outcome* und speziell die In-Hospital-Mortalität darstellt, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien. Auch bleibt der genaue Pathomechanismus unklar, also welche Prozesse im Rahmen einer Subarachnoidalblutung zu den beobachteten Veränderungen der Nierenfunktion führen.

Nichtsdestotrotz signalisieren die bisher erhobenen Daten bereits, dass die Nierenfunktion in der Therapie der Subarachnoidalblutung einen wichtigen klinischen Parameter darstellt, welcher engmaschig kontrolliert werden sollte. Kliniker sind aufgefordert auf eine adäquate Flüssigkeitstherapie zu achten, überflüssige Kontrastmittel-Bildgebungen zu vermeiden und die Indikation für den Einsatz potenziell nieren-schädigender Medikamente sorgsam zu prüfen [96].

Hepatische Komplikationen

Als weiteres Organsystem spielt die Leber eine Rolle.

Während eine Leberfunktionsstörung bei etwa 24,0 % der Subarachnoidalblutungs-Patienten auftritt, liegt die Häufigkeit einer Enzephalopathie oder Koagulopathie als Zeichen einer schwerwiegenden Leberfunktionsstörung bei weniger als 4,0 %. Dabei zeigen sich Patienten mit Leberfunktionsstörung bei Aufnahme zweimal häufiger in einem schlechten klinischen Zustand als Patienten ohne Leberfunktionsstörung. Der beobachtete Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Vorliegen eines pulmonalen Ödems mag dafür sprechen, dass häufig eine Stauungsleber der Leberfunktionsstörung von Subarachnoidalblutungs-Patienten zugrunde liegt. [89]

In unserer Kohorte verstarb ein Patient an einem Leberversagen. Bei diesem Patienten war ein Pankreaskarzinom vorbekannt.

Die Daten zeigen, dass die hohe Morbidität und Mortalität der Subarachnoidalblutung nicht allein auf neurologische Veränderungen zurückzuführen ist. Angaben dazu, wie

hoch der Anteil der nicht zerebralen Todesursachen aber tatsächlich ist, gehen in der Literatur weit auseinander.

Während in der großen, 1990 veröffentlichten *International Study on the timing of aneurysm surgery* die Mortalität durch medizinische Komplikationen mit lediglich 0,7 % angegeben wird [74], zeigen neuere Studien erheblich höhere Werte und betonen den deutlichen Anteil nicht neurologischer Komplikationen an der Gesamtmortalität [89, 91]. So war die Rate nicht zerebraler Todesursachen in einer Studie von Solenski et al. mit 23,0 % vergleichbar hoch oder sogar höher als die Rate derer, die an den direkten Effekten der Blutung, einer Rezidivblutung oder *DCI* verstarben [89].

Fortschritte in der intensivmedizinisch-neurologischen Behandlung von Patienten mit Subarachnoidalblutung haben dazu geführt, dass heute mehr kritisch kranke Patienten überleben. Diese Patienten sind aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung einem besonderen Risiko medizinischer Komplikationen ausgesetzt. [96]

Auch wenn häufig die neurologischen Komplikationen der Subarachnoidalblutung wie *DCI* oder Hydrozephalus im Fokus stehen, sollten extrakranielle Komplikationen inklusive nosokomialer Infektionen unbedingt mit derselben Wachsamkeit beobachtet werden wie zerebrale Komplikationen. Nicht neurologische, insbesondere pulmonale Komplikationen, können tiefgreifende Auswirkungen auf die Prognose der Patienten haben. Diese müssen erkannt, verhindert und behandelt werden um das *Outcome* der Patienten zu verbessern und die Gesamtmortalität weiter zu reduzieren. [89, 90]

4.2 Alter

Neben dem zeitlichen Verlauf scheint aber auch das Alter der Patienten im Zusammenhang mit dem Tod eine Rolle zu spielen.

In unserer Studie lag der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Subarachnoidalblutung bei etwa 61 Jahren. Andere Studien geben mit einem mittleren Alter von rund 50 Jahren deutlich niedrigere Zahlen an [74, 89, 90, 98]. Im Vergleich zu unserer Studie wurden hier die Patienten jedoch unabhängig vom *Outcome* erfasst und nicht nur jene, welche an der Subarachnoidalblutung verstarben. Uns selbst fehlten Daten zum Durchschnittsalter aller im Studienzeitraum mit Subarachnoidalblutung behandelten Patienten. Die

Annahme aber, der Altersunterschied wäre lediglich auf eine andere Studienpopulation zurückzuführen, wäre wohl mehr als spekulativ.

Vielmehr stellt sich die Frage, ob unsere Ergebnisse nicht ein Hinweis darauf sind, dass die Mortalität nach Subarachnoidalblutung bei Älteren einfach höher ist.

In einer großen, 920 Patienten umfassenden, prospektiven Studie zeigte sich das Alter als starker Risikofaktor für schlechtes *Outcome* und erhöhte Mortalität. Während drei Monate nach Subarachnoidalblutung fast drei Viertel der unter 40-Jährigen sich gut erholten mit nur geringen verbliebenen Defiziten zeigten, gingen die Werte mit zunehmendem Alter stufenweise zurück und lagen in der Gruppe der über 70-Jährigen nur noch bei einem Viertel der Patienten. Lag die Mortalität in der jüngsten Altersgruppe bei 12,0 %, stieg diese bis zur ältesten Altersgruppe auf 35,0 % an. Dabei galt ein Alter von 60 Jahren als prognostische Schwelle für schlechteres *Outcome*. [98]

Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der *International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery*, in welcher eine kontinuierliche Zunahme der Mortalitätsraten von 7,0 % bei den unter 30-Jährigen bis zu 49,0 % bei den über 70-Jährigen beobachtet werden konnte [74]. Während 86,0 % der unter 30-Jährigen ein gutes *Outcome* zeigten, waren es in der Gruppe der über 70-Jährigen lediglich ein Viertel der Patienten [74]. Und auch in zahlreichen anderen Studien stellte sich das Alter immer wieder als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar [3, 75, 99].

Zu beantworten bleibt, ob das Alter an sich einen tatsächlich direkten Einfluss auf das *Outcome* hat, oder ob sich die schlechteren Ergebnisse der älteren Patienten auf andere, mit dem Alter lediglich assoziierte Faktoren zurückführen lassen [98].

Ältere Patienten präsentieren sich im Vergleich zu jüngeren Patienten initial häufiger in einem schlechten klinischen Zustand. Eine mögliche Erklärung bietet das erhöhte Risiko für einen Hydrozephalus oder eine begleitende IVB. Darüber hinaus finden sich bei Älteren häufiger bereits vorbestehende Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus, kardiale, zerebrovaskuläre oder pulmonale Leiden, die den Krankheitsverlauf möglicherweise negativ mit beeinflussen. Auch die Rate im Verlauf der Subarachnoidalblutung auftretender, schwerer lebensbedrohlicher Komplikationen ist bei älteren Patienten erhöht. [98]

Trotz alledem scheint all dies das schlechtere *Outcome* nur unzureichend zu erklären. So zeigte sich das Alter in der eben genannten prospektiven Studie auch nach Anpassung an den klinischen Status bei Aufnahme und andere prognostische Faktoren, weiterhin als unabhängiger Risikofaktor für schlechtes *Outcome* und erhöhte Mortalität. [98]

Es bleibt die Vermutung, dass das alternde Gehirn vielleicht einfach verletzlicher ist und weniger optimale Voraussetzungen mitbringt auf die Blutung zu reagieren und infolge dessen auftretende Schäden zu beheben.

Im Rahmen der Subarachnoidalblutung kommt es unabhängig vom Alter zu Störungen der zerebralen Autoregulation, welche unter normalen Umständen das Gehirn vor Hypo- aber auch Hyperperfusion schützt [75]. Zusätzlich ist bekannt, dass der zerebrale Blutfluss mit dem Alter abnimmt [100] und die zerebrovaskuläre Reservekapazität, also die Möglichkeit die Durchblutung des Gehirns zu steigern, geringer wird [98].

In Anbetracht dieser Tatsachen wird deutlich, warum ältere Patienten besonders gefährdet sind eine zerebrale Ischämie zu erleiden. So reicht bereits ein geringer Abfall des zerebralen Blutflusses aus und die Schwelle zur Ischämie ist erreicht. [98, 100]

Da aber auch bei gut erhaltenem zerebralen Blutfluss ältere Patienten klinisch schlechter abschneiden muss es noch andere altersbezogene Faktoren geben, die das *Outcome* mit beeinflussen [100].

Neben all dem bisher Genannten ist es, wenn auch rein hypothetisch, vorstellbar, dass bei Patienten höheren Lebensalters die Therapie möglicherweise einfach früher eingestellt bzw. nicht derart eskaliert wird wie bei vergleichbaren Patienten jüngeren Alters. Ursache hierfür mag eine bei älteren Menschen eventuell häufiger vorliegende Patientenverfügung oder der Wunsch von Angehörigen sein. Auch ist es denkbar, dass gewisse therapeutische Schritte durch vorliegende Begleiterkrankungen medizinisch nicht erfolgsversprechend oder gar kontraindiziert sind.

Abgesehen vom Einfluss des Alters auf das *Outcome* der Patienten zeigen sich in unserer Analyse auch im Hinblick auf die Ursachen der Mortalität interessante Ergebnisse. So ergibt sich mit steigendem Alter eine kontinuierliche Zunahme des

Anteils nicht zerebraler Todesursachen. Während in der Gruppe der 31- bis 50-Jährigen nicht zerebrale Ursachen für 4,2 % der Todesfälle verantwortlich sind, liegt der Anteil bei den 51- bis 70-Jährigen bereits bei 12,8 % und steigt in der Gruppe der über 70-Jährigen auf 40,0 % an. Das Durchschnittsalter der Patienten welche an nicht zerebralen Ursachen verstarben lag damit signifikant über dem der Patienten, welche an zerebralen Ursachen verstarben (71,25 J. vs. 57,52 J.). Meinem Kenntnisstand nach finden sich in der Literatur hierzu bisher keine vergleichbaren Ergebnisse.

Es stellt sich die Frage was die Ursache dafür ist, dass alte Menschen häufiger von extrakraniellen Todesursachen betroffen sind.

Eine mögliche Erklärung bietet die Tatsache, dass ältere Patienten häufiger an vorbestehenden Begleiterkrankungen, beispielsweise des Herzens oder der Lunge leiden [98]. Vereinfacht gesagt, sind sie schon vorab häufig kränker als ihre jüngeren Mitpatienten. So ist die Todesursache möglicherweise gar nicht allein Folge der Subarachnoidalblutung, sondern das Resultat ungenügender Kompensationsmöglichkeiten eines bereits kranken Organsystems.

Im Hinblick auf die immer älter werdende Bevölkerung wird die Subarachnoidalblutung des älteren Menschen, mit all ihren Konsequenzen, ein voraussichtlich immer wichtigeres Thema werden [98].

4.3 Aneurysmaversorgung

Die therapeutischen Möglichkeiten in der Versorgung intrakranieller Aneurysmen haben sich in den vergangenen Jahren stark weiterentwickelt. Seit der Einführung des endovaskulären *Coiling* existiert neben dem chirurgischen *Clipping* eine weitere erfolgversprechende Alternative.

Bei der Durchsicht der Leitlinien der ASA [7, 41] fällt auf, dass der Bereich rund um die chirurgische und endovaskuläre Versorgung rupturierter zerebraler Aneurysmen den größten Teil des Artikels ausmacht. Dies ist naheliegend, betrachtet man den aktuellen Forschungseifer um dieses Thema.

4.3.1 Zeitpunkt

Bezüglich des Zeitpunktes der Versorgung rupturierter Aneurysmen empfiehlt die *ASA* für die meisten Patienten den möglichst frühzeitigen Aneurysmaverschluss [7].

Die Empfehlungen stützen sich dabei insbesondere auf die *International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery*, welche den Zusammenhang zwischen Interventionszeitpunkt und dem *Outcome* der Patienten untersucht. Die besten Ergebnisse ergaben sich hier für jene Patienten, welche innerhalb der ersten 72 Stunden nach Subarachnoidalblutung behandelt wurden. Es zeigte sich, dass ein früher Aneurysmaverschluss das Risiko einer Rezidivblutung signifikant reduziert. Einen wesentlichen Einfluss auf Morbidität und Mortalität scheint die frühe Intervention aber nicht zu haben. [81]

Auch bei fast allen unserer Patienten ($n = 47$, 92,2 %), welche am Aneurysma versorgt wurden, erfolgte die Intervention noch innerhalb der ersten 72 Stunden nach Subarachnoidalblutung. Die übrigen vier Patienten gelangten primär in ein externes Krankenhaus. Bei drei Patienten, welche nach vier, acht bzw. neun Tagen in unsere Klinik verlegt worden sind, erfolgte der Aneurysmaverschluss noch innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme. Ein Patient konnte erst 11 Tage nach Blutung operiert werden, da das für die Subarachnoidalblutung verantwortliche Aneurysma erst dann in der DSA darstellbar war. Somit wurde die Empfehlung einer frühzeitigen Intervention wann immer möglich befolgt.

Was den Zeitverlust zwischen Diagnosestellung und Intervention betrifft, ergibt sich möglicherweise ein Vorteil für die endovaskuläre Therapie, da diese direkt zum Zeitpunkt der diagnostischen Katheterangiografie durchgeführt werden kann. Daher sollte, wenn möglich, die Entscheidung für eine der Therapieoptionen noch im Moment der diagnostischen Intervention getroffen werden, um diese noch therapeutisch nutzen und einen weiteren Zeitverlust verhindern zu können. [41]

4.3.2 Erfolgchancen und Risiken

Bei der Frage nach den Erfolgchancen und Risiken der zwei Verfahren stützen sich die Empfehlungen vornehmlich auf eine 2005 im *Lancet* erschienene Studie, der *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)* [101]. In dieser großen, über 2000

Patienten umfassenden, randomisierten multizentrischen Studie wurden die beiden Methoden hinsichtlich zahlreicher Aspekte miteinander verglichen.

Während sich ein Jahr nach Subarachnoidalblutung im Bezug auf die Mortalität zunächst kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren zeigte, war die kombinierte Morbidität und Mortalität, definiert als Tod oder Abhängigkeit nach einem Jahr, in der *Coiling* Gruppe mit 23,5 % deutlich niedriger als in der *Clipping* Gruppe (30,9 %) [101]. In der später veröffentlichten Langzeitbeobachtung zeigte sich dann, dass nach fünf Jahren auch die alleinige Mortalität in der *Coiling* Gruppe signifikant niedriger war als in der *Clipping* Gruppe [70]. So ergibt sich laut *ISAT* ein scheinbar besseres *Outcome* für endovaskulär versorgte Patienten.

In der Studie sind allerdings fast ausschließlich Patienten mit einem Aneurysma in der vorderen Zirkulation berücksichtigt und der Anteil an Patienten in einem schlechten klinischen Status ist sehr gering. Darüber hinaus sind Patienten unter 40 Jahren und über 70 Jahren unterrepräsentiert. [101]

So bleibt die Frage für viele Patienten unbeantwortet.

Faktoren, an denen sich der Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen therapeutischen Intervention festmachen lässt, sind, neben dem Auftreten von Nachblutungen aus bereits versorgten Aneurysmen, die per Angiografie ermittelbaren Rezidivaneurysmen bzw. die Rate primär nicht verschlossener Aneurysmen [41].

Hierbei ergeben sich für das *Coiling* mit einem höheren Anteil bereits initial nicht vollständig verschlossener Aneurysmen sowie einer erhöhten Anzahl an späteren Rekanalisierungen die schlechteren Werte [10, 48]. In der *ISAT*-Studie zeigen sich im postinterventionellen Angiogramm nur 66,0 % der gecoilten Aneurysmen vollständig verschlossen, während sich bei den geclippten Aneurysmen eine Okklusionsrate von immerhin 82,0 % ergibt [101]. Für die Patienten resultiert daraus eine häufigere Notwendigkeit einer Wiederholungsbehandlung [10]. Beschichtete *Coils* sollen helfen, die Verschlussraten zu verbessern und das Rekanalisierungsrisiko zu reduzieren [48].

Die *ASA* empfiehlt nach jedem Aneurysmaverschluss eine Kontrollbildgebung anzufertigen, um mögliche Residuen oder Rezidive identifizieren und behandeln zu können [7]. Laut DGN ist für angiografische Befundkontrollen nach unkompliziertem *Coiling* sowie Kontrollen im Langzeitverlauf die MRA das Verfahren der Wahl [1].

In unserer Studie wurden insgesamt 51 Patienten am Aneurysma versorgt, davon 18 Patienten (35,3 %) chirurgisch und 33 Patienten (64,7 %) endovaskulär.

Acht unserer Patienten verstarben an einer Rezidivblutung aus einem bereits versorgten Aneurysma, darunter sechs endovaskulär und zwei chirurgisch behandelte Patienten. Drei Patienten erlitten die Rezidivblutung noch während des endovaskulären Eingriffs. Diese Zahlen decken sich auch mit den Ergebnissen der *ISAT*-Studie, in welcher es ebenfalls häufiger zu Rezidivblutungen aus gecoilten als aus geclippten Aneurysmen kam. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Im Hinblick auf die Mortalität als Konsequenz aus den Nachblutungen ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. [70, 101]

Auch in der neueren *Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment Study*, kurz *CARAT*-Studie, kam es häufiger zu Nachblutungen aus gecoilten Aneurysmen [10].

Zu beachten ist, dass die Gefahr einer Rezidivblutung aus versorgten Aneurysmen insgesamt aber eher gering zu sein scheint [10, 70, 101]. So ist das Risiko nicht höher als das einer erneuten Subarachnoidalblutung aus einem anderen, bereits vorbestehendem oder neu entstandenem Aneurysma [70, 101].

Beide Verfahren, *Clipping* als auch *Coiling*, sind hocheffektiv das Risiko einer Rezidivblutung zu reduzieren [10]. So gilt es als unwahrscheinlich, dass das etwas erhöhte Nachblutungsrisiko nach *Coiling* den beobachteten Vorteil der endovaskulären gegenüber der chirurgischen Therapie wieder aufheben kann [10, 70, 101].

Nichtsdestotrotz sollten all diese Faktoren, wie das leicht erhöhte Rezidivblutungsrisiko, die Notwendigkeit der Kontrollbildgebung und die Möglichkeit einer häufiger notwendigen Wiederholungsbehandlung mit allen Patienten, die für das *Coiling* in Frage kommen, sorgsam besprochen werden und in die Entscheidungsfindung mit einfließen [10].

Das Risiko, dass es noch unter der endovaskulären Versorgung eines rupturierten intrakraniellen Aneurysmas zu einer erneuten Ruptur und Blutung kommt liegt zwischen 4,5 % und 5,9 % [10, 48]. Beim *Clipping* scheinen die Werte mit etwa 17,6 % deutlich höher [10].

Eine weitere mögliche Komplikation nach endovaskulärem Aneurysmaverschluss ist das Auftreten thromboembolischer Komplikationen [48].

So verstarben sieben unserer Patienten an einem postinterventionellen Hirninfarkt durch thromboembolische Komplikationen in Verbindung mit der endovaskulären Therapie. Dies macht einen Anteil von 21,2 % an allen in unserer Studiengruppe durch *Coiling* behandelten Patienten aus.

In der Literatur schwanken die Angaben zur Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen während des *Coiling* von intrakraniellen Aneurysmen zwischen 4,4 % und 13,1 %. Für bereits rupturierte Aneurysmen allein, liegt die Häufigkeit im Durchschnitt bei etwa 6,9 %. [48]

Grundsätzlich ist die Mortalität als unmittelbare Folge der Aneurysmaversorgung aber eher niedrig [10, 70, 101] und liegt beim *Coiling* rupturierter Aneurysmen bei etwa 4,2 % [48].

Trotz der zahlreichen Debatten um Vor- und Nachteile bleibt die Wahl der geeigneten Therapieform letztendlich eine Einzelfallentscheidung.

Welches Verfahren für einen Patienten angemessen ist hängt dabei von vielen verschiedenen Faktoren ab. Neben Größe, Form, Lokalisation und Zugänglichkeit des für die Subarachnoidalblutung verantwortlichen Aneurysmas spielen auch das Alter, die klinische Verfassung und das individuelle Operationsrisiko des Patienten eine entscheidende Rolle [70].

Aber auch im Rahmen der Subarachnoidalblutung auftretende Komplikationen können die Entscheidung zugunsten eines der Verfahren lenken. Besteht beispielsweise ein großes intraparenchymatöses Hämatom, eventuell mit beginnender Einklemmung, empfiehlt sich der chirurgische Aneurysmaverschluss, da hier im Zuge der Operation neben der Versorgung des Aneurysmas das Hämatom ausgeräumt und der *ICP* dadurch gesenkt werden kann [41, 44].

Bezogen auf die Lokalisation des für die Subarachnoidalblutung verantwortlichen Aneurysmas scheinen Aneurysmen an der Spitze der *A. basilaris* eher dem endovaskulären Verfahren zugänglich, während Aneurysmen im Bereich der *A. cerebri media* wohlmöglich besser mittels Clip versorgt werden können. Ältere Patienten (> 70.

Lebensjahr) und Patienten in schlechtem klinischen Status scheinen eher vom *Coiling* zu profitieren. [7]

Zeigt sich ein Patient für beide Verfahren gleichgut geeignet, sollte den aktuellen Empfehlungen der *ASA* entsprechend bevorzugt endovaskulär versorgt werden [7].

Unabhängig davon, wie die Therapieentscheidung aber letztendlich ausfällt, sind sich die Leitlinien der DGN wie auch der US-Expertenkommission in einem Punkt sehr einig. So sollte die Therapieplanung, basierend auf den individuellen Eigenschaften des Patienten, im Idealfall immer interdisziplinär in einem gemeinsamen Team aus zerebrovaskulär ausgerichteten Neurochirurgen und interventionellen Neuroradiologen erfolgen [1, 7].

Schlussendlich bleibt zu beachten, dass sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten aber zweifelsfrei nie allein aus der gewählten therapeutischen Strategie ergeben. Vielmehr stellen sie ein gemeinsames Resultat vieler verschiedener Faktoren dar, wie z. B. auch dem einfachen Ausmaß und der Schwere der eigentlichen Blutung.

4.3.3 Krankenhaus und Personal

Um den Empfehlungen einer multidisziplinären Behandlung nachkommen zu können, stellen sich auch gewisse Ansprüche an die zuständigen Kliniken. So hängt die Therapieentscheidung sicherlich neben dem eben Genannten, nicht zuletzt auch vom Erfahrungsschatz der behandelnden Klinik und den Möglichkeiten der medizinischen Versorgung, wie der technischen Ausstattung und den Fähigkeiten der zuständigen Ärzte ab [70].

Daten einer großen, retrospektiven US-amerikanischen Studie über einen Zeitraum von 11 Jahren zeigen, dass etwa 80,0 % der *Clipping*-OPs und 70,0 % der *Coiling*-Interventionen an städtischen Lehrkrankenhäusern durchgeführt werden. Der weitaus geringere Teil findet an nicht akademischen städtischen oder ländlichen Kliniken statt. [99]

Während sich dieser Unterschied möglicherweise einfach durch unterschiedlich hohe Fallzahlen erklären lässt, zeigt eine andere Studie interessante Ergebnisse hinsichtlich

der Behandlungswahrscheinlichkeit. So ist der Anteil an Subarachnoidalblutungs-Patienten, welche einen Aneurysmaverschluss erhielten, an Lehrkrankenhäusern signifikant höher, als an städtischen Nicht-Lehrkrankenhäusern oder ländlichen Kliniken. Die Ergebnisse sind ähnlich, wenn man die Lage des Krankenhauses und den Lehrstatus durch die Größe des Hauses ersetzt. Anders formuliert, scheint es für Patienten an einem städtischen Lehrkrankenhaus dreimal wahrscheinlicher zu sein am Aneurysma behandelt zu werden als für Patienten einer ländlichen Klinik. [102]

Einschränkend ist zu sagen, dass von dieser Studie zwar Patienten mit traumatischer Subarachnoidalblutung oder arteriovenöser Malformation ausgeschlossen wurden, ein Aneurysmanachweis jedoch nicht erbracht wurde. So finden sich möglicherweise in der Auswertung auch Patienten, welche aufgrund des Fehlens eines Aneurysmas gar nicht erst an diesem hätten behandelt werden können.

Aber auch hinsichtlich des Therapieerfolges scheint es Unterschiede zu geben. So zeigt sich in der eingangs erwähnten US-amerikanischen Studie, dass die Behandlung von Subarachnoidalblutungs-Patienten in größeren Krankenhäusern und Kliniken mit Lehrstatus zwar mit höheren Kosten und längerer Liegedauer assoziiert ist, gleichzeitig aber auch mit einem signifikant besserem *Outcome* und signifikant niedrigeren Mortalitätsraten einhergeht. Besonders deutlich fällt dieses Ergebnis bei den chirurgisch versorgten Patienten aus. Aber auch bei Patienten, welche mittels *Coiling* behandelt wurden, sind die Sterblichkeitsraten in den kleinen Häusern signifikant erhöht. [99]

Diese und andere Ergebnisse haben zu den heute gültigen Empfehlungen der *ASA* geführt, dass Kliniken mit niedrigen Subarachnoidalblutungs-Fallzahlen schon frühzeitig eine Verlegung in erfahrenere Zentren in Erwägung ziehen sollten, in welcher die Möglichkeit einer multidisziplinären, intensivmedizinischen Behandlung gewährleistet ist. Auch eine Qualitätsprüfung der Krankenhäuser hinsichtlich der Einhaltung geeigneter Trainingsstandards sowie die jährliche Erfassung von im Rahmen der Behandlung aufgetretenen Komplikationen erscheinen vernünftig. [7]

4.3.4 Operationsfähigkeit

Neben all diesen äußeren Faktoren stellt sich insbesondere bei klinisch schlechten Patienten aber zunächst einmal die Frage, ob ein Patient überhaupt operationsfähig ist.

So wurden in unserer Kohorte 39,3 % der Patienten gar nicht erst am Aneurysma versorgt.

Ein möglicher Grund für die hohen Werte mag unser stark vorselektiertes Patientenkollektiv sein, nur verstorbene Patienten beinhaltend, und damit Patienten, deren klinischer Zustand im Durchschnitt vermutlich schlechter war als der des Gesamtkollektivs an Patienten mit Subarachnoidalblutung. Vergleicht man unsere Werte mit anderen Studien, in denen auch jene Patienten mit erfasst wurden welche nicht verstorben sind, ergeben sich mit etwa 10,0 % - 17,0 % deutlich niedrigere Werte [74, 88].

Bei der Frage, ob ein Patient am Aneurysma versorgt wird oder nicht, gibt es eine Reihe denkbarer Faktoren, die in die Entscheidung mit einfließen, allen voran der klinische Zustand des Patienten, aber auch ein höheres Lebensalter inklusive eventueller Komorbiditäten oder eine möglicherweise vorliegende Patientenverfügung.

Von den 35 Patienten unserer Studiengruppe, welche keine Aneurysmaversorgung erhielten, präsentierten sich 32 Patienten (91,4 %) initial in einem schlechten klinischen Status (*WFNS*-Grad 4 - 5). Betrachtet man hingegen die Gruppe der Patienten, welche einen Aneurysmaverschluss erhielten, so waren es hier lediglich 34 von 50 Patienten (68,0 %). Von einem Patienten fehlten entsprechende Daten.

Hinsichtlich des Alters zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.3.5 Todesursache

Bei den Patienten, die nicht am Aneurysma versorgt wurden, fällt außerdem auf, dass hier der Anteil zerebraler Todesursachen größer ist als bei den am Aneurysma versorgten Patienten (85,7 % vs. 70,6 %).

Es stellt sich also die Frage, ob sich das Risiko zerebraler Komplikationen mit der Versorgung des Aneurysmas senken lässt. So weiß man, wie bereits früher in dieser Arbeit erwähnt, dass ein frühzeitiger Aneurysmaverschluss das Risiko einer Rezidivblutung effektiv senken kann [81].

Eine andere Möglichkeit aber ist, dass sich die Werte daraus ergeben, dass gerade aufgrund dieser zerebralen Komplikationen gar nicht erst operiert werden konnte.

4.4 Einschränkungen der Studie

Einige Einschränkungen müssen erwähnt werden.

Eine Schwäche der hier vorliegenden Studie ist sicherlich das retrospektive monozentrische Design, aufgrund dessen sich Ergebnisse möglicherweise schlecht verallgemeinern lassen.

Darüber hinaus wurden in der hier untersuchten Studienpopulation lediglich jene Patienten erfasst, welche noch während ihres Krankenhausaufenthalts an der Subarachnoidalblutung verstarben. So fehlten uns Daten jener Patienten, welche die Subarachnoidalblutung überlebten. Aber auch jene Patienten, welche noch vor Erreichen des Krankenhauses verstarben, bleiben unbeachtet. Dies beschränkt die Möglichkeit kausale und assoziierte Faktoren sicher zu identifizieren. Auch erschwert dies den Vergleich mit anderen Studien, welche andere Einschlusskriterien gewählt haben.

4.5 Schlussfolgerungen

Die hier vorliegende Arbeit beinhaltet eine systematische Analyse der Ursachen der In-Hospital-Mortalität nach schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Dabei ergibt sich eine Abhängigkeit von drei Faktoren: dem zeitlichen Verlauf, dem Alter der Patienten sowie der Versorgung des Aneurysmas.

Die wichtigsten Erkenntnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die meisten Todesfälle nach Subarachnoidalblutung ereignen sich innerhalb der ersten 48 Stunden. Das Hirnödem, als wesentliche Komponente der frühen, direkt nach Subarachnoidalblutung eintretenden, Hirnschädigung, ist in dieser Zeit für die meisten Todesfälle verantwortlich.

Darüber hinaus stellt das Hirnödem auch insgesamt die Haupttodesursache dar.

Nach den ersten 48 Stunden nimmt der Anteil der Hirninfarkte an den Todesursachen deutlich zu und wird eine Woche nach Subarachnoidalblutung zur Haupttodesursache.

Bleiben die ersten zwei Tage unbeachtet, versterben die meisten Patienten innerhalb der ersten zwei Wochen nach Subarachnoidalblutung an einem Hirninfarkt.

Bezüglich der nicht zerebralen Todesursachen fällt auf, dass der Anteil dieser mit der Zeit zunimmt. Dabei stellt das Nierenversagen in unserer Studie die häufigste nicht zerebrale Todesursache dar.

Das Durchschnittsalter der Patienten, welche an nicht zerebralen Ursachen versterben, liegt dabei signifikant über dem der Patienten, welche an zerebralen Ursachen versterben.

Hinsichtlich der Versorgung fällt auf, dass der Anteil zerebraler Todesursachen bei den Patienten, die nicht am Aneurysma versorgt werden, größer ist als bei den am Aneurysma versorgten Patienten. Dabei präsentieren sich die Patienten, die keinen Aneurysmaverschluss erhalten, initial häufiger in einem schlechteren klinischen Zustand als jene, welche am Aneurysma versorgt werden.

Als Konsequenz dieser Ergebnisse, kommt zukünftigen Studien die Aufgabe zu, die Vorgänge der ersten Phase nach Subarachnoidalblutung begreifbarer zu machen, da in dieser Phase die meisten Patienten versterben. Ein zentrales Interesse sollte den Umständen der *EBI*, wie den genaueren Entstehungsmechanismen des frühen Hirnödems, zukommen - weiß man doch, dass die Prognose maßgeblich vom Ausmaß der bereits initial stattfindenden Hirnverletzung abhängig ist und die meisten Patienten an den frühen, direkten hirnschädigenden Folgen der Blutung selbst versterben.

Zur Verhinderung der sehr frühen Rezidivblutungen wird ein medizinisches Management notwendig sein, das auch die prähospitalen Phase mit einbezieht.

Strategien zur Prävention und Therapie eines ischämischen Hirninfarkts sollten nicht selektiv auf den *CVS* abzielen sondern auch andere Prozesse einschließen, die an der Pathogenese der *DCI* beteiligt sind.

Um Mortalitätsraten zu senken, sollten, insbesondere bei älteren Patienten, auch die nicht neurologischen Komplikationen der Subarachnoidalblutung Beachtung finden. Ob jene extrakraniellen Komplikationen aber tatsächlich kausal im Zusammenhang mit der Subarachnoidalblutung stehen oder möglicherweise nur eine unspezifische Folge der ZNS-Verletzung sind, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

Es bleibt zu hoffen, dass durch eine weitere Verbesserung sowohl der prähospitalen, intensivmedizinischen wie auch der operativen und endovaskulären Versorgung eine weitere Senkung der Mortalitäts-, aber auch Morbiditätsraten erreicht werden kann.

5 Literaturverzeichnis

1. Diener, H.C. and C. Weimar, *Subarachnoidalblutung (SAB)*, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. **2012**, Georg Thieme Verlag. p. 360-367.
2. Lovelock, C.E., G.J. Rinkel, and P.M. Rothwell, *Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review*. *Neurology*, **2010**. 74(19): p. 1494-501.
3. Sacco, S., et al., *Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry*. *Eur Neurol*, **2009**. 62(3): p. 155-60.
4. Wood, M.J. and A.M. Nowitzke, *Epidemiological aspects of spontaneous subarachnoid haemorrhage in Queensland, Australia*. *J Clin Neurosci*, **2005**. 12(7): p. 770-4.
5. Bamford, J., et al., *A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1990**. 53(1): p. 16-22.
6. Poeck, K. and W. Hacke, *Subarachnoidalblutungen*, in *Neurologie*. **2006**, Springer Berlin Heidelberg. p. 262-279.
7. Connolly, E.S., Jr., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, **2012**. 43(6): p. 1711-37.
8. *Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS)*. *Stroke*, **2000**. 31(8): p. 1843-50.
9. Nieuwkamp, D.J., et al., *Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis*. *Lancet Neurol*, **2009**. 8(7): p. 635-42.
10. CARAT, *Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment*. *Stroke*, **2006**. 37(6): p. 1437-42.
11. Stegmayr, B., M. Eriksson, and K. Asplund, *Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000*. *Stroke*, **2004**. 35(9): p. 2059-63.
12. Koffijberg, H., et al., *Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2008**. 79(3): p. 294-9.
13. Langham, J., et al., *Variation in outcome after subarachnoid hemorrhage: a study of neurosurgical units in UK and Ireland*. *Stroke*, **2009**. 40(1): p. 111-8.
14. Biotti, D., et al., *Trends in case-fatality rates in hospitalized nontraumatic subarachnoid hemorrhage: results of a population-based study in Dijon, France, from 1985 to 2006*. *Neurosurgery*, **2010**. 66(6): p. 1039-43; discussion 1043.

15. Ingall, T., et al., *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study*. *Stroke*, **2000**. 31(5): p. 1054-61.
16. Johnston, S.C., S. Selvin, and D.R. Gress, *The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*, **1998**. 50(5): p. 1413-8.
17. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage*. *Lancet*, **2007**. 369(9558): p. 306-18.
18. Nilsson, O.G., et al., *Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2000**. 69(5): p. 601-7.
19. Broderick, J.P., et al., *Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, **1993**. 78(2): p. 188-91.
20. Sandvei, M.S., et al., *Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway*. *Stroke*, **2009**. 40(6): p. 1958-62.
21. Pobereskin, L.H., *Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2001**. 70(3): p. 340-3.
22. Ohkuma, H., S. Fujita, and S. Suzuki, *Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998*. *Stroke*, **2002**. 33(1): p. 195-9.
23. Schünke, M., et al., *Neuroanatomie*, in *PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie. Kopf und Neuroanatomie*. **2006**, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 186-290.
24. Spendel, M., *Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen*. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, **2008**. 9(2): p. 20-30.
25. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. *Stroke*, **1998**. 29(1): p. 251-6.
26. Etminan, N., et al., *Age of collagen in intracranial saccular aneurysms*. *Stroke*, **2014**. 45(6): p. 1757-63.
27. Hasan, D., et al., *Macrophage imbalance (M1 vs. M2) and upregulation of mast cells in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary results*. *J Neuroinflammation*, **2012**. 9: p. 222.
28. Linn, F.H., et al., *Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis*. *Stroke*, **1996**. 27(4): p. 625-9.
29. Mhurchu, C.N., et al., *Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international population-based, case-control study*. *Stroke*, **2001**. 32(3): p. 606-12.
30. Feigin, V.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*. *Stroke*, **2005**. 36(12): p. 2773-80.
31. Falkeborn, M., et al., *Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden*. *Arch Intern Med*, **1993**. 153(10): p. 1201-9.

32. Lindekleiv, H.M., et al., *Sex differences in intracranial arterial bifurcations*. *Gend Med*, **2010**. 7(2): p. 149-55.
33. Inci, S. and R.F. Spetzler, *Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis*. *Surg Neurol*, **2000**. 53(6): p. 530-40; discussion 540-2.
34. Etminan, N., et al., *The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2011**. 82(1): p. 4-7.
35. Kassam, A., et al., *Altered arterial homeostasis and cerebral aneurysms: a review of the literature and justification for a search of molecular biomarkers*. *Neurosurgery*, **2004**. 54(5): p. 1199-11; discussion 1211-2.
36. Schievink, W.I., et al., *Alpha 1-antitrypsin deficiency in intracranial aneurysms and cervical artery dissection*. *Lancet*, **1994**. 343(8895): p. 452-53.
37. Schievink, W.I., et al., *Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms*. *J Neurosurg*, **1996**. 84(5): p. 781-4.
38. Korja, M., et al., *Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study*. *Stroke*, **2010**. 41(11): p. 2458-62.
39. Investigators, I., *Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators*. *N Engl J Med*, **1998**. 339(24): p. 1725-33.
40. Beseoglu, K., et al., *Dependence of subarachnoid hemorrhage on climate conditions: a systematic meteorological analysis from the dusseldorf metropolitan area*. *Neurosurgery*, **2008**. 62(5): p. 1033-8; discussion 1038-9.
41. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. *Stroke*, **2009**. 40(3): p. 994-1025.
42. Schievink, W.I., et al., *Circumstances surrounding aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Surg Neurol*, 1989. 32(4): p. 266-72.
43. Anderson, C., et al., *Triggers of subarachnoid hemorrhage: role of physical exertion, smoking, and alcohol in the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS)*. *Stroke*, **2003**. 34(7): p. 1771-6.
44. Masuhr, K.F., F. Masuhr, and M. Neumann, *Subarachnoidalblutung (SAB)*, in *Duale Reihe Neurologie*. **2013**, Georg Thieme Verlag. p. 408-414.
45. Edlow, J.A., *Diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department*. *Emerg Med Clin North Am*, **2003**. 21(1): p. 73-87.
46. Inamasu, J., et al., *Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study*. *Resuscitation*, **2009**. 80(9): p. 977-80.
47. Kowalski, R.G., et al., *Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage*. *JAMA*, **2004**. 291(7): p. 866-9.
48. Reith, W., *Endovaskuläre Therapieoptionen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung*. *Der Radiologe*, **2011**. 51(2): p. 113-119.

49. van Gijn, J., et al., *Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, **1985**. 63(3): p. 355-62.
50. Hasan, D., et al., *Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **1989**. 20(6): p. 747-53.
51. Sheehan, J.P., et al., *Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **1999**. 45(5): p. 1120-7; discussion 1127-8.
52. Mehta, V., et al., *Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Can J Neurol Sci, **1996**. 23(1): p. 40-5.
53. Suarez-Rivera, O., *Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. Surg Neurol, **1998**. 49(5): p. 563-5.
54. Gruber, A., et al., *Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms*. Neurosurgery, **1999**. 44(3): p. 503-9; discussion 509-12.
55. Vale, F.L., E.L. Bradley, and W.S. Fisher, 3rd, *The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting*. J Neurosurg, **1997**. 86(3): p. 462-6.
56. Kibler, R.F., R.S. Couch, and M.R. Crompton, *Hydrocephalus in the adult following spontaneous subarachnoid haemorrhage*. Brain, **1961**. 84: p. 45-61.
57. Kassell, N.F., et al., *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, **1985**. 16(4): p. 562-72.
58. Fisher, C.M., G.H. Roberson, and R.G. Ojemann, *Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations*. Neurosurgery, **1977**. 1(3): p. 245-8.
59. Heros, R.C., N.T. Zervas, and V. Varsos, *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update*. Ann Neurol, **1983**. 14(6): p. 599-608.
60. Graf, C.J. and D.W. Nibbelink, *Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Report on a randomized treatment study. 3. Intracranial surgery*. Stroke, **1974**. 5(4): p. 557-601.
61. Allcock, J.M. and C.G. Drake, *Ruptured Intracranial Aneurysms--the Role of Arterial Spasm*. J Neurosurg, 1965. 22: p. 21-9.
62. Dankbaar, J.W., et al., *Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neuroradiology, **2009**. 51(12): p. 813-9.
63. Vergouwen, M.D., et al., *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, **2010**. 41(10): p. 2391-5.
64. Schuiling, W.J., P.J. Dennesen, and G.J. Rinkel, *Extracerebral organ dysfunction in the acute stage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, **2005**. 3(1): p. 1-10.

65. Wermer, M.J., et al., *Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood*. *Neurosurgery*, **2007**. 60(1): p. 91-7; discussion 97-8.
66. Jennett, B. and G. Teasdale, *Aspects of coma after severe head injury*. *Lancet*, **1977**. 1(8017): p. 878-81.
67. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. *Lancet*, **1974**. 2(7872): p. 81-4.
68. Teasdale, G.M., et al., *A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1988**. 51(11): p. 1457.
69. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. *Neurosurgery*, **1980**. 6(1): p. 1-9.
70. Molyneux, A.J., et al., *Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up*. *Lancet Neurol*, **2009**. 8(5): p. 427-33.
71. Komotar, R.J., et al., *Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*, **2009**. 64(3): p. 397-410; discussion 410-1.
72. Broderick, J.P., et al., *Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, **1994**. 25(7): p. 1342-7.
73. Cahill, J., J.W. Calvert, and J.H. Zhang, *Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage*. *J Cereb Blood Flow Metab*, **2006**. 26(11): p. 1341-53.
74. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results*. *J Neurosurg*, **1990**. 73(1): p. 18-36.
75. Claassen, J., et al., *Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome*. *Stroke*, **2002**. 33(5): p. 1225-32.
76. Zetterling, M., L. Hallberg, and E. Ronne-Engstrom, *Early global brain oedema in relation to clinical admission parameters and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Acta Neurochir (Wien)*, **2010**. 152(9): p. 1527-33; discussion 1533.
77. Kassell, N.F. and J.C. Torner, *Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study*. *Neurosurgery*, **1983**. 13(5): p. 479-81.
78. Ohkuma, H., H. Tsurutani, and S. Suzuki, *Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management*. *Stroke*, **2001**. 32(5): p. 1176-80.
79. Hillman, J., et al., *Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study*. *J Neurosurg*, **2002**. 97(4): p. 771-8.

80. Fujii, Y., et al., *Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, **1996**. 84(1): p. 35-42.
81. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results*. J Neurosurg, **1990**. 73(1): p. 37-47.
82. Vermeulen, M.J. and M.J. Schull, *Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department*. Stroke, **2007**. 38(4): p. 1216-21.
83. Mayer, P.L., et al., *Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions*. Stroke, **1996**. 27(9): p. 1558-63.
84. Leicht, M.J., *Non-traumatic headache in the emergency department*. Ann Emerg Med, **1980**. 9(8): p. 404-9.
85. Neil-Dwyer, G. and D. Lang, *'Brain attack'--aneurysmal subarachnoid haemorrhage: death due to delayed diagnosis*. J R Coll Physicians Lond, **1997**. 31(1): p. 49-52.
86. Stein, S.C., et al., *Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study*. Neurosurgery, **2006**. 59(4): p. 781-7; discussion 787-8.
87. Vergouwen, M.D., et al., *Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, **2008**. 28(11): p. 1761-70.
88. Friedman, J.A., et al., *Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2003**. 52(5): p. 1025-31; discussion 1031-2.
89. Solenski, N.J., et al., *Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study*. Crit Care Med, **1995**. 23(6): p. 1007-17.
90. Frontera, J.A., et al., *Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, **2008**. 62(1): p. 80-7; discussion 87.
91. Gruber, A., et al., *Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Crit Care Med, **1999**. 27(3): p. 505-14.
92. van der Bilt, I.A., et al., *Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis*. Neurology, **2009**. 72(7): p. 635-42.
93. Sandhu, R., et al., *Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage*. Am J Cardiol, **2008**. 102(5): p. 632-4.
94. Schuiling, W.J., et al., *Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid haemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **2005**. 76(11): p. 1565-9.
95. Kurkciyan, I., et al., *Spontaneous subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, **2001**. 51(1): p. 27-32.
96. Zacharia, B.E., et al., *Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study*. Stroke, **2009**. 40(7): p. 2375-81.

97. Junttila, E.K., et al., *Risk factors for 1-year mortality in patients with nontraumatic intracranial hemorrhage requiring intensive care*. *Acta Anaesthesiol Scand*, **2011**. 55(9): p. 1052-60.
98. Lanzino, G., et al., *Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse?* *J Neurosurg*, **1996**. 85(3): p. 410-8.
99. Andaluz, N. and M. Zuccarello, *Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database*. *J Neurosurg*, **2008**. 108(6): p. 1163-9.
100. Meyer, C.H., et al., *Subarachnoid haemorrhage: older patients have low cerebral blood flow*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, **1982**. 285(6349): p. 1149-53.
101. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion*. *Lancet*, **2005**. 366(9488): p. 809-17.
102. Shea, A.M., et al., *Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003*. *Neurosurgery*, **2007**. 61(6): p. 1131-7; discussion 1137-8.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Kathy Holtkamp