

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

**Die Rolle der Drainage-Fördermenge
des Liquor cerebrospinalis nach
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung
als Prädiktor für eine Rezidivblutung**

Dissertation

zur

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

Vorgelegt von

Ina Christin Pumplün

2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

van Lieshout JH, Pumplün I, Fischer I, Kamp MA, Cornelius JF, Steiger HJ,
Boogaarts HD, Petridis AK, Beseoglu K

Volume of cerebrospinal fluid drainage as a predictor for pretreatment aneurysmal
rebleeding

Journal of Neurosurgery, June 2018 (Vol. 128 / No. 6) Pages 1778-1784

Zusammenfassung Deutsche Version

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist eines der gravierendsten Krankheitsbilder der heutigen Zeit.

Patienten, welche die ersten Stunden nach der Initialblutung überleben, haben weiterhin ein hohes Risiko eine Komplikation zu erleiden, die den klinischen Verlauf beeinflussen kann. Zu der wichtigsten Komplikation gehört, neben einer Ischämie durch Vasospasmen, der Entwicklung eines Hydrozephalus und damit einhergehendem erhöhten intrakraniellen Druck, insbesondere die Rezidivblutung. Von allen Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung erleiden circa 5,8 - 22 % eine Rezidivblutung.⁵⁶⁻⁶⁰ Diese Komplikation tritt in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Primärblutung auf und ist mit einer Mortalitätsrate von 50 - 60 % assoziiert.^{58,60}

Um die Morbidität und Mortalität dieses schwerwiegenden Krankheitsbildes zu reduzieren, stellen die Identifikation von Risikofaktoren einer stationär auftretenden Rezidivblutung vor Aneurysma-Verschluss und die Prävention der selbigen zwei der wichtigsten Ziele der Akutbehandlung dar.

Als eine mögliche Ursache für diese Komplikation gilt die Anlage einer externen Ventrikeldrainage^{54,56,65}, jedoch ist es im klinischen Alltag weiterhin unklar, ob diese Intervention das akute Management komplizierter macht und welche Konsequenzen dadurch für Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung gezogen werden sollten.

In dieser Arbeit konnte anhand einer retrospektiven Studie gezeigt werden, dass sowohl die Anlage einer externen Ventrikeldrainage als auch die Liquorfördermenge, bei Patienten mit einem Hydrozephalus mit der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit korrelieren.

Diese Ergebnisse machen eine sorgfältige Kontrolle der Liquorfördermenge bei den betroffenen Patienten unumgänglich. Somit ist die Entwicklung eines definitiven Therapiekonzeptes, speziell bei Patienten mit einem Hydrozephalus, sehr zu empfehlen.

Summary English version

The aneurysmal subarachnoid hemorrhage is one of the most serious medical conditions of our time.

Patients who survive the first hours after the initial bleeding are yet at great risk to suffer from complications, which might have a big effect on the clinical course. Besides ischaemia due to vasospasm and a hydrocephalus followed by an increasing intracranial pressure, the most important complication is a rebleed in particular.

5,8 – 22 % out of all patients with an aneurysmal subarachnoid hemorrhage suffer from such a rebleed.⁵⁶⁻⁶⁰ Usually this complication occurs during the first 24 hours after the initial hemorrhage and is associated with a mortality rate of 50 – 60 %.^{58,60}

To decrease morbidity and mortality of this major medical condition it is inevitable to detect risk factors for in-hospital rebleeding before aneurysm occlusion.

One of the possible causes for this complication might be the initiation of an external ventricular drainage. However it remains unclear, if this intervention complicates the acute management and what consequences should be drawn for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

This retrospective study has shown that the initiation of an external ventricular drainage as well as the amount of the drained cerebrospinalfluid correlate with the risk of rebledding.

Those results clarify that an accurate monitoring of the volume of the cerebrospinalfluid and therefore the development of a definitive treatment protocol for patients especially with a hydrocephalus are mandatory.

Abkürzungsverzeichnis

AHA/ASA	engl. <i>American Heart Association/American Stroke Association</i>
BNI	engl. <i>Barrow Neurosurgical Institute</i>
CSF	Liquor cerebrospinalis (engl. <i>cerebrospinal fluid</i>)
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiografie
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Koma Skala (engl. <i>Glasgow Coma Scale</i>)
IZB	Intrazerebrale Blutung
ICP	Intrakranieller Druck (engl. <i>intracranial pressure</i>)
IQR	Interquartilrange
KI	Konfidenzintervall
MRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
P-CT	Perfusions-Computertomographie
RR	Relatives Risiko
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
SAB	Subarachnoidalblutung
WFNS	engl. <i>World Federation of Neurosurgery</i>

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Historischer Hintergrund der Subarachnoidalblutung.....	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Klinische Symptomatik.....	3
1.4 Diagnostik	3
1.5 Komplikationen und deren Therapie	6
1.5.1 Vasospasmus	6
1.5.2 Hydrozephalus.....	6
1.5.3 Rezidivblutung	7
1.5.4 Therapie der rupturierten zerebralen Aneurysmen	7
1.6 Zielsetzung der Arbeit	7
2 Material und Methoden	9
2.1 Ausgewähltes Patientenkollektiv/Datengrundlage.....	9
2.2 Behandlungsablauf.....	9
2.3 Datenerhebung und Definitionen/Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.4 Erfasste Werte	11
2.5 Statistische Analyse.....	15
3 Ergebnisse	17
3.1 Deskriptive Statistik.....	17
3.1.1 Interventionen	19
3.2 Analytische Statistik	21
3.2.1 EVD-Anlage und Liquorfördermenge als Risikofaktoren für Rezidivblutungen	21
3.2.2 Unabhängige Risikofaktoren	30
4 Diskussion.....	31
4.1 Der Zusammenhang zwischen EVD-Anlage und Rezidivblutung.....	31
4.2 Die Rolle der Liquorfördermenge als Prädiktor einer Rezidivblutung	32
4.3 Einordnung bekannter Risikofaktoren und Limitierungen der Studie	32
5 Zusammenfassung.....	35
6 Literaturverzeichnis.....	36

7 Anhang	42
Tabellenverzeichnis.....	42
Abbildungsverzeichnis	42
8 Danksagung	44

1 Einleitung

1.1 Historischer Hintergrund der Subarachnoidalblutung

Um die Erstbeschreibung und Geschichte aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen (aSAB) zu ergründen muss man mehr als 200 Jahre zurückgehen. Kausale Zuordnungen klinischer Zeichen und pathoanatomischer Befunde einer Subarachnoidalblutung (SAB) aus einem rupturierten Hirnarterienaneurysma erfolgten erstmals 1813 durch den englischen Arzt John Blackall.¹ In seinem klinischen Bericht beschreibt er detailliert den Verlauf eines zerebralen Schlaganfalls bei einer zuvor gesunden jungen Frau. Anschließend konnte er im Rahmen der Autopsie erfolgreich die Blutung und das rupturierte Aneurysma darstellen. 1886 war es dann Byrom Bramwell aus Edinburgh, der als Erster ein rupturiertes intrakranielles Aneurysma speziell unter der Arachnoidea beschrieb.²

Die ersten Zusammenhänge zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und der Diagnose SAB stellte der Arzt Charles P. Symonds aus London her und zusammen mit seinem damaligen Professor Harvey Cushing stehen deren Veröffentlichungen heute für einen signifikanten Durchbruch in der klinischen Diagnostik aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen.^{3,4}

Eine erste erfolgreiche therapeutische Intervention erfolgte 1885 zufällig durch Victor Horsley. Intraoperativ - bei dem eigentlichen Vorhaben einen Hypophysentumor zu entfernen - erkannte er unter dem Frontallappen ein Aneurysma und unterband die arterielle Zufuhr.⁵

Mehr als 100 Jahre nach der Erstbeschreibung einer aSAB führte der schottische Chirurg Norman Dott 1931 in Edinburgh die erste geplante operative Therapie eines rupturierten intrakraniellen Aneurysmas durch⁶, welches nach einer neuen diagnostischen Methode erfolgreich von Egas Moniz angiografisch dargestellt wurde.⁷ 1937 gelang es dann Walter Dandy in den USA erstmals ein intrakranielles Aneurysma mittels *Clipping* erfolgreich zu therapieren.⁸ Dank der von Krayenbühl et al. erstmals beschriebenen Möglichkeit der mikrochirurgischen

Operationstechniken mittels eines Operationsmikroskops in den 1960er Jahren, konnten die Eingriffe im Laufe der Zeit verbessert und verfeinert werden.⁹ Doch trotz der chirurgischen und diagnostischen Fortschritte bleibt die SAB eines der gravierendsten Krankheitsbilder der heutigen Zeit.

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz für eine SAB liegt bei sechs bis sieben Personen/100.000 im Jahr, von denen 85 % durch eine arterielle Blutung aus einem Aneurysma einer hirnversorgenden Arterie in den mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater verursacht werden.¹⁰ Diese Gefäßausackungen finden sich hauptsächlich im Circulus arteriosus Wilisi, insbesondere im anterioren Gefäßkreislauf.¹¹ Seltener Ursachen für eine solche Blutung können beispielsweise intrakranielle oder spinale arteriovenöse Malformationen, Vaskulitiden, arterielle Dissektionen oder Koagulopathien sein.¹⁰

Die Inzidenz der aSAB liegt genauer zwischen zwei bis 16/100.000 im Jahr¹², doch wird die tatsächliche Inzidenz mit einer erheblichen Dunkelziffer höher geschätzt, da 12-15 % der Erkrankten noch vor Erreichen des Krankenhauses versterben.^{13,14}

Die Ruptur eines Aneurysmas kann zusätzlich zu einer intrazerebralen Blutung (ICB) führen, wenn dieses partiell in das Hirngewebe eingebettet ist und auch aSABs mit Einbruch in das Ventrikelsystem sind nicht selten.

Das Risiko an einer aSAB zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter, wobei das Durchschnittsalter über 50 Jahren liegt.¹⁵⁻¹⁷ Circa 20 % der Betroffenen sind zwischen 15 – 45 Jahren alt¹⁸ und die meisten Studien zeigen ein höheres Erkrankungsrisiko für das weibliche Geschlecht.^{16,19-24}

Obwohl es sich weltweit bei der aSAB nach wie vor um eine Krankheit mit einer sehr hohen Letalitätsrate handelt, scheint diese dennoch in den vergangenen 25 Jahren stetig gesunken zu sein.^{14,19,25} Von den Überlebenden verbleiben circa 50 % mit bleibenden motorischen oder kognitiven Einschränkungen.²⁶

Als Risikofaktoren für eine aSAB gelten, neben einer arteriellen Hypertension, Nikotinabusus, Alkoholabusus, der Gebrauch von sympathomimetischen Medikamenten und Drogen, beispielsweise Kokain, das weibliche Geschlecht, das Vorhandensein eines nicht-rupturierten intrakraniellen Aneurysmas, die

Aneurysmagröße > 7 mm, eine SAB in der Vergangenheit und Aneurysmen bzw. SABs in der Familie.²⁶

1.3 Klinische Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild der aSAB zeigt sehr charakteristische Symptome. Als wohl bekanntestes Leitsymptom gilt ein plötzlich einsetzender Vernichtungskopfschmerz, der von circa 80 % der ansprechbaren Patienten als „der schlimmste Kopfschmerz meines Lebens“ beschrieben wird.²⁷ 10-43 % der Patienten berichten sogar von Warnkopfschmerzen, die dem Ereignis vorangehen oder aber für eine kleinere Blutung sprechen, die der eigentlichen SAB innerhalb von zwei bis acht Wochen vorausgehen kann (s.g. *warning leaks* oder *sentinel bleeds*).²⁸⁻³⁰ Die meisten Aneurysmen bleiben jedoch bis zur Ruptur asymptomatisch. Beck et al. zeigten 2006, dass ein Warnkopfschmerz, falls er auftritt, ein zehnfach erhöhtes Risiko für eine Rezidivblutung mit sich bringt.³¹ In einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 1989 untersuchte Fontanarosa 109 Patienten mit einer aSAB und konnte einige Begleitsymptome feststellen. Am häufigsten tritt mit 74 % Übelkeit oder Erbrechen auf, gefolgt von neurologischen Defiziten mit 64 %, kurzzeitigem Bewusstseinsverlust mit 53 % und Nackensteifigkeit mit 35 % der Patienten.³² Die ersten drei genannten Symptome sind Ausdruck eines erhöhten Hirndrucks auf Grund des Blutungsereignisses. Bis zu 20 % der Patienten erleiden nach der aSAB einen Krampfanfall, schwerpunktmäßig innerhalb der ersten 24 Stunden.^{33,34}

Losgelöst von dem klassischen Vernichtungskopfschmerz und den oben beschriebenen Begleitsymptomen kann die Symptomatik aber auch stark variieren, was die Diagnosestellung häufig erschwert.

1.4 Diagnostik

Da es sich bei der aSAB um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild handelt, ist die richtige und zeitnahe Diagnosestellung maßgeblich für den Verlauf, sodass eine schnelle und sensitive Methode wichtig ist. Hier erweist sich nach wie vor die native Computertomographie (CT) als Mittel der Wahl.

Entwickelt wurde dieses Röntgenverfahren zu Beginn der 1970er Jahre durch Hounsfield und Cormack, um dreidimensionale Schichtbilder zu erzeugen, die aus dem heutigen klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken sind.³⁵ Das endgültige Bild wird mittels mathematischer Verfahren und unterschiedlicher Signalwerte ermittelt, welches sich, abhängig von dem Dichtegrad des Gewebes und der damit verbundenen Schwächung der Röntgenstrahlung, in unterschiedlichen Graustufen darstellt. Um diese unterschiedlichen Dichtewerte besser vergleichen zu können, wurden die so genannten Hounsfield-Einheiten (HE) eingeführt. Der Dichtewert für Wasser beträgt beispielsweise 0 HE, der frischer Blutungen etwa 79-90 HE. Möchte man ein solches Bild beschreiben bezeichnet man Gewebe mit der annähernd gleichen Graustufe wie eine gewählte Bezugsgröße als isodens, Gewebe in einer dunkleren Graustufe als hypodens und Gewebe mit einem höheren Dichtewert als hyperdens.³⁶ Da Blut eine hohe HE aufweist, erscheint es im Subarachnoidalraum bei einer CT hell und somit hyperdens.

Mit einer nahezu 100%igen Sensitivität innerhalb der ersten drei Tage hat sich diese Methode nach einer aSAB am besten etabliert.²⁶ Darüber hinaus handelt es sich bei diesem Verfahren um eine flächendeckend verfügbare und erschwingliche Screeningmethode, weshalb die CT sich in der Notfalldiagnostik zerebraler Blutungen durchgesetzt hat. Jedoch sinkt die Aussagekraft der Bildgebung mit der Zeit. Während die Sensitivität innerhalb der ersten 12 Stunden nahezu 100 % beträgt, sind es nach einem ganzen Tag noch 93 % und weniger als 60 % innerhalb einer Woche nach dem Primärereignis³⁷, sodass bei starkem Verdacht zusätzliche Untersuchungen folgen müssen.

Hier spielt vor allem die Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung eine große Rolle. Anhand der Liquoranalyse können auch kleinere oder schon mehrere Wochen zurückliegende Blutungen detektiert werden. Außerdem können anhand dieser Untersuchung gegebenenfalls wichtige und ebenfalls lebensbedrohliche Differentialdiagnosen, wie beispielsweise eine Meningitis, ausgeschlossen werden.^{10,38} Wenn die Indikation für eine Lumbalpunktion besteht, sollte mit einem gewissen zeitlichen Abstand nach Einsetzen der Kopfschmerzsymptomatik punktiert werden, frühestens nach sechs, besser noch nach 12 Stunden.^{10,39} Erfolgt der Eingriff zu früh kann nicht zwischen einer frischen Blutung durch eine aSAB

und einer eventuell traumatischen Blutung durch die Punktion unterschieden werden. Erst wenn sich nach Abbau der Erythrozyten im Liquor Bilirubin und Siderophagen angereichert haben, können diese spektrometrisch nachgewiesen werden. Diese so genannte Xanthochromie kann dann bis zu zwei Wochen nach Ereignis mittels eines Spektrophotometers gesehen werden, bei über 70 % der Patienten noch nach drei Wochen und bei über 40 % der Patienten noch nach vier Wochen.⁴⁰

Eine weitere diagnostische Möglichkeit bietet die Magnetresonanztomographie (MRT), die bei subakuten oder älteren SABs der CT überlegen ist⁴¹ und wie die Liquorpunktion andere Differentialdiagnosen, wie zerebrale Tumore, Entzündungen oder Infektionen, ausschließen kann.

Um ein zerebrales Aneurysma zu detektieren, welches für die SAB verantwortlich ist, ist die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) der Goldstandard.⁴² Mit Hilfe dieser Bildgebung können die Aneurysmalokalisation und -konfiguration, der Blutzufuss und -abfluss, sowie die Relation zu benachbarten Gefäßen dargestellt werden und helfen somit bei der Entscheidung für die optimale Therapie. Der große Vorteil gegenüber der alternativen Darstellung mittels einer MRT ist die Schnelligkeit dieser Untersuchung, welche direkt an die CT-Untersuchung angeschlossen werden kann. Allerdings handelt es sich bei der DSA nach wie vor um eine invasive Methode, welche gewisse Risiken birgt, wie beispielsweise eine erneute Aneurysmaruptur (circa 1-2 %) oder neue neurologische Ausfälle (1,8 %).⁴³⁻
⁴⁵ Solange sich der Patient in keiner lebensbedrohlichen Situation befindet, ist die DSA wie oben beschrieben die Methode der Wahl. Insbesondere bei akutem Handlungsbedarf, etwa einer Massenblutung mit Zeichen einer zerebralen Herniation, sollte auf die konventionelle Angiographie verzichtet und alternativ eine CT-Angiographie durchgeführt werden. Zwei Meta-Analyse-Studien aus dem Jahre 2011 haben gezeigt, dass es sich bei der CTA um eine verlässliche und sensitive Alternative handelt (Sensitivität 97,2 % und Spezifität 97,9 %).^{46,47}

1.5 Komplikationen und deren Therapie

Patienten, welche die ersten Stunden nach der Initialblutung überleben, haben weiterhin ein hohes Risiko eine Komplikation zu erleiden, die den klinischen Verlauf beeinflussen kann.

Zu den wichtigsten Komplikationen gehören die Entwicklung einer Ischämie durch Vasospasmen, die Entwicklung eines Hydrozephalus und damit einhergehendem erhöhten intrakraniellen Drucks und die Rezidivblutung.

1.5.1 Vasospasmus

Die Engstellung von angiografisch sichtbaren zerebralen Arterien nennt man Makrovasospasmus, sie tritt typischerweise bei bis zu 25 % der Patienten 7 bis 10 Tage nach einer aSAB auf und verschwindet spontan nach circa 21 Tagen.^{26,48} Obwohl Vasospasmen der Inhalt aktueller Forschungen sind, gibt es bis zum aktuellen Zeitpunkt keine effektive präventive Therapie. Hinzu kommt, dass man den Verlauf dieser Komplikation nicht leicht vorhersagen kann, so bleiben die einen Patienten trotz Engstellung großer arterieller Gefäße asymptomatisch, während Patienten mit moderatem Vasospasmus einen Hirninfarkt entwickeln können.⁴⁹ Die verzögerte zerebrale Ischämie (engl. *delayed cerebral ischemia*, DCI) auf Grund von Makro- und Mikrovasospasmen verbleibt daher eine Hauptursache für eine Invalidität bzw. Letalität der Patienten nach einer aSAB.

1.5.2 Hydrozephalus

Zu einem akuten Hydrozephalus kommt es nach einer aSAB, wenn der Abfluss des Liquors durch eine zu große Blutung gestört ist und entsteht bei durchschnittlich 30 % der Patienten.⁵⁰⁻⁵² Um den Abfluss wieder herzustellen, und damit den Hirndruck zu senken, wird in der Regel eine externe Ventrikeldrainage (EVD) eingesetzt, welche zu neurologischer Verbesserung führt.⁵³⁻⁵⁵ Dem gegenüber steht die Diskussion über ein damit verbundenes erhöhtes Risiko einer Rezidivblutung, welches Inhalt dieser Arbeit ist.

Entwickeln Patienten aus dem akuten einen chronischen Hydrozephalus, wird dieser in der Regel mit der Anlage eines ventrikulären Shunts therapiert.

1.5.3 Rezidivblutung

Von allen Patienten mit einer aSAB erleiden circa 5,8 - 22 % eine Rezidivblutung (*Rebleed*).⁵⁶⁻⁶⁰ Diese Komplikation tritt in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Primärblutung auf und ist mit einer Mortalitätsrate von 50 - 60 % assoziiert.^{58,60} Die Rezidivblutungen beeinflussen erheblich die Prognose, sodass die Prävention derselbigen eines der primären Ziele in der Akutbehandlung darstellt.

Von allen Rezidivblutungen treten ein Drittel in den ersten drei Stunden, und circa 50 % in den ersten sechs Stunden nach dem Primärereignis auf.^{61,62}

Vor allem während des Zeitraums, in dem das Aneurysma nicht operativ behandelt bzw. verschlossen wird, besteht ein hohes Risiko der Rezidivblutung. Demnach wird das Risiko durch frühe operative Intervention gesenkt.⁶³

1.5.4 Therapie der rupturierten zerebralen Aneurysmen

Bevor Guglielmi 1991 erstmals das Verfahren des *Coilings* beschrieb, war das mikrochirurgische *Clipping* Therapie der Wahl.⁶⁴ Heute existieren beide Verfahren im klinischen Alltag. Die Therapie der Wahl richtet sich zum Einen nach der Erfahrung und Expertise des Neurochirurgen und zum Anderen muss basierend auf den Charakteristika des Patienten und Aneurysmas multidisziplinär entschieden werden. Laut der AHA/ASA Leitlinie für aSABs gilt es das endovaskuläre *Coiling* dann vorzuziehen, wenn der Patient für beide Therapien gleichermaßen zugänglich oder älter als 70 Jahre ist, wenn klinisch ein schlechter WFNS-Grad (siehe Kapitel 3 Material und Methoden) vorliegt oder das Aneurysma basal lokalisiert ist. Präsentiert sich der Patient mit großem intraparenchymalem Hämatom (> 50 ml) sollte mikrochirurgisches *Clipping* bevorzugt durchgeführt werden.²⁶

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Wie einleitend erwähnt, ist das Auftreten aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen mit signifikanter Morbidität und Mortalität assoziiert. Wissenschaftlich ist es von großem Interesse die oben beschriebenen

Komplikationen zu detektieren. Sie beeinflussen den Verlauf und können im besten Falle verhindert werden, womit das Outcome der Patienten verbessert wird.

Je nach Schwere des klinischen Verlaufs können Vasospasmen oder ein akuter Hydrozephalus zum Einsatz einer externen Ventrikeldrainage führen, welche wiederum zu Schwankungen des transmuralen Drucks der Aneurysmawand führen kann. Diese Veränderungen wurden lange als mögliche Ursache für Rezidivblutungen erachtet und Studien konnten zeigen, dass die Anlage einer externen zerebralen Liquordrainage (CSF Drainage (engl. *cerebrospinal fluid*)) tatsächlich mit einem signifikanten Anstieg der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit in Zusammenhang steht.^{54,56,65}

Im klinischen Alltag ist es nach wie vor unklar, ob diese Intervention das akute Management komplizierter macht und welche Konsequenzen dadurch für Patienten mit einer aSAB gezogen werden sollten. In diesem Kontext war das Ziel dieser Arbeit Risikofaktoren für stationär auftretende Rezidivblutungen vor Aneurysma-Verschluss zu identifizieren. Der Fokus dieser Arbeit liegt insbesondere auf der Rolle der CSF Drainage und in wie weit sie das Auftreten von aneurysmatischen Rezidivblutungen beeinflusst. Im Detail wird vor allem der Zusammenhang zwischen der Liquorfördermenge und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Rezidivblutung betrachtet.

Um diesen Fragestellungen nachzugehen, wurde zunächst retrospektiv eine große Datenbank angelegt, aus der im Anschluss die erforderlichen Statistiken herausgezogen werden konnten, um die These zu stützen, dass eine steigende Liquorfördermenge auch das Risiko einer Rezidivblutung steigert. Unterschiedliche Analysen sollten dabei die Hypothese möglichst transparent deutlich machen und bestenfalls untermauern, damit in Zukunft das Risiko einer Rezidivblutung nach einer aSAB weiter minimiert werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Ausgewähltes Patientenkollektiv/Datengrundlage

In einer retrospektiven Studie wurden 194 Patienten mit radiologisch bestätigten aSABs betrachtet, die im Zeitraum von Mai 2012 bis Januar 2016 an der neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf behandelt wurden. Patienten mit einer SAB anderen Ursprungs wurden hierbei ausgeschlossen. Die Datenerfassung wurde durch Sichtung gespeicherter Arztbriefe, Operations- und Pathologieberichten der Patienten durchgeführt. Diese lagen in digitalisierter Form vor und konnten über das krankenhausinterne Programm medico//s von Siemens gesammelt werden. Zusätzliche Daten, die auf der Intensivstation aufgezeichnet wurden, wurden von einem weiteren Programm COPRA System ermittelt. Hierrüber konnten vor allem die Details über die Liquorfördermenge erhoben werden. CT Bilder konnten ebenfalls in digitalisierter Form über das universitätsinterne PACS Web System mittels programmassoziierter Funktionen ausgewertet werden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Votum Nummer 5361).

2.2 Behandlungsablauf

Alle Patienten mit einer SAB, die in das Universitätsklinikum Düsseldorf aufgenommen werden, unterlaufen leitliniengerecht einem standardisierten Behandlungsablauf, wie im Folgenden beschrieben.^{26,66} Alle Patienten bekommen unmittelbar nach Aufnahme eine CT-Angiographie und ein Perfusions-CT (P-CT). Sie werden außerdem kontinuierlich auf der neurochirurgischen Intensivstation überwacht, bis das Aneurysma behandelt/verschlossen wird. Bei Patienten mit einem Glasgow Coma Scale (GCS) unter 13 wird zusätzlich eine invasive Überwachung über die Anlage eines intraventrikulären Katheters vorgenommen, um den Hirndruck messen zu können. Der kritische Schwellenwert für den intrakraniellen Druck (ICP) liegt hier bei 18 mmHg. Dieser ICP wird kontinuierlich über ein Drainage-Protokoll gemessen. Steigt der Druck für länger

als 15 Minuten über den Schwellenwert, wird Liquor manuell vom Pflegepersonal drainiert. Bei Erreichen des Wertes wird die Drainage wieder geschlossen. Somit werden die Patienten nicht mit einem kontinuierlichen Drainagesystem therapiert. Die Menge des abgelassenen Liquors wird stündlich dokumentiert. Der systolische Blutdruck wird ebenfalls kontrolliert und sollte nicht unter 140 mmHg fallen, da ein niedrigerer Druck gleichzeitig eine geringere Perfusion des Hirngewebes zur Folge hätte und damit schädlich wäre. Eine Antifibrinolyse wird nur durchgeführt, wenn das Aneurysma nicht innerhalb der ersten 36 Stunden verschlossen werden kann.

2.3 Datenerhebung und Definitionen/Ein- und Ausschlusskriterien

Für alle 194 Patienten dieser Studie wurden mit Hilfe der oben genannten klinikinternen Programme epidemiologische, klinische und radiologische Daten gesammelt und ausgewertet. Aus diesem Patientenkollektiv wurden die Fälle mit Rezidivblutungen identifiziert. Eine aneurysmatische Rezidivblutung wurde diagnostiziert, wenn während des Krankenhausaufenthaltes im CT eine erneute Blutung festgestellt werden konnte. Diese stand meist im Zusammenhang mit einer neurologischen Verschlechterung oder einer klinisch verdächtigen Veränderung bei komatösen Patienten, wie zum Beispiel einer Bradykardie, einem plötzlichen Anstieg des Blutdrucks oder dem Auftreten von frischem Blut in der Ventrikeldrainage. Die Menge und Stärke der Blutung wurde dann mit der vorhergegangenen Blutung im CT verglichen. Rezidivblutungen vor der Krankenhausaufnahme wurden – soweit möglich – ebenfalls registriert.

Da es im Sinne der Fragestellung von besonderem Interesse war, die Patienten zu identifizieren, die vor dem Aneurysmaverschluss eine Rezidivblutung erlitten, wurden solche nach Aneurysmaverschluss nicht in die Auswertung eingeschlossen. Für weitere Analysen wurden nur die Patienten miteingeschlossen, welche mindestens 6 Stunden vor Aneurysmaverschluss zusätzlich eine CSF Drainage erhielten. Diese Eingrenzung sollte helfen die Analyse der retrospektiv gesammelten Daten besser zu vereinheitlichen. 117 Patienten wurden dadurch aus der sekundären Analyse ausgeschlossen, da die CSF Drainage erst nach dem Aneurysmaverschluss (n=45) oder aber gar nicht (n=72) angelegt wurde. Weitere 12

Patienten wurden auf Grund mangelnder Datenlage oder zu unpräziser CSF Drainage Angaben ausgeschlossen. Insgesamt wurden also 65 Patienten in das passende Kollektiv für die weitere Analyse eingeschlossen (siehe **Abbildung 1**).

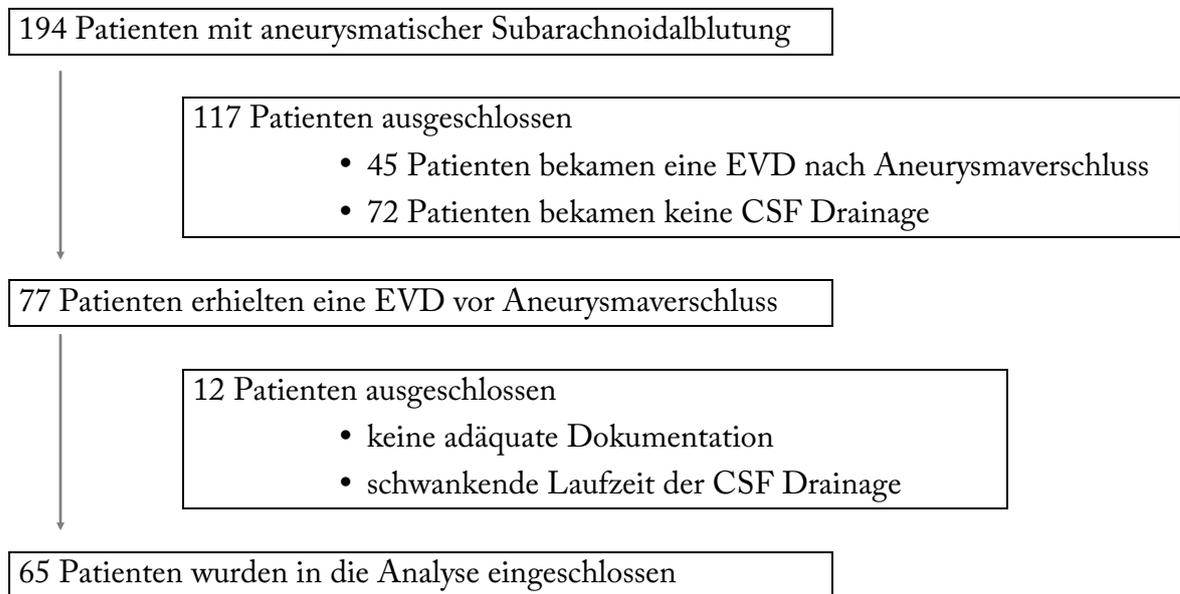


Abb. 1: Flussdiagramm über die Auswahl des Patientenkollektivs für die Analyse

Von 194 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung wurden primär Daten erhoben. In die finale Analyse wurden davon 65 Patienten eingeschlossen, die vor Aneurysmaverschluss eine EVD-Anlage erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche erst nach Intervention (n=45) oder keine EVD-Anlage (n=72) erhielten. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

2.4 Erfasste Werte

Der Dokumentationszeitraum des einzelnen Patienten bezog sich auf die Phase ab Eintritt des Ereignisses über den operativen Verschluss des Aneurysmas bis zur postoperativen Phase und Entlassung. Neben persönlichen Daten wie Name, Geburtsdatum, Alter, Vorerkrankungen und Medikamenten, wurden Details über Aufnahmezeitpunkt und das zuweisende Krankenhaus aufgezeichnet. Ein weiterer Fokus lag auf krankenhausassoziierten Informationen, die nach folgenden Kriterien erhoben wurden:

1. Zeitpunkt des Primäreignisses: über Angehörige, oder die Möglichkeit der direkten Anamnese
2. Warnkopfschmerz: vorhanden

3. Glasgow Coma Scale (GCS)
4. Diagnostisch radiologische Parameter der CT: Fisher Grad, BNI Grad, WFNS
5. Lokalisation der Blutung: Intraventrikulär, intrakraniell, subdural
6. Details des Aneurysmas: Größe, Lage, Typ, Anzahl
7. Zeitpunkt und Art des Aneurysmaverschlusses: *clipping, coiling*
8. Anlage Externe Ventrikeldrainage (EVD): Zeitpunkt, Lage
9. Liquorfördermenge: vor Rezidivblutung, in der ersten Stunde, in den ersten sechs Stunden, in den ersten 24 Stunden
10. SAB in Vergangenheit
11. Systolischer Blutdruck: > 160 mmHg bei Aufnahme
12. Entlassungszeitpunkt: in Tagen nach Aufnahme
13. Modifizierte Rankin Skala (MRS): bei Entlassung und drei Monate später

Auswertung des Bildmaterials

Wie oben erwähnt erfolgte die Auswertung der radiologischen Diagnostik unter der Zuhilfenahme des PACS Programms, welches alle Bilddatensätze digital zur Verfügung stellt. Da in den meisten Fällen zur Diagnostik einer SAB ein CT angefertigt wurde, wurde dieses bildgebende Verfahren bei der Auswertung favorisiert. Zur Ermittlung der Blutungsgrößen, und der damit zusammenhängenden Gradeinteilungen, wurden die programmassoziierten Vermessungs-Tools genutzt. Die Maße wurden hierdurch in Millimetern ermittelt. Ausgewählt wurde entsprechend die Schicht im CT in der die Blutung in der maximalen Ausprägung sichtbar war. Die CT Bildgebung einer solchen aSAB ist in **Abbildung 2** beispielhaft dargestellt.

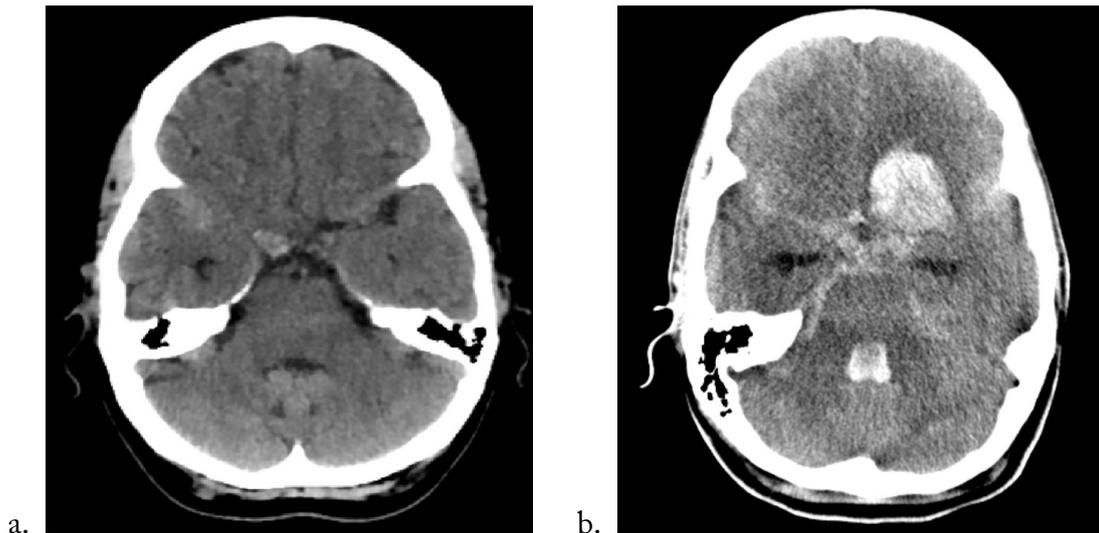


Abb. 2: Axiale Bilder von kranialen Computertomographien bei aSAB

Die Bilder zeigen exemplarisch unterschiedliche Schweregrade einer aSAB: aSAB Fisher Grad II (a.), aSAB Fisher Grad IV (b.) Entnommen aus dem PACS Programm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Im Folgenden werden die diagnostischen Parameter näher erläutert:

Fisher Graduierung: Die Fisher Graduierung wurde erstmals von Fisher et al. im Jahre 1980 im Zusammenhang mit Vasospasmen beschrieben.⁶⁷ Sie erlaubt die Einteilung des Schweregrades einer SAB anhand einer CT-Auswertung. Es wird in vier unterschiedliche Grade eingeteilt:

Grad	CT-Befund
I	Kein Subarachnoidalblut sichtbar
II	Diffuse oder vertikale Schicht mit einer maximalen Dicke von < 1mm
III	Lokaler <i>Clot</i> oder eine vertikale Schicht mit einer Dicke von > 1mm
IV	Vorwiegend intrazerebrale oder interventrikuläre Gerinnsel mit keiner signifikanten SAB

BNI (Barrow Neurological Institute) Grad: Eine weitere Möglichkeit die SAB anhand des CT-Befundes einzuteilen wurde 2012 von Wilson et al. beschrieben.⁶⁸ Diese fünfstufige Graduierung ist angelehnt an die Fisher-Graduierung und soll insbesondere die Hochrisikopatienten für einen Vasospasmus detektieren. Die Einteilung basiert auf einer einzelnen Messung, an der Stelle der SAB mit der

maximalen Ausdehnung. Hierfür müssen alle Schichten durchgescannt werden. Die Messung wird senkrecht zu den verlaufenden Zisternen/Fissuren vorgenommen.

Grad	Gemessene Breite der SAB
I	Kein Blut sichtbar/messbar
II	≤ 5 mm
III	> 5 mm – 10 mm
IV	> 10 mm – 15 mm
V	> 15 mm

WFNS Grad: Erstmals beschrieben 1988 von der World Federation of Neurosurgery sollte diese Graduierung eine Einteilung einfacher machen, indem auch eine prognostische Aussage getroffen werden kann.⁶⁹ Sie setzt sich zusammen aus dem sehr wichtigen prognostischen Faktor der Glasgow Coma Scale (GCS) und zusätzlich aus dem Vorhanden- oder Nichtvorhandensein eines motorischen Defizits.

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

GCS: Bei der Glasgow Coma Scale handelt es sich um eine einfache Skalierung zur Einschätzung einer Bewusstseinsstörung. Sie wurde erstmals 1974 von den beiden Briten Graham Teasdale und Bryan Jennett beschrieben und ist in der heutigen Zeit internationaler Bestandteil der Notfallmedizin.⁷⁰ In drei Rubriken werden separat Punkte vergeben und im Anschluss addiert. Maximal können 15 Punkte vergeben werden (volles Bewusstsein), minimal sind es drei Punkte (tiefes Koma).

Punkte	Augen öffnen	Verbale Reaktion	Motorische Reaktion
6	/	/	Befolgt Aufforderung
5	/	Voll orientiert	Gezielte Schmerzabwehr
4	spontan	desorientiert	Ungezielte Schmerzabwehr
3	Auf Aufforderung	Unzusammenhängende Worte	Beugesynergismen
2	Auf Schmerzreiz	Unverständliche Worte	Strecksynergismen
1	Keine Reaktion	Keine Reaktion	Keine Reaktion

2.5 Statistische Analyse

Die der Arbeit zu Grunde liegenden Daten, wurden sowohl als absolute Zahlen als auch prozentual dargestellt.

Von allen klinisch wichtigen Variablen wurde eine univariate Analyse durchgeführt (**Tabelle 1**). Für bestimmte Daten wie Fisher-Grad oder WFNS-Grad wurde zwischen niedrigen und hohen Werten unterschieden, um die Gegensätzlichkeit besser zu unterstreichen: WFNS ≤ 3 , ≥ 4 , Fischer Grad < 4 , $= 4$.

Die Variablen wurden auf Assoziationen mit Rezidivblutungen mit Hilfe von Fisher-Test, t-Test und Mann-Whitney-Test untersucht.

Der t-Test eignet sich, um aus den eigenen erhobenen Stichproben Erkenntnisse und Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Grundgesamtheit zu schließen. In der medizinischen Statistik wird vor allem der t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben angewendet. Für die vorliegende Arbeit war der t-Test für unverbundene Stichproben relevant, da zwei Gruppen miteinander verglichen werden sollten: Patienten mit Rezidivblutung und Patienten ohne Rezidivblutungen. Hierfür wurden unter der Voraussetzung der konstanten Varianz die Mittelwerte der Stichproben verschiedener Patienten miteinander verglichen. Zum Vergleich wurden Differenzen beider Stichproben unter der Voraussetzung der Normalverteilung herangezogen. Für die Aussagekraft in Form der Signifikanz α erfolgte die Annahme der üblichen Einteilungen (mit p =Signifikanzwert): $p \leq 0,05$ (signifikant); $p \leq 0,01$ (sehr signifikant); $p \leq 0,001$ (hoch signifikant)

Bei Variablen ohne Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-Test (U-Test) angewendet.

Um Aussagen über Vergleiche zwischen zwei Variablen zu treffen, wurde der Fisher-Exakt-Test durchgeführt. Dieser ist ähnlich dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest, jedoch in unserem Fall bei der geringen Studienpopulationszahl von 65 bzw. 26 Patienten zuverlässiger und aussagekräftiger.

Eine Multivariat Analyse wurde durchgeführt, um die Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einer aneurysmatisch-bedingten Rezidivblutung in Zusammenhang stehen. Auch hier wurde entsprechend der oben genannten Einteilung ein p-Wert von 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Cut-off-Wert (Grenzwert) einer Variablen festzustellen, die durch die Multivariat Analyse als Vorhersagewert für das Risiko einer Rezidivblutung identifiziert wurde.

Eine Korrelation zwischen individuellen Variablen wurde durch die so genannte *Pearson's Product-Moment Correlation* errechnet.

Für die gesamte statistische Analyse und Auswertung wurde das Programm R-Statistical Computing Package, R Version 3.2.2 von August 2015 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Die untersuchte Studienpopulation umfasste insgesamt 194 Patienten. Darunter befanden sich 116 Frauen (59,8 %) und 78 Männer (40,2 %). Das mittlere Alter der 194 Patienten betrug zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes $55,6 \pm 12,4$ Jahre.

Von allen Patienten hatten 61 (31,4 %) einen WFNS Grad von 1 und 59 (30,4 %) einen WFNS Grad von 5. Die restlichen 74 Patienten sind dazwischen einzuordnen und können **Tabelle 1** entnommen werden. Während sich bei dieser Graduierung eine Verteilung mit jeweils Maximal-Verteilungen bei niedrigstem bzw. höchstem Grad zeigt, ist bei der Fisher-Graduierung eine wachsende Tendenz mit zunehmendem Grad zu verzeichnen (Fisher Grad 1 n=10 (5,2 %), Fisher Grad 4 n=127 (65,5 %)).

Bezüglich der Aneurysmagröße waren die Aneurysmen bei 99 Patienten 5-9 mm groß (51 %) und bei 134 (69 %) im anterioren Gefäßkreislauf lokalisiert.

Eine detaillierte Auflistung der Ergebnisse zeigt **Tabelle 1**.

In der gesamten Studienpopulation wurden bei 26 von den insgesamt 194 Patienten (13,4 %) Rezidivblutungen vor Intervention radiologisch festgestellt. Bei diesen 26 Patienten wurden insgesamt 28 Rezidivblutungen diagnostiziert. Zehn (5,2 %) von diesen Patienten erlitten schon während des Transports in die Universitätsklinik Düsseldorf eine Rezidivblutung. Zwei Patienten hatten sowohl eine Rezidivblutung vor der Aufnahme, als auch während des Aufenthaltes. Insgesamt resultiert dadurch eine innerhäusliche Rezidivblutungsrate von 9,3 % (n=18). Die zeitliche Verteilung dieser Patienten ist in **Abbildung 3** dargestellt.

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der untersuchten Faktoren der gesamten Studienpopulation

Aufgelistet sind alle untersuchten univariaten und multivariaten Faktoren, bezogen auf eine Rezidivblutung bei 194 Patienten mit aSAB. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (Juni 2018)

Faktor	Anzahl der Patienten (%)			p-Wert	
	Alle Pat.	Rezidivblutung	Keine Rezidivblutung	Univariate Analyse	Multivariate Analyse
Total	194 (100 %)	26 (13,4 %)	168 (86,6 %)	-	-
Weiblich	116 (59,8 %)	16 (61,5 %)	100 (59,5 %)	-	-
Männlich	78 (40,2 %)	10 (38,5 %)	68 (40,5 %)	-	-
Alter (mean ± SD)	55.6 ± 12.4	60.3 ± 12.4	54.8 ± 12.3	-	-
WFNS-Grad bei Aufnahme					
1	61 (31,4 %)	0 (0 %)	61 (36,3 %)	-	-
2	27 (13,9 %)	1 (3,8 %)	26 (15,4 %)	-	-
3	16 (8,2 %)	5 (19,2 %)	11 (6,6 %)	-	-
4	31 (16,1 %)	3 (11,5 %)	28 (16,7 %)	< 0.001	0.010
5	59 (30,4 %)	17 (65,5 %)	42 (25 %)	-	-
Fisher Grad bei Aufnahme					
1	10 (5,2 %)	0 (0 %)	10 (6 %)	-	-
2	7 (3,6 %)	0 (0 %)	7 (4,2 %)	-	-
3	50 (25,8 %)	1 (3,8 %)	49 (29,2 %)	-	-
4	127 (65,5 %)	25 (96,2 %)	102 (60,7 %)	< 0.001	0.144
Aneurysmagröße (mm)*				0.059	0.095
0 - < 5mm	69 (35,6 %)	4 (15,4 %)	65 (38,7 %)	-	-
5 - < 10mm	99 (51 %)	16 (61,5 %)	83 (49,4 %)	-	-
10 - < 15mm	20 (10,3 %)	5 (19,2 %)	15 (8,9 %)	-	-
15 - < 20mm	2 (1 %)	1 (3,8 %)	1 (0,6 %)	-	-
> 20mm	4 (2 %)	0 (0 %)	4 (2,4 %)	-	-
Aneurysma Lokalisation				0.344	-
Anterior	134 (69 %)	17 (65,4 %)	117 (69,6 %)	-	-
Posterior	60 (31 %)	9 (34,6 %)	51 (30,4 %)	-	-
EVD-Anlage vor Aneurysmaverschluss				< 0.001	0.001
ja	77 (39,7 %)	17 (94,4 %)	60 (30,9 %)	-	-
nein	117 (60,3 %)	1 (5,6 %)	116 (59,8 %)	-	-

* Fehlende Daten: Aneurysmagröße n=1 (0.5%)

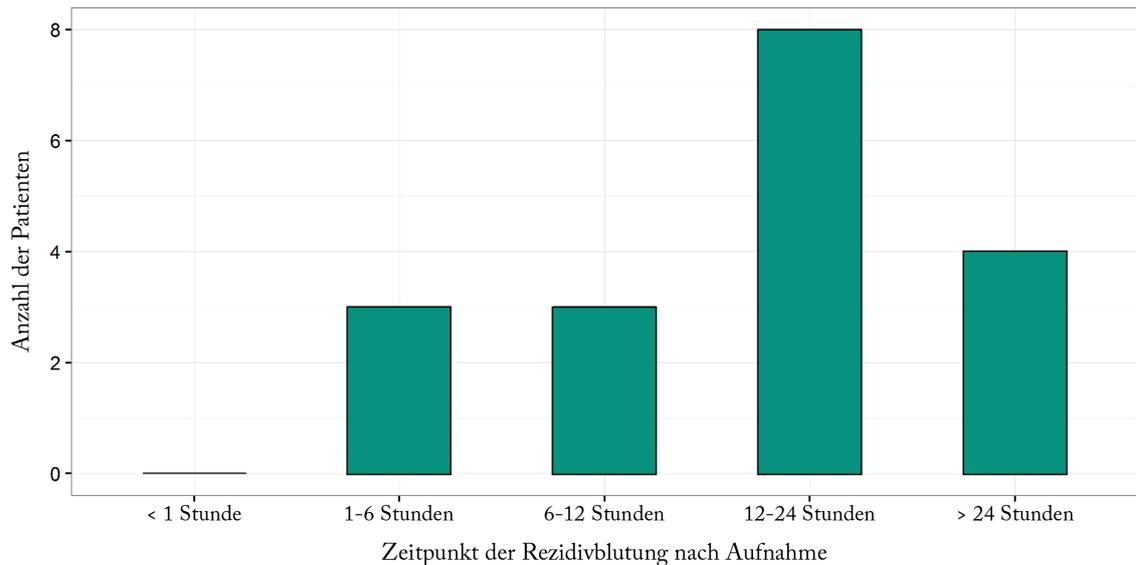


Abb. 3: Säulendiagramm über die zeitliche Verteilung der Patienten mit einer Rezidivblutung

Die Säulen stellen die Anzahl der Patienten mit Auftreten einer Rezidivblutung dar, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Krankenhausaufnahme. Kein Patient (n=0) erlitt eine Rezidivblutung vor einer Stunde nach Aufnahme, drei Patienten (n=3) nach 1-6 Stunden, drei Patienten (n=3) nach 6-12 Stunden, acht Patienten (n=8) nach 12-24 Stunden und vier Patienten (n=4) nach 24 Stunden. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

3.1.1 Interventionen

Die Zeit bis zum Verschluss eines Aneurysmas bei allen Patienten mit aSAB betrug im Durchschnitt 15 Stunden (IQR 6-23 Stunden) nach Aufnahme; die durchschnittliche Zeit bis zur Anlage einer EVD betrug durchschnittlich drei Stunden (IQR 2-5 Stunden).

77 Patienten erhielten auf Grund eines Hydrozephalus eine EVD vor Aneurysmaverschluss. Davon erlitten insgesamt 17 Patienten (22.1 %) eine aneurysmatische Rezidivblutung. Zwei Patienten hatten eine Rezidivblutung kurz nach der Anlage der EVD, hier konnten keine Mengenangaben des abgelassenen Liquors aus den dokumentierten Unterlagen entnommen werden. Aus diesem Grund wurden diese Patienten aus der Analyse ausgeschlossen. Ferner gab es bezüglich der Drainage-Dauer keinen Unterschied zwischen der Gruppe von Patienten mit Rezidivblutungen und der Gruppe von Patienten ohne Rezidivblutung (17 Stunden (IQR 7,5-21,5 Stunden) vs. 14 Stunden (IQR 8,5-21 Stunden)).

Insgesamt haben 65 Patienten (33,5 %) für mindestens 6 Stunden eine CSF Drainage erhalten. Detaillierte Charakteristika dieser Patienten können der **Tabelle 2** entnommen werden.

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung univariater und multivariater Faktoren der Studienpopulation mit EVD-Anlage

Aufgelistet sind die univariaten und multivariaten Faktoren von 65 Patienten mit einer EVD-Anlage vor Aneurysmaverschluss, bezogen auf eine Rezidivblutung. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

	Rezidivblutung	Keine Rezidivblutung	p-Wert	p-Wert
			Univariate Analyse	Multivariate Analyse
Anzahl d. Patienten	15	50		
WFNS Grad ≥ 4	12 (80 %)	34 (68 %)	0.522	-
Fisher Grad > 3	14 (93 %)	41 (82 %)	0.431	-
Aneurysmagröße $> 10\text{mm}$	9 (60 %)	8 (16 %)	0.02	0.081
Aneurysma-Lokalisation				
anterior	10 (67 %)	30 (60 %)	0.767	-
posterior	5 (33 %)	20 (40 %)		
Liquorfördermenge in 6 Stunden, ml [IQR]	63 [55-69]	25 [10-35] *	< 0.001	< 0.001
Zeitpunkt der EVD-Anlage nach Aufnahme, Stunden [IQR]	2 [1-2.5]	3 [2-6]	0.390	-

* Fehlende Daten: Liquorfördermenge in 6 Stunden in n=2 (3 %)

Rezidivblutungen konnten bei 15 von diesen 65 Patienten (23,0 %) detektiert werden. In 25 Fällen (12,9 %) wurde 24 Stunden lang über eine CSF-Anlage drainiert. Vier von den oben genannten 15 Rezidivblutungen ereigneten sich erst nach diesem Zeitraum. Bei diesen vier Patienten kam es auf Grund kardialer oder respiratorischer Komplikation (insgesamt drei Patienten) oder logistischen Ursachen (ein Patient) zu einem verzögerten Aneurysmaverschluss.

Bezüglich der Art der operativen Aneurysmathherapie wurden keine Unterschiede festgestellt. 49,5 % aller Patienten wurden *geclippt*, 43,8 % wurden *gecoilt*. Die restlichen 6,7 % erhielten keinen Aneurysmaverschluss.

Keiner der Patienten wurde mit Antifibrinolytika behandelt.

3.2 Analytische Statistik

Die Aussagekraft und Güte der Ergebnisse hängt bei allen statistischen Testverfahren immer auch von der Größe der untersuchten Kollektive und Populationen ab. Da der hier durchgeführten statistischen Auswertung eine relativ kleine Anzahl von Patienten zu Grunde liegt, sind die Ergebnisse im Hinblick auf eine Verallgemeinerung der Testaussage auf eine Gesamtpopulation vorsichtig zu interpretieren.

3.2.1 EVD-Anlage und Liquorfördermenge als Risikofaktoren für Rezidivblutungen

In der multivariaten Regressionsanalyse konnten ein WFNS Grad ≥ 4 ($p=0.01$) und die Anlage einer EVD vor Aneurysma Verschluss ($p=0.001$) als unabhängige Risikofaktoren für eine aneurysmatische Rezidivblutung identifiziert werden (**vgl. Tabelle 1**).

Tabelle 2 zeigt Faktoren, die mit aneurysmatischen Rezidivblutungen bei Patienten mit EVD-Anlage vor Aneurysma Verschluss in Zusammenhang stehen.

Die Auswertung der Daten hat sich insbesondere auf die Fragestellung konzentriert, in wie weit sich die Liquorfördermenge nach a) 6 Stunden b) 12 Stunden und c) 24 Stunden signifikant zwischen den beiden Gruppen (Gruppe A mit Rezidivblutung, Gruppe B ohne Rezidivblutung) unterscheidet.

A) Liquorfördermenge nach 6 Stunden

Die durchschnittliche Liquorfördermenge nach sechs Stunden betrug in der Gruppe A 63 ml (IQR 55-69 ml) und Gruppe B 25 ml (IQR 10-35 ml). Diese Werte wurden in **Abbildung 4** mittels eines Box Plots veranschaulicht.

Mit Hilfe einer logistischen Regression wurde die Rezidivblutungswahrscheinlichkeit von 50 % abgeschätzt und liegt bei einer Liquorfördermenge von 58 ml. Das untere 95 % Konfidenzintervall (KI) liegt hier bei 49 ml. **Abbildung 5** verdeutlicht den Verlauf in Form eines Graphen.

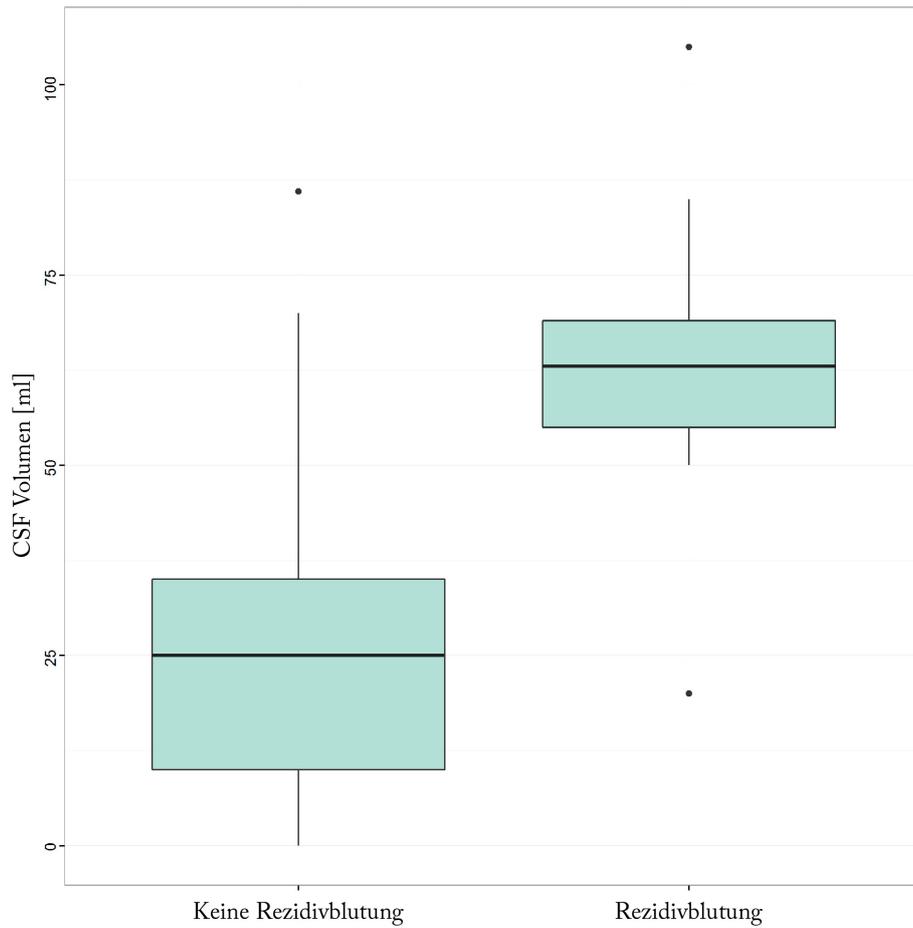


Abb. 4: Box Plot Darstellung zum Vergleich der Liquorfördermenge nach 6 Stunden bei der Studienpopulation mit Rezidivblutung und ohne Rezidivblutung

Die durchschnittliche Fördermenge betrug in Gruppe A 63 ml, in Gruppe B 25 ml (dicker schwarzer Balken). Die Einzelpunkte stellen einzelne Individuen dar. Das Maximum lag bei Gruppe A bei 105 ml und bei Gruppe B bei 85 ml. Das Minimum lag bei Gruppe A bei 20 ml und bei Gruppe B bei 0 ml. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

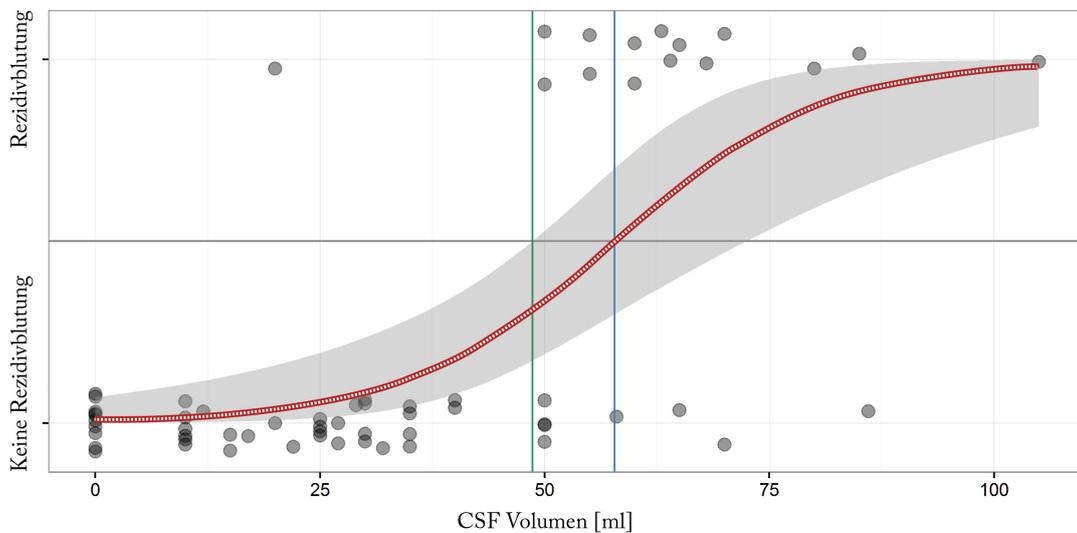


Abb. 5: Graph der logistischen Regression zur Identifikation der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit nach 6 Stunden

Die rechte (blaue) senkrechte Linie repräsentiert den Cut-off Wert bei einer Rezidivblutungswahrscheinlichkeit von 50 % und liegt bei 58 ml. Die linke (grüne) senkrechte Linie repräsentiert das untere 95 % Konfidenzintervall (KI), hier liegt die 50 %ige Wahrscheinlichkeit bei 49 ml. Die schwarzen Punkte stellen Einzelindividuen dar und sind zur besseren Darstellung leicht gestreut abgebildet. Entnommen und verändert aus Lieshout et al. (2018)

B) Liquorfördermenge nach 12 Stunden

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,001$). 100 % der Patienten mit einer Rezidivblutung haben eine Liquorfördermenge von mehr als 60 ml. Die durchschnittliche Liquorfördermenge nach 12 Stunden betrug in Gruppe A 129 ml (IQR 100-151 ml) und in Gruppe B 47 ml (IQR 30-70 ml). Das Maximum lag bei Gruppe A bei 160 ml und bei Gruppe B bei 166 ml. Das Minimum lag bei Gruppe A bei 66 ml und bei Gruppe B bei 0 ml. **Abbildung 7** zeigt die Ergebnisse mittels Box Plot.

In der logistischen Regression zeigt sich, dass die abgeschätzte 50 %ige Rezidivblutungswahrscheinlichkeit bei einer Liquorfördermenge von 122 ml liegt. Das untere 95 % KI liegt bei 98,5 ml (grüne Linie, $p < 0,001$). **Abbildung 6** zeigt den zugehörigen Graphen der logistischen Regression.

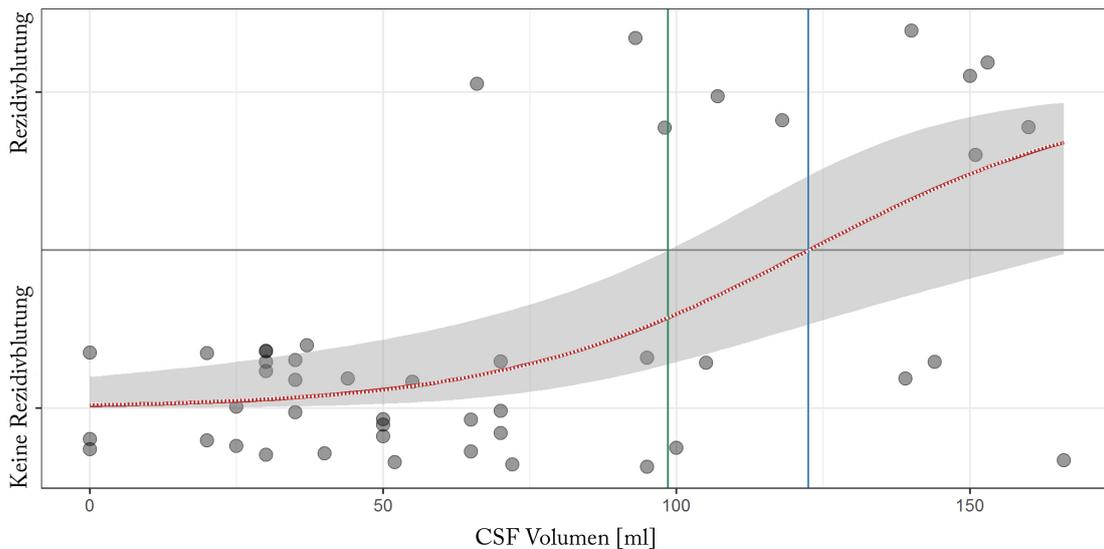


Abb. 6: Graph der logistischen Regression zur Identifikation der Reizdivblutungswahrscheinlichkeit nach 12 Stunden

Die rechte (blaue) senkrechte Linie repräsentiert den Cut-off Wert bei einer Reizdivblutungswahrscheinlichkeit von 50 % und liegt bei 122 ml. Die linke (grüne) senkrechte Linie repräsentiert das untere 95 % Konfidenzintervall (KI), hier liegt die 50 %ige Wahrscheinlichkeit bei 98,5 ml. Die schwarzen Punkte stellen Einzelindividuen dar und sind zur besseren Darstellung leicht gestreut abgebildet. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

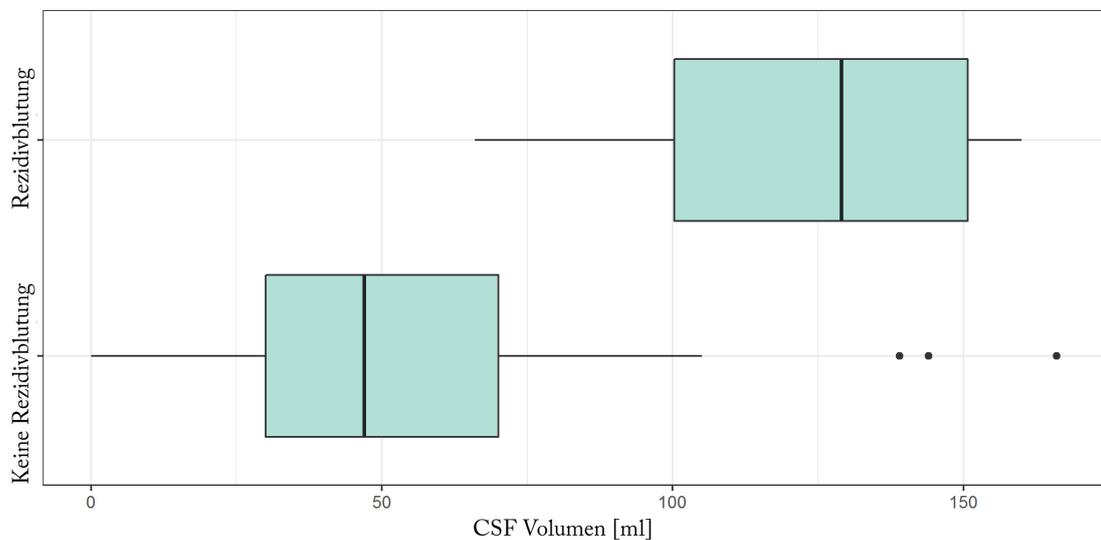


Abb. 7: Box Plot Darstellung zum Vergleich der Liquorfördermenge nach 12 Stunden zwischen der Studienpopulation mit Reizdivblutung und ohne Reizdivblutung

Die durchschnittliche Fördermenge betrug in Gruppe A 129 ml, in Gruppe B 47 ml (dicker schwarzer Balken). Die Einzelpunkte stellen einzelne Individuen dar. Das Maximum lag bei Gruppe A bei 160 ml und bei Gruppe B bei 166 ml. Das Minimum lag bei Gruppe A bei 66 ml und bei Gruppe B bei 0 ml. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

C) Liquorfördermenge nach 24 Stunden

Die durchschnittliche Liquorfördermenge nach 24 Stunden betrug in der Gruppe A 182,5 ml (IQR 170-199 ml) und Gruppe B 65 ml (IQR 45-93 ml). Das Maximum lag bei Gruppe A und Gruppe B jeweils bei 210 ml. Das Minimum lag bei Gruppe A bei 170 ml und bei Gruppe B bei 0 ml. Diese Werte wurden in **Abbildung 9** mittels eines Box Plots veranschaulicht.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde die Rezidivblutungswahrscheinlichkeit von 50 % abgeschätzt und liegt bei einer Liquorfördermenge von 180,76 ml. Ein Vergleich zwischen den Gruppen nach 24 Stunden Liquorförderung ist allerdings nicht mit signifikanter Aussage möglich ($p=0,06$).

Abbildung 8 zeigt den zugehörigen Graphen der logistischen Regression.

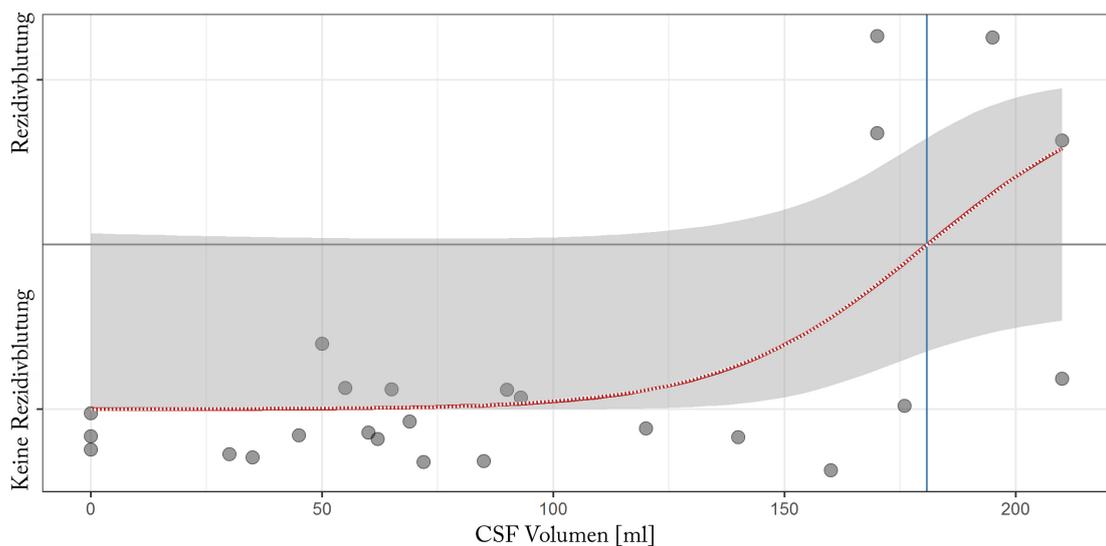


Abb. 8: Graph der logistischen Regression zur Identifikation der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit nach 24 Stunden

Die rechte (blaue) senkrechte Linie repräsentiert den Cut-off Wert bei einer Rezidivblutungswahrscheinlichkeit von 50 % und liegt bei 180,76 ml. Die schwarzen Punkte stellen Einzelindividuen dar und sind zur besseren Darstellung leicht gestreut abgebildet. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

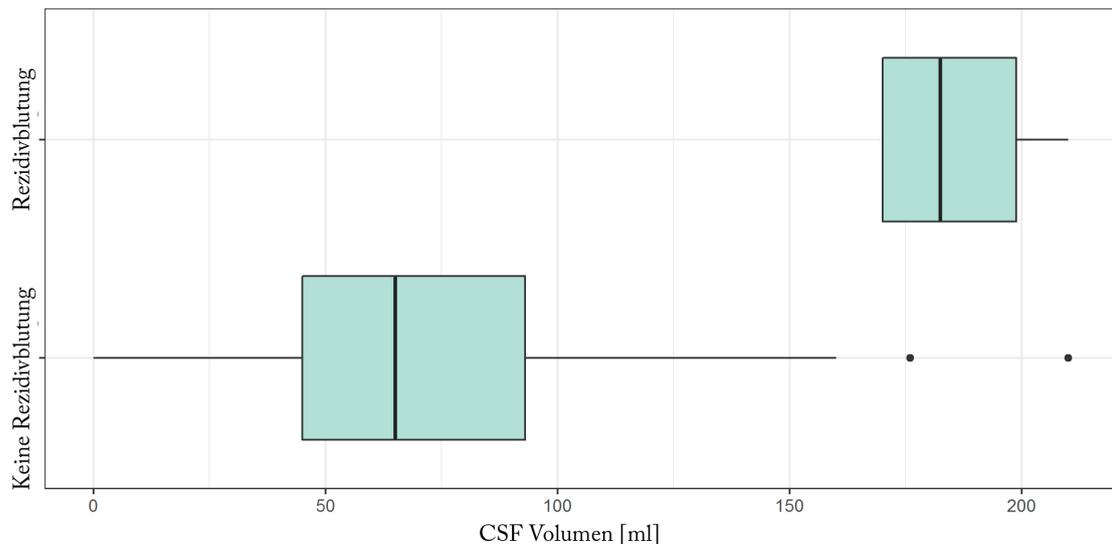


Abb. 9: Box Plot zum Vergleich der Liquorfördermenge nach 24 Stunden zwischen der Studienpopulation mit Rezidivblutung und ohne Rezidivblutung

Die durchschnittliche Fördermenge betrug in Gruppe A 182,5 ml, in Gruppe B 65 ml (dicker schwarzer Balken). Die Einzelpunkte stellen einzelne Individuen dar. Das Maximum lag bei Gruppe A und Gruppe B jeweils bei 210 ml. Das Minimum lag bei Gruppe A bei 170 ml und bei Gruppe B bei 0 ml. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

Weitere unabhängige Risikofaktoren in der Gruppe der Rezidivblutungen für eine erhöhte Liquorfördermenge über eine CSF-Drainage sind Aneurysma-Größe (R: 0,301; 95 % KI 0,058-0,511; p=0,016) und WFNS Grad (R: 0,263; 95 % KI 0,016-0,479; p=0,038), eine detaillierte Auflistung zeigt **Tabelle 3**.

Tabelle 3 Unabhängige Vorhersagewerte für die Liquordrainagemenge

Tabellarisch aufgelistet sind Vorhersagewerte für eine erhöhte Liquorförderung. Dabei sind der WFNS-Grad und die Aneurysma-Größe signifikant und somit unabhängige Risikofaktoren, während der Fisher-Grad und die Aneurysma-Lokalisation nicht signifikant sind. Entnommen und modifiziert aus Lieshout et al. (2018)

Unabhängige Faktoren	Korrelation	95 % KI	p-Wert
WFNS Grad	0.263	0.016 - 0.479	0.038
Fisher Grad	0.114	- 0.138 - 0.352	0.374
Aneurysma Durchmesser	0.301	0.058 - 0.511	0.016
Aneurysma Lokalisation	0.182	- 0.073 - 0.411	0.091

Mit $p=0,016$ zeigt sich ein schwacher aber vorhandener Zusammenhang zwischen der CSF-Drainagemenge nach sechs Stunden und der Aneurysma-Größe. **Abbildung 10** zeigt den Zusammenhang in Form eines Graphen.

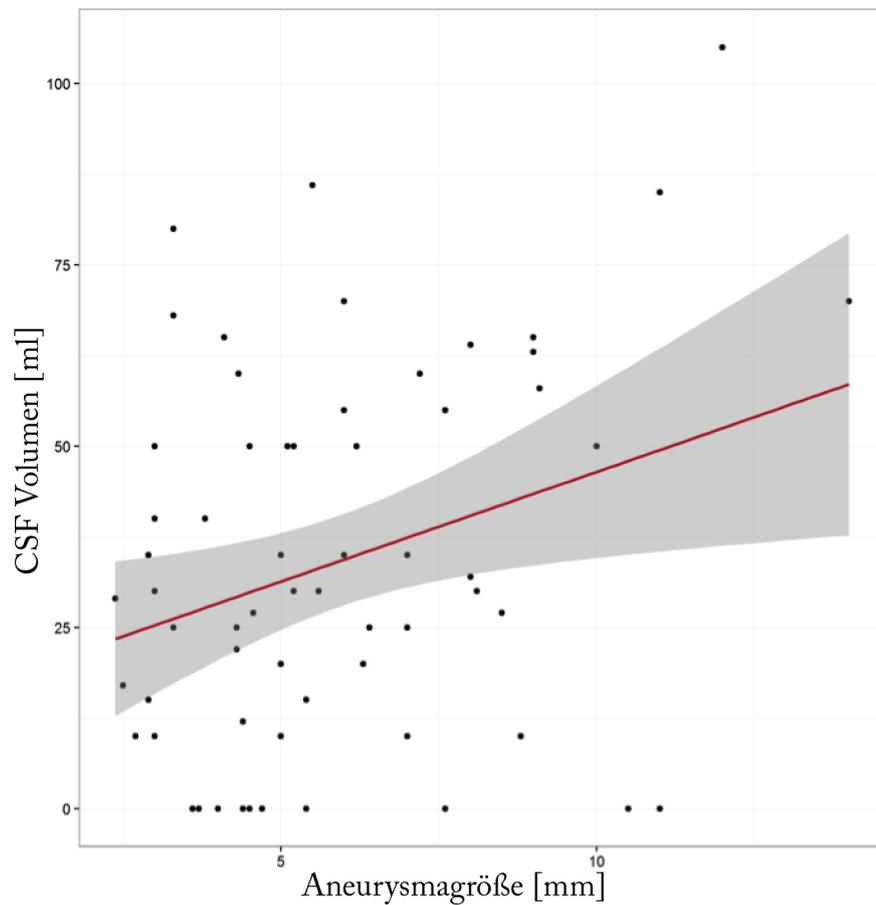


Abb. 10: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Aneurysma-Größe und CSF-Drainagemenge nach sechs Stunden bei Patienten mit Rezidivblutung
Es zeigt sich ein stetiger Anstieg der Liquorfördermenge mit zunehmender Aneurysma-Größe. Die schwarzen Punkte visualisieren die einzelnen Individuen.

Mit $p=0,0376$ zeigt sich ebenfalls ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen der CSF-Drainagemenge mit dem WFNS-Grad (vgl. **Abbildung 11**).

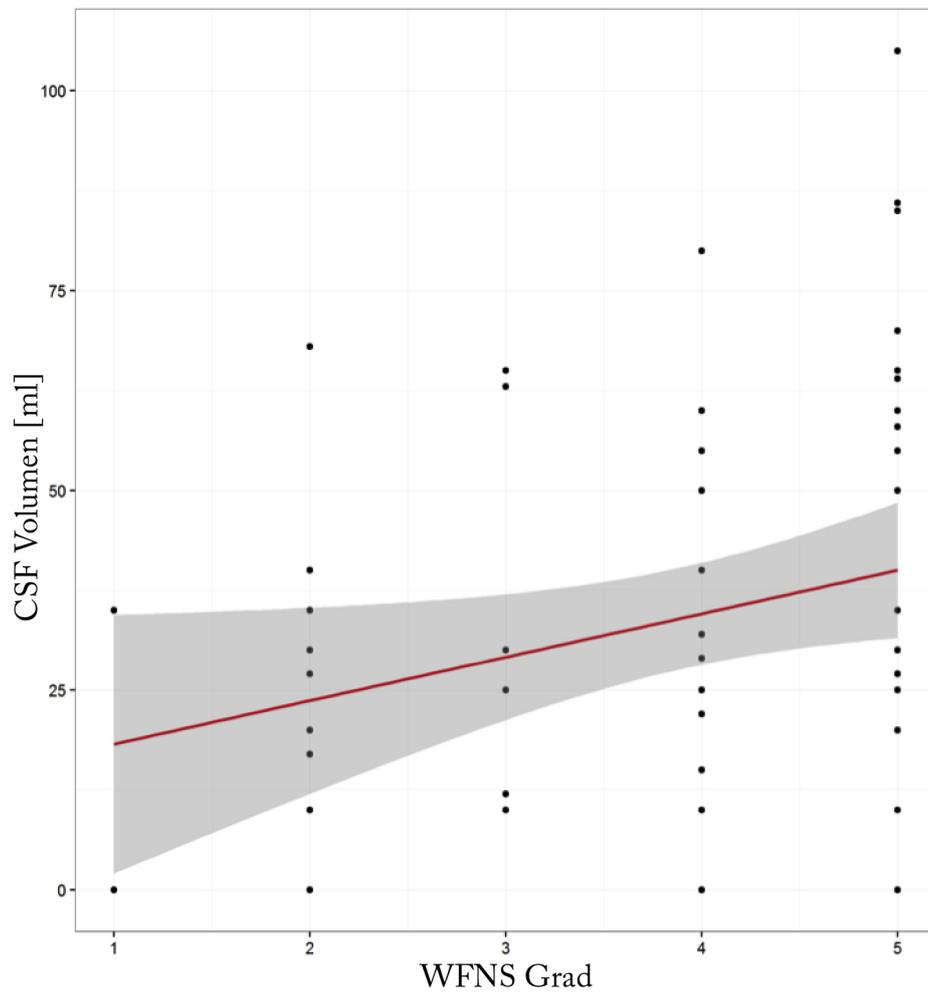


Abb. 11: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen WFNS-Grad und CSF-Drainagemenge nach sechs Stunden bei Patienten mit Rezidivblutung

Es zeigt sich ein stetiger Anstieg der Liquorfördermenge mit zunehmendem WFNS-Grad. Die schwarzen Punkte visualisieren die einzelnen Individuen.

Mit $p=0,374$ zeigt sich jedoch keine Korrelation zwischen dem Fisher-Grad und der CSF-Drainagemenge. (**Abbildung 12**).

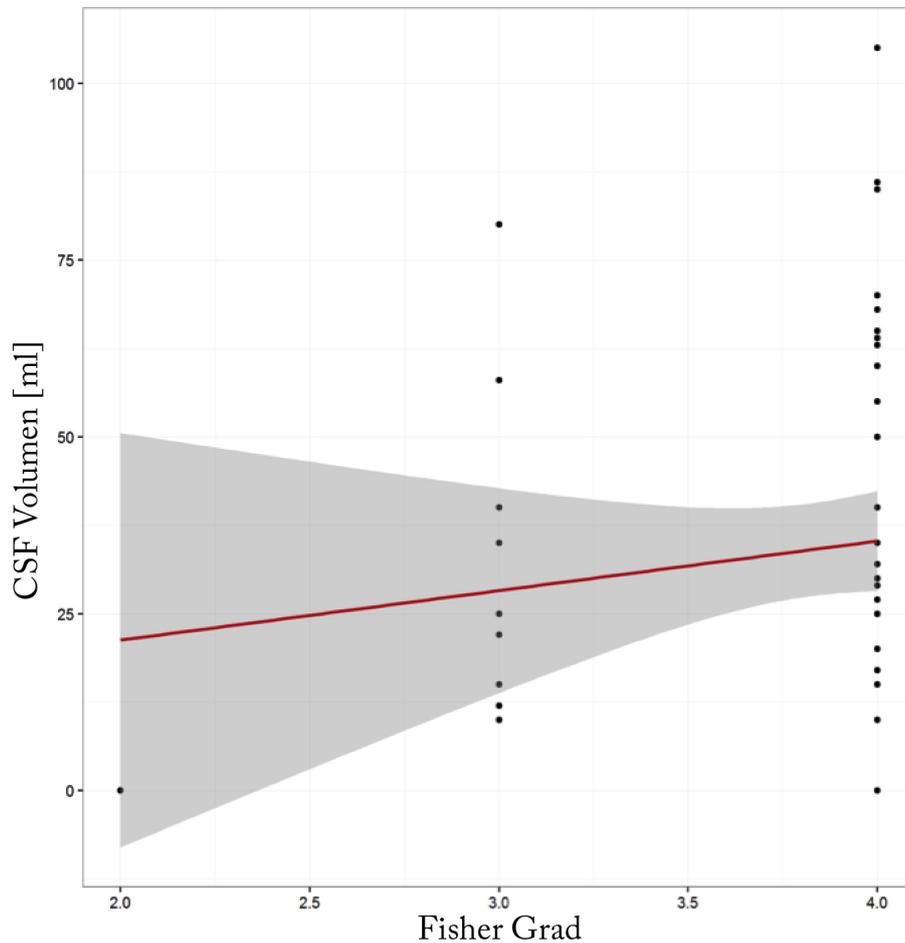


Abb. 12: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Fisher-Grad und CSF-Drainagemenge nach sechs Stunden bei Patienten mit Rezidivblutung

Es zeigt sich kaum ein Anstieg der Liquorfördermenge mit zunehmendem Fisher-Grad. Die schwarzen Punkte visualisieren die einzelnen Individuen.

Ebenfalls keine Korrelation zeigte sich zwischen der Liquorfördermenge und Aneurysma-Lokalisation ($p=0,091$). Die durchschnittliche Liquorfördermenge bei Patienten mit einem anterioren Aneurysma lag bei 33,5 ml (IQR 15-60,6 ml), bei Patienten mit einem posterioren Aneurysma bei 25 ml (IQR 5-42,5 ml).

Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse mittels Box Plot.

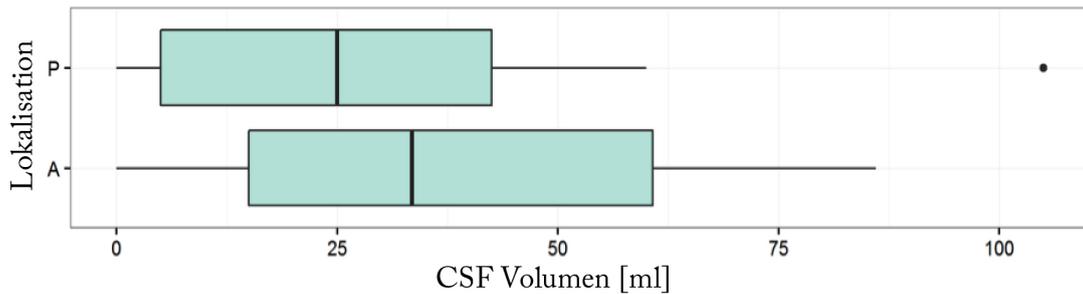


Abb. 13: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Aneurysma-Lokalisation und Liquorfördermenge

Die durchschnittliche Liquorfördermenge bei Patienten mit einem anterioren Aneurysma (y-Achse A) lag bei 33,5 ml, bei Patienten mit einem posterioren Aneurysma (y-Achse P) bei 25 ml. Das Minimum lag bei beiden Lokalisationen bei 0 ml, das Maximum bei anteriorem Aneurysma bei 86 ml, bei posteriorem Aneurysma bei 105 ml. Der schwarze Punkt visualisiert ein einzelnes Individuum.

3.2.2 Unabhängige Risikofaktoren

Weder bezüglich des maximal gemessenen Hirndrucks zwischen der Rezidivblutungs-Gruppe und Nicht-Rezidivblutungs-Gruppe ($152 \text{ mmHg} \pm 24$ vs. $150 \text{ mmHg} \pm 20$, $p=0,737$), noch bei dem maximal gemessenen Hirndruck 30 Minuten vor der Rezidivblutung ($126 \text{ mmHg} \pm 17$ vs. $150 \text{ mmHg} \pm 20$) fanden sich signifikante Unterschiede. Auch bezogen auf Hirndruck-Spitzenwerte zwischen den beiden Gruppen konnte kein Unterschied festgestellt werden ($>140 \text{ mmHg}$ $p=1,00$ bzw. 160 mmHg $p=0,740$). Ferner gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der INR (INR $1,07 \pm 0,07$ vs. $1,04 \pm 0,06$, $p=0,099$), partiellen Thromboplastinzeit (pTT $23,3 \pm 3,6$ vs. $25,9 \pm 11,4$, $p=0,388$), Anti-Thrombose-Prophylaxe ($p=0,153$) oder oralen Antikoagulation ($p=0,381$). Die absolute Thrombozytenzahl hat sich zwischen der Rezidivblutungs- und Nicht-Rezidivblutungs-Gruppe nicht unterschieden ($222 \times 1000/\mu\text{l} \pm 101$ vs. $226 \times 1000/\mu\text{l} \pm 56$, $p=0,869$).

Fünf Patienten (33 % der Rezidivblutungs-Gruppe) der Studienpopulation haben die Kriterien für eine Thrombozytopenie erfüllt (Thrombozytenzahl $< 150 \times 1000/\mu\text{l}$), von denen alle der Rezidivblutungs-Gruppe zuzuordnen sind ($p < 0,001$). Allerdings lässt sich keine signifikante Aussage über das Kriterium Thrombozytopenie treffen, wenn man es in die multivariate Analyse mit einbezieht, da der Effekt der CSF-Drainage überwiegt ($p=0,993$).

4 Diskussion

Diese Arbeit hat bezüglich des Managements aneurysmatisch bedingter Subarachnoidalblutungen vor Aneurysmaverschluss einige neue Probleme aufgedeckt.

Zum einen konnte gezeigt werden, dass die Anlage einer EVD mit dem Auftreten von Rezidivblutungen vor Behandlungsbeginn assoziiert ist, und zum anderen zeigte sich eine Korrelation zwischen der Liquorfördermenge und der Wahrscheinlichkeit, eine Rezidivblutung zu erleiden.

4.1 Der Zusammenhang zwischen EVD-Anlage und Rezidivblutung

Die Anlage einer EVD ist neben anderen schon bekannten Faktoren, wie klinischer Verfassung, arterieller Hypertension, Aneurysmagröße und Größe der SAB, ein unabhängiger Risikofaktor für eine Rezidivblutung nach aSABs.^{56,58,60,71-74}

Schon 1992 zeigten Paré et al. einen Zusammenhang zwischen der EVD-Anlage und der Rezidivblutung, insbesondere bei Patienten mit einem Hydrozephalus.⁶⁵

Die Vermutung lag schon damals nahe, dass der aneurysmatische transmurale Druck steigt, wenn der intrakranielle Druck (ICP) durch die Anlage einer EVD gesenkt wird. Dies wiederum könnte dazu führen, dass das schon beschädigte Aneurysma durch die Druckschwankungen gereizt wird und erneut rupturiert. Ein Zusammenhang zwischen den Drainageparametern, wie Liquorfördermenge und Drainagelevel konnte damals jedoch nicht gezeigt werden und auch andere Studien haben solche Assoziationen nicht zeigen können.⁷⁵ Darüberhinaus wird auf Grund des schädlichen Effekts während einer aneurysmatischen Re-Ruptur empfohlen, die Anlage einer EVD bei rezidivierenden Blutungen zu vermeiden.⁷⁶

Trotz allem verbleibt der Gebrauch einer EVD ein unumstrittenes und relevantes Hilfsmittel bei der Therapie des akuten Hydrozephalus. Ebenso wird der Einsatz einer kontinuierlichen CSF-Drainierung in der akuten Phase nach einer SAB verfolgt, um das Risiko für ischämische Komplikationen zu minimieren bzw. zu reduzieren.^{77,78} Obwohl es viele Veröffentlichungen über die negativen Effekte der

frühen EVD-Anlage und akzidentiell zu hohe Drainierung bei Auftreten von aneurysmatischen Rezidivblutungen innerhalb der ersten 24 Stunden gibt, bleiben genaue Schwellenwerte für die Liquorfördermenge mittels CSF Drainagen weiter unklar.^{56,74} Daraus wird die Notwendigkeit für spezifische CSF Drainage Leitlinien mit definierten Schwellenwerten deutlich.

4.2 Die Rolle der Liquorfördermenge als Prädiktor einer Rezidivblutung

Wie aus dieser Arbeit ersichtlich wird, stellt dieser volumenabhängige Effekt eines der wichtigsten Anzeichen für eine Rezidivblutung dar. Eine Liquorfördermenge von mehr als 60 ml innerhalb der ersten sechs Stunden erhöht das Risiko eine Rezidivblutung zu erleiden signifikant und das relative Risiko (RR) steigt verglichen mit Patienten mit weniger Liquorfördermenge im gleichen Zeitraum um das 5,4fache an ($p < 0,001$,)⁷⁹ und sollte aus eben diesem Grund vermieden werden. Mit diesem Hintergrundwissen könnte durch ein automatisches intrakranielles Druck- und Volumen-kontrolliertes CSF-Drainage-System das Rezidivblutungsrisiko dieser Patienten reduziert werden.

Die signifikante Aussage der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit bei steigender Liquorfördermenge nach 24 Stunden ist nicht möglich. Dieser aufgetretene Signifikanz-Verlust lässt sich erklären, da Patienten nach Aneurysmaverschluss aus der Analyse ausgeschlossen wurden und die durchschnittliche Zeit bis zum Aneurysmaverschluss 15 Stunden betrug.

Des Weiteren spielt der Zeitpunkt einer EVD-Anlage und die Dauer der Überwachung interessanterweise keine Rolle (**Tabelle 2**), während die eigentliche Anlage einer EVD zu dem Rezidivblutungsrisiko beiträgt.

4.3 Einordnung bekannter Risikofaktoren und Limitierungen der Studie

Sowohl vorbekannte als auch akut auftretende arterielle Hypertension sind bekannte Risikofaktoren, werden mit erhöhtem Schweregrad des Blutungsereignisses in Zusammenhang gebracht und erhöhen signifikant das Risiko für eine Rezidivblutung.^{72,75} Da zwar Werte einer arteriellen Hypertension

bei Aufnahme und während des Krankenhausaufenthaltes in die Auswertung mit eingeschlossen wurden, jedoch nicht jene, einer vorbekannten Hypertonie, ist diesbezüglich eine Beeinflussung der Ergebnisse möglich.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass auch Patienten mit einer Thrombozytopenie ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine Rezidivblutung zu erleiden. Im Vergleich zum CSF-Drainagevolumen hat dies jedoch die Validität der Risikobewertung nicht verbessert.

Die Gabe von Antifibrinolytika vor einer EVD-Anlage sollte bei Patienten, die eine Behandlung eines akuten Hydrozephalus benötigen, diskutiert werden, da sie zusätzlich das Risiko des Auftretens einer Rezidivblutung effektiv reduzieren.⁸⁰ Allerdings sind die Vorzüge antifibrinolytischer Mittel weiterhin unklar, da deren Einsatz mit signifikant höheren Raten an verzögerten zerebralen Ischämien einhergeht und sie das Gesamt-Überleben und funktionelle Outcome nicht positiv zu beeinflussen scheinen.⁸⁰ Die Effektivität in dieser speziellen Situation verbleibt deswegen hoch spekulativ.

Jüngste Publikationen zeigen, dass ein Aneurysmaverschluss innerhalb der ersten 24 Stunden nach Primärereignis in einer niedrigeren Rezidivblutungsrate resultiert und das klinische Outcome verbessert.⁸¹ Die alternative Strategie der Akutbehandlung, um das Rezidivblutungsrisiko zu reduzieren wäre also ein schnellstmöglicher Aneurysmaverschluss.⁸² Die durchschnittliche Zeit bis zu einem Aneurysmaverschluss in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit war erheblich niedriger als 24 Stunden.

Einschränkungen dieser Studie sind hauptsächlich jene, welche generell in Zusammenhang mit retrospektiven Studien relativ kleiner Kohorten auftreten. Folglich ist es in dieser Arbeit nicht möglich gewesen, Patienten mit sehr kurzer Dauer der CSF-Drainierung zu inkludieren und die exakten Volumenangaben der Liquorfördermenge vor dem Ereignis einer Rezidivblutung zu bestimmen.

Der Cut-off-Wert der CSF Drainagemenge bei 6 Stunden ist recht willkürlich gewählt worden, gewährleistet jedoch eine einheitliche Analyse zwischen den Patientengruppen. Aus diesem Grund wurden zwei Patienten trotz Rezidivblutung

aus dieser Studie ausgeschlossen, was die Ergebnisse beeinflusst haben kann. Wie schon in vergangenen Studien beschrieben, ist es darüberhinaus möglich, dass Faktoren wie der WFNS-Grad und die Aneurysmagröße die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung zusätzlich beeinflussen, da sie unabhängige Prädiktoren für ein hohes CSF-Drainagevolumen darstellen (siehe auch **Tabelle 3**).^{56,71}

Des Weiteren wird an der Universitätsklinik Düsseldorf bis jetzt ein Behandlungsprotokoll verfolgt, welches den Gebrauch einer intermittierenden Drainierung beinhaltet. Diese Form der Liquorförderung resultiert häufig in größeren Schwankungen des intrakraniellen Drucks. Da keine kontinuierlichen ICP Werte vorlagen, konnte nicht festgestellt werden, ob eine absolute Senkung des ICP eine Rolle in der Ätiologie einer aSAB-bedingten Rezidivblutung spielt.

Schlussendlich ist es möglich, dass diese Arbeit das Auftreten früher Rezidivblutungen unterschätzt. Obwohl der Schwerpunkt dieser Arbeit nicht auf Rezidivblutungen vor Krankenhausaufnahme liegt, hatten Patienten in schlechter klinischer Verfassung eventuell eine Rezidivblutung ohne eindeutige klinische Zeichen, allerdings wäre dies unter invasivem Neuromonitoring untypisch.

Trotz dieser Einschränkungen konnte gezeigt werden, dass der Schwellenwert einer CSF Drainage als einer der vorrangigsten Faktoren für aneurysmatische Rezidivblutungen anzusehen ist und dass es eine Gruppe von Patienten gibt, bei denen ein noch nicht festgelegtes, aber dennoch sehr notwendiges Behandlungsprotokoll sinnvoll wäre. Es ist wahrscheinlich, dass das Risiko für frühe Rezidivblutungen durch eine adäquate Behandlungsstrategie beeinflusst werden kann. Folglich ist ein Protokoll für eine prospektive Studie in Entwicklung, um die Rolle der kontrollierten automatischen CSF Drainage näher beurteilen zu können. Hier sollte außerdem versucht werden, mit Hilfe einer Multi-Center-Studie eine größere Kohorte einzuschließen, um den Aussagewert zu verbessern. Auch am Einsatz antifibrinolytischer Medikamente und sehr früher Aneurysmaverschlüsse wird weiter geforscht. Der Beginn dieser Projekte ist für die nahe Zukunft geplant.

5 Zusammenfassung

Die Identifikation von Risikofaktoren bei stationär auftretenden Rezidivblutungen vor Aneurysma-Verschluss nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen stellt einen wichtigen Punkt dar, um die Morbidität und Mortalität dieses schwerwiegenden Krankheitsbildes zu reduzieren.

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst insgesamt 194 Patienten, bei denen im Zeitraum von Mai 2012 bis Januar 2016 eine aSAB diagnostiziert wurde. 18 Patienten (9,2 %) erlitten hierbei während ihres Krankenhausaufenthaltes vor einer Intervention an dem Aneurysma eine Rezidivblutung.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Anlage einer CSF Drainage als auch die Liquorfördermenge, bei Patienten mit einem Hydrozephalus, mit der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit korrelieren.

Diese Ergebnisse machen die sorgfältige Kontrolle der Liquorfördermenge bei den betroffenen Patienten notwendig. Somit ist die Entwicklung eines definitiven Therapiekonzeptes, speziell bei Patienten mit einem Hydrozephalus, sehr zu empfehlen. Diese Patienten sollten eine sehr zeitnahe, notfallmäßige Intervention am rupturierten Aneurysma erhalten, um das Rezidivblutungsrisiko zu minimieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Blackall J. Observations on the nature and cure of dropsies. *London Longman, Hurst, Rees, Orme Brown*. 1813.
2. Bramwell B. Clinical and pathological memoranda. IV. Case of aneurism of the right internal carotid artery. *Edin Med J*. 1886;32:97-101.
3. Symonds C. Contributions to the clinical study of intracranial aneurysms. *Guy's Hosp Rep*. 1923;72:139-158.
4. Cushing H. Contributions to the study of intracranial aneurysms. *Guy's Hosp Rec*. 1923;73:159-163.
5. Beadles C. Aneurysms of the larger cerebral arteries. *Brain*. 1907.
6. Dott N. Intracranial aneurysm. Cerebral arterioradiography: surgical treatment. *Trans med chir soc Edinburgh*. 1933.
7. Moniz E. *Die Zerebrale Angiographie Und Phlebographie*.; 1940.
8. Dandy W. Intracranial aneurysm of internal carotid artery, cured by operation. 1938.
9. Krayenbühl HA, Yasargil MG, Flamm ES, Tew JM J. Microsurgical treatment of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*. 1972;37:678-686.
10. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-318. doi:10.1016/S0140-6736(07)60153-6.
11. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393-404. doi:10.1016/S1474-4422(14)70015-8.
12. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-369. doi:10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
13. Schievink W, Wijndicks E, Parisi J, Piepgras D, Whisnant J. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1995;(45):871-874.
14. Thomas Truelsen, MD; Ruth Bonita, MPH, PhD; John Duncan, BA; Neil E. Anderson, MB, ChB; Edward Mee F. Changes in Subarachnoid Hemorrhage Mortality, Incidence, and Case Fatality in New Zealand Between 1981-1983 and 1991-1993. *Stroke*. 1998;29(11):2298-2303. doi:10.1161/01.str.29.11.2298.
15. Ingall T, Asplund K, Ma M, Project M. A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. 2000:1054-1062.
16. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61(6):1131-1138. doi:10.1227/01.neu.0000306090.30517.ae.
17. Mahindu A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Assaad N, Morgan MK. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. *J Clin Neurosci*. 2008;15(6):617-621. doi:10.1016/J.JOCN.2007.08.018.
18. Biller, Toffol, Kassell. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in Young Adults.

- Neurosurgery*. 1987.
19. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20(6):718-724. doi:10.1161/01.STR.20.6.718.
 20. Kozák N, Hayashi M. Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan. *J Neurosurg*. 2007;106(2):234-238. doi:10.3171/jns.2007.106.2.234.
 21. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. *Eur Neurol*. 2009;62(3):155-160. doi:10.1159/000226617.
 22. Koffijberg H, Buskens E, Granath F, et al. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(3):294-299. doi:10.1136/jnnp.2007.123901.
 23. Van Munster CEP, Von Und Zu Fraunberg M, Rinkel GJE, Rinne J, Koivisto T, Ronkainen A. Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of Finnish and Dutch patients with subarachnoid hemorrhage: Time trends between 1986 and 2005. *Stroke*. 2008;39(12):3166-3171. doi:10.1161/STROKEAHA.108.516948.
 24. Ostbye T, Levy AR, Mayo NE. Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke*. 1997;28(4):793-798. doi:10.1161/01.STR.28.4.793.
 25. Feigin V, Lawes C, Bennett D, Barker-Collo S, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;(8):355-369.
 26. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. AHA / ASA Guideline Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. 2012. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839.
 27. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991;84(4):277-281. doi:10.1111/j.1600-0404.1991.tb04954.x.
 28. de Falco FA. Sentinel headache. *Neurol Sci*. 2004;25(S3):s215-s217. doi:10.1007/s10072-004-0289-1.
 29. Polmear A. Sentinel Headaches in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: What is the True Incidence? A Systematic Review. *Cephalalgia*. 2003;23(10):935-941. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x.
 30. Okawara S. Warning Signs prior to Rupture on an Intracranial Aneurysm. *Neurosurgery*. 1973.
 31. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, et al. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(11):2733-2737. doi:10.1161/01.STR.0000244762.51326.e7.
 32. Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 1989;18(11):1199-1205. doi:10.1016/S0196-0644(89)80059-9.
 33. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery*. 1990;27(4):578-581.
 34. Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci*. 1986;13(3):229-231.

35. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *Br J Radiol.* 1973;46(552):1016-1022. doi:10.1259/0007-1285-46-552-1016.
36. Reiser M, Kuhn FP DJ. Radiologie. In: *Stuttgart: Georg Thieme Verlag.* ; 2006.
37. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology.* 1982;23(3):153-156.
38. Martin SCG, Teo MKCH, Young AMH, et al. Defending a traditional practice in the modern era: The use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2015;29(6):799-803. doi:10.3109/02688697.2015.1084998.
39. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(5):365-372.
40. Vermeulen M, Hasan D, Blijenberg BG, Hijdra A, van Gijn J. Xanthochromia after subarachnoid haemorrhage needs no revisitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52(7):826-828. doi:10.1136/JNNP.52.7.826.
41. da Rocha AJ, da Silva CJ, Gama HPP, et al. Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: Role of fluid-attenuated inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr.* 30(2):295-303.
42. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care.* 2014;18(6):557. doi:10.1186/s13054-014-0557-2.
43. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, et al. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(3):539-542.
44. Koenig GH, Marshall WH, Poole GJ, Kramer RA. Rupture of intracranial aneurysms during cerebral angiography: report of ten cases and review of the literature. *Neurosurgery.* 1979;5(3):314-324.
45. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke.* 1999;30(2):317-320.
46. Menke J, Larsen J, Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: Meta-analysis. *Ann Neurol.* 2011;69(4):646-654. doi:10.1002/ana.22270.
47. Westerlaan HE, van Dijk JMC, Jansen-van der Weide MC, et al. Intracranial Aneurysms in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: CT Angiography as a Primary Examination Tool for Diagnosis—Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2011;258(1):134-145. doi:10.1148/radiol.10092373.
48. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of Cerebral Infarction in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;60(4):658-667. doi:10.1227/01.neu.0000255396.23280.31.
49. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, 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):2391-2395. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589275.
50. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, et al. Risk of Shunt-dependent Hydrocephalus after Occlusion of Ruptured Intracranial Aneurysms by Surgical Clipping or Endovascular Coiling. *Neurosurgery.* 2007;61(5):924-934.

- doi:10.1227/01.neu.0000303188.72425.24.
51. Rincon F, Gordon E, Starke RM, et al. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2010;113(4):774-780. doi:10.3171/2010.2.JNS09376.
 52. Hellingman C, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J RG. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;(38):96-99.
 53. Milhorat TH. Acute Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 1987;20(1):15-20. doi:10.1227/00006123-198701000-00004.
 54. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EFM, Hydra A, Gijn J Van. Management Problems in Acute Hydrocephalus After Subarachnoid Hemorrhage.
 55. Rajshekhar V, Harbaugh RE. Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;115(1-2):8-14.
 56. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJGM, et al. Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke.* 2015;46(8):2100-2106. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010037.
 57. Guo L, Zhou H, Xu J, Wang Y, Qiu Y, Jiang J. Risk Factors Related to Aneurysmal Rebleeding. *World Neurosurg.* 2011;76(3):292-298. doi:10.1016/j.wneu.2011.03.025.
 58. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S, et al. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001;32(5):1176-1180. doi:10.1161/01.str.32.5.1176.
 59. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996;84(1):35-42. doi:10.3171/jns.1996.84.1.0035.
 60. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Literature Review. *World Neurosurg.* 2013;79(2):307-312. doi:10.1016/j.wneu.2012.06.023.
 61. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Yamamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci.* 2007;258(1):11-16. doi:10.1016/j.jns.2007.01.074.
 62. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol.* 1987;28(2):93-99. doi:10.1016/0090-3019(87)90079-6.
 63. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. *J Neurosurg.* 1990;73(1):18-36. doi:10.3171/jns.1990.73.1.0018.
 64. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. *J Neurosurg.* 1991;75(1):1-7. doi:10.3171/jns.1991.75.1.0001.
 65. Paré L, Delfino R, Leblanc R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg.* 1992;76(3):422-427. doi:10.3171/jns.1992.76.3.0422.
 66. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines

- for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112. doi:10.1159/000346087.
67. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage visualized by Computerized Tomographic Scanning. 1980.
 68. Wilson DA, Nakaji P, Uschold TD, et al. A Simple and Quantitative Method to Predict Symptomatic Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage Based on Computed Tomography: Beyond the Fisher Scale. 2012;71(4):16-21. doi:10.1227/NEU.0b013e318267360f.
 69. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, 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):1457. doi:10.1136/jnnp.51.11.1457.
 70. Teasdale G, Jennett B. Assessment of Coma and Impaired Consciousness. 1974;304(7872):81-84.
 71. Boogaarts HD, van Lieshout JH, van Amerongen MJ, et al. Aneurysm diameter as a risk factor for pretreatment rebleeding: a meta-analysis. *J Neurosurg.* 2015;122(4):921-928. doi:10.3171/2014.12.JNS14931.
 72. De Marchis GM, Lantigua H, Schmidt JM, et al. Impact of premorbid hypertension on haemorrhage severity and aneurysm rebleeding risk after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(1):56-59. doi:10.1136/jnnp-2013-305051.
 73. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and Impact of Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage. *Arch Neurol.* 2005;62(3):410. doi:10.1001/archneur.62.3.410.
 74. Ruijs ACJ, Dirven CMF, Algra A, Beijer I, Vandertop WP, Rinkel G. The risk of rebleeding after external lumbar drainage in patients with untreated ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(11):1157-1162. doi:10.1007/s00701-005-0584-5.
 75. Solanki C, Pandey P, Rao KVLN. Predictors of aneurysmal rebleed before definitive surgical or endovascular management. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(6):1037-1044. doi:10.1007/s00701-016-2784-6.
 76. Voldby B, Enevoldsen EM. Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 1982;56(6):784-789. doi:10.3171/jns.1982.56.6.0784.
 77. Klimo P, Kestle JRW, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100(2):215-224. doi:10.3171/jns.2004.100.2.0215.
 78. Park S, Yang N, Seo E. The effectiveness of lumbar cerebrospinal fluid drainage to reduce the cerebral vasospasm after surgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;57(3):167-173. doi:10.3340/jkns.2015.57.3.167.
 79. van Lieshout JH, Pumplün I, Fischer I, et al. Volume of cerebrospinal fluid drainage as a predictor for pretreatment aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg.* 2017;128(June):1-7. doi:10.3171/2017.2.JNS162748.
 80. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: Roos YB, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. doi:10.1002/14651858.CD001245.pub2.

81. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms Within 24 Hours Improve Clinical Outcome? *Stroke*. 2011;42(7).
82. Park J, Woo H, Kang D-H, et al. Formal protocol for emergency treatment of ruptured intracranial aneurysms to reduce in-hospital rebleeding and improve clinical outcomes. *J Neurosurg*. 2015;122(2):383-391. doi:10.3171/2014.9.JNS131784.

7 Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der untersuchten Faktoren der gesamten Studienpopulation.....	18
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung univariater und multivariater Faktoren der Studienpopulation mit EVD-Anlage	20
Tabelle 3 Unabhängige Vorhersagewerte für die Liquordrainagemenge	26

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm über die Auswahl des Patientenkollektivs für die Analyse	11
Abb. 2: Axiale Bilder von kranialen Computertomographien bei aSAB	13
Abb. 3: Säulendiagramm über die zeitliche Verteilung der Patienten mit einer Rezidivblutung.....	19
Abb. 4: Box Plot Darstellung zum Vergleich der Liquorfördermenge nach 6 Stunden bei der Studienpopulation mit Rezidivblutung und ohne Rezidivblutung.....	22
Abb. 5: Graph der logistischen Regression zur Identifikation der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit nach 6 Stunden.....	23
Abb. 6: Graph der logistischen Regression zur Identifikation der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit nach 12 Stunden.....	24
Abb. 7: Box Plot Darstellung zum Vergleich der Liquorfördermenge nach 12 Stunden zwischen der Studienpopulation mit Rezidivblutung und ohne Rezidivblutung	24
Abb. 8: Graph der logistischen Regression zur Identifikation der Rezidivblutungswahrscheinlichkeit nach 24 Stunden.....	25
Abb. 9: Box Plot zum Vergleich der Liquorfördermenge nach 24 Stunden zwischen der Studienpopulation mit Rezidivblutung und ohne Rezidivblutung.....	26
Abb. 10: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Aneurysma-Größe und CSF-Drainagemenge nach sechs Stunden bei Patienten mit Rezidivblutung.....	27
Abb. 11: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen WFNS-Grad und CSF-Drainagemenge nach sechs Stunden bei Patienten mit Rezidivblutung.....	28

Abb. 12: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Fisher-Grad und CSF-Drainagemenge nach sechs Stunden bei Patienten mit Rezidivblutung	29
Abb. 13: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Aneurysma-Lokalisation und Liquorfördermenge	30

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger bedanken, der mir die Möglichkeit gab, die vorliegende wissenschaftliche Arbeit in seiner Klinik anzufertigen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuern Prof. Dr. med. Athanasios K. Petridis und Dr. med. Jasper van Lieshout. Ihre freundliche Art, ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihr starkes und andauerndes Interesse, verhalfen mir zu anhaltender Motivation und Fertigstellung meiner Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. Igor Fisher für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und Anpassung der Graphen.

Zuletzt danke ich meinen wundervollen Eltern und meiner Schwester, eure lebenslange Unterstützung und immer währender Rückhalt geben mir stetig Kraft und Zuversicht.

Meinen Freunden und ganz besonders meinem Partner danke ich für ihre offenen Ohren in jeder Situation, eure konstruktiven Gespräche und Diskussionen haben zu immer neuen Denkanstößen und Durchhaltevermögen geführt.