

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

Quality of Life Analyse bei Patienten nach Behandlung
an einem rupturierten intrakraniellen Aneurysma

Dissertation

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

Vorgelegt von
Evgenia Petrova Divizieva

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Jan Frederick Cornelius

Zweitgutachter: PD Dr. med. Dipl.-Inform. Julian Caspers

*„In order to change the world, a thought must first change the life of the one who carries it.
It must become an example. “*

– Albert Camus (1913 – 1960)

Diese Arbeit widme ich allen Studienteilnehmern.

Zusammenfassung

Aneurysmatische Subarachnoidalblutungen (SAB) führen oft trotz Therapie zu körperlichen und/oder mentalen Einschränkungen. Zur Prognostizierung der Lebensqualität (*QoL*) wurde kürzlich der *FRESH-Score* (*Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage*) spezifisch für SAB-Patienten entwickelt. Er basiert auf 6 Faktoren, die die körperliche Funktionalität, den kognitiven Status (*FRESHCog*) sowie die *Lebensqualität bzw. QoL* (*FRESHQuol*) modellieren sollen. Hauptziel der vorliegenden Studie war es, den relativ neuartigen *FRESH-Score* in unserer eigenen SAB-Population zu validieren. Hierfür sollte der *FRESH-Score* mit etablierten *QoL-Tools*, wie dem *Short Form-36 (SF-36)* und *Telephone Interview for Cognitive Status (TICS)*, verglichen werden. Außerdem wurden prognostizierter (*FRESH*) und tatsächlicher klinischer Zustand (*modified Rankin Score, mRS*) nach längerem Follow-up mit einander verglichen.

Hierzu wurde eine retrospektive Analyse der im Universitätsklinikum Düsseldorf zwischen 2011 – 2016 behandelten SAB-Patienten durchgeführt. Aus dem digitalen Krankenhausarchiv (*COPRA*) wurden die klinischen Daten ausgelesen und hiermit *FRESH-*, *FRESHQuol-* und *FRESHCog-Scores* berechnet. Zudem beantworteten die Patienten einen um 5 Fragen erweiterten, modifizierten *SF-36* Fragebogen und nahmen an einem *TICS* teil. Der Fragebogen erfasste zusätzlich die Berufsfähigkeit sowie vier Risikofaktoren für eine Ruptur.

Initial wurden 374 Patienten eingeschlossen. Hiervon waren 15.5% (n=58) tot und von den verbliebenen 316 Patienten hatten 45.9% (n=145) abgesagt bzw. waren mit unbekanntem Kontaktdaten bzw. waren *Non-Responder*. Auf den Fragebogen antworteten 171 (54.1%) der Patienten, insgesamt waren 68.4% (n=117) Frauen (54.5 Jahre \pm 11.1 SD) und 31.6% (n=54) Männer (50.4 Jahre \pm 11.8 SD). Ein *TICS* konnte hier bei 154 (96.3%) Patienten durchgeführt werden.

Der *SF-36* zeigte für die körperliche Summenskala (*KSK*) in 20.5% (n=35) über- bzw. in 32.7% (n=56) unterdurchschnittliche Ergebnisse. Für die psychische Summenskala (*PSK*) waren die Ergebnisse in 6.4% (n=11) über- bzw. in 39.8% (n=68) unterdurchschnittlich im Vergleich zur deutschen Normpopulation. Beim *TICS* zeigten sich Schwierigkeiten vor allem im Bereich „Merkfähigkeit und Reproduktion“ (71.4%, n=110 hatten einen Score \leq 5/10 Punkten). Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen *FRESH*, *FRESHCog* und *FRESHQuol* mit den Parametern *KSK* bzw. *PSK* aus dem *SF-36* sowie dem *TICS*. Auch eine Analyse zwischen *FRESH* und dem *mRS* nach mindestens 10 Monaten (sowie nach bis zu 5 Jahren *Follow-up*) ergab keine Korrelation.

Gründe für die fehlende Korrelation zwischen *FRESH* und *SF-36* in der untersuchten Population können möglicherweise eine Überrepräsentation von Patienten mit gutem Outcome sowie Zeitunterschiede bei der Datenerhebung mittels *SF-36* (Jahre) bzw. *FRESH* (Tage-Monate) sein. Allerdings bleibt die mangelnde Vorhersagbarkeit des tatsächlichen klinischen Outcomes (*mRS*) durch den *FRESH* in der untersuchten Population unerklärt. Der *FRESH* ermöglichte somit keine zuverlässige Prognose des klinischen Zustand nach längerem Follow-up. Auch zeigte sich keine Korrelation zu anderen bewährten *QoL-Tools*.

Langfristige und zuverlässige *QoL-Vorhersagen* von Patienten mit aneurysmatischer SAB sind äußerst komplex. Wir empfehlen daher weitere externe Validierungen der *FRESH-Scores* an anderen SAB-Populationen sowie für zukünftige *QoL-Studien* eine prospektive Methodik.

Summary

Patients treated for ruptured aneurysms may be disabled physically and mentally. Quality of life (QoL) data after long-term follow-up is not routinely assessed. Recently, a scoring system to predict functional recovery and quality of life was reported (FRESH, Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage). We proposed to analyze FRESH scores with long-term QoL data of patients treated in our department.

A Retrospective study of patients treated within the last six years (2011-2016) in a tertiary care center was performed. Clinical data was derived from the digital hospital archive, FRESH- and FRESHquol (FRESH Quality of Life)-Score were calculated. Additionally, patients answered a modified Short Form-36 (allowing calculation of PSC, physical sum score and MCS, mental sum score) and participated in a Telephone Interview for Cognitive Status (TICS). Also, prognosticated (FRESH) and actual clinical status (modified Rankin Score, *mRS*) after follow-up were compared.

Initially, 374 patients were identified. 58 (15.5%) of them had already died. Of the remaining 316 patients, 45.9% (n=145) rejected participation/had unknown contact data/did not respond after two requests for unknown reasons, respectively. Of the remaining patients 171 (54.1%) answered, consisting of 68.4% women (mean age 54.5 years, SD \pm 11.1) and 31.6% men (50.4 \pm 11.8 years). Positive responses were proportionally spread over time of treatment. TICS was performed in 154 cases (96.3%).

For SF-36: PSC was above average in 20.5% (n=35) and below average in 32.7% (n=56), MSC was above average in 6.4% (n=11) and below in 39.8% (n=68). TICS analysis showed difficulties in „memorization and word reproduction“ (71.4% had a score \leq 5 / 10 points), orientation and repetition of a short sentence (impossible for 68.3%). Analysis showed no correlation between FRESH, PSC and MSC, respectively. An analysis between FRESH and the *mRS* after at least 10 months (follow-up up to 5 years) showed no correlation. Lacking correlation between FRESH and SF-36 in the present population may be explained by overrepresentation of patients with good outcome and possible bias due to a time gap between data acquisition with SF-36 (years) and FRESH (days). However, the discrepancy between prognosticated (FRESH) and actual outcome (*mRS*) remained unclear. The FRESH did not allow reliable prognostication of clinical status after follow-up. Furthermore, it showed no correlation with validated QoL-tools.

Reliable longterm QoL prognostication in SAH patients is very complex. In the present population the new FRESH-scores and the well proven QoL-tools SF-36 and TICS did not show good correlation. We recommend further validation of FRESH scores in different SAH populations and highlight the importance of prospective data assessment in future QoL studies.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	n	Anzahl
ACA	Arteria cerebri anterior	PAASH	<i>Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>	PCOM	<i>Posterior communicating artery</i>
ACOM	<i>Anterior communicating artery</i>	PICA	<i>Posterior inferior cerebellar artery</i>
AGES	Allgemeine Gesundheits- Wahrnehmung	PSK	Psychische Summenskala
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>	PSYC	Psychisches Wohlbefinden
aSAB	Arterielle Subarachnoidalblutung/	QoL	<i>Quality of Life</i> (Lebensqualität)
aSAH	<i>arterial subarachnoid hemorrhage</i>	QLQ-	<i>Core Quality of Life Questionnaire</i>
AR	<i>aspect ratio</i>	C30	
AVM	Arteriovenöse Malformation	SCA	<i>Superior cerebral artery</i>
CT	Computertomogramm	SCHM	Körperliche Schmerzen
CT-A	Computertomographische Angiographie	SD	Standardabweichung
DCI	<i>Delayed cerebral ischemia</i>	SF-36	<i>Short Form-36</i>
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie	SF-12	<i>Short Form-12</i>
EKG	Elektrokardiographie	SHT	Schädelhirntrauma
EMRO	Emotionale Rollenfunktion	SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
et al.	und andere	SOP	<i>Standard Operation Procedure</i>
EVD	Extraventrikuläre Drainage	TICS	<i>Telephone Interview for Cognitive Status</i>
FRESH	<i>Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage</i>	VAS	Ventrikulo-atrialer Shunt
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>	vgl.	vergleiche
GOS	<i>Glasgow Outcome Scale</i>	VPS	Ventrikulo-peritonealer Shunt
HE	Houndsfield Einheit	WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>
ISAT	<i>International Subarachnoid Aneurysm Trial</i>	WHO	<i>World Health Organization</i>
Kap.	Kapitel	vs.	versus
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit		
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion		
KSK	Körperliche Summenskala		
MCA	<i>Middle cerebral artery</i>		
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>		
MOS	<i>Medical Outcome Study</i>		
MR-A	Magnetresonanztomographie		
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>		
MRT	Magnetresonanztomogramm		

Fremdsprachliche Begriffe sind kursiv dargestellt.

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Einteilung	1
1.2 Epidemiologie und Ätiologie	3
1.3 Risikofaktoren und Klinische Symptomatik	5
1.4 Diagnostik	6
1.5 Therapie und Komplikationen	9
1.6 Zusammenhang zwischen aneurysmatischer SAB und <i>Quality of Life</i>	13
1.7 Ziele der Arbeit	14
2. Material und Methoden	15
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.1.1 Datengrundlage und ausgewähltes Patientenkollektiv	16
2.1.2 Parameter	18
2.2 <i>QoL-Tools: FRESH, SF-36, TICS</i>	20
2.2.1 <i>FRESH-Score (Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage)</i>	20
2.2.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand: <i>Short-Form 36</i>	25
2.2.3 <i>Telephone Interview for Cognitive Status (TICS)</i>	27
2.3 Datenschutz	28
2.4 Statistische Analyse	28
2.5 Statistische Testverfahren	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Population	30
3.1.1 Initiale Symptomatik und neurologischer Status bei Aufnahme	33
3.1.2 Verstorbene, Verzogene und <i>Non-Responder</i>	38
3.1.3 <i>SF-36</i> Fragebogen und <i>TICS</i>	39
3.2 Analytische Statistik	43
3.2.1. <i>SF-36</i> und <i>TICS</i> versus <i>FRESH</i> , <i>FRESHCog</i> und <i>FRESHQuol</i>	49
4. Diskussion	54
4.1 Vergleich der <i>QoL-Tools</i> : <i>FRESH</i> versus <i>SF-36</i> und <i>TICS</i>	54
4.2 Prädiktoren, Komplikationen und Risikofaktoren	57
4.3 Langzeitverlauf des Gesundheitszustandes der Population	59
4.4 Zukunftsperspektiven	65
4.5 Schlussfolgerungen	66
5. Anhang	67
6. Literatur- und Quellenverzeichnis	80
7. Danksagung	85

1. Einleitung

1.1 Definition und Einteilung

Der Begriff „Aneurysma“ kommt aus dem altgriechischen und beschreibt eine „Aufweitung“ bzw. „Erweiterung“ des Querschnittes eines arteriellen Gefäßes, aufgrund einer angeborenen oder erworbenen Gefäßwandveränderung. Diese ist andauernd ausgeprägt und örtlich begrenzt [1, 2]. Es muss eine Abgrenzung zur Ektasie vorgenommen werden, die ebenfalls eine permanente Erweiterung eines Blutgefäßes beschreibt. Bei dieser sind jedoch alle beteiligten Wandschichten physiologisch intakt [2].

Medizingeschichtlich sind Aneurysmen bereits seit dem alten Ägypten bekannt. Auch der bekannte deutsche Pathologe, Anthropologe, Prähistoriker und Politiker Rudolf Virchow beschäftigte sich mit diesem Thema und postulierte 1851 eine mechanisch-dynamische Blutdruckkomponente als Ursache der Gefäßwandveränderung [1]. Im 20. Jahrhundert wurden Aneurysmen zunächst operativ behandelt und später wurden endovaskuläre Verfahren entwickelt (Coils und Stents) [3]. Besondere Relevanz hat der US-amerikanische Neurochirurg Walter Edward Dandy, der 1937 als erster ein chirurgisches *Clipping* eines intrakraniellen Aneurysmas durchführte [4].

Die Einteilung der Aneurysmen nach dem strukturellen Aufbau erfolgt in 3 großen Gruppen (Abb. 1) [2]:

1. Aneurysma verum („echtes Aneurysma“): Erweiterung aller drei Wandschichten des Gefäßes (von innen nach außen: Intima, Media und Adventitia), z.B. sack- oder spindelförmig.
2. Aneurysma dissecans („Wühlblutung“): Einriss der Intima mit Aufspaltung nach distal mit Bildung eines Doppellumens. Dabei kommt es zur Überdehnung der äußeren Wand und zu Verschluss von abgehenden Gefäßästen (sog. „absteigendes Ischämiesyndrom“). Möglich ist ein Wiedereintritt („*re-entry*“) des Blutes durch ein Intimafenster in das wahre Lumen.

3. Aneurysma spurium/falsum („falsches Aneurysma“): Bildung eines paravasalen Hämatoms mit einer bindegewebigen Kapsel („Membran“) nach Perforation der Gefäßwand durch Trauma oder iatrogenen Behandlung (Gefäß-Punktion, Gefäß-Operation)

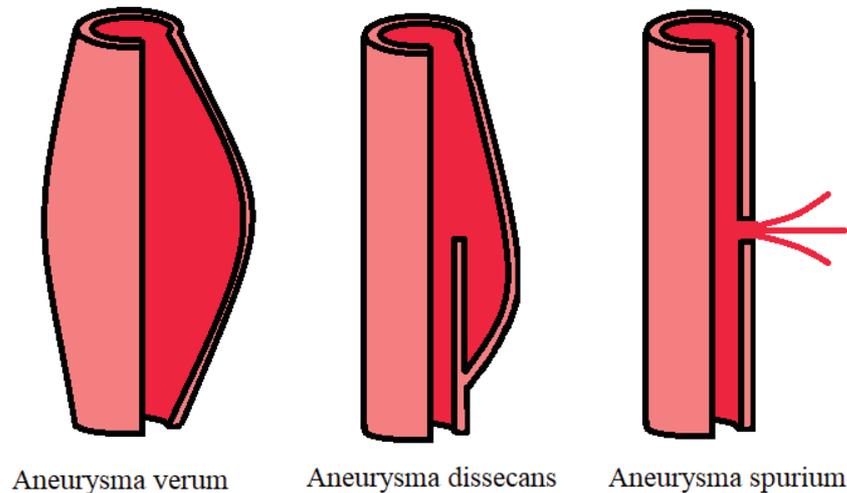


Abb. 1: Einteilung der Aneurysmen, Zeichnung nach [2] angefertigt

Morphologisch lassen sich die Aneurysmen als sacciforme (sackförmig), fusiforme (spindelförmig), saccifusiforme (gemischt), cuneiforme (kahnförmig), zylinderförmig und serpentinum (schlangenförmig, Aneurysmosis = aus mehreren Aneurysmen) klassifizieren [2, 5]. Intrakranielle Aneurysmen gehören zu den „wahren“ Aneurysmen, sind typischerweise an Verzweigungsstellen nahe der Hirnbasis lokalisiert und bluten bei einer Ruptur in den Subarachnoidalraum [6].

Physiologisch wird das Gehirn vom Circulus arteriosus cerebri versorgt – die drei Hauptarterien sind die A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. cerebri posterior. Diese entspringen aus den hirnersorgenden Arterien, entweder der A. basilaris oder der A. carotis interna (paarig angelegt). Zwischen den Hirnarterien gibt es kommunizierende kleinere Arterien („Arteria communicans“), wodurch die anatomische Ringform, der „Circulus arteriosus Willisi“, zustande kommt (siehe Abb. 2) [7].

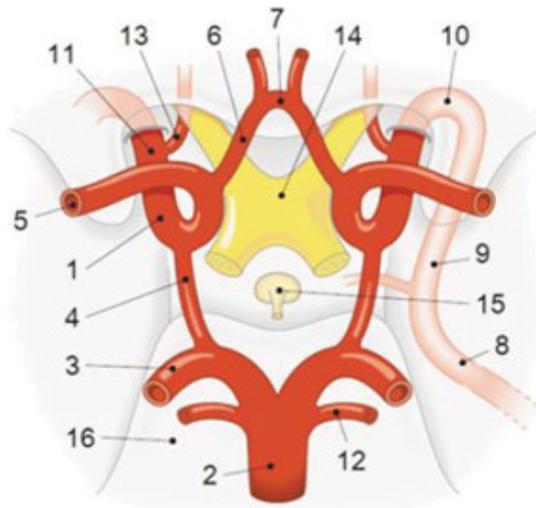


Abb. 2: Circulus arteriosus cerebri („Willisi“), Aus: Trepel, Neuroanatomie, 7. Auflage 2017
© Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München

Anatomisch und klinisch relevant ist darüber hinaus die Einteilung der Blutversorgung des Gehirns in eine vordere und hintere Strombahn. Je nach Lokalisation der Schädigung ist mit unterschiedlichen Ausfällen zu rechnen, die wiederum differenzierte diagnostische und therapeutische Schritte nach sich ziehen [8]. Zur vorderen Strombahn gehören die Arteria carotis interna (1), deren Äste Arteria ophthalmica (13) und Arteria choroidea anterior, die Arteria cerebri media (5) und Arteria cerebri anterior (6), die mittels der Arteria communicans anterior (7) in Verbindung mit der Gegenseite steht. Zur hinteren Strombahn gehören die Arteria vertebralis (nicht abgebildet) und Arteria basilaris (2), deren zum Kleinhirn abgehenden Äste Arteria cerebelli posterior anterior, Arteria cerebelli anterior inferior und Arteria cerebelli superior (12), und die Arteria cerebri posterior (3) [8].

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit ist eine Inzidenz der unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen von 10.5 Fällen pro 100.000 Personenjahre beschrieben. Der Häufigkeitsgipfel findet sich ab dem 40. Lebensjahr mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren [9, 10]. Je nach diagnostischer Methode kann die Zahl der Prävalenz stark verändert sein – es gibt Zahlen aus retrospektiven Studien zwischen 3-4% in Autopsien sowie 3-7% in zerebralen Angiographien.

Andere Autoren vertreten die Auffassung einer Prävalenz unter Erwachsenen ohne Risikofaktoren von 2-3% [6, 9]. Multiple Aneurysmen finden sich in 15% der Fälle [10].

Das weibliche Geschlecht ist mit einem höheren Auftreten von Aneurysmen assoziiert, das Verhältnis beträgt ca. 5:3 in Bezug zur männlichen Population [11]. Zudem haben Frauen ein erhöhtes Risiko für multiple Aneurysmen und Aneurysmen der linken Arteria carotis interna, dafür ein niedrigeres Risiko für Aneurysmen der Arteria communicans anterior [12].

Bei der melanodermen Population ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Aneurysmen ebenfalls erhöht, das Risiko ist 2.1-fach höher im Vergleich zur weißhäutigen Population [10].

Anatomisch gesehen findet sich der Großteil der Aneurysmen im vorderen Stromgebiet (85%). Führend ist die Lokalisation der Arteria communicans anterior (30-35%), gefolgt von der Arteria carotis interna und Arteria communicans posterior (30%). Aneurysmen der Arteria cerebri media finden sich in 20% und nur 15% sind im vertebrobasilaren Stromgebiet [13].

Einhergehend mit der aneurysmatischen Ruptur ist die nicht traumatische Subarachnoidalblutung, deren Inzidenz mit 9/100.000 Einwohner/Jahr angegeben wird. Die Inzidenz ist in Finnland und Japan höher und beträgt dort etwa 15-17 Fälle bzw. 22.7 pro 100.000 Einwohner/Jahr [14]. Insgesamt gibt es im Gebiet der europäischen Union zirka 36.000 Fälle von SAH pro Jahr [14]. Genaue Zahlen für den deutschen Raum sind in der Literatur nicht beschrieben, jedoch geben Walendy et al. zwischen den Jahren 2005 und 2009 in Deutschland 39.155 Hospitalisierungen bei der Diagnose eines unrupturierten intrakraniellen Aneurysmas an [15].

Die Letalität nach einer stattgefundenen SAB beträgt bis zu 60% in den ersten 6 Monaten, im ersten Jahr 65% und nach 5 Jahren 65-70%. Circa 12% versterben bevor sie eine medizinische Versorgungseinheit erreichen [14]. Petridis et al. beschrieben bei einer hohen Letalität von mehr als 30% eine vollständige Wiedererlangung der Selbstständigkeit in nur etwa 30% der Fälle [16].

Ätiologisch kommen verschiedene Risikofaktoren in Frage, die gesondert im Kapitel 1.3 behandelt werden. Die Pathogenese von Aneurysmen ist molekular sehr komplex – als ein möglicher Ansatz gilt die Hypothese einer angeborenen Endothelzellschwäche, d.h. eine Veränderung der Zellen der Gefäßinnenwand, die stets verschiedenen Blutzirkulationsströmen und -geschwindigkeiten sowie Botenstoffen ausgesetzt sind [13]. Eine Identifikation spezifischer beteiligter Gene war bis jetzt noch nicht möglich [17].

1.3 Risikofaktoren und Klinische Symptomatik

Die Risikofaktoren einer Aneurysmaruptur können in angeborene und erworbene bzw. modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren unterteilt werden.

Zu den angeborenen Faktoren zählen das kongenitale Aneurysma im Rahmen einer spezifischen familiären Disposition (mindestens zwei betroffene erstgradige Verwandte) oder einer autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung sowie die hereditären Bindegewebserkrankungen wie die fibromuskuläre Dysplasie, das Marfan-, Ehlers-Danlos-(Typ IV) oder Loeys-Dietz-Syndrom. Da das Lebenszeitrisiko für eine SAB bei einer familiären Häufung erhöht ist, wird ein Screening empfohlen [5, 6, 10, 14].

Erworbene Faktoren sind die Arteriosklerose, mechanische Ursachen (z.B. Traumata, iatrogene Verletzungen), hämodynamische Fehlbelastungen (z.B. arterielle Hypertonie, poststenotische Dilatationen), Entzündungen infektiöser (z.B. Syphilis) und nicht-infektiöser Genese (z.B. Autoimmunerkrankungen wie Vaskulitiden und Arteriitiden) und schließlich toxikologische Ursachen (z.B. Kokain- und Metamphetaminabusus) [5].

Die Einteilung der nicht-modifizierbaren Faktoren schließt ein höheres Alter, das weibliche Geschlecht, den ethnischen Hintergrund, anatomische Anlagevarianten des Circulus arteriosus cerebri sowie eine positive Familienanamnese mit ein [13].

Modifizierbare Faktoren sind Nikotinabusus, starker Alkoholabusus, eine arterielle Hypertonie sowie ein hoher systolischer Blutdruck und Kokainabusus [10, 14].

Klinisch verbleiben Aneurysmen oftmals asymptomatisch bis zu ihrer Ruptur [13]. Diese präsentiert sich als plötzlicher Kopfschmerz noch nie erlebter Intensität („Ver-nichtungskopfschmerz“, „*thunderclap headache*“). Pathophysiologisch handelt es sich um einen Austritt von Blut in den Subarachnoidalraum, was durch Kompression der äußeren Liquorräume den zerebralen Liquorfluss und -resorption stört und daher den intrakraniellen Druck ansteigen lässt [5]. Die Hälfte aller Patienten gibt ein Einsetzen des Schmerzes nach einer vorhergehenden körperlichen Anstrengung an, $\frac{2}{3}$ hat bei Aufnahme eine verminderte Vigilanz, was eine Erkundigung nach dem vorhergehenden Ereignis erschwert. Weitere mögliche Symptome sind eine Nackensteifigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Krampfanfälle [6, 17].

Eine besondere Subgruppe stellen Patienten mit „Warnblutungen“ (*warning leak*) dar, die eine vorübergehende Symptomatik wie – starker Kopfschmerz, eine Okulomotoriusparese und Krampfanfälle – beschreiben.

Diese tritt zumeist innerhalb von drei Monaten vor einer Subarachnoidalblutung auf. Die Prävalenz variiert in der Literatur zwischen 28% bis 59%. Dies hat wichtige Konsequenzen zur Folge, die im Kapitel 1.5 unter Komplikationen behandelt werden [18].

Werden Hirnnerven durch Aneurysmen komprimiert, kommt es je nach Lokalisation und/oder Ruptur zu spezifischen Ausfallsymptomen wie bspw. Augenmuskelparesen und Gesichtsfeldausfällen. Im Falle einer Ruptur können im Extremfall Blutungen aus der Nase oder dem Gehörgang auftreten [5].

1.4 Diagnostik

Eine konsequente Diagnostik ist bei einer Fehldiagnoserate bis zu 50% sowie einer schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung von Migräne und Spannungskopfschmerzen sehr angebracht. Diese Patientengruppe hat ein erhöhtes Risiko zu versterben und eine physische und/oder psychische Beeinträchtigung zu behalten [10, 14].

Die Vigilanz kann mittels verschiedener Skalen-Systeme ermittelt werden. Eine der möglichen Skalen ist die 1968 beschriebene „*Hunt and Hess*“-Skala, die die Bewusstseinssebene, das Vorliegen von Kopfschmerz, Nackensteifigkeit und fokale neurologische Defizite erfasst [6, 19]. Ihre Schwäche liegt vor allem in der ungenauen Definition des neurologischen Status, weshalb sie wenig reliabel oder valide ist [14].

Im Gegensatz dazu bieten Skalen, die sich am *Glasgow Coma Scale* orientieren, eine sehr hohe Interobserver-Zustimmung („*interobserver agreement*“) – Beispiele dafür sind die Skala der „*World Federation of Neurological Surgeons*“ und die „*Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage*“-Skala.

Hierbei ist anzumerken, dass die frühere *WFNS*-Skala bei *GCS* 13 oder 14 ebenfalls fokale neurologische Defizite mit einbezog, die neuere modifizierte *WFNS*-Version („*m-WFNS*“) sowie die *PAASH*-Skala stützen sich nur auf den *GCS* [6, 14, 20].

Eine vergleichende Aufführung und Erläuterung der Skalen finden sich in Tabelle 1.

Grad	m-WFNS	PAASH	Hunt and Hess
I	GCS 15	GCS 15	Asymptomatisch, milder Kopfschmerz, leichte Nackensteifigkeit
II	GCS 14	GCS 11-14	Milder bis starker Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, kein neurologisches Defizit außer Hirnnervenpareesen
III	GCS 13	GCS 8-10	Benommenheit, Verwirrtheit, mildes fokales neurologisches Defizit
IV	GCS 7-12	GCS 4-7	Stupor, moderate bis schwere Hemiparese
V	GCS 3-6	GCS 3	Koma

Tabelle 1: Übersicht der eingesetzten Skalen zur Beurteilung des Bewusstseins, zusammengestellt nach [14, 19, 20]

Neben der klinischen Beurteilung des Patienten spielt die Bildgebung eine große Rolle.

Als Mittel der Wahl gilt im Rahmen einer Erstdiagnostik das native CT [21]. Die Sensitivität beträgt sechs Stunden nach dem Rupturereignis fast 100%, hält sich in den ersten 24 Stunden über 95% und fällt danach ab [22]. Im Zweifelsfall wird daher die Durchführung einer MRT empfohlen. Deren Protonendichte- und FLAIR-Sequenzen sind in der akuten Phase mit der Sensitivität der CT vergleichbar, werden in den nachfolgenden Wochen sogar überlegen und können auch zur Kontrolle von endovaskulär versorgten Aneurysmen dienen [14, 22].

Die Blutmenge im CT ist ein prädiktiver Faktor – Fisher et al. haben 1980 das Auftreten einer SAB und die Wahrscheinlichkeit von nachfolgenden Vasospasmen im CT näher betrachtet und eine Graduierung vorgeschlagen, welche von Frontera et al. überarbeitet wurde [6, 23, 24].

Diese neue Version ist in Tabelle 2 dargestellt.

Grad 0	Keine subarachnoidale oder intraventrikuläre Blutung
Grad 1	Fokale oder diffuse SAB, Dicke <1 mm, ohne intraventrikuläre Blutung
Grad 2	Fokale oder diffuse SAB, Dicke <1 mm, mit intraventrikulärer Blutung
Grad 3	Fokale oder diffuse SAB, Dicke >1 mm, ohne intraventrikuläre Blutung
Grad 4	Fokale oder diffuse SAB, Dicke >1 mm, mit intraventrikulärer Blutung

Tabelle 2: Modifizierte Fisher-Skala im Detail, zusammengestellt nach [24]

Hinsichtlich der Lokalisation und Detektion von rupturierten Aneurysmen stellt die zerebrale Panangiographie in Form einer digitalen Subtraktionsangiographie den Goldstandard dar. Alternativ möglich und weniger invasiv sind die CT-Angiographie und MR-Angiographie, wobei sich die Sensitivität mit sinkender Aneurysmagröße verringert [10, 14]. Beispielhaft ist eine DSA aus dem hiesigen Klinikum in Abbildung 4 gezeigt.

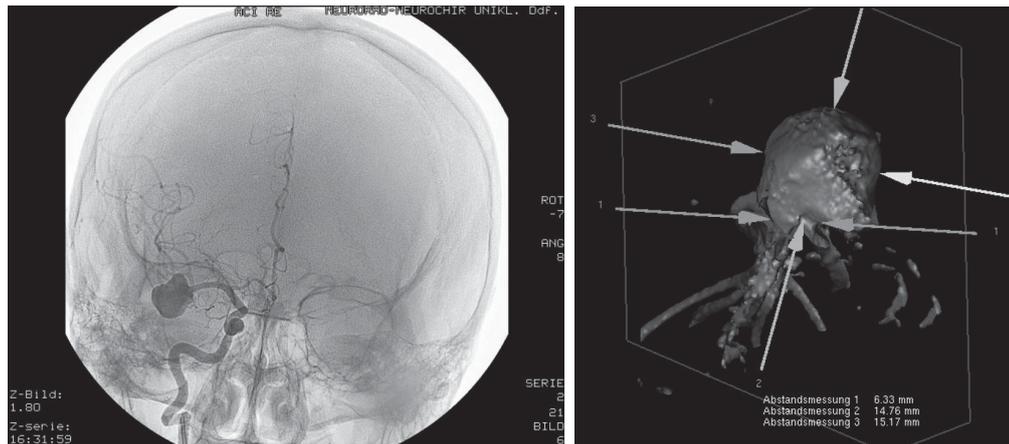


Abb. 4: Beispiel einer DSA (links) und 3D-DSA (rechts). Durchgeführt am: Institut für Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Gibt es einen anamnestischen und/oder klinischen Verdacht auf eine SAB ohne Korrelat in CT oder MRT, muss eine Lumbalpunktion durchgeführt werden [10, 14].

In etwa 15% der Fälle kann nach einer nicht-traumatischen SAB keine Blutungsquelle in der DSA nachgewiesen werden. In diesen speziellen Fällen ist eine Differenzierung zwischen einer perimesenzephalen und nicht-perimesenzephalen Lokalisation der Blutung auf Grund von therapeutischen Unterschieden relevant [14].

Bei der ersteren – perimesenzephalen SAB (engl.: *PMSAH*) – steht ätiologisch eine venöse Blutung im Vordergrund mit einer typischen Lokalisation in den perimesenzephalen und präpontinen Zisternen. Eine DSA sollte nur durchgeführt werden, falls die CTA nicht aussagekräftig ist [14].

Bei der Letzteren liegen vor allem retrospektive DSA-Studien vor [25-27]. Betrachtet man die nachfolgenden Angiographien in diesem Fall, findet sich die Blutungsursache doch in 5-35% der Fälle. Auf Grund der niedrigen Detektionsrate wird die wiederholte und mehrfache Durchführung von weiteren Angiographien nicht empfohlen [14]. Stattdessen ist eine DSA-Kontrolle nach ca. 14 Tagen etabliert [28].

1.5 Therapie und Komplikationen

Die aneurysmatische SAB ist ein medizinischer Notfall und erfordert eine prompte Behandlung und Unterbringung in einem passenden Versorgungszentrum mit der Möglichkeit einer Überwachung auf einer Intensivstation.

Auf Grund des Risikos einer erneuten Blutung wird eine frühestmögliche definitive Behandlung des Aneurysmas angestrebt. Diese sollte in einem Zeitraum von bis zu 72 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome erfolgen [10, 14, 17].

Auf der Intensivstation werden Atem- und Kreislauffunktion sowie Neurostatus engmaschig überwacht [14]. Eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes sollte vermieden werden [14].

Weiterhin ist eine Einhaltung einer Normoglykämie von 80 – 120 mg/dl und einer Normothermie notwendig, da Hyperglykämie und -thermie zu einem schlechteren klinischen Ergebnis nach Behandlung führen [10].

Dem Blutdruckmanagement kommt eine besondere Bedeutung zu: eine prämorbid Blutdruckkontrolle führt zu einem guten klinischen Outcome und mit den Arzneistoffen ACE-Inhibitoren und AT1-Rezeptor-Blocker kommt es zur verminderten Rate erneuter Blutungen [29]. Empfohlen wird ein systolischer Blutdruck von 90 – 140 mmHg vor der definitiven Behandlung, danach sollte ein systolischer Blutdruckwert von 200 mmHg nicht überschritten werden [10].

In diesem Zusammenhang ist auch die Prophylaxe von Vasospasmen mittels Nimodipin, einem Calciumantagonisten, zur Risikoreduktion eines schlechten Outcomes durch ischämische Komplikationen (*DCI, delayed cerebral ischemia*) entscheidend [10].

Eine Normovolämie mit Laborkontrollen der Elektrolyte sowie Glucose und der Leukozytenzahl ist anzustreben. Nach Anlage eines Dauerkatheters kann die Ein- und Ausfuhr von Flüssigkeit besser kontrolliert werden [14, 17].

Weiterhin ist eine antithrombotische Prophylaxe angezeigt [14]. Hierzu gibt es ebenfalls die Möglichkeit der antifibrinolytischen Therapie mittels ϵ -Aminocapronsäure [10].

Epileptische Anfälle finden sich bei 7% der Patienten. Eine Behandlung mit Antiepileptika sollte nur bei klinisch manifesten Krampfanfällen durchgeführt werden. Auch ein Einsatz von Steroiden im Rahmen einer sekundären Ischämie wird nicht empfohlen [14].

Als kausale und definitive Therapie der Aneurysmaruptur stehen zwei Möglichkeiten im Vordergrund: das endovaskuläre Coiling (aus dem englischen „coil“ für Spirale) und das neurochirurgische Clipping (aus dem englischen „clip“ für Klammer).

Wie bereits im Kapitel 1.1 beschrieben, gilt Walter E. Dandy durch seine zahlreichen Beiträge als Vater der Aneurysmachirurgie [4, 30]. Eine Perfektionierung und Weiterentwicklung der Mikrochirurgie (das Verfahren des „Clippings“) fand in den 1960er und 1970er Jahren durch Gazi Yaşargil und Hugo Krayenbühl statt [31].

Technisch wird eine schmale Metallklammer – abgebildet in Abb. 5 – um dem Aneurysmahals gelegt und verschließt diesen. Somit kann kein Blut mehr in das Aneurysma - und von dort in den Subarachnoidalraum - gelangen. Die Klammer verbleibt permanent an Ort und Stelle [32].

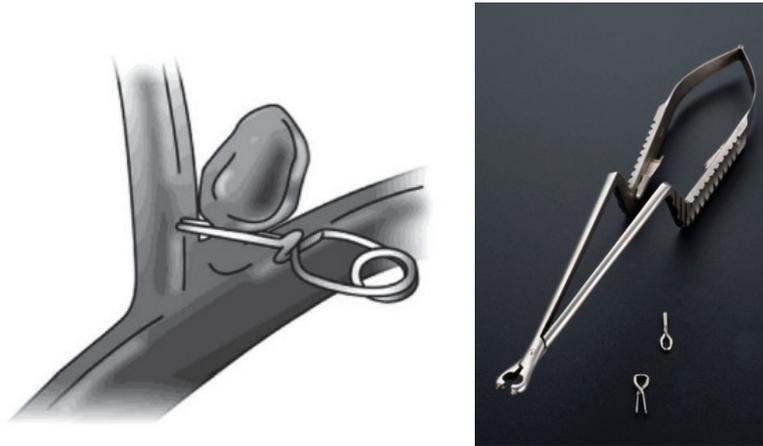


Abb. 5: Links: Prinzip des Clippings, Rechts: Yaşargil-Aneurysmenklammer, nach [33, 34] (From Williams LN & Brown RD. Management of unruptured intracranial aneurysms, *Neurol Clin Pract* 2013 Apr; 3 (2) 99-108; used with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research, all rights reserved.)

Das Verfahren des Coilings wurde 1991 von Guglielmi et al. vorgestellt. Dabei werden endovaskulär winzige Metallspiralen über einen in der Leiste eingeführten Mikrokatheter bis zum Aneurysma vorgeschoben und eingeführt (vgl. Abb. 6). Dort winden sich diese wieder auf und ähneln einem Knäuel, welches das Aneurysma ausfüllt und zu einer Thrombosierung führt [35].

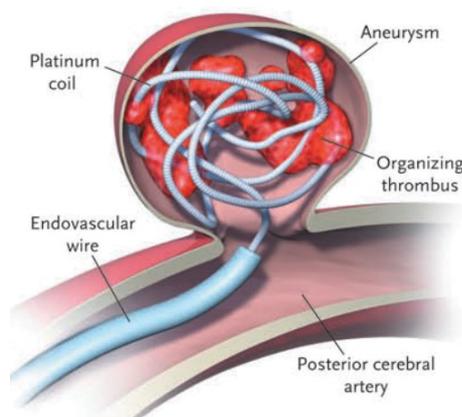


Abb. 6: Prinzip des Coilings am Beispiel der Arteria cerebri posterior, nach [10], (reproduced with permission from Suarez, J.I., R.W. Tarr, and W.R. Selman, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med*, 2006. 354(4): p. 387-96, Copyright Massachusetts Medical Society.)

Lange wurde über das zu favorisierende Verfahren diskutiert. Eine fundamentale Studie auf diesem Gebiet war die *ISAT* von Molyneux et al. aus dem Jahr 2002, in welcher gezeigt wurde, dass mehr Patienten von der endovaskulären Therapie profitieren und ein besseres Outcome nach einem Jahr bezüglich einer körperlichen und/oder kognitiven Einschränkung aufweisen. Zugleich zeigte sich aber auch, dass das Risiko einer erneuten Blutung unter der Coiling-Therapie größer sei [32]. Nachverfolgungen der Studienkohorte aus den Jahren 2005, 2009 und 2015 verweisen weiterhin auf ein besseres klinisches Outcome nach endovaskulärem Eingriff trotz des leicht erhöhten Blutungsrisikos [36-38]. Auf der Grundlage dieser Studien wird im Einzelfall nach interdisziplinärer Diskussion die zu favorisierende Therapiemodalität entschieden. Der Allgemeine Behandlungsablauf ist schematisch in Abb. 7 zusammengefasst.

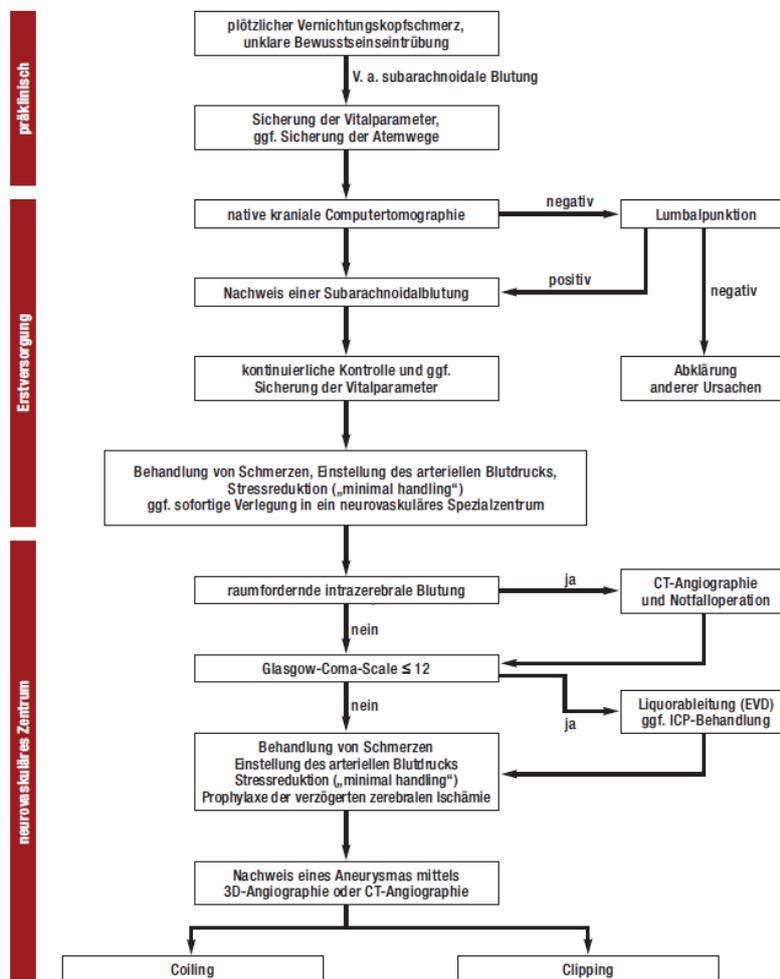


Abb. 7: Vorgehensweise der einleitenden Therapie bis zur definitiven Versorgung, unterteilt in den Phasen „präklinisch“, „Erstversorgung“ und „neurovaskuläres Zentrum“, nach [16]

Darüber hinaus existieren bestimmte Kriterien der *European Stroke Organization* für die Durchführung jeweils eines der beiden Verfahren. Demnach ist Clipping geeignet für: jüngeres Patientenalter, raumfordernde intrazerebrale Blutung, Lokalisation an der MCA oder bei pericallosalen Aneurysmen. Coiling dagegen wird favorisiert bei einem Patientenalter >70 Jahren, kein verdrängender Effekt der Blutung und bei Aneurysmen im hinteren Stromgebiet. Natürlich sollte die Entscheidung der Behandlungsweise fallorientiert nach Besprechung in einem multidisziplinären Team erfolgen [14].

Die Komplikationen sind vielseitig und treten in unterschiedlichen Zeiträumen nach erfolgter SAB auf. Eine der gefürchtetsten ist die erneute Blutung – das Risiko mit 4 – 6% ist in den ersten 24 Stunden am größten. Die beste Prävention ist die definitive Behandlung [17].

Im Falle eines $GCS \leq 9$ besteht die Notwendigkeit einer Intubation mit einer ggf. längeren Beatmungsphase [39]. Dies kann zum Auftreten einer Pneumonie führen, die laborchemisch durch steigende Infektparameter und klinisch durch eine Verschlechterung der Atemsituation gestützt wird [40]. Daneben können andere infektiöse oder thromboembolische Komplikationen auftreten [41].

Ein posthämorrhagischer Hydrocephalus kann in den ersten drei Tagen bis hin zu Wochen nach SAB auftreten und mit Hilfe einer CT-Bildgebung nachgewiesen werden. Eine klinische Verbesserung wird mittels kurzfristiger EVD- oder einer langfristigen Shunt-Anlage erreicht. Eine EVD-Anlage kann bei kritischem klinischen Zustand durch einen akuten Hydrozephalus auch vor der definitiven Aneurysmaversorgung erfolgen [14].

Vasospasmen können eine Ischämie oder einen Infarkt auslösen. Aus diesem Grund ist die Prophylaxe mittels Nimodipin, die Verhinderung einer Hypovolämie, die kontrollierte Hypertension sowie die regelmäßige Durchführung eines transkraniellen Dopplers sowie von Perfusions-CT entscheidend [14, 17]. Bei Verdacht auf Vasospasmen bei beispielsweise veränderten Flussgeschwindigkeiten sowie einer Verschlechterung des klinischen Zustandes muss eine Angiografie und ggf. eine chemische und/oder mechanische Angioplastie durchgeführt werden [17].

1.6 Zusammenhang zwischen aneurysmatischer SAB und *Quality of Life*

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung wird von Serrone et al. als die „verheerendste Form“ des Schlaganfalls beschrieben [41]. Die Einschränkungen im Bereich der Lebensqualität sind immens und nur wenige können zu ihrem gewohnten Arbeitsplatz und bisherigem Leben zurückkehren. Dies hat Auswirkungen auf die Familien und die Gesellschaft. Etwa die Hälfte aller Lebenspartner eines SAB-Überlebenden arbeiten weniger oder gar nicht mehr nach dem Ereignis. Die gesundheitlichen Kosten beinhalten den Krankenhausaufenthalt, die Rehabilitation sowie das mögliche langfristige Ausfallen einer jungen Arbeitskraft [42, 43].

Petridis et al. geben an, dass es nur 30% aller SAB-Patienten möglich ist, eine selbstständige Bewältigung des Alltags zu bewerkstelligen [16].

Einer der zentralen Wünsche der Patienten ist das Überleben des Ereignisses mit Erhalt der Autonomie [38]. Viele beklagen vermehrte Müdigkeit, Persönlichkeitsveränderungen und eine emotionale Instabilität (bspw. in Form einer Depression oder Angststörung) auch bei Fehlen eines neurologischen Defizits [44].

Die Patienten finden sich in einer Situation mit veränderten neuen sozialen Rollen und körperlichen Einschränkungen wieder [45].

Konventionelle Prädiktoren wie das Lebensalter, Geschlecht und der neurologische Status genügen nicht zur Bestimmung der körperlichen und psychischen *QoL* [45]. Dies macht die Bedeutung der Suche nach neuen Indikatoren zur frühzeitigen *QoL*-Bestimmung so relevant.

Bis jetzt gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit *Scores* und möglichen vorhersagenden Faktoren der Lebensqualität beschäftigen [46]. Diese postulieren u.a. die langfristige Voraussage der Arbeitsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen *QoL* mittels Fragebögen und eines *Scores* zur Risikostratifizierung der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, präsentieren aber keine Modelle prädiktiver Variablen [47, 48].

Der *FRESH-Score* ist momentan das einzige veröffentlichte prädiktive Tool der *QoL* von SAB Patienten. Aus diesem Grund erscheint einerseits seine Überprüfung an einer neuen SAB-Population und andererseits ein Vergleich mit etablierten *QoL*-Werkzeugen als sinnvoll. Eine detaillierte methodische Erläuterung findet sich im Kapitel 2.2.

1.7 Ziele der Arbeit

Um die Lebensqualität von Patienten nach Subarachnoidalblutung (SAB) vorherzusagen, wurde 2016 von Witsch und Kollegen der sog. *FRESH-Score* entwickelt [49]. Bei diesem soll aus kurz nach SAB verfügbaren Gesundheitsdaten eine Prognose über das körperliche Outcome (*FRESH*), das kognitive Outcome (*FRESHCog*) sowie die langfristige Lebensqualität (*FRESHQuol*) abgegeben werden können.

Die vorgelegte Studie verfolgte zwei wesentliche Ziele:

1. Validierung des *FRESH-Scores* an einer weiteren SAB-Population mit bekanntem Langzeit-*Follow-up*,
2. Vergleich bereits etablierter Tools zur *QoL*-Erfassung (*SF-36* Fragebogen und *TICS* (*Telephone Interview for Cognitive Status*) mit den neu entwickelten *FRESH* (*Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage*), *FRESHCog*- und *FRESHQuol*-Scores in Hinblick auf die Vorhersagekraft von körperlicher Behinderung, kognitiver Beeinträchtigung sowie Lebensqualität nach SAB

2. Material und Methoden

Eine Genehmigung der Studie und aller Amendements wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität nach Begutachtung erteilt (Studennummer: 5766R, 04.04.2017). Die Datenerhebung und -analyse erfolgten unter Berücksichtigung der aktuellen Datenschutzgesetze (DSGVO vom 25. Mai 2018).

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien der Patienten waren das Auftreten einer Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas mit nachfolgender SAB im Zeitraum von 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016 sowie die endovaskuläre oder operative Behandlung am Universitätsklinikum Düsseldorf. Das Alter musste ≥ 18 Jahre sein.

Bei zwei Patienten wurde eine Ausnahme gemacht: diese wurden im Ausland und nicht im Universitätsklinikum an ihrer Aneurysmaruptur behandelt, erhielten hier jedoch eine entscheidende Weiterbehandlung, die ihren klinischen Zustand bedeutend positiv beeinflusst hat. In einem Fall waren Informationen zur Errechnung der *FRESH Scores* nicht vorhanden, dennoch erachteten wir eine Aufnahme auf Grund des ansonsten vollständigen Datensatzes in der Studie als sinnvoll.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Subarachnoidalblutung anderer Genese – wie beispielsweise durch Kavernome oder arteriovenöse Malformationen bzw. eine traumatische Subarachnoidalblutung, ein Auftreten der Blutung und deren Behandlung nicht innerhalb des oben angegebenen Zeitraums, eine konservative oder alternative chirurgische Therapie sowie ein Patientenalter von unter 18 Jahren sowie Patienten mit unvollständigen Datensätzen.

2.1.1 Datengrundlage und ausgewähltes Patientenkollektiv

Im retrospektiven Teil dieser Arbeit wurden Patienten im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2016 analysiert, die an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf an einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung entweder endovaskulär (*Coiling*) oder operativ (*Clipping*) behandelt wurden.

Die für die Analyse benötigten Informationen zur Aneurysmengröße, -lokalisierung, initialen Symptomen, therapeutischen Versorgung und klinischen Verlaufsentwicklung wurden aus Arztbriefen, OP-Berichten und radiologischen Befunden in digitalisierter Form zusammengetragen, die sich in der Datenbank der Universitätsklinik befanden. Für die Sichtung und die Analyse der radiologischen Bilder stand das interne Universitätsnetzwerk „PACS Web System“ zur Verfügung.

Als Datenquelle der intensivmedizinischen Daten zur Errechnung des *FRESH-Scores* wurde „COPRA“ benutzt. Für Daten von Studienteilnehmern, die vor dem 14.05.2012 auf Grund eines rupturierten Aneurysmas in der Universitätsklinik behandelt wurden, kam das digitale Archiv „Pegasos“ zur Anwendung.

Im Nachfolgenden wurde, in Anlehnung an die Methode der Literatursuche für eine Metaanalyse, der Prozess des Studienteilnehmereinschlusses nach dem PRISMA-Schema dargestellt [50].

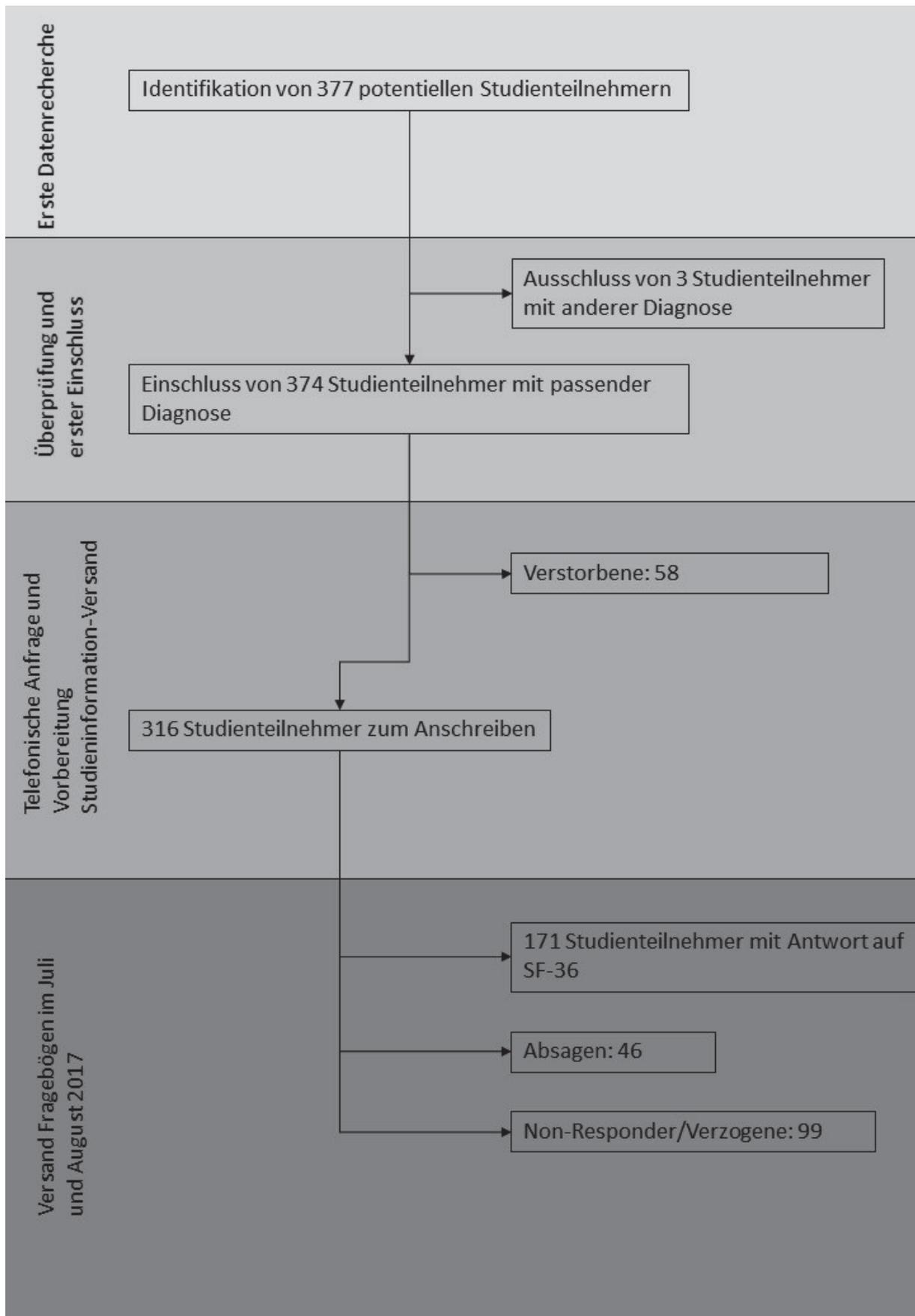


Abb. 8: Ablauf der ersten Datenrecherche, Formulierung einer Studienpopulation und Rekrutierungsprozess (*Non-Responder* = Personen, die auf zweimaliges Anschreiben nicht antworteten/ unbekannt verzogen waren)

Insgesamt antworteten 171 Patienten auf den SF-36. Für diese Patienten gab es ausreichend *Follow-up* Informationen, die einen Vergleich zwischen prognostizierter Lebensqualität (*FRESH*, *FRESHCog* und *FRESHQuol*) und eingetretener Lebensqualität (*SF-36* und *TICS*) möglich machten.

Für die Subgruppen der Verstorbenen und Verzogenen / „*Non-Responder*“, für die keine *Follow-up* Informationen vorlagen (zusammen 203 Patienten), wurden diejenigen Daten gesammelt und ausgewertet, die in der Krankenhausdokumentation vorlagen. Dies ermöglichte – wie in Kapitel 2.2.1 weiter ausgeführt – für jeden Patienten die Berechnung eines *FRESH-Scores*, d.h. eine Prognose für die zu erwartende Lebensqualität. Ein Vergleich mit dem tatsächlichen Verlauf der Lebensqualität – im Sinne unserer Studienfragestellung – war nicht möglich.

Allerdings wurden beide Subgruppen (Verstorbene und Verzogene/ *Non-Responder*) dann noch mit der eigentlichen Studienpopulation (Teilnahme am *Follow-up*) verglichen, um eventuellen Bias zu erkennen.

2.1.2 Parameter

Relevante Größen und Risikofaktoren

Relevant für die Studie waren die Aneurysmaparameter: Größe, Lokalisation und Morphologie des Aneurysmas, welche aus den digitalen Daten ermittelt wurden. Weiterhin wurden vier Risikofaktoren mittels Fragebogen abgefragt: Alkoholkonsum (ja/ nein, Menge „mehrere Bierflaschen an einem Tag oder vermehrter Konsum von hochprozentigem Alkohol“), Raucheranamnese (ja/ nein, Menge), arterielle Hypertonie (ja/ nein) und positive Familienanamnese (ja/ nein, „einer oder mehrere erst-gradige Verwandte“).

Eine fünfte Frage, im Hinblick auf die Berufs(un)fähigkeit (ja/ nein, „wenn nein, warum nicht?“), wurde auf Grund der hohen Relevanz bezüglich der Lebensqualität ebenfalls zum Fragebogen *SF-36* hinzugefügt. Der gesamte Fragebogen befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Gesammelte digitale Daten und klinische Symptome bei Aufnahme

Aus den Daten, die digitalisiert zur Verfügung standen, wurden weiterhin noch Informationen zum Vorkommen von Mehrfachaneurysmen, frühere aneurysmatische Subarachnoidalblutungen, OP-Verfahren sowie Aufnahmesymptome und neurologischer Befund extrahiert. Zu den Aufnahmesymptomen zählten Meningismus, (Vernichtungs-) Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen sowie eine Vigilanzminderung. Der ermittelte WFNS und die Fisher Graduierung wurden ebenfalls erfasst.

Komplikationen und Follow-up

Auch das Auftreten von post-interventionellen Komplikationen während des Klinikaufenthaltes wie eine erneute Blutung, die Entwicklung eines Hydrocephalus und/oder eines Vasospasmus, Auftreten eines Infektes in Form einer Pneumonie, eines Harnwegsinfektes, eines Wundinfektes, einer Ventrikulitis, eines Krampfanfalles und Elektrolytverschiebungen wurden für die Analyse ermittelt. Alle Patienten mit Subarachnoidalblutungen wurden wie oben beschrieben standardisiert nach einem einheitlichen Protokoll behandelt [Kap. 1.5]. Weiterhin wurden die Arztbriefe nach Beendigung des Krankenhausaufenthaltes gesichtet und bezüglich der klinischen und radiologischen Entwicklung (Ausbildung eines sekundären Hydrocephalus bzw. *modified Rankin Scale (mRS)* im Verlauf betrachtet.

Berechnung FRESH, FRESHCog und FRESHQuol

Der *FRESH-Score* wurde mit den Patientendaten der ersten 48 Stunden nach Aufnahme mittels der in der Publikation beschriebenen und online frei zugänglichen App berechnet [49] (<https://itunes.apple.com/us/app/fresh-score/id1015675236?mt=8>). Hierbei ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie (April 2017) die App zugänglich war und zum Zeitpunkt der finalen Abfassung des Manuskripts (Mai 2020) diese im deutschen *AppStore* nicht mehr verfügbar war. Auf die Details des *FRESH Scores* wird genau in Kapitel 2.2.1 eingegangen.

2.2 *QoL-Tools: FRESH, SF-36, TICS*

2.2.1 *FRESH-Score (Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage)*

Der *FRESH Score* wurde von Witsch et al. im Juli 2016 veröffentlicht und stellt das erste klinische Werkzeug zur Vorhersage des Outcomes nach erfolgter spontaner SAB dar [49]. Er soll eine 12-Monats-Prognose des Outcomes in Bezug auf drei Dimensionen erlauben können: körperliche Beeinträchtigung ausgedrückt als Wert der modifizierten Rankin Skala (*FRESH*), Kognition (*FRESHCog*) und Lebensqualität (*FRESHQuol*) [49].

Die modifizierte Rankin Skala (*mRS*) ist ein Werkzeug zur Beschreibung einer neurologischen Beeinträchtigung und wurde von Witsch et al. als Ergebnisskala des *FRESH-Scores* definiert – mit dem *mRS* wird das prognostizierte Outcome nach 12 Monaten angegeben [49, 51, 52].

In der vorliegenden Studie wurde der *FRESH-Score* für unsere Studienpopulation aus folgenden Parametern berechnet: Alter (≤ 70 Jahre), „*Hunt and Hess Grade*“ (dem *WFNS* entnommen), Einsatz der Variablen des „*Apache II phys Score*“ ([53, 54]) und ja-/nein-Aussage über eine erneute Blutung innerhalb von 48 Stunden („*Rebleed within 48 hours*“). Dies geschah unter Zuhilfenahme einer *Smartphone*-Applikation wie in der Originalpublikation beschrieben [49]. Es wurde ein *Smartphone* iPhone X, Fa. Apple, Kalifornien/USA; Betriebssystem iOS Version 11 Fa. Apple, Kalifornien/USA und die App „*FRESH Score*“ Version 2015, Sweta Patel, USA benutzt.

Beim *Apache II phys Score* sollten nur die schlechtesten Werte zur *Score*-Errechnung eingesetzt werden. Im Falle von zwei schlechten Werten innerhalb des vorgegebenen Zeit-fensters, z.B. minimale und maximale Temperatur, wurden die Abweichungen vom Normalwert berechnet und danach die Absolutwerte miteinander verglichen. Der Wert mit der größten Abweichung von der Norm wurde dann in der App eingesetzt.

Bei den Normwerten haben wir uns an folgende klinikums-interne Referenzen gehalten:

<i>Apache II phys Score</i>	Normwert
MAP [55]	70 – 105 mmHg
Herzfrequenz (heart rate, HR) [56]	50 – 100/min
Atemfrequenz (respiratory rate, RR) [57]	15 – 20/min
Temperatur (Temp.) [58]	36.3 – 37.4 °C
Leukozyten (white blood cells, WBC)	4 – 11 x1000/ μ l
Hämatokrit (haematocrit, Hct.)	42 – 50%
Natrium (Na)	135 – 145 mmol/l
Kalium (K)	3.6 – 4.8 mmol/l
Kreatinin (creatinin, Cr.)	Bis 1.2 mg/dl
PaO ₂ [40]	75–97 mmHg bzw. 10–12,9 kPa
pCO ₂ [40]	35–45 mm Hg bzw. 4,6–6,0 kPa
Arterieller pH [40]	7,35–7,45

Tabelle 3: Definition der Normwerte für die Berechnung des *FRESH Scores*, Normwerte von Leukozyten bis Kreatinin entsprechend der Klinischen Chemie der Universitätsklinik Düsseldorf

Nach Rücksprache mit dem Erstautor der Studie, in der die App entwickelt wurde, Herr Dr. med. Witsch, wurde die Einheit des Hämatokrits in Prozent angegeben und nicht wie in der App beschrieben „mEq/L“ [43]. Dies ist eine derzeitige Unstimmigkeit in der App, welche in einer neuen Version behoben werden soll.

Für den *FRESHCog* wurde eine Abfrage der sogenannten Bildungsjahre („*years of education*“) bei den Studienteilnehmern telefonisch durchgeführt. Hierunter versteht man die gesamte Ausbildungs-/ Lehr-/ Studienzzeit (Grundschule, weiterführende Schulen, Lehre/ Ausbildung, Studium) [59].

Die Berechnung des *FRESHQuol* ergab sich aus den bereits vorher berechneten *FRESH* und *FRESHCog* sowie Informationen bezüglich des prämorbidem *Glasgow Outcome Scale (GOS)*. Der GOS ermöglicht eine Aussage über die vor Ruptur bestehende Lebensqualität und ermöglicht, zusammen mit den nach dem Rupturereignis gewonnenen Daten, eine Vorhersage der zukünftigen Lebensqualität.

Eine beispielhafte Darstellung der Berechnung mit der App findet sich im folgenden Abschnitt:

In Abb. 9 werden die zwei ersten Seiten der *FRESH-Score*-App präsentiert. Auf der linken Seite „A“ wird die Eingabeseite für *FRESH* gezeigt, die rechte Seite „B“ zeigt die Interpretation des Wertes.

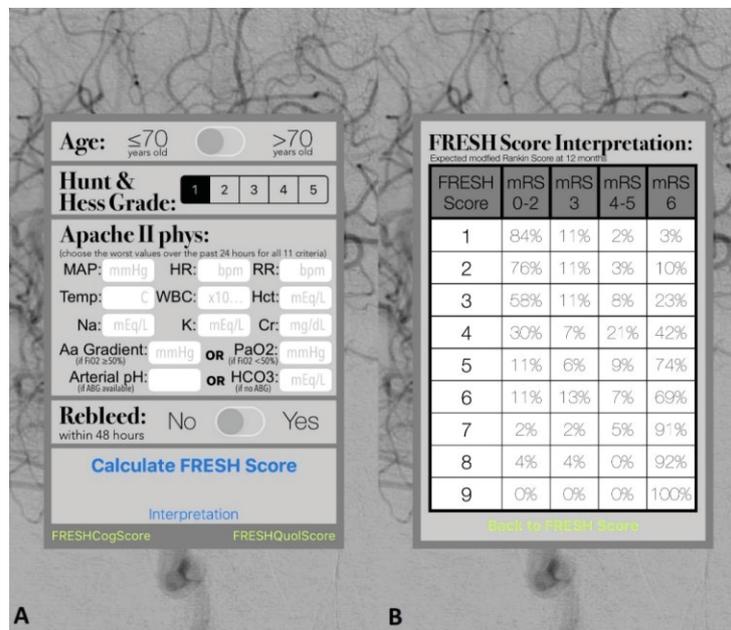


Abb. 9: App zur Errechnung des *FRESH Scores*: A Eingangsbild zur Werteingabe, B Interpretation der Rechnung, modifiziert nach [49] © 2015 Sweta Patel

Der zweite Score – *FRESHCog* erfordert die Eingabe der „Bildungsjahre“ („*years of education*“). Dies muss nach Errechnung des *FRESH Scores* erfolgen. Es ergibt sich dann für den *FRESHCog* ein Wert, der in drei Kategorien eingeteilt werden kann:

1. Positiv/vorteilhaft („*favorable*“): *FRESHCog* -16 bis -9
2. Moderat („*moderate*“): *FRESHCog* -8 bis 0
3. Schlecht („*poor*“): *FRESHCog* 1 bis 8

Je nach Punktzahl wird die Wahrscheinlichkeit für eine mild bzw. mäßig bzw. stark eingeschränkte Kognition angegeben. In Abb. 10 ist das zugehörige Bild aus der App dargestellt.

Years of Education:
(up to 24 years)

years

Calculate FRESHCog Score
**MUST calculate FRESH Score for accurate FRESHCog Score

FRESHCog Score Interpretation:

FRESHCog Score	Mildly Impaired Cognition	Moderately Impaired Cognition	Severely Impaired Cognition
Favorable (-16 to -9)	88%	10%	2%
Moderate (-8 to 0)	51%	37%	12%
Poor (1 to 8)	19%	32%	49%

[Back to FRESH Score](#)

Abb. 10: FRESHCog Berechnung und Interpretation in der App, modifiziert nach [49] © 2015 Sweta Patel

Der *FRESHQuol Score* wird aus dem prämorbidem *GOS* berechnet und muss nach Bestimmung des *FRESH* und *FRESHCog Scores* ermittelt werden. Ähnlich wie bei dem *FRESHCog* können die Ergebnisse in drei Kategorien eingeteilt werden:

1. Positiv/vorteilhaft („*favorable*“): *FRESHQuol* -6 bis -2
2. Moderat („*moderate*“): *FRESHQuol* -1 bis +1
3. Schlecht („*poor*“): *FRESHQuol* 2 bis 8

Die Lebensqualität kann demnach zu unterschiedlichen Prozentsätzen mild bzw. moderat bzw. sehr stark eingeschränkt sein – eine zugehörige Abbildung aus der App findet sich in Abb. 11.

Premorbid Glasgow Outcome Scale:

1 2 3 4 5

1: Death; 2: Persistent vegetative state (patient exhibits no obvious cortical function);
3: Severe disability (conscious but disabled); 4: Moderate disability (disabled but independent); 5: Low disability (normal +/- minor neurological or psychological deficits)

[Calculate FRESHquol Score](#)

****MUST calculate FRESH and FRESHcog Scores for accurate FRESHquol Score**

FRESHquol Score Interpretation:

FRESH QUOL Score	Mildly Impaired Quality of Life	Moderately Impaired Quality of Life	Severely Impaired Quality of Life
Favorable (-6 to -2)	77%	20%	3%
Moderate (-1 to +1)	57%	28%	15%
Poor (2 to 8)	39%	20%	41%

[Back to FRESH Score](#)

Abb. 11: FRESHQuol Bestimmung mit Interpretation, modifiziert nach [49]
© 2015 Sweta Patel

2.2.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand: *Short-Form 36*

In der Zeit von Juni bis Oktober 2017 wurden insgesamt 324 Informationsschreiben samt *SF-36* und einer Einladung zur Teilnahme an einem Telefoninterview verschickt [60]. Die Unterlagen wurden vom universitätsinternen Medienzentrum gedruckt und versandt. Ein zweiter Versand an *Non-Responder, also Personen, die auf das erste Anschreiben nicht reagiert hatten*, erfolgte im August 2017.

Der Fragebogen ist aus 35 Items zur subjektiven Gesundheit aufgebaut sowie einem Item zum Vergleich des aktuellen Gesundheitszustandes mit dem des vorherigen Jahres. Insgesamt werden acht Dimensionen abgedeckt, die in Tabelle 4 zusammengefasst werden.

Je nach Fragentyp besteht die Möglichkeit der Beantwortung von „ja/ nein“-Antworten bis hin zu einer sechsstufigen Likert-Skala.

Die acht Subskalen erfassen die zwei großen Grunddimensionen – die körperliche und die psychische Gesundheit, definiert als körperliche und psychische Summenskala.

Subskala	Bedeutung	Itemanzahl	Inhalt
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Ausmaß der Beeinträchtigung bezüglich körperliche Aktivitäten
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion	4	Ausmaß der Beeinträchtigung bezüglich Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten
SCHM	Körperliche Schmerzen	2	Ausmaß und Einfluss der Schmerzen
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit
VITA	Vitalität	4	Gefühle „energiegeladen und voller Schwung“ vs. „müde und erschöpft“
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit	2	Ausmaß der Beeinträchtigung bezüglich sozialer Aktivitäten
EMRO	Emotionale Rollenfunktion	3	Ausmaß der Beeinträchtigung bezüglich emotionaler Probleme
PSYC	Psychisches Wohlbefinden	5	Allgemeine psychische Gesundheit
-	Veränderung der Gesundheit	1	Beurteilung aktueller Gesundheitszustand im Vergleich zum Vorjahr

Tabelle: 4: Aufschlüsselung der Subskalen, modifiziert nach [60]

Die Auswertung des SF-36 in dieser Arbeit erfolgte durch die Autorin der Dissertation mittels Auswertungsanleitung [60].

Der Fragebogen wurde von uns um 5 Fragen bezüglich Nikotin-/Alkoholkonsum, familiäres Auftreten von Aneurysmen, das Vorliegen eines Bluthochdrucks sowie der Arbeits-(un)fähigkeit erweitert.

Der gesamte modifizierte Fragebogen befindet sich im Anhang dieser Arbeit und wurde aus der Dissertation „Langzeit-Outcome und Lebensqualität von Patienten nach Resektion zerebraler kavernöser Malformationen“ aus dem Jahr 2013 von Frau Dr. med. Katherina Kürten (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) übernommen.

2.2.3 Telephone Interview for Cognitive Status (TICS)

Das *TICS* wurde telefonisch innerhalb von 7 Tagen nach Rückerhalt des ausgefüllten Fragebogens oder bei Verhinderung der Studienteilnehmer nach Terminabsprache durch die Autorin der Arbeit durchgeführt. Das Interview dauerte insgesamt höchstens 10 Minuten.

Im Falle von nicht beantworteten Fragen des *SF-36* wurde telefonisch im Rahmen des *TICS* eine erneute Abfrage und Klärung der fehlenden Antwort/en durchgeführt.

In einem Fall musste das *TICS* auf Bulgarisch übersetzt und durchgeführt werden, da die Studienteilnehmerin dort gebürtig und zurzeit wohnhaft ist. Hierfür hat die Autorin das Interview als Muttersprachlerin ins Bulgarische übersetzt. Es ist im Anhang angeführt.

Die genauen Kategorien und die jeweils vergebenen Punkte des *TICS* werden in Tabelle 5 dargestellt.

Kategorie	Punktezahl
Vollständiger Name	1 Punkt für Vornamen, 1 Punkt für Nachnamen
Datum	Jeweils 1 Punkt für Tag, Monat, Jahr, Wochentag
Adresse	Jeweils 1 Punkt für Hausnummer, Straße, Stadt, Staat, Postleitzahl
Rückwärts zählen	2 Punkte, wenn beim ersten Versuch vollständig richtig
Wiederholung einer Wortliste	1 Punkt für jede richtige Antwort
Subtraktionen	max. 3 Punkte
Benennen von bestimmten Gegenständen	1 Punkt pro richtige Antwort, max. 4 Punkte
Satzwiederholung	1 Punkt für die richtige Wiederholung
Benennen Bundeskanzler/Bundespräsident mit Vor- und Nachnamen	1 Punkt für richtigen Vor- u. Nachnamen, max. 2 Punkte
Fingertippen am Telefon	2 Punkte bei hörbaren 5 Klopfen
Gegenteile von Wörtern	1 Punkt pro richtige Antwort, max. 2 Punkte

Tabelle 5: Aufschlüsselung des *TICS*, modifiziert nach [61]

Der gesamte, modifizierte Fragebogen befindet sich im Anhang dieser Arbeit und wurde aus der Dissertation „Erfassung von kognitiver, sensorischer und motorischer Lebensqualität bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten und Gesunden Entwicklung und Validierung des deutschen *COQOL (Cognitive Quality of Life)*“ von Herrn Dr. med. Stephan Wüstenhagen (Georg-August-Universität zu Göttingen) aus dem Jahr 2009 übernommen.

2.3 Datenschutz

Es wurden zudem auch persönliche Daten wie der Name, das Geburtsdatum sowie das Geschlecht der Studienteilnehmer ermittelt. Ebenfalls erhoben wurden Daten bezüglich Diagnose, *WFNS*, *Hunt and Hess*, initiale Symptome, Laborwerte während der ersten 48 Stunden und die daraus resultierenden *FRESH Scores*, Behandlungsmethoden, Komplikationen. Mittels einer aufsteigenden Zahlenreihe wurden alle diese sensiblen Daten gemäß der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO)-pseudonymisiert.

Die Daten der Studienteilnehmer, die auch nach mehrmaliger Kontaktaufnahme keine Antwort zurückgesendet hatten, wurden für eine Analyse ihres Gesundheitsstatus nach Behandlung zur Evaluation der Studienpopulation anonymisiert. Dies betraf folgende Daten: Geschlecht, Alter, Diagnose, *WFNS*, *Hunt and Hess*, initiale Symptome, Laborwerte während der ersten 48 Stunden und der daraus resultierende *FRESH*, Behandlungsmethoden, Komplikationen.

2.4 Statistische Analyse

Die eben dargestellten Daten gingen in eine deskriptive und analytische Statistikuntersuchung ein.

Die deskriptive Statistik beschrieb die Zusammensetzung der Studienpopulation in Bezug auf das Antwortverhalten, Geschlecht, Alter, Nebendiagnosen, Symptome bei Aufnahme mit Angabe von *WFNS* bzw. *Hunt and Hess/ GCS/ Fisher Grade*, Aneurysmenlokalisierung, Behandlungsmethode, aufgetretene Komplikationen sowie errechneter *FRESH-Score*.

Gesondert wurden dabei die Gruppen der Verstorbenen bzw. Verzogenen und *Non-Responder* in Bezug auf Alter, Geschlecht, Aneurysmenlokalisierung, errechneten *FRESH-Score* (sofern möglich), Komplikationen, *WFNS* bei Aufnahme bzw. *GOS* bei Entlassung betrachtet, um einen möglichen Bias aufzudecken.

Im Rahmen der analytischen Statistik wurden einerseits mögliche Zusammenhänge zwischen Parametern wie Patientenalter, neurologischem Status (*WFNS*), Stromkreisbahn bzw. Behandlung und den *QoL*-Parametern, also *FRESH-Score* und *SF-36* (in Form der körperlichen und psychischen Summenskala) betrachtet.

Außerdem wurden die Zusammenhänge zwischen den bewährten *QoL*-Tools *SF-36* und *TICS* versus den neueren *QoL*-Tools wie *FRESH*, *FRESHCog* und *FRESHQuol* untersucht.

Ergänzend wurden Komplikationen (Hydrocephalus, Vasospasmen, Infekte) mit *FRESHQuol* und dem *SF-36* verglichen.

Weiterhin wurde das klinische Outcome (gemessen als *mRS*) nach mindestens 10 Monaten mit dem errechneten *FRESH Score* (welcher das 12-Monats-Outcome prognostizieren soll) verglichen. Auf Grund der Ergebnisse [s. Kap. 3.2.1] war darüber hinaus der Vergleich des vom *FRESH* gut vorhergesagtem Outcomes (entsprechend $FRESH \leq 3$) vs. des realen Gesundheitszustandes (ausgedrückt als KSK/PSK/*GOS*) interessant.

2.5 Statistische Testverfahren

Es wurden die statistische Software IBM SPSS Statistics 25 (IBM, New York, USA, Version 25 seit August 2017 erhältlich) und R (Version 3.4.2, GNU Project, Wien, Österreich, seit September 2017 erhältlich) auf einem PC (Firma AVISTRON, Intel Dual Core E5300 Prozessor, Windows 7 Enterprise von Microsoft, Seattle, WA, USA) benutzt [62].

Die Analysen erforderten die Durchführung multipler Tests. Es wurde daher eine Signifikanzkorrektur nach Sidak mit Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p = 0.00366$ und des Trendniveaus auf $p = 0.0075$ durchgeführt. Nur Ergebnisse, die sich unter diesen Niveaus befanden, wurden als signifikant betrachtet.

Die statistische Auswertung zum deskriptiven Teil fand mittels SPSS statt [63, 64].

Die analytische Statistik wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. Fischer, Leiter der IT-Abteilung der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Düsseldorf, erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Population

Quote der Studienteilnahme und zeitliche Verteilung des Antwortverhaltens

Zu Beginn wurden 374 Personen eingeschlossen, wovon insgesamt 58 verstorben waren, 46 abgesagt haben und 99 „Non-Responder“, also Personen, die nach zweimaliger Kontaktaufnahme nicht geantwortet haben bzw. unbekannt verzogen waren (vgl. Kap. 2.1.1, Abb. 8).

Von den übrigen antworteten 54.1% (n=171) der Patienten. Deren Durchschnittsalter betrug 53.2 Jahre \pm 11.4 Jahre SD. Mit einem Anteil von 68.4% (n=117) überwogen weibliche Patienten. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug 24 Tage \pm 9 Tage SD.

Die Studienteilnehmer wurden aus den Jahren 2011 bis 2016 eingeschlossen. Es zeigte sich ein gleichmäßiges Antwortverhalten über diesen Zeitraum (siehe Abb. 12).

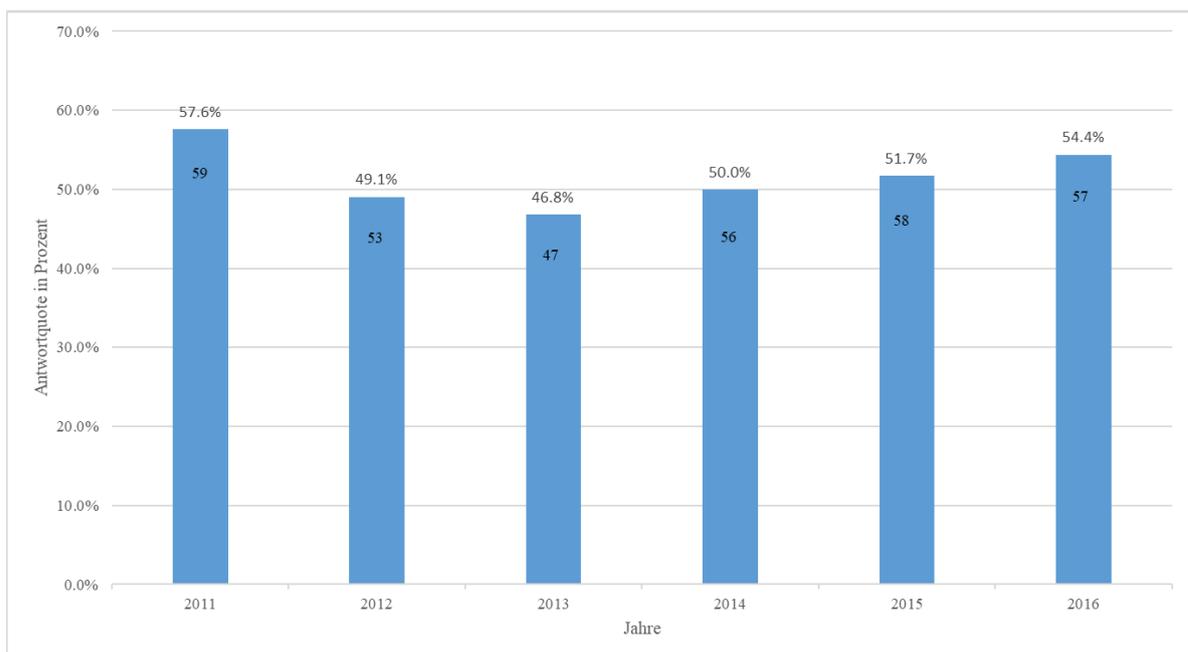


Abb. 12: Prozentuale Antwortenverteilung der Studienteilnehmer in den Jahren 2011 – 2016: Absolute Zahlen (in blauer Säule) entspricht der Anzahl der insgesamt behandelten Patienten im Jahr, Prozentzahl über blaue Säule entspricht der Antwortquote aus dem betreffenden Jahr

Anatomische Verteilung und Häufigkeit der Aneurysmen

Betrachtet man allein den ICD-10-Code der Diagnosen, ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung der Aneurysmen: ACOM 38 % (n=65), PCOM 21.6 % (n=37), MCA 21.1 % (n=36). Die weiteren Lokalisationen waren weniger häufig vertreten (<6%) und können folgender Tabelle entnommen werden.

Lokalisation	Abs. Häufigkeit	Prozent [%]
A. basilaris	9	5.3
ACA	8	4.7
A. vertebralis	5	2.9
PICA	4	2.3
Karotissiphon/Karotisbifurkation	3	1.8
SCA	2	1.2
Paraophthalmisches Aneurysma	1	0.6

Tabelle 6: Prozentuale Häufigkeit der Aneurysmenlokalisierung neben den häufigsten Aneurysmen der ACOM, PCOM und MCA

Trennt man bei der Auswertung dichotom, so befanden sich 85.4% (n=146) in der vorderen und 14.6% (n=25) in der hinteren Strombahn. Schaubild 13 fasst diese Ergebnisse mit zusätzlicher Information zum Geschlecht zusammen.

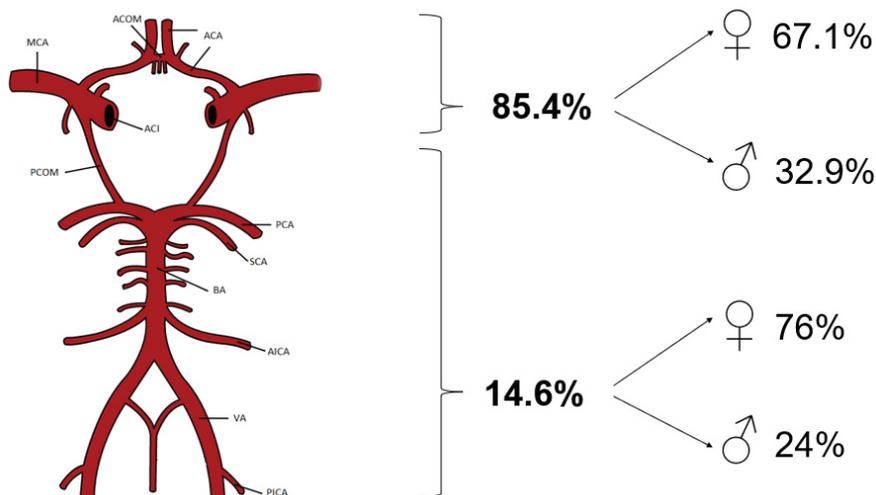


Abb. 13: Anatomische Aufteilung (Circulus arteriosus cerebri) des Vorkommens von Aneurysmen in vordere und hintere Strombahn mit Geschlechtsverteilung: es dominierten die vordere Strombahn sowie das weibliche Geschlecht. Anatomische Abbildung aus Wikipedia, Kapitel „Circulus arteriosus cerebri“

Bei 20.5% (n=35) der Studienteilnehmer waren mehr als ein Aneurysma zu finden. 5.7% (n=2) von ihnen hatten bereits eine SAB erlitten.

Nebendiagnosen

In der Population zeigten sich als Nebendiagnosen folgende Krankheitsbilder: endokrinologisch (Hyper- bzw. Hypothyreose) zu 4.1% (n=7), psychiatrisch (Depression, depressive Episode, Panikstörung) zu 2.3% (n=4), kardiologisch (Vorhofflimmern) zu 1.8% (n=3), neurologisch (Epilepsie) zu 1.8% (n=3), chronisch-entzündlich (Colitis ulcerosa, Gastritis, Spondylitis ankylosans) zu 1.8% (n=3), infektiologisch (Hepatitis B/C, Herpes zoster) zu 1.2% (n=2), vaskulär (periphere arterielle Verschlusskrankheit) zu 1.2% (n=2) und tumorös (Mamma-Carcinom, Bronchial-Carcinom, Ovarial-Carcinom) zu 1.2% (n=2).

Neurologischer Zustand bei Aufnahme

Es ist festzustellen, dass der *GCS* bei Aufnahme am häufigsten bei 15 (n=78) und der *GOS* bei Entlassung am häufigsten bei 5 (n=159) lagen. In der Folge ist festzustellen, dass sich der Gesundheitszustand bei 34.5% (n=59) im längeren Verlauf (2 Monate – 6 Jahre) verbessert hatte – der *GOS* stieg vom initialen Wert um ≥ 1 Punkt/e. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Verteilung des initialen *GCS* sowie des entsprechenden modifizierten *WFNS* Grades zusammengefasst.

<i>GCS</i> 15 (<i>WFNS</i> 1)	<i>GCS</i> 13-14 (<i>WFNS</i> 2 + 3)	<i>GCS</i> 7-12 (<i>WFNS</i> 4)	<i>GCS</i> <7 (<i>WFNS</i> 5)
45.9% (n=78)	25.3% (n=43)	12.9% (n=22)	15.9% (n=27)

Tabelle 7: *GCS* aller Studienteilnehmer bei Aufnahme anhand der Einteilung des *WFNS*: prädominierend war der *GCS* 15. Studienpopulation als n = 170 definiert, da ein *GCS* nicht ermittelbar war

3.1.1 Initiale Symptomatik und neurologischer Status bei Aufnahme

Führend wurde über Kopfschmerz in 77.4% (n=130) geklagt. Eine Vigilanzminderung, definiert als ein GCS \leq 13 lag in 42.7% (n=73) vor. Ein Meningismus fand sich in 23.8% (n=40) der Fälle, Übelkeit und Erbrechen wurden zu 23.2% (n=39) angegeben. Weitere mögliche Symptome waren Schwindel und „Unwohlsein“ (3.5%, n=6). In nahezu 100% wurde eine Kombination der obigen Symptome anstatt einzelner Beschwerden angegeben.

Diese Häufigkeitsverteilung wird in Abbildung 14 veranschaulicht.

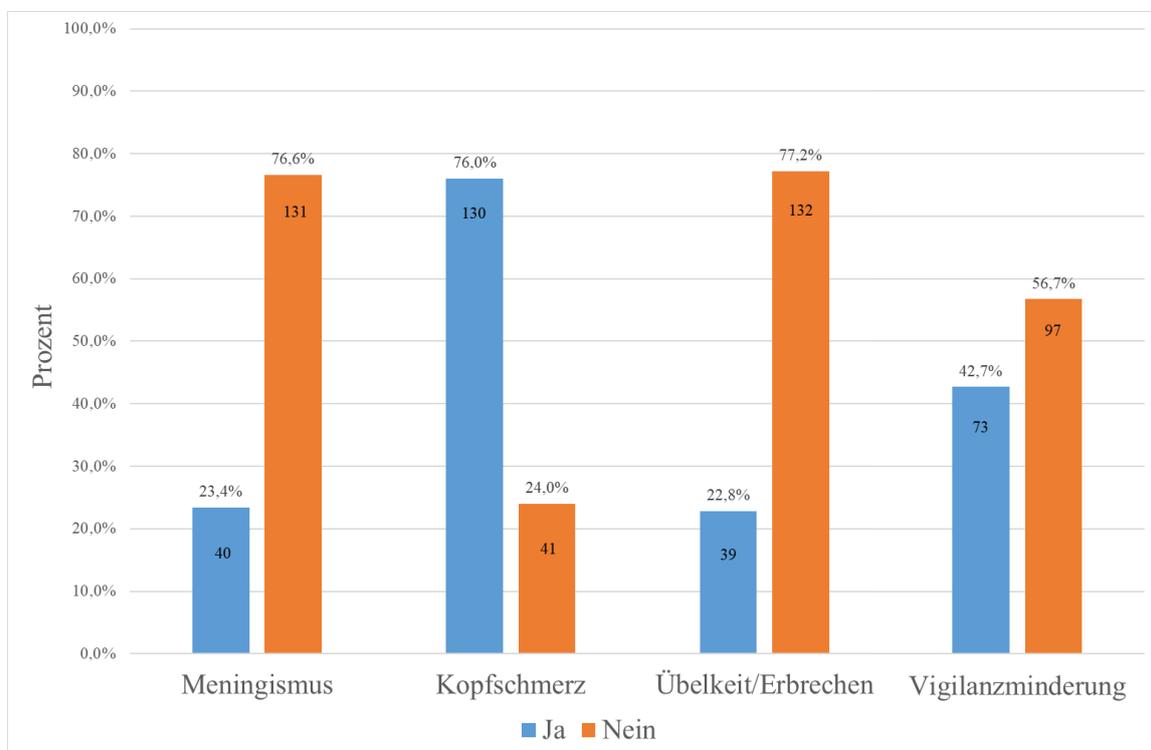


Abb. 14: Initiale Beschwerden, dominierend Kopfschmerzen sowie eine Bewusstseinstörung (absolute Zahlen in den Säulen, dazugehörige Prozentangaben über Säulen dargestellt)

Die in Kapitel 1.3 beschriebenen sog. „Warnleckagen“ (engl.: „warning leak“) konnten bei uns in 13.8% (n=23) beobachtet werden.

Der *WFNS* bei der Aufnahme betrug 1 zu 45.9% (n=78), 2 zu 11.2% (n=19), 3 zu 14.1% (n=24), 4 zu 12.9% (n=22) und 5 zu 15.9% (n=27). Abbildung 15 veranschaulicht die Ergebnisse.

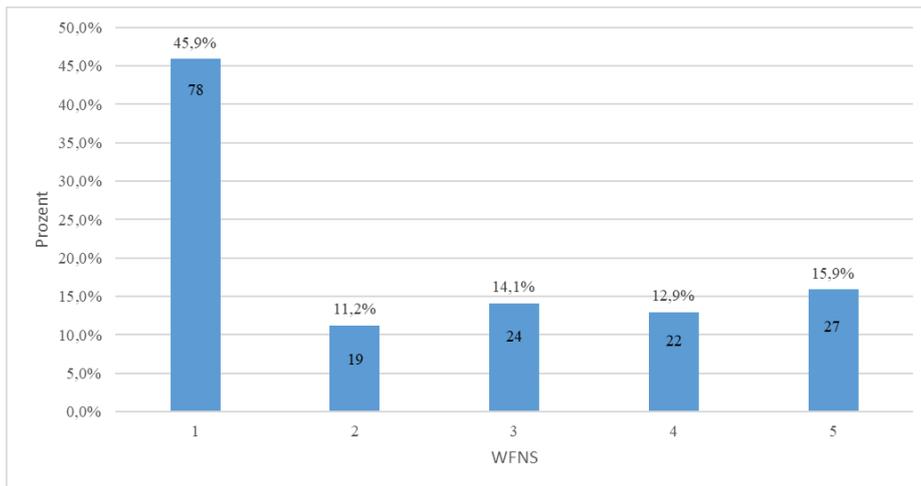


Abb. 15: Verteilung des WFNS der Studienpopulation bei der Aufnahme – dominierend ist WFNS 1 entsprechend einem GCS 15, was bedeutet, dass die Studienteilnehmer bei Aufnahme keine Bewusstseinsstörung aufwiesen (absolute Zahlen in den Säulen, dazugehörige Prozentangaben über Säulen dargestellt)

Blutverteilung im CT bei Aufnahme

Im CT zeigte sich folgende Verteilung der Grade nach Fisher: Fisher Grad 0 zu 1.8% (n=3), Grad 1 zu 6.1% (n=10), Grad 2 zu 13.5% (n=22), Grad 3 zu 26.4% (n=43) und Grad 4 zu 52.1% (n=85). In Abbildung 16 wird dies grafisch veranschaulicht.

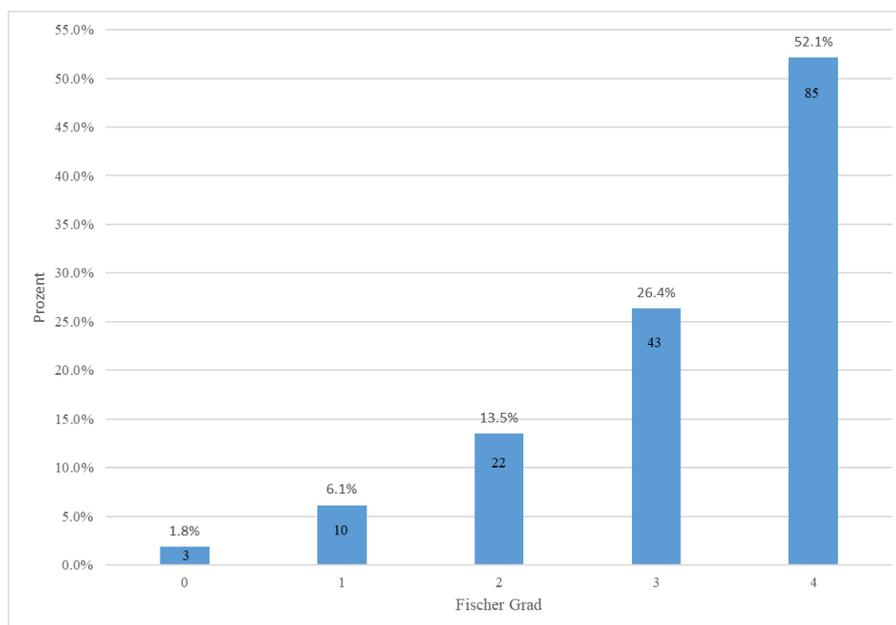


Abb. 16: Verteilung der Fisher Grade im CT der Population, die schweren Grade waren in zunehmender Häufigkeit vertreten, was mit einer größeren Blutmenge intrazerebral (ggf. auch interventrikular) verbunden ist (absolute Zahlen in den Säulen, dazugehörige Prozentangaben über Säulen dargestellt); in 8 Fällen keine Daten vorhanden

FRESH Score

Die Verteilung des berechneten *FRESH Scores* war folgendermaßen: *Score 1* zu 31.2% (n=53), *Score 2* zu 24.1% (n=41), *Score 3* zu 14.1% (n=24), *Score 4* zu 8.2% (n=14), *Score 5* zu 4.1% (n=7), *Score 6* zu 15.9% (n=27), *Score 7* zu 1.2% (n=2) und *Score 8* zu 1.2% (n=2). Der durchschnittliche *FRESH-Score* lag bei 2.87.

Grafisch sind die Ergebnisse in Abbildung 17 zu sehen.

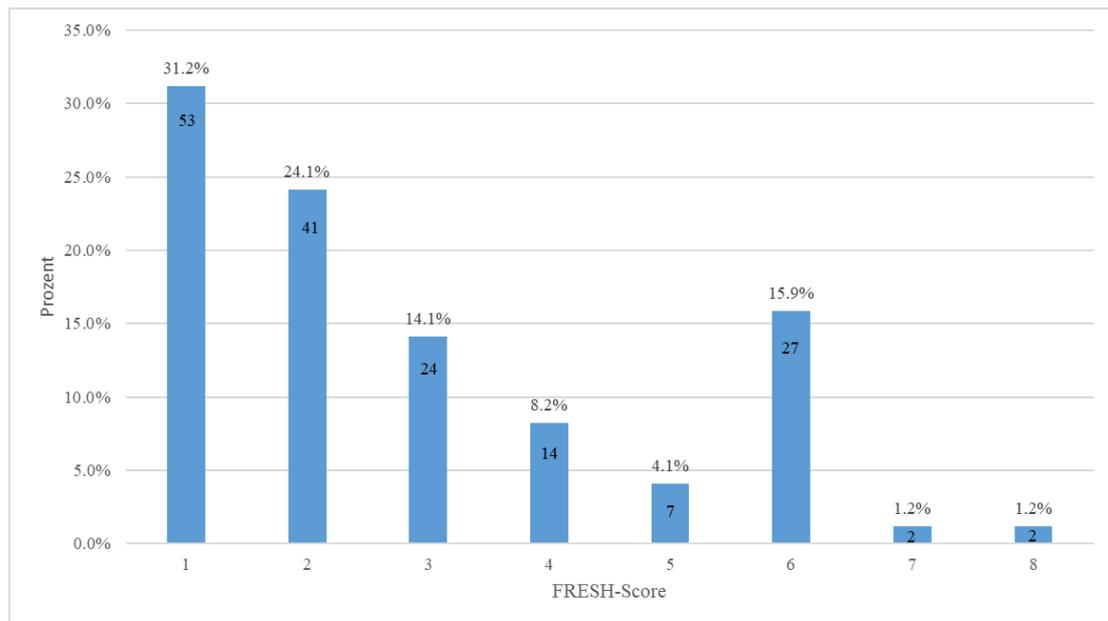


Abb.: 17: *FRESH Score* der untersuchten Population: *Scores 1,2* und *6* waren am häufigsten vertreten, was bedeutet, dass einerseits das Outcome überwiegend bei einem *mRS* 0-2 (gut) und andererseits bei einem *mRS* von *6* (schlecht) verteilt ist; in einem Fall keine Daten zur Berechnung vorhanden

Sofern ein Risikofaktor (s. Kap. 3.2.3) vorlag, betrug der *FRESH-Score* durchschnittlich bei „Rauchen“ 2.77, bei „arterieller Hypertonie“ 2.7, bei „Alkoholabusus“ 2.5 und bei „familiäres Auftreten“ 3.1.

Angewendete Therapie zum Aneurysmaverschluss

Bei 44.4% (n=76) der Patienten wurde das endovaskuläre Verfahren favorisiert. Chirurgisch wurde in 55.6% (n=95) vorgegangen.

Aufgeteilt nach vorderer und hinterer Strombahn fand sich folgende Aufteilung der Behandlungsmethoden: in der vorderen Strombahn (n=146) wurden 60.3% (n=88) *geclippt* und 39.7% (n=58) *gecoilt*; in der hinteren Strombahn (n=25) wurden 28% (n=7) *geclippt* und 72% *gecoilt*.

Zum besseren Verständnis sind diese Ergebnisse in Abbildung 18 aufgeführt.

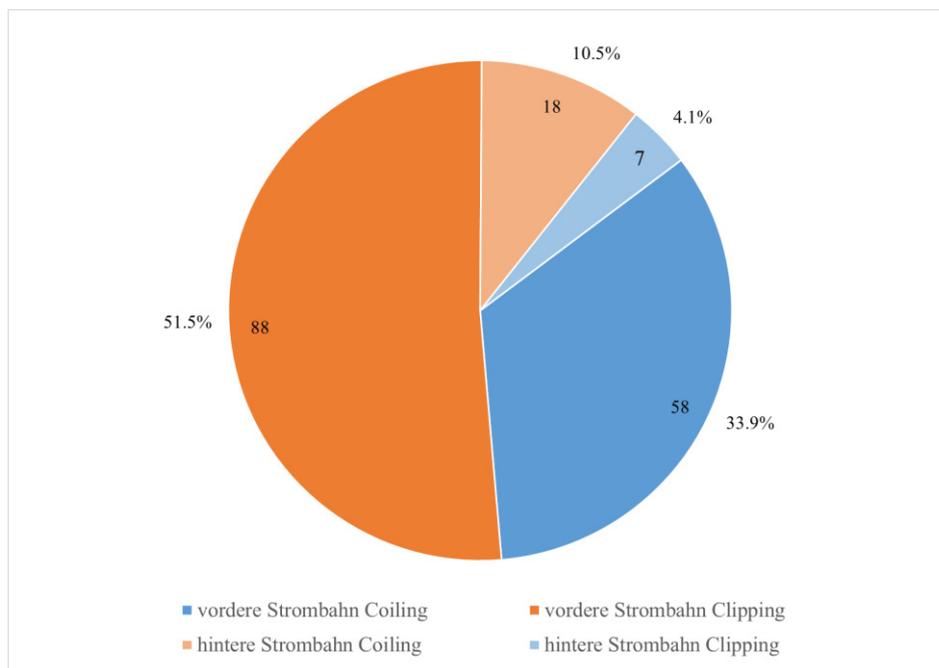


Abb. 18: Aufteilung der Aneurysmen in vordere und hintere Strombahn sowie nach Behandlungsmodalität (Clipping oder Coiling): in der vorderen Strombahn vermehrt Clipping, in der hinteren Strombahn vermehrt Coiling

SAB-spezifische Komplikationen

In dieser Studienpopulation wurde, wie in der Einleitung [Kap. 1.5] erwähnt, eine Vasospasmenprophylaxe nach Protokoll mittels Nimodipin eingesetzt. Zu manifesten interventionspflichtigen Vasospasmen kam es in 37.4% (n=64). Ein post-hämorrhagischer Hydrocephalus wurde in 21.1% (n=36) festgestellt.

In 46.2% (n=79) wurde eine externe Ventrikeldrainage (EVD) gelegt. Bei 31.8% (n=54) geschah dies vor der eigentlichen Aneurysmaversorgung. Die Notwendigkeit einer Versorgung mittels Ventrikulo-peritonealem Shunt (VPS) war in 25.1% (n=43) notwendig.

Zu einem erneuten Blutungsereignis in der Studienpopulation kam es in 2.9% (n=5). Es handelte sich in 4 Fällen um eine intrazerebrale Blutung, in einem Fall war es eine Epiduralblutung. Das Hämatom wurde in 3 Fällen ausgeräumt, in einem Fall kam es zu einem Re-Clipping. Eine Assoziation zum Aneurysma bestand in 3 Fällen. Insgesamt betrug das Verhältnis von Clipping zu Coiling 4:1.

Eine Infektion während des stationären Aufenthaltes wurde in 27% (n=46) festgestellt. In 5 Fällen lagen zwei Infektionen gleichzeitig vor. Die Diagnose Pneumonie wurde in 14.6% (n=25) der Patientenfälle gestellt. Zudem kam es zu 3.5% (n=6) zu einer Harnwegsinfektion, zu 2.9% (n=5) zu einer Meningitis, zu 4.7% (n=8) zu einer Ventrikulitis und zu 4.1% (n=7) zu einer Wundheilungsstörung.

Abbildung 19 fasst das Auftreten aller Komplikationen während der Hospitalisierung der Studienpopulation zusammen.

Zu einer sekundären Komplikation (Auftreten mind. 2 Monate nach Ereignis) kam es in 39.8% (n=68) der Fälle. Darunter fand sich das Auftreten eines sekundären Hydrocephalus bzw. einer Shunt Dysfunktion in 14.7% (n=10), eine kognitive Veränderung (Kopfschmerz, Konzentrations-/Gedächtnisstörung, verstärkte Müdigkeit, Antriebsminderung, Schwindel) in 52.9% (n=36), eine körperliche Beeinträchtigung (Hemisymptomatik, Okulomotoriusparese, Kiefersperre) in 19.1% (n=13), eine Komplikation im OP-Gebiet (Wundheilungsstörung/-dehiszenz, avaskuläre Nekrose, Hämatom) in 7.3% (n=5), ein Infekt (intrakranieller Abszess) in 1.5% (n=1) sowie eine neu aufgetretene Epilepsie in 4.5% (n=3).

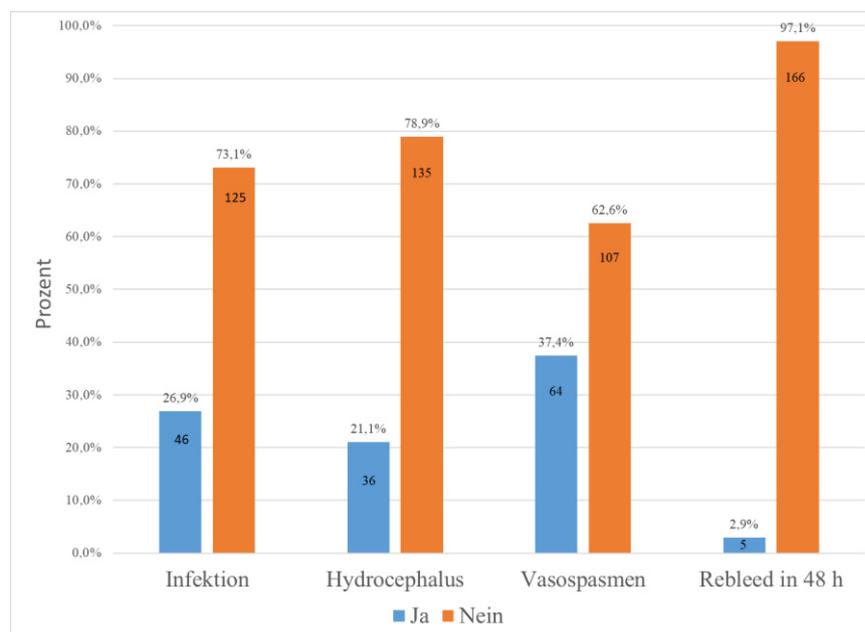


Abb. 19: Komplikationen während des klinischen Aufenthaltes (durchschnittlich 24 Tage \pm 9 Tage SD) nach Subarachnoidalblutung, führend Vasospasmen, Infektion und Hydrocephalus

3.1.2 Verstorbene, Verzogene und *Non-Responder*

In anonymisierter Form wurde die Gruppe der Verstorbenen und derer, die verzogen und/oder auch nach zweimaligem Kontakt nicht erreichbar („*Non-Responder*“) waren, näher betrachtet, um Unterschiede zwischen ihnen und der Studienpopulation festzuhalten.

Verstorbene Patienten

Insgesamt waren 15.5% (n=58) verstorben. Der Altersdurchschnitt lag bei 59.52 Jahren \pm 12.27 SD. Es waren vornehmlich Frauen (67.2%, entsprechend n=39) verstorben.

Davon starben 55.2% (n=32) direkt im Klinikum an den Folgen der SAB. Von einem „komplizierten“, „unglücklichen“ oder „tragischen“ Verlauf wurde in 41.3% (n=24) berichtet. Der *WFNS* dieser Population lag initial vermehrt bei 5 (62.1%, n=36) und der *Fisher* Grad betrug in 89.1% (n=49) 4.

Die Aneurysmen lagen zu 72.4% (n=42) im vorderen Stromgebiet, wobei ein Aneurysma der ACOM in 46.6% (n=27) führend war.

Bei den Verstorbenen trat in nahezu 100% eine Komplikation ein, davon zu 15.5% (n=9) eine erneute Blutung, zu 31% (n=18) eine Pneumonie, zu 26.3% (n=15) ein längerfristig zu versorgender Hydrocephalus. Andere Komplikation wie ein ansteigender intrakranieller Druck, akutes Nierenversagen, eine Sepsis oder ein Multiorganversagen waren zu jeweils 20.7% (n=12), 12.1% (n=7), 10.3% (n=6) und 8.6% (n=5) vertreten. Der *WFNS* bei Aufnahme war in 72.4% (n=42) \geq 4.

Verzogene Patienten bzw. Non-Responder

In der Gruppe der Verzogenen und der *Non-Responder* (n=99) war das Durchschnittsalter 56.1 Jahren \pm 12.6 SD. Auch hier überwog der Frauenanteil mit 60.6% (n=60). Der *WFNS* war vermehrt 5 (37.4%, n=37), ein *Fisher* Grad von 4 lag in 68.4% (n=52) vor.

76.8% (n=76) der Aneurysmen lagen bei dieser Population im vorderen Stromgebiet – die am häufigsten betroffene Arterie war dabei die ACOM (41.4% entsprechend n=41).

Komplikationen in Form von Vasospasmen oder einem Hydrocephalus kamen in 63.6% (n=63) vor, der *GOS* bei Entlassung war \leq 3 in 36.4% (n=36).

FRESH Score dieser Gruppen

Die *FRESH Score* wurde auch für die Gruppen der Verstorbenen und der Verzogenen sowie *Non-Responder* berechnet. Dieser hatte bei Ersteren zu 70.7% (n=41) einen Wert von ≥ 5 (entsprechend einem *mRS* von 6) und bei Letzteren zu 40.4% (n=48) ebenfalls einen Wert von ≥ 5 . Die Berechnung von *FRESHCog* und dem darauf aufbauenden *FRESHQuol* war in dieser Subgruppe auf Grund von fehlenden Daten bezüglich der Bildungsjahre („*years of education*“) nicht möglich [Berechnung s. Kap. 2.2.1].

3.1.3 SF-36 Fragebogen und TICS

Insgesamt wurden 171 Antworten mit einer homogenen Verteilung der Studienteilnehmer über die untersuchten Jahren erhalten [s. Kap. 3.1].

Die Rücklaufquote lag nach zweifachem Verschicken der Studieninformation bei 54.1%.

Nach Auswertung des Fragebogens anhand des Handbuches konnten die Ergebnisse der Studienpopulation, wie in Abb. 20 gezeigt, auf die 8 Subskalen projiziert werden. Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte der Studienpopulation zu den verschiedenen Subskalen auf.

Subskala	Mittelwert Studienpopulation (n=171)
Körperliche Funktion	68.0
Körperliche Rollenfunktion	55.4
Schmerz	72.1
Allgemeine Gesundheitswahr.	62.2
Vitalität	49.9
Soziale Funktion	75.1
Emotionale Rollenfunktion	58.1
Psychisches Wohlbefinden	64.3

Tabelle 8: Subskalen des SF-36 mit entsprechenden Mittelwerten der Studienpopulation

Zur besseren Veranschaulichung wurden die acht Subskalen in einer Spinnennetzgrafik aufgetragen, wobei für die Aneurysmalokalisation nach vorderer und hinterer Strombahn aufgeteilt wurde (Abb. 20).

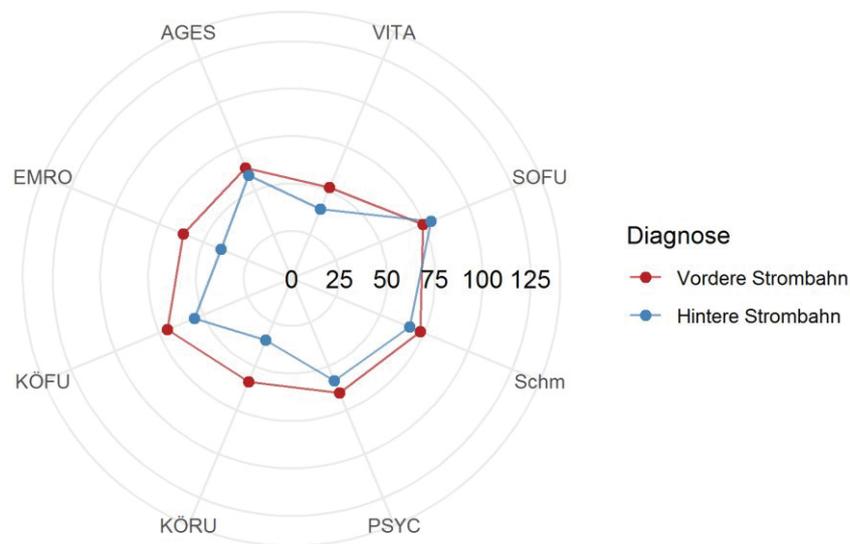


Abb. 20: „Spinnennetzgrafik“ zur Verteilung der Punktwerte in den verschiedenen Subskalen des *SF-36*, aufgeteilt nach vorderer und hinterer Strombahn

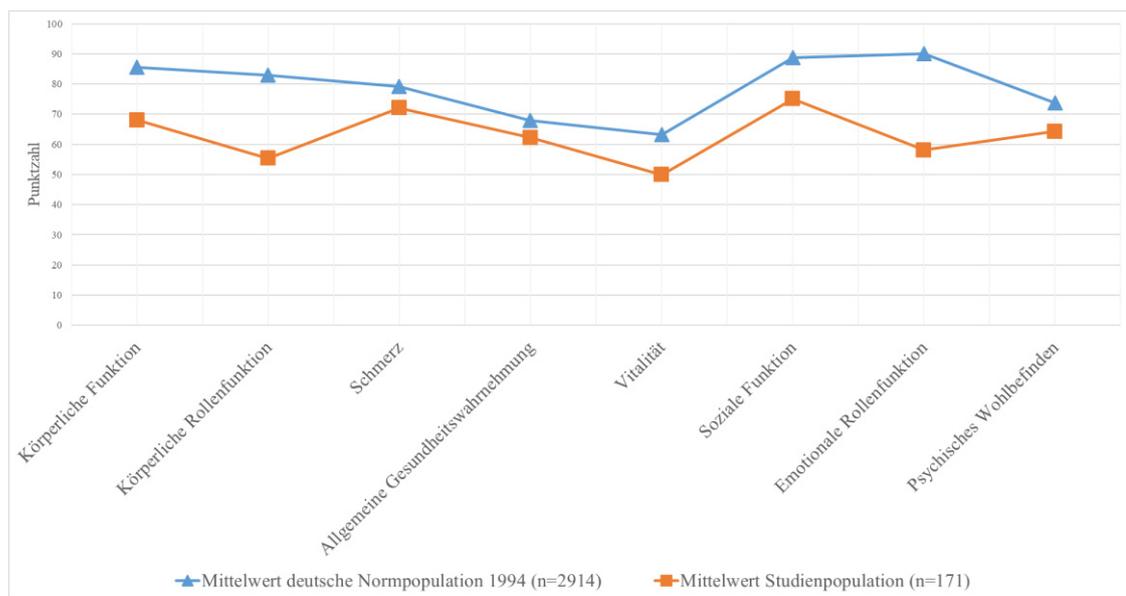


Abb. 21: Vergleich der Mittelwerte der Normpopulation des *SF-36* von 1994 (blau) und der vorliegenden Studienpopulation (orange): größte Abweichungen in Körperlicher und Emotionaler Rollenfunktion

Die Studienpopulation wurde mit der Deutschen Normpopulation verglichen (Abb. 21). Im Vergleich mit der deutschen Normpopulation lag die KSK in der Studienkohorte durchschnittlich bei 46,1, die psychische Summenskala bei 42,2. Der KSK war in 20,5% überdurchschnittlich und in 32,7% unterdurchschnittlich. Der PSK war überdurchschnittlich in 6,4% und unterdurchschnittlich in 39,8%.

Berufstätigkeit und Risikofaktoren

Insgesamt 50% (n=69) der Studienteilnehmer konnten ihren Beruf weiterführen.

Im Bereich der Risikofaktoren ergab sich folgende Konstellation: „arterielle Hypertonie“ war in 28% (n=48), „Nikotinabusus“ in 68.4% (n=117), „Alkoholabusus“ in 11.7% (n=20) und ein „familiäres Auftreten von aneurysmatischen SAB“ in 18.1% (n=31) angegeben. Bei Vorliegen eines Risikofaktors betragen die Summenskalen des *SF-36* bei „Rauchen“ KSK 46.35 / PSK 41.9, bei „arterieller Hypertonie“ KSK 47.7/ PSK 43.6, bei „Alkoholabusus“ KSK 47.8 / PSK 40.6 und bei „familiäres Auftreten“ KSK 45.8/ PSK 40.3.

TICS

Bei 96.25% (n=154) der Patienten, die auf den *SF-36* Fragebogen geantwortet hatten, war ein *TICS* durchführbar.

Der Gesamtpunktwert der Studienpopulation lag im Durchschnitt bei 29 Punkten \pm 4 SD. In den Kategorien „Datum“ und „Adresse“ wurden im Schnitt die meisten Punkte erzielt. Im Gegensatz dazu schnitt die Kategorie „Satzwiederholung“ am schlechtesten ab (durchschnittliche Punkte 0.39 ± 0.49 bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 1).

Die durchschnittliche Punkteverteilung nach Kategorie wird in Abbildung 22, die Gesamtpunktzahlen von Studien- und Normpopulation aus der Originalpublikation von Brandt und Kollegen von 1988 in Abb. 23 aufgeführt.

Der Unterschied der Gesamtpunktzahlen der Studien- und Normpopulation ist stark signifikant ($p=2.24607 \cdot e^{-11}$).

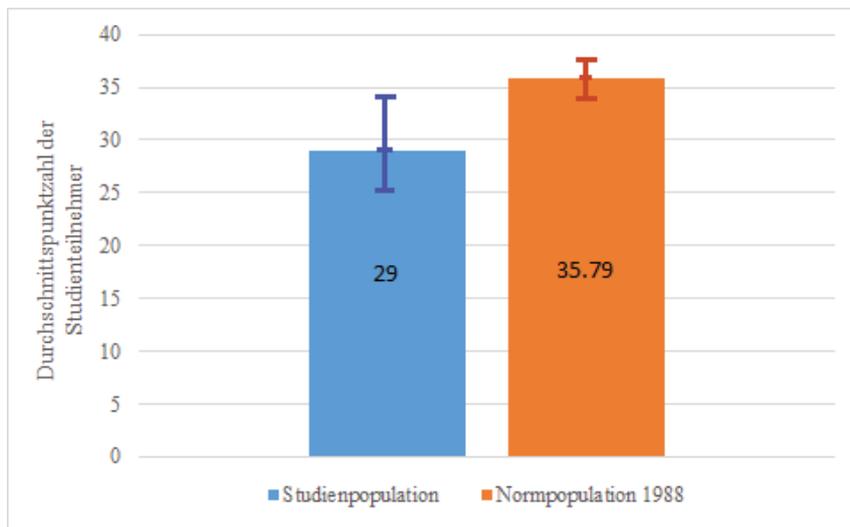
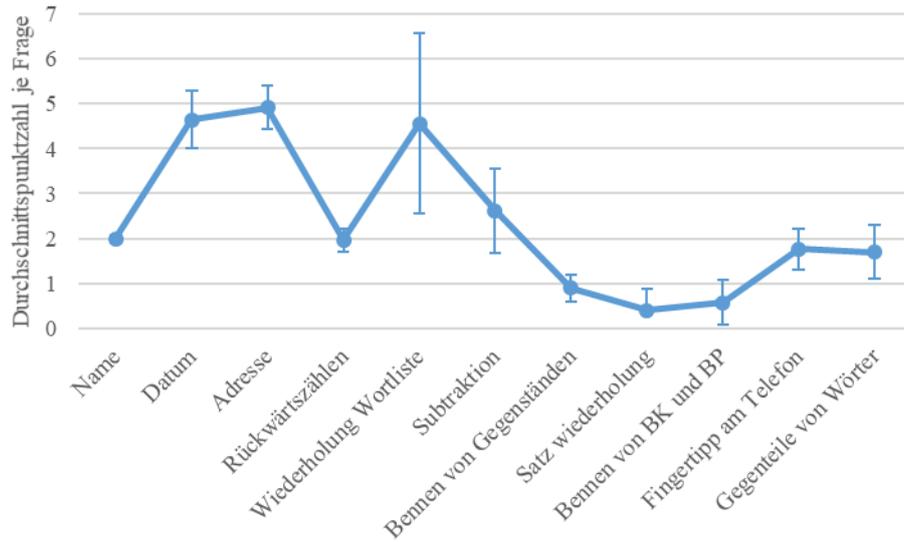


Abb. 22-23 Durchschnittliche Punkte in den einzelnen Kategorien sowie Gesamtpunktzahl (in Säulen) von Studien- und Normpopulation 1988 mit Angabe der Standardabweichung, stärkste Abweichung im Bereich „Wiederholung Wortliste“, bestehend aus 10 Begriffen

3.2 Analytische Statistik

Im ersten Teil wurde der Einfluss möglicher Prädiktoren (Patientenalter, initialer Neurostatus als *WFNS* Grad), Aneurysmalokalisation (vorderer vs. hinterer Stromkreis) bzw. Therapie-modalität (*Clip* vs. *Coil*), Komplikationen (Infektion, Vasospasmen, Hydrocephalus) auf die prognostizierte Lebensqualität (*FRESH Scores*) bzw. auf die gemessene Lebensqualität (*SF-36* und *TICS*) untersucht.

Im zweiten Teil wurden Korrelationen zwischen prognostizierter Lebensqualität (*FRESH-Scores*) und gemessener Lebensqualität (*SF-36* bzw. *TICS* bzw. *mRS*) analysiert.

Patientenalter und neurologischer Status (WFNS) versus FRESH

Patientenalter (Alter < bzw. > 70 Jahre) und neurologischer Status (*Hunt & Hess* Grad) fließen vereinfacht in die Berechnung des *FRESH-Scores* ein [s. Kap. 2.2.1].

In der vorliegenden Population korrelierten *FRESH-Score* und Alter bzw. *WFNS-Score* hoch signifikant ($p < 2.2 \cdot 10^{-16}$). Stieg das Alter bzw. der *WFNS-Score* um ein Jahr bzw. einen Punktwert, so stieg der *FRESH-Score* in Bezug auf das Alter um 0.027 bzw. um 1.134 beim *WFNS*.

Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls im Rahmen des *FRESHQuol* untersucht – auch hier korrelierte der *Score* sehr signifikant mit dem Alter und dem *WFNS*-Grad ($p < 2.2 \cdot 10^{-16}$), gezeigt in Abb. 24. Stieg das Alter um ein Jahr bzw. der *WFNS-Score* um einen Punktwert, stieg der *FRESHQuol* um 0.050 bzw. um 1.185. Ein höherer *FRESHQuol*-Wert ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden [genauer Aufbau *Score* s. Kap. 2.2.1].

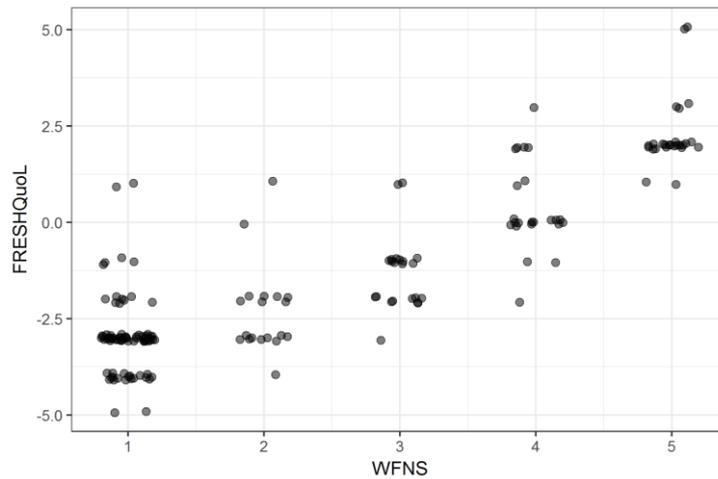


Abb. 24: Korrelation zwischen *FRESHQuol* und *WFNS-Grad*, Andeutung des Anstiegs beider Variablen

Patientenalter und neurologischer Status (WFNS) versus SF-36

Der *SF-36* wurde in seine Summenskalen KSK und PSK aufgespalten und anschließend Korrelationen mit den Faktoren „Alter“ bzw. „*WFNS-Score*“ untersucht.

In Bezug auf die Analyse „KSK vs. Alter bzw. *WFNS*“ ergab sich eine mäßige Signifikanz für das Alter, die jedoch nach der im Kap. 2.5 aufgeführten Korrektur des Signifikanzniveaus auf $p = 0.00366$, nicht mehr vorherrschte ($p = 0.0179$). Dies bedeutet, dass die körperliche Verfassung weder durch das Alter noch durch den *WFNS-Score* vorhergesagt werden konnte.

Dies spiegelte sich auch in der Analyse „PSK vs. Alter und *WFNS*“ wider – in diesem Fall war bei der Variable „Alter“ nur ein Trend einer Korrelation erkennbar, jedoch nicht mehr nach der Korrektur nach Sidak ($p = 0.08048$). Dieses Ergebnis bedeutete, dass die psychische Kondition ebenfalls nicht durch Alter oder *WFNS* vorausgesagt werden konnte.

Somit korrelierte der gesamte Fragebogen *SF-36* im Vergleich zu *FRESH* und *FRESHQuol* nicht mit den Prädiktoren *WFNS* bzw. Alter. Beispielhaft ist das Bildkorrelat von „KSK vs. *WFNS*“ in Abb. 25 angeführt.

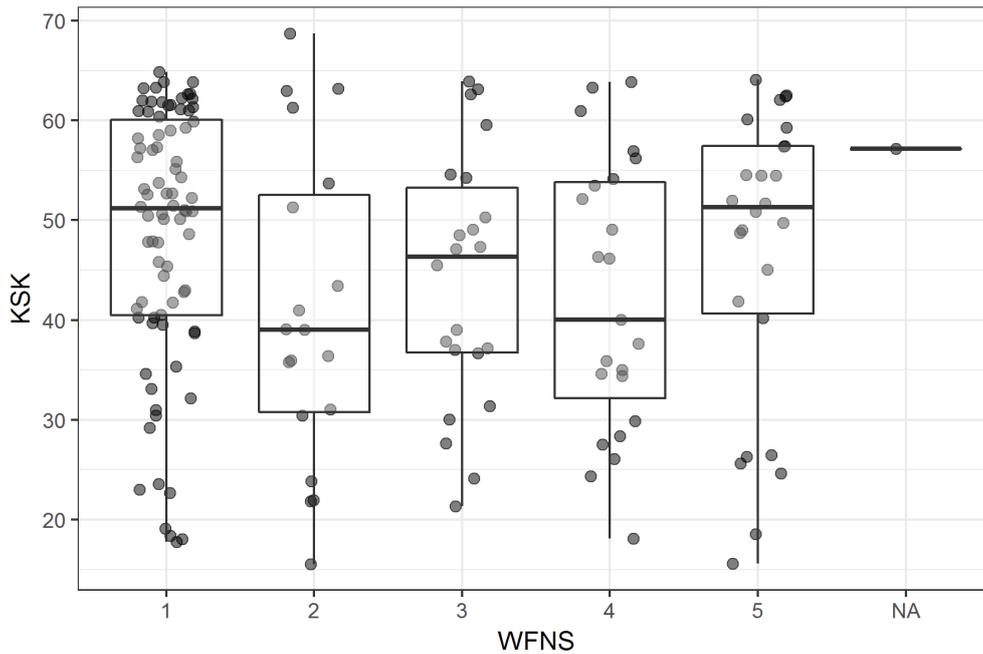


Abb. 25: Analyse KSK (SF-36) vs. WFNS: keine Korrelation

Stromkreisbahn bzw. Behandlung versus FRESH

Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen *FRESH* bzw. *FRESHQuol* und den Variablen „Stromkreisbahn“ und „Behandlung“ wurde untersucht. Als „Behandlung“ wurde entweder „Clipping“ oder „Coiling“ definiert, der Faktor „Stromkreisbahn“ wurde dichotom in „vordere Strombahn“ und „hintere Strombahn“ untergliedert.

Beide Faktoren korrelierten nicht mit *FRESH* (Behandlung $p = 0.0894$, Stromkreisbahn $p = 0.8369$). Dies bedeutete, dass weder die Behandlung noch die Lokalisation des Aneurysmas in vorderer bzw. hinterer Strombahn eine Auswirkung auf das körperliche Outcome hatten.

Die Korrelation der Faktoren mit dem *FRESHQuol* ergab ebenfalls keine Signifikanz (Behandlung $p = 0.667$, Stromkreisbahn $p = 0.993$). Die Lebensqualität war daher gleichermaßen nicht von Behandlungsart oder Ort des Aneurysmas abhängig, siehe dazu Abb. 26.

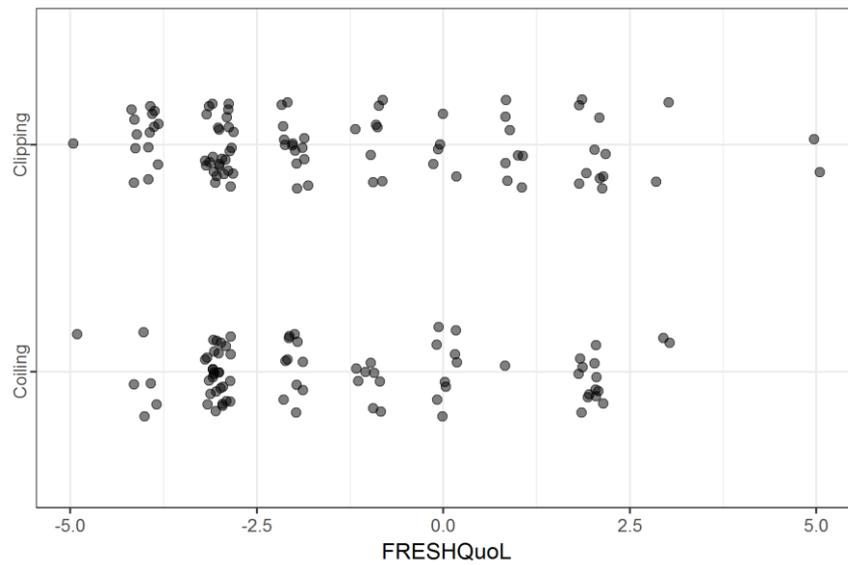


Abb. 26: Keine Korrelation zwischen Behandlungsart und *FRESHQuoL*

Stromkreisbahn bzw. Behandlung versus SF-36 (mit KSK und PSK)

Untersucht wurde auch eine etwaige Korrelation des etablierten *SF-36* in Form seiner beiden Summenskalen (KSK und PSK) zu Stromkreisbahn bzw. Behandlungsmodalität.

Bei p-Werten von 0.938 für die Behandlung und 0.044 für die Stromkreisbahn in Bezug auf die körperliche Summenskala und p-Werten von 0.966 für die Behandlung sowie 0.217 für die Stromkreisbahn in Bezug auf die psychische Summerskala ergaben sich keine Signifikanzen (siehe Abb. 27).

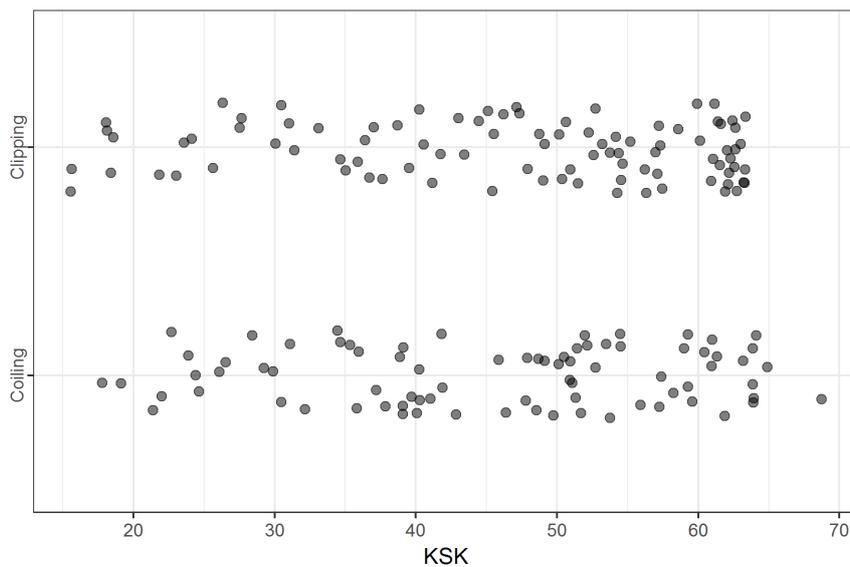


Abb. 27: Analyse „KSK vs. Behandlung“

Dies bedeutet, dass weder die körperliche noch die psychische Gesundheit durch eine bestimmte Behandlungsart oder eine spezifische Aneurysmalokalisation relevant beeinflusst wurden.

Komplikationen vs. FRESHQuol bzw. SF-36

Als Komplikationen nach SAB wurden Infekte, Vasospasmen und das Auftreten eines Hydrocephalus (während des stationären Aufenthaltes) definiert.

In der Analyse „Infekt vs. *FRESHQuol*“ ergab sich eine Korrelation ($p = 0.003009$). Wenn ein Infekt vorlag, dann erhöhte sich *FRESHQuol* um 1.1 Punkte.

In den Analysen „Hydrocephalus vs. *FRESHQuol*“ sowie „Vasospasmen vs. *FRESHQuol*“ ergab sich keine Korrelation ($p = 0.04149$ bzw. $p = 0.522$). Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 28 – 30 dargestellt.

Im Vergleich dazu wurden diese Komplikationen ebenfalls gegen den *SF-36* (KSK/PSK) abgewogen – es ergab sich bei keiner Analyse eine Signifikanz (Infekt vs. *SF-36* KSK $p = 0.1756$ / PSK $p = 0.9159$, Hydrocephalus vs. *SF-36* KSK $p = 0.3459$ /PSK $p = 0.6484$, Vasospasmen vs. *SF-36* KSK $p = 0.5443$ /PSK $p = 0.7226$). Exemplarisch wurde die Analyse „*SF-36* (KSK/PSK) vs. Vasospasmen“ in Abb. 31 aufgeführt.

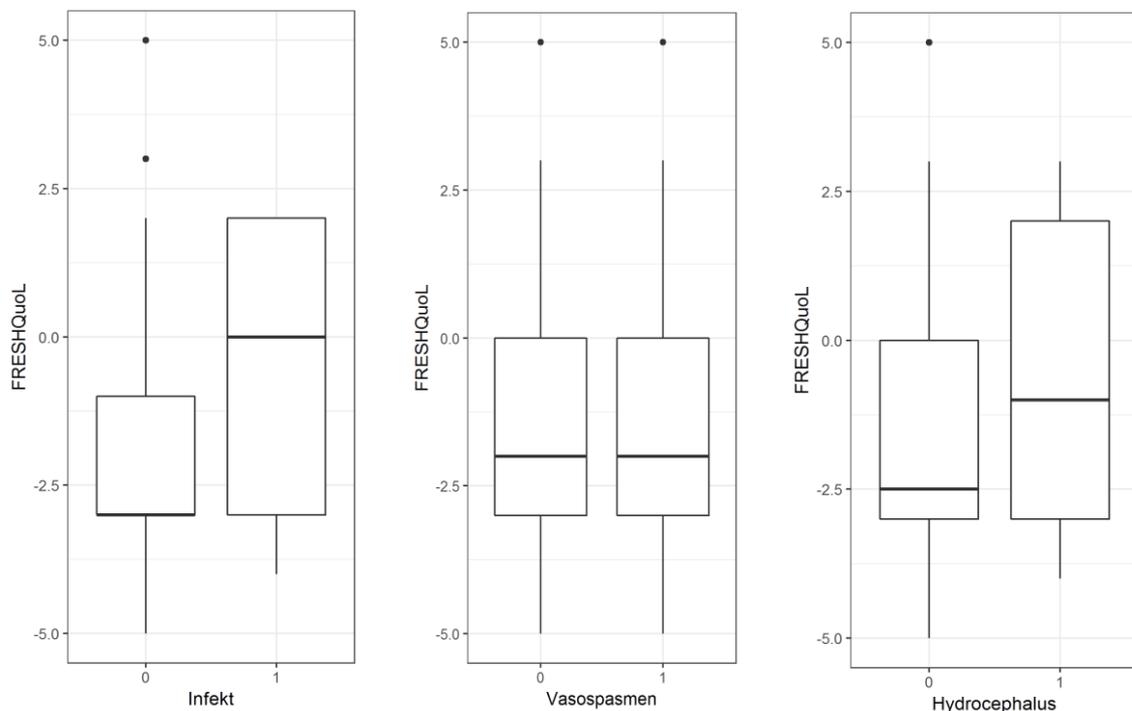


Abb. 28 - 30: Analyse „FRESHQuol vs. Infekt bzw. Vasospasmen bzw. Hydrocephalus“

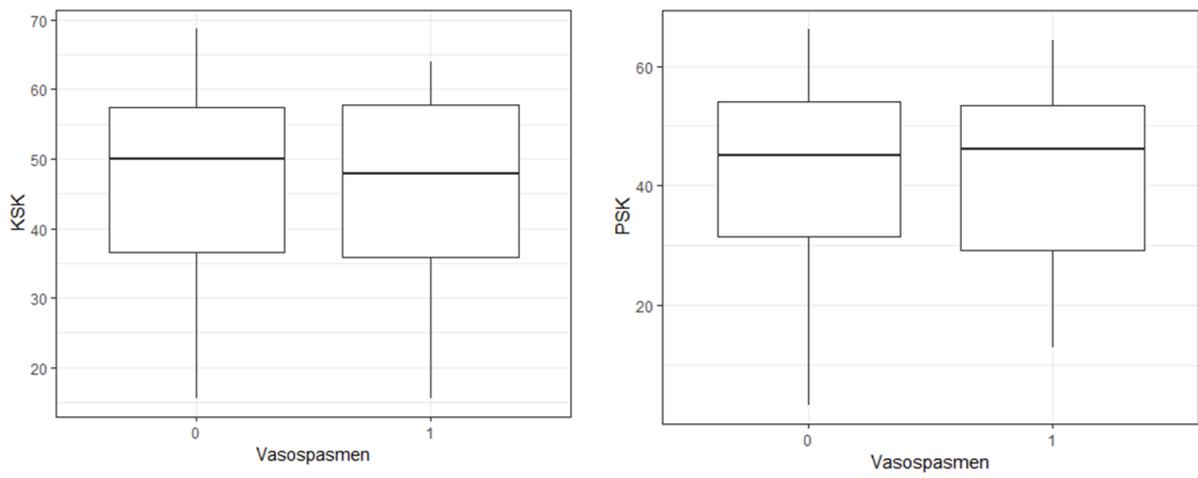


Abb. 31: Beispielhaft Analyse „SF-36 (KSK/PSK) vs. Vasospasmen“

3.2.1. *SF-36* und *TICS* versus *FRESH*, *FRESHCog* und *FRESHQuol*

Im Hauptteil der Analyse wurde die wichtigste Fragestellung der vorliegenden Studie behandelt, und zwar ob sich Korrelationen zwischen gemessener Lebensqualität (*SF-36* bzw. *TICS*) und prognostizierter Lebensqualität (*FRESH-Score*) zeigten.

Zur Analyse wurde der *SF-36* in Form seiner Summenskalen des körperlichen und psychischen Bereichs betrachtet.

In einer ersten Betrachtung wurde der *FRESH-Score* mit der körperlichen Summenskala verglichen. Es zeigte sich keine Korrelation ($p = 0.09736$).

Bei einer Durchführung des Tests „*FRESH* vs. PSK“ ergab sich bei einem $p = 0.1796$ ebenfalls keine Korrelation.

Somit konnte in unserer Population der errechnete *FRESH-Score* weder das aktuelle physische noch psychische Befinden, welches anhand des *SF-36* ermittelt worden war, adäquat vorhersagen.

Ebenfalls wurde die Gegenüberstellung von „*FRESH* vs. *TICS*“ vorgenommen. Ähnlich wie bei den zwei Analysen zuvor konnte hier keine Korrelation festgestellt werden ($p = 0.7484$).

Die Ergebnisse dieser drei Analysen sind in Abbildung 32 zusammengefasst. Die einzelnen Ergebnisse konnten nicht in einem sinnhaften Zusammenhang gebracht werden.

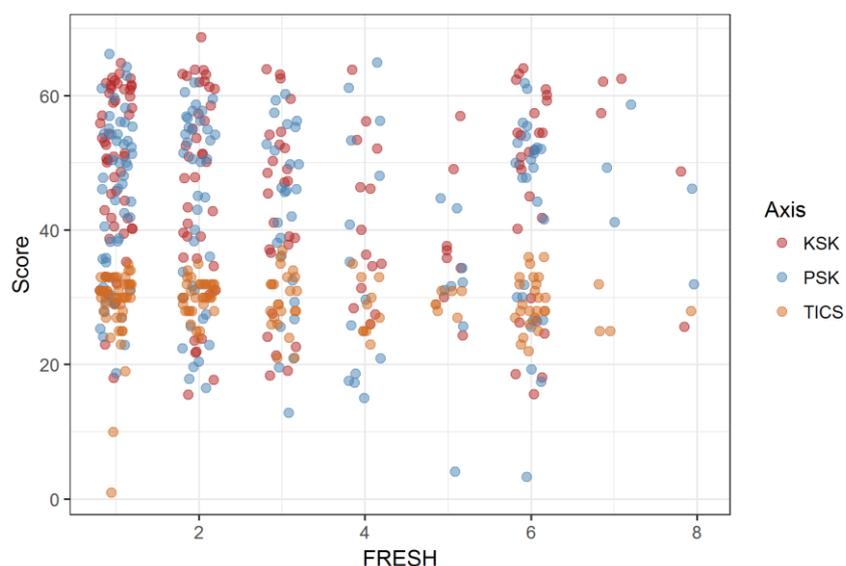


Abb. 32: Analyse des *FRESH-Scores* mit dem KSK und PSK (Bestandteile des *SF-36*) sowie dem *TICS* ohne Korrelation

In der Korrelationsanalyse „*FRESHCog* vs. *TICS*“ ergab sich nach der Korrektur auf Grund der Durchführung multipler Tests bei ähnlichen Variablen kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0.0311$). Die Veranschaulichung dieses Ergebnisses ist in Abbildung 33 dargestellt. Ähnlich wie in der Analyse zuvor ist hier nur eine „Punktwolke“ sichtbar und keine sinnhafte Anordnung der Ergebnisse.

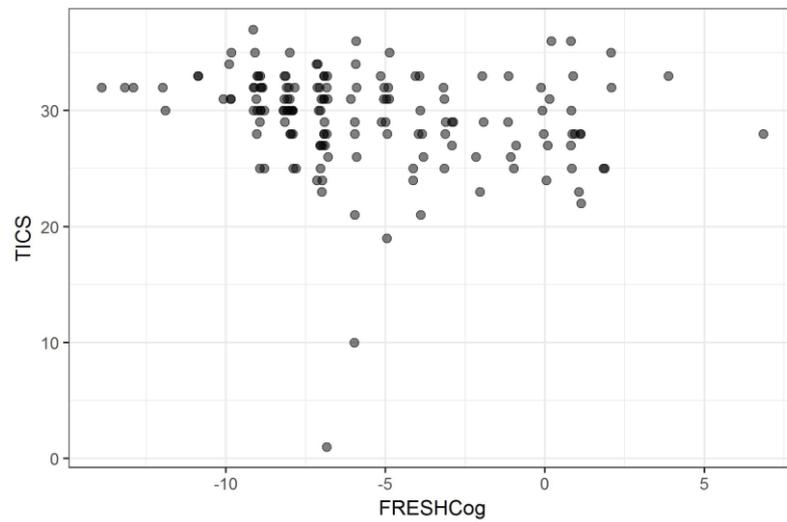


Abb. 33: *FRESHCog* versus *TICS*, kein Zusammenhang darstellbar

Die stärkste Annäherung an eine Signifikanz fand sich in der Analyse „*FRESHQuol* vs. KSK“ mit einem p-Wert von 0.0204. Betrachtete man „*FRESHQuol* vs. PSK“ ergab sich ein p-Wert von 0.1361 und bei „*FRESHQuol* vs. *TICS*“ betrug der p-Wert 0.1608. Alle diese Ergebnisse lagen oberhalb des definierten Signifikanzniveaus und sprachen nicht für einen Zusammenhang, d.h. die Vorhersage des *FRESHQuol* stimmte nicht mit den mittels *SF-36* und *TICS* erhobenen Daten überein.

Das Ergebnis dieser Analyse findet sich in Abbildung 34. Wie in den zwei Abbildungen zuvor befinden sich die Ergebnisse überall im Koordinatensystem verteilt, ergeben jedoch keinen Zusammenhang.

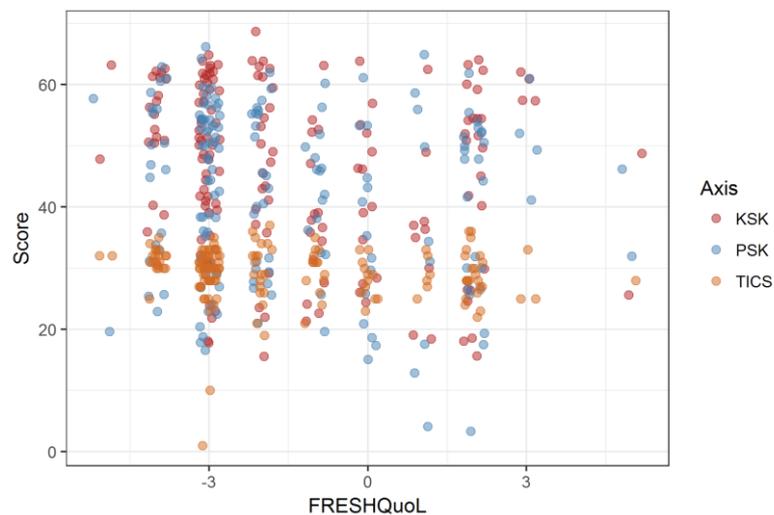


Abb. 34: Korrelationsanalyse des *FRESHquol* mit dem *SF-36* als KSK und PSK sowie dem *TICS*

Die Analyse „ $FRESH \leq 3$ vs. KSK/PSK/GOS“ ergab nach Signifikanzkorrektur keine Korrelation zwischen $FRESH \leq 3$ und dem KSK ($p=0.0334$), zwischen $FRESH \leq 3$ und GOS ($p=0.0406$) und zwischen $FRESH \leq 3$ und PSK ($p=0.2064$). Abbildungen 35 – 37 veranschaulichen diese Ergebnisse.

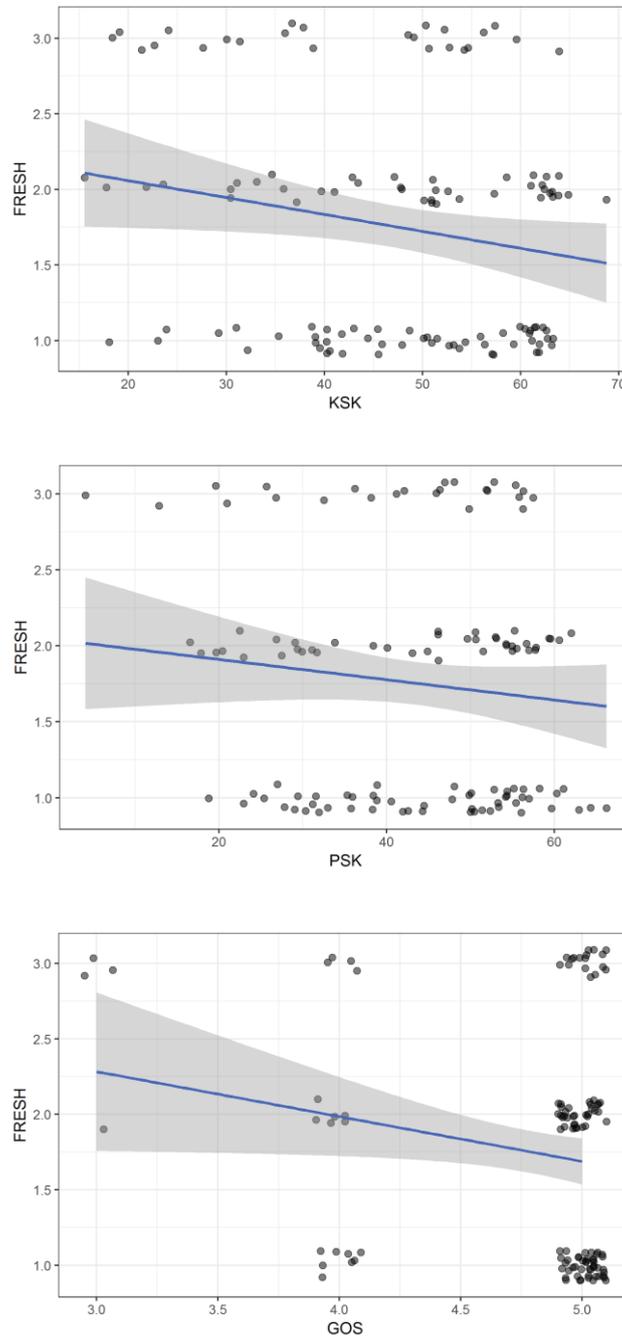


Abb. 35–37: Analyse „ $FRESH \leq 3$ vs. KSK/PSK/GOS“: es liegt keine Korrelation zwischen $FRESH \leq 3$ und KSK bzw. PSK bzw. GOS vor, ausgedrückt durch die willkürliche Streuung der einzelnen Punkte

mRS nach 12 Monaten vs. FRESH

In dieser Analyse wurde das klinische Langzeitoutcome (*mRS*) nach mindestens 10 Monaten (entnommen aus *Follow-up* Arztbriefen) in Bezug zum errechneten *FRESH-Score* gesetzt. Insgesamt konnte in 90% (n=154) der weitere (Krankheits-)Verlauf der Studienteilnehmer nachvollzogen werden.

Bei der Analyse ergab sich nach Signifikanzkorrektur keine Korrelation ($p = 0.024$). Dies wurde in Abbildung 38 dargestellt.

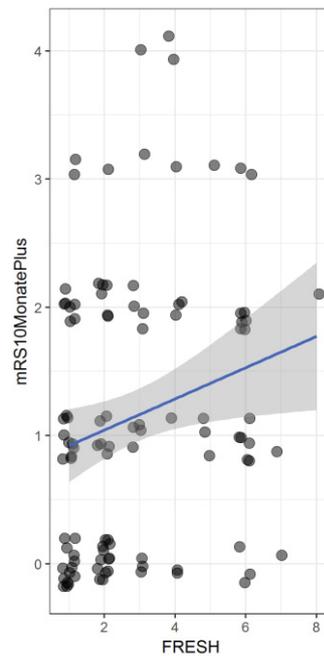


Abb. 38: Analyse „*FRESH* vs. *mRS* nach mindestens 10 Monaten“

4. Diskussion

4.1 Vergleich der *QoL*-Tools: *FRESH* versus *SF-36* und *TICS*

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie initial 374 Patienten aus den Jahren 2011 – 2016 eingeschlossen, die in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf an einem rupturierten intrakraniellen Aneurysma behandelt worden sind. Inhaltlich lag das Hauptaugenmerk auf Vorhersage bzw. Messung der Lebensqualität dieser Patienten (*QoL*).

Zentrales Element dieser Arbeit war ein Vergleich des bewährten und breit validierten Fragebogens *SF-36* sowie des *TICS* mit den erst vor Kurzem erschienenen, SAB-spezifischen *FRESH-Scores* in Hinblick auf die Voraussage der Lebensqualität, des kognitiven Zustands sowie der körperlichen Verfassung nach aneurysmatischer SAB [49, 60, 65, 66].

Das bekannte *QoL*-Tool *SF-36* bildet den aktuellen physischen und psychischen Gesundheitszustand eines Patienten ab und der *TICS* seinen kognitiven Zustand. Beide können daher sehr gut zur Überprüfung des neueren und spezifisch für die Vorhersage der Lebensqualität von SAB Patienten entwickelt „*FRESH Scores*“ herangezogen werden [49, 60, 65, 66].

Es wurden die Daten von drei „Subpopulationen“ untersucht: Studienteilnehmer (n=171), Verstorbene (n=58) sowie Verzogene/*Non-Responder* (n=99).

Hierbei konnten zusammengefasst folgende wichtige Erkenntnisse gewonnen werden:

- keine Korrelation zwischen *SF-36* bzw. *TICS* und *FRESH*, *FRESHCog* und *FRESHQuol*,
- kein Zusammenhang zwischen klinischem Langzeit-Outcome (*mRS* nach 1 Jahr) und *FRESH-Scores*,
- Korrelation zwischen Alter bzw. *WFNS-Score* und *FRESH /FRESHQuol*
- keine Korrelation zwischen Alter bzw. *WFNS* und *SF-36*,
- körperliche und psychische Gesundheit werden in der untersuchten Studienpopulation (n=171) nicht durch eine bestimmte Aneurysmabehandlungsart (*Clipping* oder *Coiling*) oder eine spezifische Aneurysmalokalisation beeinflusst,
- Korrelation zwischen dem Auftreten eines Infektes und eines schlechteren *FRESHQuol*

Limitationen der Studie

Diese *à priori* unerwarteten Ergebnisse können auf verschiedene limitierende Faktoren zurückgeführt werden.

Zunächst müssen die Limitationen der Studie betrachtet werden. Dazu zählt vor allem der retrospektive Charakter der Studie, d.h. zwischen dem initialen Ereignis und dem Ausfüllen des *SF-36* lagen teilweise bis zu 6 Jahre. Es gab also in der Studienpopulation unterschiedlich lange Zeitintervalle zwischen Aneurysmaruptur und der subjektiven Beurteilung der Lebensqualität durch die Patienten mit Hilfe von *SF-36* und *TICS*.

Weiterhin limitierend ist bei Befragungen mittels Fragebogen (also hier *SF-36* und *TICS*) das sog. „Phänomen der sozialen Erwünschtheit“ [67, 68]. Besonders anfällig hierfür können Fragen nach Risikofaktoren, der körperlichen und seelischen Verfassung sowie zum Allgemeinwissen (Bundeskanzler/Präsident, Benennen von Gegenständen) in dieser Arbeit angesehen werden. Die Autoren des Handbuches des *SF-36* widmen sich diesem Problem und sprechen die Testgütekriterien an – dabei vermerken sie zum Kriterium der Objektivität, dass die wesentlichen Anforderungen diesbezüglich erfüllt werden [60].

Darüber hinaus ist der *SF-36* insbesondere bei Befragungen von älteren Patienten mit Komorbiditäten und chronischen Leiden anfällig für Verzerrungen [69]. Dies war in der untersuchten Kohorte sicher gegeben.

Im Gegensatz hierzu sind die *FRESH-Scores*, welche aufgrund von objektiven Daten aus den ersten 48 Stunden nach Eintreffen im Krankenhaus berechnet werden, weniger anfällig für Verzerrungen und somit robuster.

Allerdings kann der *FRESH-Score* im Gegensatz zu *SF-36* und *TICS* lediglich eine prognostische Aussage über die Lebensqualität treffen.

Ein weiterer kritisch zu diskutierender Punkt ist, dass die Rücklaufquote 54.1% für die *SF-36* Bögen betrug. Dies erklärt sich zum einen durch das Versterben von Patienten im weiteren Verlauf nach der Aneurysmaruptur sowie einen relativ großen Untersuchungszeitraum von 6 Jahren, in dem Patienten durch Umzug nicht mehr erreichbar waren. Ein kleinerer Anteil an Patienten hatte nach initialer telefonischer Zusage zur Studienteilnahme nicht an der Befragung durch *SF-36* bzw. *TICS* teilgenommen. Insgesamt mangelt es dadurch der analysierten Population an Repräsentativität.

Somit konnte eine Überrepräsentation an gesunden Patienten festgestellt werden. Daher sind die Ergebnisse der Studie in ihrer Interpretation entsprechend vorsichtig zu betrachten.

Bei der Antwortquote ist aufgefallen, dass diese jährlich etwas schwankte, aber in allen 6 Jahren des Befragungszeitraums mindestens 46% betrug. Das Bestreben im Rahmen der Planung und Durchführung der Studie zielte eine Teilnahmerate von $\geq 90\%$ an. Auch in anderen wissenschaftlichen Publikationen sind Rückgänge in den Rücklaufquoten zu beobachten [70-72].

Zur Verbesserung dieser Situation wurde in der Literatur von Weston et al. bei der Verwendung von Fragebögen zu regelmäßigen Erinnerungen mittels gemischter, aber personalisierter Kontaktaufnahme (telefonisch, per SMS) geraten, was bis auf das Versenden von SMS in der Studie umgesetzt wurde [73]. Auch eine Kürzung des Fragebogens oder eine Entlohnung wurden vorgeschlagen, welche im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht umsetzbar waren [72].

Nicht vernachlässigt werden darf, dass eine Studienteilnahme eine emotionale Belastung darstellen kann. Dies deckt sich mit Beschreibungen in der Literatur von der Entwicklung von Angststörungen, Depressionen sowie einer „mentalen Fatigue“, einem „*post-aSAH* Syndrom“ bis hin zu einem post-traumatischem Belastungssyndrom, wodurch eine Nichtteilnahme stärker eingeschränkter SAB-Patienten erklärt werden kann [74-77].

Andererseits ist festzuhalten, dass sich der *FRESH-Score* stark auf laborchemische und klinische Parameter fokussiert, d.h. die körperliche Gesundheit, und schließt im Gegensatz zum *SF-36* die psychische Gesundheit nicht ein. In diesem Zusammenhang zeigen die Autoren dieses *Scores* selbst Limitationen ihrer Studie auf: u.a. die Tatsache, dass *FRESHCog* und *FRESHQoL* nicht extern validiert werden konnten, was in der 2019 neu publizierten Nachfolgestudie weiterhin ein problematischer Punkt ist [78]. Hinzu kommen noch die Frage der Repräsentativität der rekrutierten Kohorte und das Problem einer inkompletten Datenlage bezüglich der Nachverfolgung von Kognition und *QoL* in etwa der Hälfte der Überlebenden [49]. Es gab also die gleichen Problempunkte wie in der von uns untersuchten Studienpopulation.

Weiterhin besteht das Problem der Vergleichbarkeit der Populationen: der *FRESH Score* wurde an einer nord-amerikanischen Population entwickelt und in der vorliegenden Studie wurden die *Scores* an einer europäischen Population getestet [49, 78].

Die Entwickler des *FRESH* sprachen sich 2016 zunächst selbst für weitere Forschung und externe Validierung im Bereich der Vorhersage von Kognition und Lebensqualität aus und konnten bis jetzt (Mai 2020) keine klare Empfehlung für die klinische Benutzung von *FRESHCog* und *FRESHQuol* aussprechen – „we recommend refraining from using the cognitive and quality of life measures in clinical practice.“[49].

4.2 Prädiktoren, Komplikationen und Risikofaktoren

Neben der spezifischen Fragestellung zu Gültigkeit und Übertragbarkeit der *FRESH Scores* wurden in dieser Arbeit zudem auch weitere relevante neurochirurgische Inhalte betrachtet.

Diese wurden in drei Kategorien unterteilt: Prädiktoren, Komplikationen und Risikofaktoren.

In der Literatur wurden mehrfach das Alter sowie der *WFNS*-Grad als mögliche Vorhersagevariablen des späteren Outcomes beschrieben [9, 10, 13, 79]. Ein schlechter *WFNS*-Grad bedingt jedoch nicht zwangsläufig ein schlechtes Outcome [80].

Aus diesem Grund wurde eine mögliche Korrelation der beiden Variablen mit den *FRESH*, *FRESHQuol* sowie dem KSK und PSK des *SF-36* untersucht. Die knapp nicht signifikante Korrelation in Bezug auf den *SF-36* kann auf die multiplen Tests zurückgeführt werden, stützt aber insgesamt die vorbeschriebenen Ergebnisse. Darüber hinaus ist die sehr signifikante Korrelation mit dem *FRESH* und dem *FRESHQuol* nicht weiter verwunderlich, da beide Variablen bei der Errechnung des *Scores* eingesetzt werden.

Zu den wichtigsten Komplikationen nach SAB zählen das Auftreten von Vasospasmen, eines Infektes und einem Hydrocephalus. Insgesamt kam es zu einem Auftreten von Vasospasmen bzw. einem Hydrocephalus in 37.4% (n=64) bzw. in 21.1% (n=36). Ein Infekt wurde in 27% (n=46) beschrieben. Diesbezüglich wird eine frühe Rehabilitation nach stattgehabter Blutung empfohlen, da diese die Frequenz bzw. den Schweregrad von Vasospasmen verringern bzw. abmildern könnten [81].

Diese Komplikationen wurden mit *FRESHQuol* bzw. dem SF-36 (KSK/PSK) in Korrelation gesetzt. Insgesamt ergab sich nur in der Analyse „*FRESHQuol* vs. Infekt“ ein signifikantes Ergebnis. Bei Auftreten eines Infektes verschlechtert sich die *QoL* um 1.1 Punkte im *Score*. Hier handelt es sich eher um eine unspezifische Beobachtung- auch in der Literatur fanden sich keine Hinweise für einen spezifischen Zusammenhang dieser beiden Variablen.

Betrachtet wurden weiterhin vier, in der Literatur beschriebene, Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur: Rauchen, Alkoholkonsum, Bluthochdruck und ein häufiges familiäres Auftreten [82-84].

Das Vorliegen eines Risikofaktors war laut Arztbriefen und Antworten, die dem *SF-36* angehängt waren, in 83% (n=142) gegeben. Eine Kombination von ≥ 2 der verschiedenen Faktoren konnte in 36.8% (n=63) beobachtet werden, wobei der modifizierbare Faktor „arterielle Hypertonie“ (28%) und der nicht-modifizierbare Faktor „familiäres Auftreten“ (18.1%) führend waren. Im Vergleich zwischen den Mittelwerten ohne Risikofaktor und den Mittelwerten mit Risikofaktoren vom *FRESH*-Score sowie dem *SF-36* (KSK/PSK) lässt sich feststellen, dass keine großen Abweichungen vorherrschten. Die Risikofaktoren scheinen keinen Einfluss auf das Outcome gehabt zu haben.

Zusammenfassend, konnte also im Bereich der Prädiktoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter bzw. *WFNS* mit *FRESH* und *FRESHQuol* festgestellt werden. Dies war nicht weiter verwunderlich, da beide (*WFNS* indirekt als *Hunt & Hess*) bei der Berechnung des *Scores* eine Rolle spielen. Bezüglich der Komplikationen zeigte sich lediglich zwischen Infekt und *FRESHQuol* eine positive Korrelation, welche jedoch unspezifisch erscheint.

Die vier Risikofaktoren setzten sich bis auf die familiäre Disposition aus Elementen zusammen, die aus verschiedenen Fachgebieten/-bereichen stammen, hatten jedoch keinen Einfluss auf den Outcome.

4.3 Langzeitverlauf des Gesundheitszustandes der Population

SF-36 der Studien- und Normpopulation

Der *SF-36* und seine Kurzversion der *SF-12* sind beides *QoL*-Werkzeuge, die auf Grundlage von anderen, bereits bestehenden Fragebögen und *Scores* entwickelt und etabliert wurden [85-90].

Die vorliegende Kohorte war im Vergleich zur Normpopulation von 1994 durchschnittlich 5.5 Jahre älter. In beiden Kohorten überwog der Frauenanteil, insgesamt waren dies 55.6% in der Normpopulation bzw. 68.4% in der vorliegenden Kohorte [60]. Es wird beschrieben, dass zunehmendes Alter die Skalen der Körperlichen Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion und des Schmerzes negativ beeinflusst, was jedoch nicht allein die im Folgenden diskutierten Unterschiede erklären kann [60].

Die Studienkohorte ist in Bezug auf initiale Symptomatik, Aneurysmalokalisation und der damit verbundenen Behandlungsmodalität den gängigen Literaturergebnissen entsprechend [5, 11, 14].

Vergleicht man die Performance der Normpopulation mit der vorliegenden Studienpopulation, können deutliche Unterschiede festgestellt werden (vgl. Kap. 3.1.4, Abb. 21).

In den Subskalen ist auffällig, dass alle Mittelwerte unterhalb denen der Normpopulation liegen. Besonders prägnant sind die Unterschiede in der Emotionalen Rollenfunktion (Differenz 31.9), Körperlichen Rollenfunktion (Differenz 27.6) und Körperlichen Funktion (Differenz 17.6). Die Differenz der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung ist dagegen nur minimal verändert (Differenz 5.7). Dieses Ergebnis passt zu dem von uns ermittelten *GOS* von 5 bei Entlassung und bei den Verlaufskontrollen.

Im Gegensatz zu den *TICS*-Interview-Anmerkungen der Studienteilnehmer ist die Skala des Psychischen Wohlbefindens wenig zur Normpopulation verändert (Differenz 9.5). Dennoch bleibt die Differenz der Emotionalen Rollenfunktion am stärksten verändert. Dies könnte auf eine Restrukturierung der Selbstwahrnehmung sowie der körperlichen und kognitiven Leistungen zurückgeführt werden. In der Literatur wird von einer signifikant schlechteren Leistung in den Bereichen der Emotionserkennung und Empathie bei Patienten nach aSAB berichtet, die wahrscheinlich auf eine Schädigung der häufig betroffenen frontalen subkortikalen Bahnen zurückzuführen ist [91].

In diesem Zusammenhang wird auch von einer Beeinträchtigung des zwischenmenschlichen Verhaltens, der Ausbildung von Apathie sowie einer beeinträchtigten Selbstwahrnehmung berichtet [91]. Es können zudem temporäre Abnormalitäten in der weißen Substanz vorliegen, wobei der „gray-white-matter“ Quotient als Prädiktor der kognitiven Funktion sowie der *QoL* dienen kann [92, 93]. Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

Starke Marker für ein schlechteres kognitives Outcome sind das Auftreten einer ischämischen Läsion bzw. eines Infarktes, erhöhte Zytokinspiegel sowie ein akuter Hydrocephalus [94-96]. Zum Auftreten von Hydrocephalus oder Vasospasmen kam es bei den Studienteilnehmern in ca. ein Drittel der Fälle. Dies stimmt mit dem guten Gesundheitsstatus der Kohorte nicht überein (*GOS* = 5 in 159 Fällen), könnte aber mit der prophylaktischen Gabe von Nimodipin und frühen rehabilitativen Maßnahmen in Verbindung gebracht werden [81].

Zudem erscheint ein langfristiges *Follow-up* der Kognition sowie der *QoL* auch bei Patienten mit schweren Formen der aSAB sinnvoll, da es über einen längeren Zeitraum zu Verbesserungen kommen kann [97]. Zusätzlich werden eine frühe Neurorehabilitation und Mobilisation als sinnvoll erachtet [81, 98, 99].

Betrachtet man die Summenskalen der deutschen Normpopulation aus 1994 liegt der KSK im Durchschnitt bei 50.1, die PSK beträgt 51.4. Werte > 60 sind überdurchschnittlich, da sie über der Standardabweichung der Normstichprobe liegen, Werte < 40 dagegen liegen unter der Standardabweichung und sind unterdurchschnittlich [60].

In den Summenskalen der Kohorte ist eine verstärkte Tendenz zur unterdurchschnittlichen Performance sichtbar, vor allem verstärkt in der PSK. Teil dieser Skala ist die emotionale Rollenfunktion, die bereits oben behandelt wurde.

Um den Aufbau der Population besser einordnen zu können, wurden diejenigen analysiert, die nicht geantwortet hatten oder unbekannt verzogen waren. Dabei war festzustellen, dass in 35.6% (n=36) der *GOS* ≤ 3 liegt. Es gab also eine Überrepräsentation von Patienten mit gutem Outcome in unserer Kohorte, wodurch die Ergebnisse einem Bias unterliegen, da die Kohorte nicht normalverteilt war.

Obwohl in der Auswertung vor allem Patienten mit gutem Outcome nach SAB eingingen, war das Abschneiden in beiden Skalen im Vergleich zur Normpopulation unterdurchschnittlich. Ein möglicher Erklärungsansatz sind die Schwere und die Folgen einer aneurysmatischen SAB.

Dies spiegelt sich unter anderem auch in der verminderten Arbeitsfähigkeit wider: nur die Hälfte aller Studienteilnehmer war in der Lage, die vorher ausgeübte Tätigkeit weiter auszuüben. Vor allem ältere Patienten mit einem schlechten psycho-sozialem Outcome unterliegen dem Risiko einer fehlgeschlagenen Wiedereingliederung [100]. Sofern eine Depression oder eine Angststörung nach der Ruptur auftritt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Arbeitslosigkeit nach 6 Monaten sogar signifikant erhöht [101].

Auf Grund der Komplexität der verschiedenen Skalen des *SF-36* gibt es den Versuch der Errechnung eines „*Totalscores*“ als einzelnes Maß der gesundheitsbezogenen *QoL*. In einem *Scoping Review* haben Lins et al. gezeigt, dass sich dieser *Score* am häufigsten aus dem arithmetischen Mittel der acht Subskalen errechnen lässt [102].

Da es in diesem Zusammenhang jedoch relevant war, wie sich die einzelnen Subskalen verhalten und wie die Summenskalen im Vergleich zur Normpopulation variieren, wurde in dieser Studie von der Errechnung dieses „*Totalscores*“ abgesehen.

TICS

Die aktuelle kognitive Beurteilung wurde mittels des *TICS*, welches in Anlehnung des *MMSE* formuliert wurde und mittlerweile in verschiedenen Versionen existiert, durchgeführt [65, 66, 103]. Bezüglich der Kategorien sowie der Punktzahlen fand eine Orientierung an der Version von Herrn Dr. med. Wüstenhagen statt [61].

Das *TICS* konnte mit fast allen Studienteilnehmern durchgeführt werden. Die durchschnittliche Punktzahl betrug 29 Punkte \pm 4 SD bei insgesamt 38 möglichen Punkten. Im Vergleich dazu war die durchschnittliche Punktzahl der Kontrollgruppe aus der Originalpublikation bei 36 Punkten bei insgesamt 41 möglich erreichbaren Punkten [vgl. Kap. 3.1.3, Abb. 22,23] [66]. Diese Gruppe bestand aus 33 als kognitiv gesund eingestuften Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren. Die stärkste Punktabweichung konnte in der Kategorie „Satzwiederholung“ festgestellt werden.

Die größte Standardabweichung fiel im Bereich der „Wortliste“ auf. Es stellten sich vor allem Veränderungen im Bereich des Erinnerungsvermögens dar, welche mehrfach bei diesem Krankheitsbild in der Literatur beschrieben wurden und zu den Studienergebnissen passten [76, 104].

Auf Grund der fehlenden Daten zu den einzelnen Kategorien in der Originalpublikation, kann das *TICS* nicht komplett als Referenz verwendet werden. Möglich wäre darüber hinaus ein Infragestellen der Benutzung dessen, da es ursprünglich aus der Alzheimer-Forschung stammt. Fong et al. stellen jedoch klar, dass dieses Werkzeug für alle Arten einer kognitiven Einschränkung benutzt werden kann. Sie betrachteten in ihren Analysen nur die Gesamtpunktzahl und unterschieden nicht nach Kategorien [65].

FRESH im Vergleich zu SF-36 und TICS

Die zwei zuvor erläuterten Werkzeuge, *SF-36* und *TICS*, wurden mit den 2016 publizierten *FRESH-Scores* verglichen. Diese beziehen bereits etablierte *Scores* mit ein und wurden mit dem Ziel entwickelt, ethisch vertretbare Entscheidungen treffen zu können, um knappen Ressourcen gerechter verteilen zu können („*Primarily, such tools serve the purpose of supporting families and physicians to make ethically challenging decisions and secondarily of guiding rational utilization of limited resources to those patients who need them most*“) [51-54, 105].

SF-36

Als erste zentrale Analyse wurden die Summenskalen KSK und PSK des *SF-36* mit dem *FRESH-Score* verglichen: es konnte keine Korrelation festgestellt werden. Diese fehlende Korrelation – vor allem zwischen dem KSK und *FRESH* – ist etwas unverständlich, da über die Punktezahl des *Scores* eine Vorhersage der körperlichen Gesundheit *à priori* möglich sein sollte.

Ein Erklärungsansatz ist, dass es im Gegensatz zur Errechnung der *FRESH-Scores*, bei dem *SF-36* einen großen zeitlichen Abstand zum Initialereignis (zwischen 1 – 6 Jahre) gegeben hat. Durch die zeitliche Latenz können also andere Ereignisse als die Subarachnoidalblutung das Ergebnis der körperlichen bzw. psychischen Summenskalen zunehmend beeinflusst haben.

Betrachtet man diesbezüglich den *GOS* der Patienten aus dem Jahr 2016, die erst kürzlich ihre Blutung erlitten haben und unseren Fragebogen ausgefüllt haben, sind die Werte überwiegend bei 5 (96.8% bei n=30). Der *FRESH-Score* dieser Patienten beträgt in 77.4% (n= 24) einen Wert ≤ 3 , was einem *mRS* von 0-2 (keine bis leichte Beeinträchtigung) entspricht.

Jedoch ist der Grund für die drastisch schlechtere Einstufung (*FRESH* 4 – 6) der anderen Teilnehmer mit gutem Outcome nicht genau definierbar. Bei der dahingehend durchgeführten Analyse „*FRESH* \leq 3 vs. KSK/PSK/*GOS*“, um zu testen, ob *FRESH* die Patienten mit tatsächlich gutem Outcome vorhersagen kann, ergab sich keine Korrelation.

Zur genaueren Einschränkung des Bias wurden die zwei Subpopulationen der Verstorbenen, Verzogenen/*Non-Responder* betrachtet. *FRESH* \geq 5 war bei Ersteren in 70.7% und bei Letzteren in 40.4% ausgerechnet. Dies bedeutet zu \geq 74% ein sehr schlechtes Outcome (*mRS* = 6, dem Tod entsprechend).

Diese Zahlen decken sich mit realen Outcome, definiert als ein *GOS* \leq 3 (entsprechend schwerer Behinderung mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit bis hin zum Tod), der letzteren Gruppe in 36.4%. Eine adäquate Berechnung des *FRESHCog* und *FRESHQuol* dieser Gruppen und der Vergleich war durch fehlende Daten bezüglich der Bildungsjahre („*years of education*“) nicht möglich.

Ein weiterhin interessanter Analysepunkt stellte der Vergleich von *FRESH* mit dem *mRS* nach mindestens 10 Monaten dar. Bei der vorliegenden Kohorte gab es in 90% (n=154) ein *Follow-up*, wodurch die weiteren Verläufe gut nachverfolgt werden konnten. Der mögliche Bezug war für die Studie bedeutend, da der errechnete *FRESH Score* den *mRS* nach 12 Monaten vorhersagt. Hierbei ergab sich jedoch keine Korrelation, das bedeutet, dass die Vorhersage nicht mit dem realen Outcome übereinstimmte.

Dies könnte unter anderem, wie in Kap. 4.1 beschrieben, mit der Tatsache zusammenhängen, dass der *Score* auf einer amerikanischen Population basiert. Diese Limitation wird von den Autoren selbst aufgeführt [78].

TICS

Weiterhin erfolgte eine Analyse von *FRESHCog* und *TICS*, die sich beide auf kognitives Outcome beziehen. Der *FRESHCog* errechnet sich aus den Bildungsjahre („*years of education*“), die nicht standardisiert bei der Anamnese erhoben worden waren, aber während der Studiendurchführung bei Bedarf ergänzt werden konnten. Dieser berechnete Wert und der im Telefoninterview ermittelte *TICS* zeigten in der Studienpopulation keine Korrelation.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die Studienpopulation in den Sub- und Summenskalen im Vergleich mit der Normpopulation von 1994 unterdurchschnittlich abgeschnitten hat. Dies wurde mit der Veränderung der Merkfähigkeit im *TICS* komplettiert. Trotz Limitationen wurde keine gute Korrelation zwischen *FRESH/-Cog/-Quol* mit dem *SF-36*, *TICS* sowie dem *mRS* nach mindestens 10 Monaten festgestellt.

4.4 Zukunftsperspektiven

Das Feld der *QoL*-Forschung ist sehr groß und die Erfassung dieses Faktors gestaltet sich als sehr komplex.

Mittlerweile wurden weitere *Scores* zur Vorhersage der Mortalität und eines schlechten Outcomes entwickelt – Mishra et al. haben 2019 den *FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) Score* mit konventionellen *Scores* wie dem *Hunt and Hess* sowie dem *WFNS* bezüglich ihrer Sensitivität sowie Spezifität verglichen. Dabei sei der *FOUR Score* bezüglich der Voraussage der Mortalität sehr sensitiv, jedoch seien der *Hunt and Hess* sowie der *WFNS* bezüglich der Vorhersage des Outcomes überlegen [106]. Zudem werden Faktoren des positiven Langzeit-Outcomes identifiziert: dazu gehören laut Rackauskaite et al. ein junges Alter bei Ruptur und ein hoher *GOS* ein Jahr nach Ereignis [107].

Im Oktober 2019 ist von Witsch und Kollegen eine neue Studie einer externen Validation des *FRESH Scores* an einer prospektiv zusammengestellten Population von 86 Patienten mit sehr guter Performance publiziert worden [78]. Zu den Limitationen dieser Studie gehören die Untersuchung einer rein amerikanischen Population, die insgesamt sehr kleine Größe der Kohorte sowie die fehlende Repräsentation von Patienten mit *FRESH Scores* 7-9 (entsprechend einem *mRS* von 6) [78]. Die Autoren schlagen weitere Validierung der Scores im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien an repräsentativen Populationen vor.

Nach Betrachtung aller Ergebnisse der *FRESH-Scores* im Vergleich zum *SF-36* und *TICS* erscheint die Methode einer prospektiven Datenerhebung nach einer SAB für die zukünftige Forschung und Zusammenstellung von Vorhersagesystemen sinnvoll.

Darüber hinaus wäre eine Implementierung einer routinemäßigen Erhebung und Dokumentation der vier Faktoren – Rauchen, Alkoholkonsum, arterielle Hypertonie, familiäres Auftreten – bei neurochirurgischen Patienten bei der Schwere der Erkrankung angebracht. Sie sind schnell und einfach messbar. Der Vorteil daraus wäre eine schnellere Identifikation von Hochrisikopatienten mit einer Chance zur Einleitung prophylaktischer Maßnahmen.

4.5 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie ist einerseits eine externe Validierung der 2016 entwickelten *FRESH-Scores* an einer neuen Population und andererseits ein Vergleich der neueren SAB-spezifischen *FRESH-Scores* mit bereits lang etablierten Werkzeugen der *QoL*-Messung wie dem *SF-36* und dem *TICS*.

In den Analysen konnte keine gute Korrelation der *FRESH-Scores* mit dem *SF-36* bzw. *TICS* nachgewiesen werden. Anders ausgedrückt, es herrschte eine große Diskrepanz zwischen der Vorhersage und der aktuell erhobenen Lebensqualität sowohl im physischen wie auch im psychischen Bereich. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die befragte Population mit Gesunden überrepräsentiert war und es teilweise große zeitliche Abstände zwischen SAB und Befragung gab (1-6 Jahre). Allerdings erlaubte der *FRESH-Score* auch keine zuverlässige Vorhersage des Langzeit-Outcomes, wofür er eigentlich konzipiert wurde.

Auf Grundlage der Studienergebnisse dieser Arbeit würden wir in unserer Klinik den Einsatz der *FRESH-Scores* allenfalls im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Studie empfehlen.

5. Anhang

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten diejenige ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

Für das 10-minütige Telefonat benötigen wir eine Telefonnummer von Ihnen, unter der Sie erreichbar sind:

Bitte geben Sie (Tages-)Zeiten (morgens/mittags/abends) an, zu denen Sie erreichbar sind. Verreisen Sie in dem Zeitraum August bis Oktober? Bitte notieren Sie das ebenfalls:

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet
- Sehr gut
- Gut
- Weniger gut
- Schlecht

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr
- Derzeit etwas besser als vor einem Jahr
- Etwa so wie vor einem Jahr
- Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr
- Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand in diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Wenn ja, wie stark?

a. Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

b. Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, Golf spielen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

c. Einkaufstaschen heben oder tragen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

d. Mehrere Treppenabsätze steigen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

e. Einen Treppenabsatz steigen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

f. Sich beugen, knien, bücken

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

g. Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

h. Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

i. Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

j. Sich baden oder anziehen

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein

- Ja
- Nein

b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte

- Ja
- Nein

c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun

- Ja
- Nein

d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (Ich musste mich z.B. besonders anstrengen)

- Ja
- Nein

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein

- Ja Nein

b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte

- Ja Nein

c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten

- Ja Nein

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

- Überhaupt nicht
 Etwas
 Mäßig
 Ziemlich
 Sehr

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

- Ich hatte keine Schmerzen
 Sehr leicht
 Leicht
 Mäßig
 Stark
 Sehr stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?

- Überhaupt nicht
 Ein bisschen
 Mäßig
 Ziemlich

- Sehr

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile eine Antwort an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen...

a. ...voller Schwung

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

b. ...sehr nervös

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

c. ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

d. ...ruhig und gelassen

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

e. ...voller Energie

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

f. ...entmutigt und traurig

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

g. ...erschöpft

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

h. ...glücklich

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

i. ...müde

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

10. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche der Freunde, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- Immer
- Meistens
- Manchmal
- Selten
- Nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

a. Ich scheine etwas leichter krank zu werden als andere

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen die ich kenne

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

Beigefügte Fragen zu den Risikofaktoren

12. Können Sie Ihre berufliche Tätigkeit auch nach Ihrer Operation noch ausführen?

Ja

Nein

Wenn nein, warum nicht?:

13. Haben Sie vor dem Ereignis (Platzen des Aneurysmas) geraucht?

Ja _____

Nein

14. Hatte ein Verwandter (Bruder/Schwester/Eltern/Großeltern) ebenfalls dieses Ereignis (Platzen des Aneurysmas)?

Ja _____

Nein

15. Haben Sie vor dem Ereignis (Platzen des Aneurysmas) an einem Bluthochdruck gelitten?

Ja

Nein

16. Haben Sie vor dem Ereignis (Platzen des Aneurysmas) übermäßig Alkohol getrunken (bspw. mehrere Bierflaschen an einem Tag oder vermehrter Konsum von hochprozentigem Alkohol)?

Ja _____

Nein

Vielen Dank!

Telephone Interview for Cognitive Status (TICS)

Name: _____

Datum: _____

Dokumentation der Einwilligung zum Telefoninterview

ja:

nein:

Anweisung:

- (1) Erklären Sie dem Teilnehmer (oder der Pflegeperson des Patienten) die Untersuchung.
- (2) Erfragen Sie die Adresse.
- (3) Stellen Sie sicher, dass so wenig Ablenkung wie möglich vorhanden ist (z.B. kein Fernsehen oder Radio an, Kugelschreiber oder Bleistifte außer Reichweite legen).
- (4) Stellen Sie sicher, dass keine Orientierungsquellen (z.B. Zeitungen, Kalender) im Sichtfeld des Teilnehmers sind.
- (5) Pflegepersonen können Sicherheit vermitteln, aber nicht helfen.
- (6) Einmalige Wiederholungen sind erlaubt, außer bei Frage 5 und 8.

Instruktion	Auswertungskriterien	Punktzahl
1. „Bitte nennen Sie mir Ihren vollständigen Namen?“	1 Punkt für Vornamen, 1 Punkt für Nachnamen	_____
2. „Welches Datum haben wir heute?“	Jeweils 1 Punkt für Tag, Monat, Jahr, Wochentag und Jahreszeit. Wenn unvollständig, nach Einzelheiten fragen (z.B. „Welchen Monat haben wir?“, „Welche Jahreszeit ist gerade?“	_____
3. „Wo befinden Sie sich in diesem Moment?“	Jeweils 1 Punkt für Hausnummer, Straße, Stadt, Staat, Postleitzahl. Wenn unvollständig, nach Einzelheiten Fragen (z.B. „In welcher Straße befinden Sie sich momentan?“)	_____
4. „Zählen Sie rückwärts von 20 bis 1.“	2 Punkte, wenn beim ersten Versuch vollständig richtig; 1 Punkt wenn beim zweiten Versuch vollständig richtig, sonst 0 Punkte.	_____
5. „Ich werde Ihnen jetzt eine Liste mit zehn Wörtern vorlesen. Bitte hören Sie aufmerksam zu und versuchen Sie, sich diese Wörter zu merken. Wenn ich fertig bin, nennen Sie mir so viele Wörter wie Sie können, egal in	1 Punkt für jede richtige Antwort. Kein Punktabzug für wiederholte oder falsche Wörter.	_____

welcher Reihenfolge. Bereit? Die Wörter sind: Kabine, Pfeife, Elefant, Truhe, Seide, Theater, Uhr, Peitsche, Kissen, Riese. Jetzt sagen Sie mir bitte alle Wörter, an die Sie sich erinnern können.“

6. „Wie viel ist Einhundert minus sieben?“
„Und sieben davon abgezogen?“

Stopp nach 5 aufeinander folgenden Subtraktionen. Informieren Sie den Teilnehmer nicht über falsche Antworten, aber erlauben Sie Subtraktionen, die von der letztgenannten Zahl gemacht werden (z.B. 93-86-79-72-65“ ergibt 3 Punkte.)

7. „Was benutzt man normalerweise um Papier zu schneiden?“

1 Punkt nur für „Schere“.

„Wie viele Teile hat ein Dutzend?“

1 Punkt für „12“.

„Wie nennt man die stachelige grüne Pflanze, die in der Wüste wächst?“

1 Punkt nur für „Kaktus“.

„Von welchem Tier wird Wolle gewonnen?“

1 Punkt nur für „Schaf“ oder „Lamm“.

8. „Wiederholen Sie folgendes: „Keine wenss, unds oder abers.“

1 Punkt für jede vollständige Wiederholung beim ersten Versuch. Nur wiederholen, wenn schlecht vorgesprochen.

9. „Wer ist im Augenblick der Bundeskanzler von Deutschland?“

1 Punkt für richtigen Vor- u. Nachnamen

„Wer ist der Bundespräsident?“

1 Punkt für richtigen Vor- u. Nachnamen

10. „Klopfen Sie mit Ihrem Finger 5 Mal auf das Sprechteil Ihres Telefonhörers.“

2 Punkte, wenn 5 Klopfen zu hören sind; 1 Punkt, wenn die Person mehr oder weniger als 5 Mal klopft.

11. „Ich werde Ihnen ein Wort sagen und ich möchte, dass Sie mir das Gegenteil nennen. Z.B., das Gegenteil von heiß ist kalt. Was ist das Gegenteil von 'Westen'?

1 Punkt für „Osten“.
1 Punkt für „egoistisch“, „habgierig“, „selbstsüchtig“, „knauserig“, „geizig“, „kärglich“, „knapp“, oder jedes andere passende Synonym.

Was ist das Gegenteil von 'großzügig'?“

Gesamtpunkte: _____

Телефонно интервю за когнитивен статус

Име: _____

Дата: _____

Документация за съгласие за телефонното интервю

Да:

Не:

Инструкция:

- (1) Обеснете на участника (или на лицето което се грижи за пациента) изследването.
- (2) Попитайте за адреса.
- (3) Обедете се, че има възможно най-малко смущения (за пример: телевизор и радио изключени, химикалки или моливи не са достъпни).
- (4) Обедете се, че няма средства за ориентирание (за пример вестник, календар) около пациента.
- (5) Лицата, които се грижат за пациента, могат да дават сигурност, но не да помогнат в отговорите.
- (6) Еднократно повторение е позволено с изключение на въпросите 5 и 8.

Инструкция	Критерии за оценка	Брой на точките
1. “Моля кажете ми вашето цялостно име?”	1 точка за име 1 точка за фамилия	_____
2. “Коя дата сме днес?”	По 1 точка за ден, месец, година, ден от седмицата и сезон. Като отговорят е непълен, задавайте единични въпроси (за пример “Кой месец сме?”, “Кой сезон сме?”)	_____
3. “Къде се намирате в този момент?”	По 1 точка за номер на жилището/къща, улица, град, държава, пощенски код. Като отговорят е непълен, задавайте единични въпроси (на пример “В кой град се намирате в момента?”)	_____
4. “Бройте обратно от 20 до 1.”	2 точки, когато при първия опит всичко е вярно; 1 точка когато при втория опит всичко е вярно, иначе 0 точки.	_____
5. “Сега ще ви прочета един списък с 10 думи. Моля слушайте внимателно и се опитайте да запомните тези думи. Когато съм готова,	1 точка за всеки верен отговор. Не се отнемат точки за повторение или грешни думи.	_____

кажете толкова думи, колкото сте запомнили, не зависимо в какъв порядък. Готови ли сте? Думите са: кабина, лула, слон, ракла, коприна, театър, часовник, камшик, възглавница, великан. Сега моля кажете ми всички думи, за които си спомняте.”

6. “Колко прави 100 без 7?“
„И като извадите от това 7?“

Спрете след 5 последователни изваждания. Не информирайте участника за грешни отговори, но разрешавайте изваждания от последното казано число. (на пример 93-86-79-72-65 дава 3 точки).

7. “Какво се използва обикновено за рязане на хартия?“

1 точка за “ножица”.

“Колко части има една дузина?“

1 точка за “12”.

“Как се нарича бодливото растение, което расте в пустинята?“

1 точка за “кактус”.

“От кое животно се получава вълна?“

1 точка само за “овца” или “агне”.

8. “Повторете следното: “Без когато, и или но.”

1 точка за всяко пълно повторение при първият опит. Само повторение, когато е лошо прочетено.

9. “Кой е министър председател на България в момента?“
“Кой е президент на България?“

1 точка за правилно име и фамилия.

1 точка за правилно име и фамилия.

10. “Почукайте 5 пъти с пръст на говорителя на твелефонната слушалка.”

2 точки, когато се чуят 5 почуквания, 1 точка като лицето повече или по-малко от 5 пъти почуква на слушалката.

11. “Аз ще ви кажа една дума и искам, вие да ми кажете проположната дума на нея, на пример, обратното на горещо е студено. Какво е обратното на “запад”? Какво е обратното на “щедър”?“

1 точка за “изток”.
1 точка за “егоист”, “алчен”, “стиснат”, ... или всеки друг съответстващ синоним.

Общи точки: _____

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Gerabek, W.E., et al., *Enzyklopädie Medizingeschichte*. Vol. 1. 2005, Berlin/ New York De Gruyter. S. 63
2. Müller, M., *Chirurgie für Studium und Praxis*. Vol. 13. 2016/2017, Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste. S. 62-70.
3. Sedivy, R., et al., *Pathologie in Fallstudien – Historische Präparate neu betrachtet*. 2007, Wien: Springer. S. 52–53
4. Kretzer, R.M., A.L. Coon, and R.J. Tamargo, *Walter E. Dandy's contributions to vascular neurosurgery*. *J Neurosurg*, 2010. **112**(6): p. 1182-91.
5. Blanke-Roeser, C., *Subarachnoidalblutungen aus Hirnaneurysmen als Todesursache Grundlagen, Verbreitung und diagnostischer Wert der Computertomographie*. 2016, Wiesbaden: Springer. S. 10-23.
6. Hermann, D.M., T. Steiner, and H.-C. Diener, *Vaskuläre Neurologie Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*. 2010, Stuttgart. S. 229-242.
7. Edvinsson, L., E.T. MacKenzie, and J. McCulloch, *Cerebral blood flow and metabolism*. 1993, New York NY: Raven Press.
8. Diener, H.-C. and e. al., *Referenz-Reihe Neurologie: Klinische Neurologie: Schlaganfall*. Vol. 1. 2004: Thieme. S.43-45.
9. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2011. **10**(7): p. 626-36.
10. Suarez, J.I., R.W. Tarr, and W.R. Selman, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(4): p. 387-96.
11. Wermer, M.J., et al., *Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis*. *Stroke*, 2007. **38**(4): p. 1404-10.
12. Krzyzewski, R.M., et al., *Intracranial aneurysm distribution and characteristics according to gender*. *Br J Neurosurg*, 2018: p. 1-3.
13. Forsting, M., et al., *Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms: From Diagnostic Work-Up to Endovascular Therapy*. 2008. p. 168-270.
14. Steiner, T., et al., *European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage*. *Cerebrovasc Dis*, 2013. **35**(2): p. 93-112.
15. Walendy, V. and A. Stang, *Clinical management of unruptured intracranial aneurysm in Germany: a nationwide observational study over a 5-year period (2005-2009)*. *BMJ Open*, 2017. **7**(1): p. e012294.
16. Petridis, A.K., et al., *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage—diagnosis and treatment*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2017. **Dtsch Arztebl Int 2017; 114(13): 226-36**.
17. Diringer, M.N., *Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(2): p. 432-40.
18. Mayberg, M.R., *Warning leaks and subarachnoid hemorrhage*. *West J Med.*, 1990(153(5):549-50.).
19. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. *J Neurosurg*, 1968. **28**(1): p. 14-20.
20. Sano, H., et al., *Modified world federation of neurosurgical societies subarachnoid hemorrhage grading system*. *Surg Neurol Int*, 2016. **7**(Suppl 18): p. S502-3.
21. D'Souza, S., *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2015. **27**(3): p. 222-40.
22. Steinmetz, H., *Spontane Subarachnoidalblutung*. *Der Nervenarzt*, 2012. **83**(6): p. 785-793.

23. 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.
24. Frontera, J.A., et al., *Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale*. Neurosurgery, 2006. **59**(1): p. 21-7; discussion 21-7.
25. Kang, D.H., et al., *Does non-perimesencephalic type non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage have a benign prognosis?* J Clin Neurosci, 2009. **16**(7): p. 904-8.
26. Urbach, H., J. Zentner, and L. Solymosi, *The need for repeat angiography in subarachnoid haemorrhage*. Neuroradiology, 1998. **40**(1): p. 6-10.
27. Topcuoglu, M.A., et al., *Subarachnoid hemorrhage without evident cause on initial angiography studies: diagnostic yield of subsequent angiography and other neuroimaging tests*. J Neurosurg, 2003. **98**(6): p. 1235-40.
28. Konczalla, J., et al., *Clinical outcome and prognostic factors of patients with angiogram-negative and non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: benign prognosis like perimesencephalic SAH or same risk as aneurysmal SAH?* Neurosurgical Review, 2015. **38**(1): p. 121-127.
29. Zheng, J., et al., *Effect of pre-morbid hypertension control on outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 2018.
30. Dandy, W.E., *Intracranial Arterial Aneurysms*. 1944: Yale Journal of Biology and Medicine.
31. Tew, J.M., Jr., *M. Gazi Yasargil: Neurosurgery's Man of the Century*. Neurosurgery, 1999. **45**(5): p. 1010-1014.
32. Molyneux, A., et al., *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. Lancet, 2002. **360**(9342): p. 1267-74.
33. Williams, L.N. and R.D. Brown, Jr., *Management of unruptured intracranial aneurysms*. Neurol Clin Pract, 2013. **3**(2): p. 99-108.
34. *Compression forceps for Yasargil clips, Tuttlingen, Germany, Credit: Science Museum, London*. CC BY. [jpg] 17. Oktober 2014 20.03.2018 [cited 2019 20.04.]; Available from: <https://wellcomecollection.org/works/bb88tuy6?wellcomeImagesUrl=/indexplus/image/L0058096.html>.
35. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
36. 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.
37. 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.
38. Molyneux, A.J., J. Birks, and R.S. Kerr, *ISAT: end of the debate on coiling versus clipping? - Authors' reply*. Lancet, 2015. **385**(9984): p. 2252.
39. Huttner, P.D.H.B., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Intrakranieller Druck (ICP)*. 2018, Deutschen Gesellschaft für Neurologie.
40. Striebel, H.W., *Anästhesie- Intensivmedizin- Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung*. 2008, Stuttgart: Schattauer Verlag.
41. Serrone, J.C., et al., *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pathobiology, current treatment and future directions*. Expert Rev Neurother, 2015. **15**(4): p. 367-80.
42. Rinkel, G.J. and A. Algra, *Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Lancet Neurol, 2011. **10**(4): p. 349-56.
43. Taufique, Z., et al., *Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage*. Neurosurgery, 2016. **78**(2): p. 256-64.

44. Visser-Meily, J.M., et al., *Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics*. *Stroke*, 2009. **40**(4): p. 1526-9.
45. Wong, G.K., et al., *Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: profile and clinical factors*. *Neurosurgery*, 2011. **68**(6): p. 1556-61; discussion 1561.
46. Jaja, B.N., et al., *Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. *Neurocrit Care*, 2013. **18**(1): p. 143-53.
47. Vilkki, J., et al., *Predictors of work status and quality of life 9-13 years after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012. **154**(8): p. 1437-46.
48. Lee, V.H., et al., *Risk stratification for the in-hospital mortality in subarachnoid hemorrhage: the HAIR score*. *Neurocrit Care*, 2014. **21**(1): p. 14-9.
49. Witsch, J., et al., *Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH score*. *Ann Neurol*, 2016. **80**(1): p. 46-58.
50. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. *PLoS Med*, 2009. **6**(7): p. e1000097.
51. Rankin, J., *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. *Scott Med J*, 1957. **2**(5): p. 200-15.
52. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. *Stroke*, 1988. **19**(5): p. 604-7.
53. Knaus, W.A., et al., *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system*. *Crit Care Med*, 1981. **9**(8): p. 591-7.
54. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. *Crit Care Med*, 1985. **13**(10): p. 818-29.
55. Michels, G. and M. Kochanek, *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*. Vol. 2. 2011: Springer Verlag. 42f.
56. *Geigy Scientific Tables*. Vol. 5. 1991: Novartis. 9–12.
57. McGees, S., *Evidence-based Physical Diagnosis*. Vol. 3. 2012. 145f.
58. Petersdorf, R., *Chills and Fever in: Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill.
59. *Number of years of education completed of person*. 2020 2019-04-03; Available from: <https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p3Var.pl?Function=DEC&Id=196543>.
60. Morfeld, M., I. Kirchberger, and M. Bullinger, *Fragebogen zum Gesundheitszustand: SF-36 Vol. 2*. 2011, Göttingen: Hogrefe. 9 - 119.
61. Wüstenhagen, S., *Erfassung von kognitiver, sensorischer und motorischer Lebensqualität bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten und Gesunden Entwicklung und Validierung des deutschen COQOL (Cognitive Quality of Life)*, in *Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie*. 2009, Georg-August-Universität zu Göttingen: Göttingen. p. 139.
62. Team, R.C. *R: A language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical Computing*. 2017 [cited 2018 10. Dezember]; Available from: <https://www.R-project.org/>.
63. Hilgers, R.-D., P. Bauer, and V. Scheiber, *Einführung in die Medizinische Statistik*. Vol. 2. 2007: Springer. 330.
64. Zöfel, P., *Statistik verstehen Ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung*. 2001, München: Addison-Wesley Verlag. 315.
65. Fong, T.G., et al., *Telephone interview for cognitive status: Creating a crosswalk with the Mini-Mental State Examination*. *Alzheimers Dement*, 2009. **5**(6): p. 492-7.
66. Brandt, J., M. Spencer, and M. Folstein, *The telephone interview for cognitive status*. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 1988. **1**(2): p. 111-117.
67. Barton, A.H., *Asking The Embarrassing Question*. *Public Opinion Quarterly*, 1958(22): p. 67-68.
68. Schnell, R., P.B. Hill, and E. Esser, *Methoden der empirischen Sozialforschung*. 1999: p. 333.

69. Meng, H., et al., *Measurement bias of the SF-36 Health Survey in older adults with chronic conditions*. Qual Life Res, 2013. **22**(9): p. 2359-69.
70. Hoisl, A., et al., *[Assessment of the transplantation scandal by the media : scientific discourse analysis of selected German newspapers]*. Anaesthesist, 2015. **64**(1): p. 16-25.
71. Rock, D., et al., *Effect of Organ Scandal on Corneal Donation Rate and Organ Donors at a German University Hospital*. Ann Transplant, 2017. **22**: p. 425-430.
72. Robb, K.A., L. Gatting, and J. Wardle, *What impact do questionnaire length and monetary incentives have on mailed health psychology survey response?* Br J Health Psychol, 2017. **22**(4): p. 671-685.
73. Weston, D., et al., *Mixed contact methods to improve response to a postal questionnaire*. Occup Med (Lond), 2017. **67**(4): p. 305-307.
74. Zabyhian, S., et al., *Cognitive function, depression, and quality of life in patients with ruptured cerebral aneurysms*. Iran J Neurol, 2018. **17**(3): p. 117-122.
75. Buunk, A.M., et al., *Mental versus physical fatigue after subarachnoid hemorrhage: differential associations with outcome*. Eur J Neurol, 2018. **25**(11): p. 1313-e113.
76. Haug Nordenmark, T., et al., *The post-aSAH syndrome: a self-reported cluster of symptoms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2019: p. 1-10.
77. Huenges Wajer, I.M.C., et al., *Exploratory study of the course of posttraumatic stress disorder after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Gen Hosp Psychiatry, 2018. **53**: p. 114-118.
78. Witsch, J., et al., *Early Prognostication of 1-Year Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: The FRESH Score Validation*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019. **28**(10): p. 104280.
79. Orakdogan, M., et al., *Prognostic Factors in Patients who Underwent Aneurysmal Clipping due to Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage*. Turk Neurosurg, 2016. **26**(6): p. 840-848.
80. Schwartz, C., et al., *Long-term Neurological Outcome and Quality of Life after World Federation of Neurosurgical Societies Grades IV and V Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in an Interdisciplinary Treatment Concept*. Neurosurgery, 2017. **80**(6): p. 967-974.
81. Karic, T., et al., *Effect of early mobilization and rehabilitation on complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2017. **126**(2): p. 518-526.
82. Bijlenga, P., et al., *PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm*. Stroke, 2017. **48**(8): p. 2105-2112.
83. Juvela, S., *Treatment Scoring of Unruptured Intracranial Aneurysms*. Stroke, 2019. **50**(9): p. 2344-2350.
84. Etminan, N., et al., *The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus*. Neurology, 2015. **85**(10): p. 881-9.
85. Gilson, B.S., et al., *The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care*. Am J Public Health, 1975. **65**(12): p. 1304-10.
86. Bergner, M., et al., *The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure*. Med Care, 1981. **19**(8): p. 787-805.
87. Kaplan, R.M., J.P. Anderson, and T.G. Ganiats, *The Quality of Well-being Scale: rationale for a single quality of life index*, in *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*, S.R. Walker and R.M. Rosser, Editors. 1993, Springer Netherlands: Dordrecht. p. 65-94.
88. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
89. Ware, J., Jr., M. Kosinski, and S.D. Keller, *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. Med Care, 1996. **34**(3): p. 220-33.
90. Bellach, B.-M., U. Ellert, and M. Radoschewski, *Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey Erste Ergebnisse und neue Fragen*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 210-216.
91. Buunk, A.M., et al., *Social cognition impairments after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Associations with deficits in interpersonal behaviour, apathy, and impaired self-awareness*. Neuropsychologia, 2017. **103**: p. 131-139.

92. Reijmer, Y.D., et al., *Microstructural White Matter Abnormalities and Cognitive Impairment After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Stroke, 2018. **49**(9): p. 2040-2045.
93. Ali, A., et al., *Gray-to-white matter ratio predicts long-term recovery potential of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurg Rev, 2018.
94. Huenges Wajer, I.M.C., et al., *The relationship between ischaemic brain lesions and cognitive outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. J Neurol, 2019.
95. Haug Nordenmark, T., et al., *Predictors of cognitive function in the acute phase after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 2019. **161**(1): p. 177-184.
96. Watson, E., et al., *Neurocognitive outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Identifying inflammatory biomarkers*. J Neurol Sci, 2018. **394**: p. 84-93.
97. Mocco, J., et al., *Long-term domain-specific improvement following poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurol, 2006. **253**(10): p. 1278-84.
98. Karic, T., et al., *Early rehabilitation in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Disabil Rehabil, 2015. **37**(16): p. 1446-54.
99. Klein, A.M., et al., *Rehabilitation outcome of patients with severe and prolonged disorders of consciousness after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH)*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(10): p. 2136-41.
100. Turi, E.R., et al., *Psychosocial Comorbidities Related to Return to Work Rates Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. J Occup Rehabil, 2019. **29**(1): p. 205-211.
101. Al Yassin, A., B. Ouyang, and R. Temes, *Depression and Anxiety Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Are Associated With Higher Six-Month Unemployment Rates*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2017. **29**(1): p. 67-69.
102. Lins, L. and F.M. Carvalho, *SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review*. SAGE Open Med, 2016. **4**: p. 2050312116671725.
103. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and p.R. McHugh, *"Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Journal of Psychiatric Research, November 1975. **12**(3): p. 189-198.
104. Quinn, A.C., et al., *Self-perceived health status following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study*. BMJ Open, 2014. **4**(4): p. e003932.
105. Weinstein, M.C. and J.A. Skinner, *Comparative effectiveness and health care spending--implications for reform*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 460-5.
106. Mishra, R.K., et al., *Comparison of Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score and the conventional scores in predicting outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients*. Indian J Anaesth, 2019. **63**(4): p. 295-299.
107. Rackauskaite, D., et al., *Prospective study: Long-term outcome at 12-15 years after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurol Scand, 2018. **138**(5): p. 400-407.

7. Danksagung

„Die größte Kraft des Lebens ist der Dank.“

– Hermann von Bezzel (1861 - 1917)

Diese Stelle möchte ich nutzen, um allen beteiligten Personen in dieser Arbeit meinen tiefsten Dank auszusprechen!

Als erstes danke ich allen unseren Studienteilnehmern und deren Angehörigen, die sich für die Teilnahme an unserer Studie entschlossen haben und zu dieser wissenschaftlichen Arbeit beigetragen haben. Ich verneige mich vor der Willensstärke, dem Kampfgeist und der Lebensfreude, mit der sie ihr Leben weiterhin führen!

Ich möchte mich natürlich sehr bei dem ehemaligen Klinikdirektor Herrn Univ.-Prof. Steiger für die Aufnahme in der Klinik der Neurochirurgie als Doktorandin bedanken. Zudem danke ich ebenfalls dem neuen Klinikdirektor, Herrn Prof. Dr. med. Hänggi, für die Fortführung meiner Doktorandenstelle.

Einen großen herzlichen Dank möchte ich meinem Doktorvater und stellvertretenden Klinikdirektor Herrn PD Dr. med. Cornelius aussprechen, der mich allzeit während meiner gesamten Arbeit engmaschig betreut hat und immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Unermüdlich hat er mir den weiteren Weg aufgezeigt und war mir stets ein positives Beispiel eines Arztes und eines Wissenschaftlers.

Ich danke ebenfalls Herrn Dr. rer. nat. Fischer, Leiter der IT-Abteilung der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Düsseldorf, für die statistischen Berechnungen und die Erstellung zahlreicher Grafiken, ohne die diese Arbeit und die zwei Posterpräsentationen nicht möglich gewesen wären. Ich habe die Erklärungen und die schnelle Kommunikation sehr geschätzt.

Ich bin Herrn Auale aus der Elektronischen Datenverarbeitung (EDV) sehr dankbar, da er mich in meinen Anfängen mit allen notwendigen Informationen zu Administration und Bedienung im neurochirurgischen Computerraum unterstützt hat.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Dr. med. Kram, Oberarzt und Ärztlicher Leiter Interdisziplinäre Operative Intensivstation ZOM II, für seine anschaulichen Erklärungen bezüglich der alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruck-Differenz.

Auch meiner Mutter und meiner Großmutter möchte ich den wärmsten Dank aussprechen, die mich in allen Lebenslagen geerdet und mir die Kraft gegeben haben, stetig, fokussiert und diszipliniert an dieser Dissertation zu arbeiten und niemals das endgültige Ziel aus den Augen zu verlieren. Ich danke euch tief aus meinem Herzen!

Als Schlusswort mein Dank ebenfalls auf meiner Muttersprache Bulgarisch: Благодаря!