

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**4-Jahres-Erfahrung in der Behandlung  
rupturierter Hirnaneurysmen**

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt  
von

Julia Zobel  
aus Alma-Ata

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher

Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

10.12.2019

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis i

Abkürzungsverzeichnis ii

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis iii

<b>1 Einleitung</b> .....	1
1.1 Darstellung der Problematik.....	1
1.2 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	2
<b>2 Literaturdiskussion</b> .....	3
2.1 Definition und epidemiologische Aspekte der Subarachnoidalblutung.....	3
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung.....	4
2.3 Klinische Symptomatik.....	5
2.4 Diagnostik: Klinische Klassifikationen .....	6
2.5 Bildgebende Diagnostik.....	8
2.6 Therapie der Subarachnoidalblutung.....	9
2.7 Komplikationen nach Subarachnoidalblutung.....	11
2.8 Prognose und Outcome.. ..	14
<b>3 Material und Methoden</b> .....	15
3.1 Patientenkollektiv.....	15
3.1.1 Einschlusskriterien .....	15
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	15
3.2 Datenerhebung.....	16
3.3 Statistische Auswertung.....	24
<b>4 Ergebnisse</b> .....	25
4.1 Patientenkollektiv: Altersstruktur und Geschlechterverteilung.....	25
4.2 Aneurysmagröße.....	25
4.3 Lokalisation.....	26
4.4 Vorkommen multipler Aneurysmen.....	27
4.5 Konfiguration.....	28
4.6 Risikofaktoren.....	28
4.7 Erstsymptom der Subarachnoidalblutung .....	29
4.8 Klinische Gradeinteilung .....	29
4.8.1 Initiale Schwere der Erkrankung – primäre Hunt & Hess Einteilung....	29
4.8.2 Zustand vor Therapie/Intubation – sek. Hunt & Hess Einteilung.....	30

4.9	Computertomographischer Befund nach Fisher.....	31
4.10	Komplikationen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.....	33
4.10.1	Akuter Hydrozephalus.....	33
4.10.2	Chronischer Hydrozephalus.....	35
4.10.3	Zerebraler Vasospasmus.....	36
4.10.4	Zerebrale Ischämie.....	38
4.10.5	Zweitblutung.....	38
4.11	Mortalität.....	39
4.12	Therapeutische Aspekte.....	40
4.13	Therapieerfolg: Verschlussraten nach Clip vs. Coil.....	42
4.14	Outcome bei Entlassung: der modifizierte Glasgow Outcome Score.....	43
4.14.1	Therapiezeitpunkt und Outcome.....	45
4.14.2	Hunt und Hess als Einflussfaktor auf das klinische Outcome.....	46
4.15	Tabellen nach Aneurysmagröße (Chi <sup>2</sup> -Tests).....	50
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>54</b>
5.1	Diskussion aneurysmenspezifischer und klinischer Parameter zwische kleinen und großen rupturierten Aneurysmen.....	54
5.2	Diskussion therapeutischer Aspekte.....	73
5.2.1	Häufigkeit Clip und Coil.....	75
5.2.2	Aneurysmenbezogene Faktoren.....	75
5.2.3	Klinische Faktoren.....	76
5.2.4	Verschlussraten.....	79
5.3	Diskussion des Outcomes.....	80
5.4	Methodenkritik und Limitationen.....	86
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>109</b>

## Lebenslauf

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACA	Arteria cerebri anterior
ACOM	Arteria communicans anterior
AHA	American Heart Association
al.	alii (et al.)
ASA	American Stroke Association
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
BA	Arteria Basilaris
BRAT	Barrow Ruptured Aneurysm Trial
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA	Arteria choroidea anterior
cCT	Cranielle Computertomographie
comm.	communicans
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiografie
DIND	Delayed Ischemic Neurological Deficit
d.h.	das heißt
EVD	Extraventrikuläre Drainage
GCS	Glasgow Coma Scale / Score
ggfl.	gegebenenfalls
GOS	Glasgow Outcome Scale / Score
H&H	Klassifikation nach Hunt und Hess
HH2	sekundäre Klassifikation nach Hunt und Hess
HK	Hinterer Kreislauf
ICA	Arteria carotis interna
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICP	Intracranial pressure, engl. Intrakranieller Druck
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
IVB	Intraventrikuläre Blutung

LD	Lumbaldrainage
MCA	Arteria cerebri media
mGOS	modifizierter Glasgow Outcome Score / Scale
MRS	Modified Rankin Score /Scale
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
non-RCT	nicht - randomisierte, klinische Studie(n)
p(-Wert)	probability value = statistische Kennzahl zur Auswertung der Signifikanz
PA	Arteria pericallosa
PCA	Arteria cerebri posterior
PCOM	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
RP	Restperfusion
s.	siehe
SAB	Subarachnoidalblutung(en) = engl. SAH (Subarachnoid Hemorrhage)
SCA	Arteria cerebelli superior
SR	Size Ratio
TCD	transkranielle Dopplersonographie
UCAS	The Unruptured Cerebral Aneurysm Study (of Japan)
v.a.	vor allem
VA	Ventrikuloatrialer Shunt
VA	Arteria vertebralis
VK	Vorderer Kreislauf
VP	Ventrikuloperitonealer Shunt
vs.	versus
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

**Tabelle 1:** Hunt und Hess Skala zur klinischen Beurteilung von Patienten mit aneurysmatischer SAB

**Tabelle 2:** Fisher-Score

**Tabelle 3:** Graduierung des klinischen Zustandes bei Entlassung anhand der mGOS

**Tabelle 4:** Lokalisation rupturierter Aneurysmen in absteigender Häufigkeit

**Tabelle 5:** Größe der rupturierten Aneurysmen in Abhängigkeit von der Lokalisation VK/ HK

**Tabelle 6:** Abhängigkeit des primären Hunt und Hess Stadiums von der Aneurysmagröße

**Tabelle 7:** Fisher-Score des Gesamtkollektivs

**Tabelle 8:** Abhängigkeit des Fisher-Scores von der Aneurysmagröße

**Tabelle 9:** Abhängigkeit des Fisher-Scores vom primären Hunt und Hess Grad

**Tabelle 10:** Abhängigkeit des Fisher-Scores vom sekundären Hunt und Hess Grad

**Tabelle 11:** Abhängigkeit des Auftretens eines akuten Hydrozephalus vom primären Hunt und Hess Stadium

**Tabelle 12:** Abhängigkeit des Auftretens eines akuten Hydrozephalus vom sekundären Hunt und Hess Stadium

**Tabelle 13:** Abhängigkeit des Auftretens eines akuten Hydrozephalus vom Fisher-Score

**Tabelle 14:** Abhängigkeit des Auftretens eines Vasospasmus vom primären Hunt und Hess Stadium

**Tabelle 15:** Abhängigkeit des Auftretens eines Vasospasmus vom sekundären Hunt und Hess Stadium

**Tabelle 16:** Abhängigkeit des Auftretens eines Vasospasmus vom Fisher-Score

**Tabelle 17:** Abhängigkeit des Auftretens einer Zweitblutung vom primären Hunt und Hess Stadium

**Tabelle 18:** Todesursachen nach SAB im Gesamtkollektiv

**Tabelle 19:** Therapiemodalität der Größengruppen

**Tabelle 20:** Therapiewahl in Abhängigkeit von der Lokalisation

**Tabelle 21:** Modifizierter Glasgow Outcome Score des Gesamtkollektivs

**Tabelle 22:** Abhängigkeit des modifizierten Glasgow Outcome Scores von der Aneurysmagröße

**Tabelle 23:** Abhängigkeit des Outcomes vom Therapiezeitpunkt

**Tabelle 24:** Abhängigkeit des Outcomes vom primären Hunt und Hess Stadium

**Tabelle 25:** Abhängigkeit des Outcomes vom sekundären Hunt und Hess Stadium

**Tabelle 26:** Tabellen nach Aneurysmagröße (Chi<sup>2</sup>-Tests)

**Abbildung 1:** Histogramm Aneurysmagröße





# 1 Einleitung

## 1.1 Darstellung der Problematik

Trotz stetiger Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Behandlung rupturierter Aneurysmen stellt die aneurysmatische SAB ein schweres Krankheitsbild mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dar. Insbesondere seit Veröffentlichung der ISUIA Studie wird diskutiert ab welcher Größe ein innozent Aneurysma ein Rupturrisiko birgt und therapiert werden muss. Dabei stellt sich den behandelnden Ärzten nicht nur die Frage der Indikation zur prophylaktischen Therapie insbesondere kleiner Aneurysmen, sondern auch die der Nutzen-Risiko-Abwägung im Falle einer Behandlung.

Die erste Phase von ISUIA analysierte den Verlauf von 1449 Patienten mit nicht-rupturierten Aneurysmen. Etwa die Hälfte von ihnen hatte zu diesem Zeitpunkt bereits eine SAB aus einem anderen Aneurysma erlitten. Die Arbeitsgruppe kam zu folgenden Ergebnissen: in der Gruppe der Patienten ohne vorangegangene SAB und einem Aneurysma der Größe  $<10\text{mm}$  betrug das kumulative jährliche Rupturrisiko  $0,05\%$ , wogegen das für die Patienten mit stattgehabter SAB mit etwa  $0,5\%$  10-mal höher war. Waren die innozenten Aneurysmen  $>10\text{mm}$  groß, wurde das jährliche Rupturrisiko auf  $1\%$  geschätzt. Im Jahr 2003 publizierten die Autoren die Daten ihrer prospektiven 5-Jahres-Erhebung von 1692 Patienten mit unbehandelten Aneurysmen und kamen zu überraschenden Ergebnissen: Patienten ohne bisherige SAB und einem Aneurysma der vorderen Zirkulation der Größe  $<7\text{mm}$  hatten demnach ein statistisch errechnetes Risiko von  $0\%$  innerhalb von 5 Jahren zu rupturieren. Demgegenüber bargen die Aneurysmen gleicher Größe entlang der A. comm. post. und in der hinteren Zirkulation ein Risiko von  $5\%$ . Je größer der Durchmesser, desto höher war die kumulative Rupturrate. So betrug diese bei einer Größe von  $13\text{-}24\text{ mm}$   $14,5\%$  in der vorderen bzw.  $18,4\%$  in der hinteren Zirkulation und A. comm. post. ISUIA stufte asymptomatische Aneurysmen der vorderen Zirkulation und der Größe  $<7\text{mm}$  als „benigne“ ein. Einige Studien haben dieser Schlussfolgerung aufgrund eines relevanten Anteils kleiner rupturierter Aneurysmen in den eigenen Kollektiven widersprechen müssen [Joo 2009, Ohashi 2004, Orz 2015, Rosenorn 1994]. Inwiefern der Risikofaktor Aneurysmagröße für die Ruptur, das Ausmaß einer aSAB, die nachfolgenden Komplikationen und das

Outcome eine Rolle spielt, ist Gegenstand zahlreicher Studien und soll auch in dieser Arbeit untersucht werden.

## 1.2 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Eindrücklich ist, dass über den in dieser Arbeit untersuchten Zeitraum von 4 Jahren der Anteil der „kleinen“ angiographisch detektierten rupturierten Aneurysmen (<5mm) bei fast einem Drittel liegt. Die Motivation für die Gegenüberstellung der Durchmesser <5mm /  $\geq$  5mm beruht, vergleichbar zu der Studie von Ishibashi et al. aus 2013, auf der jahrelangen interdisziplinären Erfahrung von Neurochirurgen und Neuroradiologen der Universitätsmedizin Mainz. Aus Gesprächen zu den Behandlern konnte die Bilanz gezogen werden, dass kleine rupturierte Aneurysmen eine nicht minder schwere SAB verursachen und einen nicht weniger komplikationsträchtigen Verlauf nach sich ziehen können als die größeren. Es ist daher notwendig, die Praxiserfahrung in dieser Arbeit darzustellen und die 2 Größengruppen untereinander zu vergleichen. Berücksichtigt man die Tatsache, dass die von uns gewählte Cut-off-Grenze von 5mm in der Literatur selten auftaucht, erscheint es umso wichtiger, Wissen über den Verlauf dieser Größen zusammenzutragen und für die Behandler und betroffenen Patienten zur Verfügung zu stellen. Die vorliegende Arbeit soll retrospektiv präklinische, klinische und Aspekte des Outcomes zwischen den zwei Größengruppen vergleichen. In diesem Zusammenhang möchten wir auch wesentliche therapeutische Aspekte diskutieren. Die Ergebnisse werden dann im Kontext mit Erkenntnissen der Literatur der letzten zwei Jahrzehnte beleuchtet. Als Null-Hypothese soll angenommen werden, dass keine Unterschiede in den drei genannten Aspekten zwischen kleinen und großen rupturierten Hirnaneurysmen bestehen.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Definition und epidemiologische Aspekte der Subarachnoidalblutung

Bei der akuten nichttraumatischen aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) handelt es sich um eine Blutung aus einem Aneurysma einer hirnversorgenden Arterie in den mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater. Sie stellt einen Notfall dar, der unbehandelt mit ausgesprochen schlechter Morbiditäts- und Mortalitätsprognose einhergeht.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen der traumatischen und spontanen SAB, welche vor allem hinsichtlich der Diagnostik und Prognose verschieden sind. Im Folgenden wird der Begriff SAB vereinfachend synonym für die durch spontane Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas entstandene Subarachnoidalblutung verwendet.

Die Inzidenzrate der SAB variiert je nach geographischer Lage mit etwa 7-13 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Mitteleuropa und den USA und mehr als 20 Fällen in Finnland und Japan [De Rooij 2007, Ingall 2000]. In Deutschland ist somit von etwa 8.000-10.000 Neuerkrankungen pro Jahr auszugehen. Die Rate an Neuerkrankungen ist über die letzten 30 Jahre in etwa stabil geblieben, wenn auch zu bedenken ist, dass sie durch die verbesserte Erkennung von inzidentellen Aneurysmen durch die optimierte und häufiger angewandte bildgebende Diagnostik leicht gesunken ist [Theilen 2013, Rinkel und van Gijn 1998].

Die SAB tritt gehäuft in der 5. und 6. Lebensdekade auf und betrifft somit größtenteils relativ junge, berufstätige Menschen mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren. Frauen sind jenseits des 50. Lebensjahres etwa 1,6-mal so häufig betroffen wie Männer [Bederson 2009, van Gijn 2007].

Da die Prävalenzrate der bei Autopsie zufällig entdeckten Aneurysmen höher ist als die Inzidenzrate der aneurysmatischen SAB, geht man davon aus, dass die Mehrzahl der Aneurysmen ein Leben lang asymptomatisch bleiben [Rinkel 2005]. So spricht Schievink beispielsweise von einer Rupturwahrscheinlichkeit von 0,5 bis 2 % pro Jahr [Schievink 1997]. Anderen Veröffentlichungen zufolge liegt das jährliche Blutungsrisiko eines Aneurysmas zwischen 0,7% und 1,3%. Es hängt von Faktoren wie der Konfiguration, Größe oder Lokalisation des Aneurysmas und des Patientenalters bei Ruptur ab. Patienten mit multiplen Aneurysmen oder mit in der

Vorgeschichte bekannter SAB weisen stets ein höheres Blutungsrisiko auf [Juvela 2000, Byoun 2016].

## 2.2 Ätiologie und Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung

An der Gesamtheit der allgemein als „Schlaganfälle“ bezeichneten Ereignisse macht die aneurysmatisch bedingte SAB einen Anteil von 15 bis 20 Prozent aus, wobei der Anteil von intrazerebralen Blutungen bei weitem überwiegt. Wenn eine SAB auftritt liegt dem in ca. 85% der Fälle die Ruptur eines Hirnarterienaneurysmas zugrunde. In 15-20 % der Fälle kann bei einer SAB trotz intensiver Diagnostik kein Aneurysma als ursächliche Blutungsquelle detektiert werden. Hier können, abgesehen von der prognostisch günstigeren perimesenzephalen Blutung, Blutungen aus arteriovenösen Malformationen, Venenthrombosen bei Schwangerschaft oder Blutungen im Rahmen systemischer Vaskulitiden oder Malignome des ZNS vorliegen [Dorsch 1997, van Gijn 2007].

Durch Autopsie- und Angiographiestudien konnte belegt werden, dass 2-4% der Bevölkerung Träger eines asymptomatischen intrakraniellen Aneurysmas sind [Wiebers 2003].

Zerebrale Aneurysmen sind pathologische Aussackungen der Gefäßwand, die aus hämodynamischen Gründen bevorzugt an den Gabelungsstellen der Arterien des Circulus arteriosus Willisii entstehen. Sie sind bei Ruptur durchschnittlich 8,2 mm groß [Kassell 1990] und kommen bei etwa jedem 4. Betroffenen mehrfach vor. Mit einem Anteil von ca. 85% sind sie im vorderen Abschnitt des Circulus Willisii zu finden - hier überwiegend an der A. communicans anterior und A. carotis interna. Die restlichen 10-15% verteilen sich auf den hinteren Abschnitt, bestehend aus der A. basilaris und den Vertebralarterien. Von der Morphologie her können Aneurysmen vor allem sakkulär (beerenförmig), fusiform, gestielt oder mehrfach gelappt sein. Da die Größenprogredienz und die damit verbundene Rupturgefahr der Aneurysmen mit zunehmendem Lebensalter steigen, ist anzunehmen, dass sie meistens erworbene Gefäßmissbildungen sind [Bederson und Awad 2000]. Als hauptsächliche Risikofaktoren der Aneurysmaruptur gelten die Arteriosklerose, die zu einer erhöhten Fragilität der Gefäßwände führt, die arterielle Hypertonie als zusätzlicher Triggerfaktor und der Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus [Juvela und Poussa 2001, Isaksen und Juvela 2008].

Weitere Prädiktoren für das Rupturrisiko sind die Lokalisation des Aneurysmas an besonderen Stellen des Circulus arteriosus, eine unregelmäßige Morphologie, das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Aneurysmen und die bereits erwähnte Größenprogredienz [Asari 1993, Bederson 2009, Wiebers 2003].

In seltenen Fällen können angeborene Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom und die polyzystische Nierenerkrankung für das gehäufte Auftreten von Aneurysmen verantwortlich sein. In 6-9% der Fälle von aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen ist eine positive Familienanamnese zu erheben. Bei diesen Patienten sind die Faktoren weibliches Geschlecht, Multiplizität der Aneurysmen und Ruptur in jüngeren Lebensjahren charakteristisch [Ruigrok 2004, Schievink 1991 und 1997, Ellamushi 2001].

### 2.3 Klinische Symptomatik

Die Subarachnoidalblutung tritt meistens unter körperlicher Anstrengung und Stress auf, kann aber auch aus völliger Ruhe heraus auftreten.

Das Kardinalsymptom ist der innerhalb von Sekunden bis Minuten einsetzende und in dieser Intensität bisher noch nicht erlebte „Vernichtungskopfschmerz“. Er wird bei etwa 30% der Patienten als einzige initiale Symptomatik angegeben. Der Schweregrad des Kopfschmerzes ist manchmal unzureichend zu ermitteln, da die Mehrheit aller SAB-Patienten bei Aufnahme in das Krankenhaus eine deutlich reduzierte Vigilanz zeigen. Abhängig von der Schwere der Blutung tritt eine Steigerung des intrakraniellen Druckes auf, die zu einer Verminderung der Hirndurchblutung führen kann. Diese Minderperfusion kann eine Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma nach sich ziehen. Darüber hinaus können Nackensteifigkeit, Photophobie, fokal neurologische Defizite wie Aphasie oder Lähmungen und vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Fokal neurologische Defizite oder epileptische Anfälle in der Initialphase sind meistens Folge eines zusätzlichen raumfordernden Hämatoms. Bei mildereren Verläufen können Hirnnervenausfälle (z.B. Okulomotoriusparese) durch Kompression des Nervs infolge der Ruptur oder des Größenwachstums des Aneurysmas ohne SAB, auftreten [Raabe 2005, van Gijn und Rinkel 2007].

Manchmal beschreiben Patienten schon Tage bis Wochen vor dem Ereignis einen leichten, länger anhaltenden Kopfschmerz verspürt zu haben, der oft als

Migräneanfall fehlgedeutet wird. Diese sogenannte Warnblutung kann als kleinere, im Vorfeld durchgemachte SAB gedeutet werden.

Zu den systemischen Begleiterscheinungen nach SAB gehören vor allem in der Akutphase eine arterielle Hypertension, ST-Streckenhebungen, Asystolien oder respiratorische Insuffizienzen infolge der Bewusstseinsstörung [Sakr 1995].

Da der radiologische Schweregrad der Blutung und der klinische Zustand bei Aufnahme Grundlage für die weiteren therapeutischen Maßnahmen und für die Einschätzung der Prognose des Patienten sind, wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte eine Vielzahl von Skalen entwickelt, von denen heutzutage vor allem die Hunt und Hess Skala, die WFNS-Skala und die Skala nach Fisher im klinischen Alltag gebraucht werden.

#### 2.4 Diagnostik: Klinische Klassifikationen

Die Erstbeurteilung des klinischen Zustandes erfolgt meistens durch den vor Ort hinzugezogenen Notarzt. Mithilfe der Glasgow Coma Scale, die insbesondere nach Schädel-Hirn-Trauma verwendet wird, kann die Bewusstseinsstörung des Patienten quantifiziert werden. Der Arzt soll anhand der Rubriken Augenöffnen, verbale Kommunikation und motorische Bewegungsreaktion einen Endwert festlegen, anhand dessen die Schwere der Hirnverletzung eingeschätzt und dokumentiert werden kann. Ist z.B. von einer schweren Funktionsstörung des Gehirns auszugehen, kann die Sicherung der Atemwege durch endotracheale Intubation vor Ort erfolgen [Teasdale 2014]. 1968 wurde von Hunt und Hess die gleichnamige Skala veröffentlicht, die heute die gängigste Einteilung des klinischen Schweregraden einer SAB ist (s. Kapitel Material und Methoden) [Hunt 1968]. Grad I beschreibt den asymptomatischen Zustand bzw. leichte Kopfschmerzen, Grad II starke Kopfschmerzen (Vernichtungskopfschmerz) mit Meningismus, gegebenenfalls finden sich hier (nur) Hirnnervenlähmungen. Somnolenz und leichtes fokalneurologisches Defizit werden Grad III, soporöse Patienten, schwere neurologische Defizite mit ggfl. zusätzlichen vegetativen Störungen Grad IV zugeordnet. Grad V beschreibt den komatösen Zustand des Patienten mit oder ohne Einklemmungszeichen.

Die WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) Skala nutzt als Grundlage den Glasgow Coma Score und berücksichtigt zudem das Vorhandensein von fokalen Defiziten wie Aphasie oder Hemiparese.

Die Fisher-Klassifikation beruht auf dem Schweregrad der Blutung in der kraniellen Computertomographie (s. Material und Methoden) [Fisher 1980]. Abhängig vom Verteilungsmuster der Blutung können mit dieser Einteilung das Risiko eines Vasospasmus und somit der weitere klinische Verlauf abgeschätzt werden. Das Vasospasmusrisiko wird bei den Graden 1 und 2 als niedrig, bei Grad 3 als sehr hoch und bei Grad 4 als hoch eingeschätzt [Theilen 2013].

Die Einordnung zu den Schweregraden der erstgenannten Skalen kann für den Arzt oft dadurch erschwert sein, da immerhin etwa 60% aller SAB-Patienten bei Aufnahme in das Krankenhaus eine deutlich reduzierte Vigilanz aufweisen. Von diesen Patienten befindet sich die Hälfte bereits in einem komatösen Zustand [van Gijn 2007].

Ein wesentlicher Zweck der Erstbeurteilung anhand von Klassifikationen ist die Prognoseabschätzung. Studien konnten belegen, dass ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem Hunt und Hess Grad und der Letalität bzw. Morbidität nach SAB besteht [Salary 2007].

Um den Zustand bzw. das „funktionelle Outcome“ der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus einschätzen zu können, wurde 1975 die Glasgow Outcome Scale (GOS) von Jennett und Bond entwickelt. Sie stellt eine standardisierte objektive Beurteilung von Patienten nach Hirnschädigungen wie der SAB oder dem Schädel-Hirn-Trauma dar und wird anhand des physischen und neuropsychischen Zustandes in fünf Grade eingeteilt (s. Kapitel Material und Methoden) [Jennett 1975]. Die GOS erlaubt es eine Prognose über den Langzeitverlauf und die Wiedereingliederungsmöglichkeiten in Beruf und Alltag vorzunehmen. Da die Skala doch eher eine grobe Einteilung bietet und in manchen Fällen Interpretationsspielraum offenlässt, kann im klinischen Alltag ergänzend die Modified Rankin Scale (MRS) genutzt werden [Rankin 1957]. Sie beschreibt in sieben Graden das Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung eines Patienten nach Schlaganfall. Das endgültige Outcome kann anhand der GOS bzw. MRS zur Einschätzung des Langzeitverlaufs in zeitlichen Intervallen von 3,6 oder 12 Monaten nach der initialen SAB evaluiert werden [Bieljac 2002, Fauvage 2007].



## 2.5 Bildgebende Diagnostik

Die primäre Bildgebung zur Sicherung beziehungsweise zum Ausschluss einer SAB erfolgt meist mit der zerebralen Computertomographie (cCT) [Vermeulen 1990, Connolly 2012]. Das frische Blut kommt hierbei hyperdens zur Darstellung. Ausmaß und Lokalisation des Schwerpunktes der Blutung, eine eventuelle intrazerebrale Blutung, der Sitz des Aneurysmas und die Ventrikelweite können beurteilt werden [Hacke 2010]. Weil es mit zunehmendem Abstand zur Blutung zur Resorption oder Umverteilung dieser kommt, sinkt die Empfindlichkeit der Computertomographie. So ist ab dem 5. Tag nur bei 57-85% der Patienten Blut im CT nachweisbar. Nach 7 Tagen ist der Nachweis nur noch bei 50% der Patienten vorhanden [Bederson 2009, Kassell 1990]. In diesem Fall ist der Nachweis einer vorhandenen Blutung durch ein MRT wahrscheinlicher [Mitchell 2001], das CT ist dem MRT jedoch als Standardmethode bis auf wenige Ausnahmen zum Nachweis einer SAB stets vorzuziehen [van Gijn 2007, Raabe 2005].

Bei hochgradigem klinischem Verdacht mit klassischen Symptomen einer SAB, aber fehlendem Blutungsnachweis im CT, wird eine anschließende lumbale Liquorpunktion durchgeführt [Schievink 1997]. Bei Nachweis mittels Liquorprobe ist eine xanthochrome Verfärbung als Diagnosesicherung zu erwarten.

Der Nachweis der Lokalisation des rupturierten Aneurysmas erfolgt im Anschluss mittels CT-Angiographie. Rupturierte Aneurysmen mit >5mm Durchmesser können mit diesem Verfahren in 95 bis 100% detektiert werden [Bederson 2009, Zhang 2010]. Für Aneurysmen, die kleiner als 5mm sind, liegt die Sensitivität bei 64-83%. Die CTA kann Aneurysmen bis zu einer Größe von 3mm im Durchmesser nachweisen [Hacke 2010]. Nachteile des Verfahrens liegen in der Messung der genauen Größe des Aneurysmahalses, die für die Wahl des therapeutischen Verfahrens relevant ist, als auch der falsch positive Nachweis von Aneurysmen im Bereich intrakranieller Gefäßwindungen [Takao 2010]. Vorteile der CT-Angiographie liegen in der raschen und bis auf mögliche Kontrastmittelreaktionen nebenwirkungsarmen Durchführung. Zudem erlaubt die 3D-Rekonstruktion die Planung des therapeutischen Vorgehens zum Verschluss des Aneurysmas. Die zerebrale arterielle Katheterangiographie galt bislang als sensitivste diagnostische Methode und somit als Goldstandard zum Nachweis eines Aneurysmas. Sie ist ein invasives Verfahren, bei welchem mithilfe eines Kunststoffkatheters unter Röntgendurchleuchtung Hirngefäße durch Injektion von Kontrastmittel dargestellt werden können. Vorteile gegenüber der CTA sind die

höhere Sensitivität von Aneurysmen (83-98%) v.a. im Bereich der Schädelbasis und der Vertrebralarterien und höchste Auflösung der Aneurysmakonfiguration durch digitale Berechnungen [Lu 2012]. Dies kann grundlegend für die Therapieentscheidung zwischen operativer und endovaskulärer Behandlung sein [Raabe 2005, van Gijn 2007]. Es besteht die Möglichkeit einer direkten endovaskulären Therapie des rupturierten Aneurysmas während des Verfahrens. Mögliche Risiken können (Nach-) Blutungen durch erneute Aneurysmaruptur, zerebrale Ischämien oder Infektionen sein [Saitoh 1995]. Laut der von Connolly 2012 aufgestellten Leitlinien sollte eine zerebrale Katheterangiographie durchgeführt werden, wenn die Computertomographie bei Verdacht auf SAB keine ursächliche Aneurysmaruptur darstellen konnte.

## 2.6 Therapie der Subarachnoidalblutung

Die Versorgung des Patienten mit SAB kann in

- die prähospitalen- und präoperativen Phase,
- die Aneurysmaausschaltung und periinterventionelle Betreuung inklusive EVD-/LD- Anlage und
- die postinterventionelle Intensivtherapie

gegliedert werden. Ist ein stark vigilanzgeminderter oder gar komatöser Patient vorzufinden sollte er mit begleitender Analgosedierung intubiert und beatmet werden. Der neurologische Status sollte hierzu und auch für die weiterbehandelnden Ärzte möglichst genau und mithilfe des GCS dokumentiert werden. Für die Aufrechterhaltung einer adäquaten zerebralen Perfusion sollte eine Normotonie mit einem systolischen Blutdruckwert von mindestens 120 mmHg angestrebt werden. Zu hohe Blutdruckwerte, die eine erneute Blutung aus dem Aneurysma provozieren könnten, sollten vermieden werden [Bederson 2009].

Hat sich eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung bestätigt, besteht das vorrangige Ziel der Therapie in der dauerhaften Ausschaltung des Aneurysmas um eine Rezidivblutung zu verhindern. Die Rezidivblutung ist die schwerwiegendste und prognosebestimmende Komplikation nach Aneurysmaruptur. Das Risiko liegt innerhalb der ersten 24 Stunden bei ca. 4% und würde ohne Therapie in den ersten 4 Wochen in ca. 40% zur Reruptur führen [Daniere 2015]. Gemäß Leitlinien der AHA/ASA sollte die Aneurysmaausschaltung demnach idealerweise innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der SAB-Symptomatik erfolgen. Bei Bedarf kann das

Zeitfenster auf 72 Stunden ausgeweitet und somit noch vor Einsetzen eines möglichen zerebralen Vasospasmus behandelt werden [Theilen 2013].

Zur Ausschaltung des Aneurysmas stehen der operative Verschluss mittels Gefäßclip seit 1937 und seit 1991 die endovaskuläre Therapie mittels Coiling zur Verfügung. Das Clipping setzt eine Kraniotomie voraus. Anschließend wird das Aneurysma in mikrochirurgischer Technik freigelegt und durch Setzen des Gefäßclips über dem Aneurysmahals bzw. der –Basis möglichst vollständig aus dem Blutkreislauf ausgeschaltet. Das Coiling kann meistens im Anschluss an die diagnostische Angiographie über die in der Femoralarterie liegende Schleuse durchgeführt werden. Über einen Führungsdraht wird ein Mikrokatheter bis zum Aneurysma vorgeschoben und unter angiographischer Kontrolle ablösbare Platin-Coils in das Aneurysmalumen eingebracht. Die Ausschaltung des Aneurysmas wird somit durch lokale Thrombosierung erzielt. Um eine mögliche Rekanalisation und somit Reperfusion im Aneurysmalumen auszuschließen werden nach 6 und 24 Monaten Kontrollangiographien durchgeführt [Raabe 2005, Murayama 2010].

Die Entscheidung über das jeweilige Therapieverfahren wird nach interdisziplinärer Falldiskussion zwischen Neurochirurgen und Neuroradiologen getroffen und hängt von der Morphologie, der Größe, der Lokalisation und der Zugänglichkeit des Aneurysmas, aber auch dem Alter, dem klinischen Zustand, den Komorbiditäten des Patienten und mancherorts auch von der Verfügbarkeit der Therapieoptionen ab. Eine klare Indikation für das Clipping ist beispielsweise ein breitbasiges Aneurysma. Würde man Coils einsetzen, könnten diese in die Blutstrombahn ragen und Embolien des intrakraniellen Blutkreislaufes provozieren. Andererseits wird für Gefäße der hinteren Strombahn, beispielsweise die A. basillaris, eher das Coiling empfohlen, da sich im postprozeduralen Outcome bessere Ergebnisse zeigten. Die Diskussion, welches Verfahren unter welchen Umständen weniger Komplikationen mit sich bringt und vorteilhafter hinsichtlich des Outcomes ist, ist Gegenstand kontroverser internationaler Diskussionen. In der 2002 publizierten ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) stellte sich heraus, dass die endovaskuläre Therapie aufgrund insgesamt besserer klinischer Langzeitergebnisse der operativen überlegen war [Molyneux 2002]. Sie ist aufgrund der initial gewählten Ein- und Ausschlusskriterien in ihrem Ergebnis zwar viel kritisiert worden und als nur eingeschränkt gültig zu betrachten. Bei Vorhandensein beider Therapieoptionen wird daher heute in der Regel im Rahmen einer interdisziplinären Beratung individuell für jeden Patienten die beste Therapie festgelegt.

Zu den allgemeinen präoperativen Maßnahmen gehören die Bereitstellung von Blutkonserven, hirndrucksenkenden Mitteln und die Anlage einer arteriellen Blutdruckmessung. Hierdurch kann gezielt auf intraoperative Komplikationen wie eine Reruptur beim Clipping bzw. Coiling des Aneurysmas oder eine Hirndrucksteigerung reagiert werden.

Die peri- und postinterventionelle Therapie hängt hauptsächlich von den typischen Komplikationen nach SAB ab und wird in den nachfolgenden Kapiteln im jeweiligen Zusammenhang erklärt. Grundsätzlich sollten Patienten nach einer schweren SAB auf einer Intensivstation behandelt werden, wo ein Monitoring zur rechtzeitigen Erkennung der Komplikationen empfohlen wird. Als notwendige Maßnahmen sind die tägliche Prüfung des klinisch-neurologischen Zustandes, die transkraniale Dopplersonografie, Flüssigkeitsbilanzierung, Messung der Vitalparameter, ggf. Messungen des zentralvenösen Druckes, Hirndruck- Blutzucker-, und Langzeit-EKG-Messungen zu nennen [Theilen 2013].

## 2.7 Komplikationen nach Subarachnoidalblutung

Direkt nach Aneurysmaruptur kann es zu primären Komplikationen wie intrazerebralen oder intraventrikulären Hämatomen kommen, die sich als Symptome einer Hirndrucksteigerung äußern. Abgesehen von allgemeinen Komplikationen wie Aspirationspneumonie oder Wundinfektion, können im Verlauf drei spezifische Komplikationen das Outcome des Patienten beeinflussen: Hydrozephalus, Vasospasmus und Rezidivblutung. Da diese Komplikationen entscheidend zu Morbidität und Letalität nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung beitragen, ist eine direkte intensivmedizinische Therapie nach Aufnahme in das Krankenhaus prognosebestimmend.

### Hydrozephalus

Der Hydrozephalus occlusus (Verschlusshydrozephalus) entsteht durch die mechanische Abflussbehinderung im Bereich der Liquorabflusswege durch Blutclots. Bei einem Hydrozephalus malresoprtivus handelt es sich um einen Liquoraufstau aufgrund der gestörten Liquorrückresorption, die durch Verklebung der Arachnoidalzotten durch die Blutbestandteile entsteht. Beide Formen führen zu einer intrakraniellen Drucksteigerung und können akut bei Nichtbehandlung durch

Verdrängung von gesundem Hirngewebe und folglich Minderdurchblutung zur zerebralen Ischämie führen. Durch die Einschränkung der Durchblutung kommt es zu einer weiteren zusätzlichen Schädigung des Gehirns, auf die es wiederum mit einer Zunahme der Schwellung reagiert (malignes Ödem), die in den meisten Fällen eine infauste Prognose hat. Der Hydrozephalus kann akut und innerhalb kürzester Zeit, aber auch chronisch über Wochen hinweg entstehen. Klinisch imponieren typische Hirndruckzeichen wie Übelkeit und Erbrechen, Vigilanzstörung oder gar Koma und Einklemmungszeichen. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hydrozephalus sind die Blutmenge intraventrikulär oder in den Zisternen, höheres Lebensalter, Aneurysmen des hinteren Kreislaufes und ein initial schlechter klinischer Zustand (Hunt und Hess Grad IV-V).

Bis zu 30% der Patienten können nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung einen Hydrozephalus ausbilden, sodass in der Akutphase oft prophylaktisch eine externe Ventrikeldrainage (EVD) oder bei ungestörter Liquorkommunikation eine Lumbaldrainage (LD) angelegt wird. Durch die EVD/LD kann der Liquor zur Druckentlastung abgeleitet und bei der EVD der intrazerebrale Druck (ICP) im weiteren Verlauf kontinuierlich gemessen werden. In ca. 20-30 % der Fälle hält die Hydrozephalus-Symptomatik chronisch an, sodass eine dauerhafte Liquorableitung über einen ventrikuloperitonealen (VP-) oder ventrikuloatrialen (VA-) Shunt notwendig wird. Dabei wird der Liquor in den Peritonealraum bzw. den rechten Vorhof des Herzens abgeleitet [Daniere 2015, Dorai 2003].

### Zerebraler Vasospasmus

Als zerebralen Vasospasmus bezeichnet man die Verengung von Gehirnarterien infolge eines Krampfes der glatten Muskulatur in der Gefäßwand. Ursächlich werden verschiedene Triggerfaktoren und pathogenetische Mechanismen bei der SAB diskutiert. So kann es z.B. durch erythrozytäre Zerfallsprodukte oder die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer Irritation der Gefäßmuskulatur kommen. Diese hämodynamisch relevante Stenosierung des Gefäßlumens führt zu einer erhöhten Geschwindigkeit des Blutflusses und ab einer kritischen Grenze zur Ischämie - man spricht von einem Delayed Ischemic Neurological Deficit (DIND). Der Vasospasmus kann in 20 bis 30% der Fälle eine zerebrale Ischämie bedingen und gilt somit als führende Ursache für Behinderung und Tod nach SAB [Kassell 1990, Macdonald 2003, Singer 2015].

Die Diagnostik des Vasospasmus erfolgt indirekt und nicht-invasiv in zeitlichen Kontrollintervallen durch die transkranielle Dopplersonographie, in der erhöhte Flussgeschwindigkeiten nachzuweisen sind. Diese kommen bei Erhöhung des Gefäßwiderstandes (verkleinertes Lumen) nach dem Ohmschen Gesetz zustande. Ein direkter Nachweis des Vasospasmus gelingt durch eine Gefäßdarstellung mittels CTA oder Angiographie. In der Angiographie werden Vasospasmen in 40-60% der SAB-Fälle nachgewiesen, manifestieren sich dagegen nur in 20-30% der Fälle mit klinischen Symptomen wie beispielsweise Paresen oder Sprachstörungen. Der Nachweis eines Vasospasmus in der Bildgebung oder Angiographie, kann demnach mit einem klinisch-neurologischen Defizit einhergehen, dies muss aber nicht der Fall sein. Genauso kann ein neurologisches Defizit ohne nachweisbare Spasmen auftreten.

Mit einem Vasospasmus ist typischerweise ab dem 3. bis 5. Tag nach Blutungsereignis zu rechnen. Er kann bis zur 2. Woche seine volle Ausprägung zeigen und bildet sich ab der 2. bis 4. Woche wieder zurück [Spendel]. Risikofaktoren sind der bereits erwähnte Schweregrad der Blutung (Fisher-Score), jüngeres Alter (<50), eine hyperglykämie Stoffwechsellage und ein initial schlechter klinischer Zustand (Hunt und Hess Grad IV-V) [Singer 2015].

In Studien hat sich zur Prophylaxe und Therapie des Vasospasmus die orale Einnahme des Kalziumkanalblockers Nimodipin als effizient erwiesen [Rinkel]. Hiernach senkt Nimodipin signifikant das Risiko für Symptome durch Vasospasmus, sekundäre Hirninfarkte, Pflegebedürftigkeit und Tod.

Eine weitere Option zur Therapie bei aufgetretenem Vasospasmus stellt die sogenannte Triple-H-Therapie dar. Nach Verschluss des Aneurysmas können Maßnahmen wie Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution nachweislich das Auftreten ischämischer Defizite verringern [Rabinstein 2004]. Die Triple-H-Therapie ist jedoch aufgrund ihrer häufig auftretenden systemischen Nebenwirkungen eine aggressive Form der Therapie und erfordert eine intensivmedizinische Überwachung mit invasivem Kreislaufmonitoring.

Eine andere Option zur Therapie des Vasospasmus nach Ausschöpfung der erwähnten konservativen Maßnahmen, sind interventionelle Verfahren wie die transluminale Angioplastie mit Ballondilatation oder die lokale intraarterielle Applikation von Vasodilatoren (Papaverin, Nimodipin) im Rahmen einer Angiographie [Kassell 1990].

## Rezidivblutung

Wird ein Aneurysma nicht versorgt, kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Rezidivblutung. Laut Rosenorn ist das Risiko mit 4% innerhalb der ersten 24 Stunden am höchsten [Rosenorn 1987].

Die Diagnostik beruht vor allem auf einer akuten klinischen Verschlechterung des neurologischen Status und der im CT zusätzlich nachgewiesenen Blutung.

Risikofaktoren können unter anderem ein initial schlechter klinischer Zustand, arterielle Hypertension und eine in manchen Fällen vor der SAB aufgetretene Warnblutung sein [Singer 2015]. Kommt es zur erneuten Ruptur, führt sie zu einer signifikanten Verschlechterung des Langzeitergebnisses oder endet in etwa 70% der Fälle tödlich [Singer 2015, Lord 2012]. Im Vergleich hierzu liegt die Mortalitätsrate der initialen Blutung bei 20% [Spendel 2008].

## 2.8 Prognose und Outcome

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist nach wie vor mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert. Aufgrund der Fortschritte mikrochirurgischer und endovaskulärer Techniken sowie erweiterter intensivmedizinischer Maßnahmen konnte die Gesamtmortalität nach SAB laut einer amerikanischen Studie von etwa 50% in den 70er-Jahren auf etwa 33% reduziert werden [Cross 2003]. 10-15% der Patienten versterben noch vor Erreichen der Klinik, die 30-Tages-Mortalität liegt laut Bederson et al. bei etwa 45 % [Bederson 2000 und 2009].

Prognostische Faktoren, die einen Einfluss auf das Outcome und somit die Lebensqualität haben, sind der initiale Grad der Bewusstseinstörung bzw. des klinischen Zustandes, das Alter des Patienten, die begleitenden Komplikationen sowie die Größe und Lokalisation des Aneurysmas [Kassell 1990, Naidech 2005, Inagawa 2005].

### **3 Material und Methoden**

#### 3.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Analyse und Aufarbeitung klinischer und bildgebender Daten von Patienten, die in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz stationär aufgenommen waren. Das Patientenkollektiv setzt sich aus Patienten zusammen, die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2013 aufgrund einer Subarachnoidalblutung primär behandelt wurden. Zur Datenerhebung wurden angiographische Berichte bei Aufnahme über die Neuroradiologie, OP-Berichte, Arztbriefe, physiotherapeutische Verlaufsbögen des elektronischen Programms „Convis“ sowie eigene und externe bildgebende Befundberichte (Verlaufs-Angiographie, CT, MRT etc.) ausgewertet.

##### 3.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium war der Nachweis einer nicht-traumatischen SAB mit einem rupturierten intrakraniellen Aneurysma.

##### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren die traumatische SAB sowie die SAB ohne Aneurysmanachweis. Patienten mit innozenten, mykotischen, fusiformen und dissezierenden Aneurysmen, sowie die SAB aus einer rupturierten arteriovenösen Malformation wurden ausgeschlossen. Eine Patientin, die an dem gebluteten Aneurysma zu einem früheren Zeitpunkt als dem oben genannten behandelt wurde, wurde ausgeschlossen. Zwei Patienten, die aus Luxemburg zur Behandlung eingeflogen wurden und nur für 2-3 Tage stationär waren, wurden ausgeschlossen. Ethnie, besondere Vorerkrankungen (z.B. Vorhofflimmern, Apoplex) oder eine Medikamenteneinnahme, die den Krankheitsverlauf beeinflussen kann (z.B. Antikoagulanzen) wurden nicht ausgeschlossen.



### 3.2 Datenerhebung

Im Einzelnen wurden folgende Daten je nach Aufnahmezeitpunkt erhoben und in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Externe Diagnose
- Lokalisation des rupturierten Aneurysmas
- Größe des rupturierten Aneurysmas
- Konfiguration des rupturierten Aneurysmas
- Vorkommen multipler Aneurysmen
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Erstsymptom der SAB
- Initiales Hunt und Hess Stadium
- Sekundäres Hunt und Hess Stadium
- Fisher-Score
- Therapie des rupturierten Aneurysmas: endovaskulär (Coil), chirurgisch (Clip) oder konservativ
- Komplikationen nach SAB
  - akuter Hydrozephalus
  - chronischer Hydrozephalus
  - zerebraler Vasospasmus
  - zerebrale Ischämie
  - Zweitblutung
- Therapieerfolg
- Mortalität und Todesursache
- Klinischer Zustand bei Entlassung (mGOS)

#### Lokalisation des rupturierten Aneurysmas

Rupturierte Aneurysmen der A. cerebri media (MCA), A. communicans anterior (ACOM), A. communicans posterior (PCOM), A. carotis interna (ICA), A. pericallosa (PA), A. choroidea anterior (CA) und A. cerebri anterior (ACA) wurden dem vorderen Kreislauf des Circulus Willisi zugeordnet, rupturierte Aneurysmen der A. basilaris (BA), A. vertebralis (VA), A. cerebelli posterior inferior (PICA), A. cerebri posterior

(PCA) und A. cerebell superior (SCA) dem hinteren Kreislauf. Die Häufigkeit der Lokalisation wurde für das Gesamtkollektiv untersucht und zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

#### Größe des rupturierten Aneurysmas

Die exakte Größe des betroffenen Aneurysmas konnte bei 121 Patienten den Ausmessungen der angiographischen Serien entnommen werden, für die restlichen 15 Patienten (11%) wurde die Größe lediglich geschätzt und als <5mm bzw. ≥5mm eingestuft. Wurde das Aneurysma als klein bzw. groß beschrieben ohne mm-Angabe, so fiel es unter die Kategorie <5mm bzw. ≥5mm. Fehlte z.B. die mm-Angabe und der Patient hatte in der Nachkontrolle einen Aneurysmarest von 3mm, so wurde das Aneurysma automatisch als „groß“ erachtet. Um die klinischen Daten abhängig von der Aneurysmagröße zu vergleichen erfolgte die Dichotomisierung des Patientenkollektivs in „kleine Aneurysmen“ mit einem Durchmesser <5mm und „große Aneurysmen“ mit einem Durchmesser ≥5mm.

#### Konfiguration des rupturierten Aneurysmas

Den Angiographiebefunden war die Konfiguration des Aneurysmas zu entnehmen. Untergruppen von komplexen Aneurysmen waren gelappte und solche mit mindestens einem „Baby-Aneurysma“. Unter die Kategorie „einfache Konfiguration“ fielen Aneurysmen, die als solitär oder ohne komplexe Form beschrieben wurden. Die Konfiguration wurde zwischen den Größengruppen und den Therapiemodalitäten verglichen.

#### Vorkommen multipler Aneurysmen

Im Rahmen der angiographischen Suche nach dem rupturierten Aneurysma wurden auch innozente Aneurysmen diagnostiziert und beschrieben. Die Multiplizität wurde zwischen den Größengruppen verglichen.

## Erstsymptom

Das Erstsymptom wurde deskriptiv beschrieben als typisches Kopfschmerzereignis/Vernichtungskopfschmerz, (leichte) Kopfschmerzen/Übelkeit/ Erbrechen, typisches Kopfschmerzereignis und Meningismus, neurologisches Defizit (z.B. Dysarthrie, Hemiparese, Wesensänderung) mit oder ohne Kopfschmerz, Vigilanzminderung/Verwirrtheit, Okulomotoriusparese, Koma /tiefe Bewusstlosigkeit, generalisierter Krampfanfall, hypertensiv entgleist mit Kopfschmerzen, Asystolie/Reanimationspflichtigkeit.

## Hunt und Hess Klassifikation

Der initiale klinische Zustand der Patienten wurde anhand der Klassifikation nach Hunt und Hess beurteilt. Als „initial“ ist der Zeitpunkt zu definieren, der in der Anamnese mit dem ersten Symptom der SAB beschrieben wird. Dieser erste Zustand wurde in den meisten Fällen nicht vom Arzt, sondern von dem Patienten selber oder Angehörigen/Augenzeugen beschrieben und dann in Arztbriefen oder OP-Berichten dokumentiert. Dies kann ein Kopfschmerzereignis, das Wochen vor dem eigentlichen Blutungsereignis stattgefunden hat wie auch der Krampfanfall am Tag der Aufnahme gewesen sein. Wesentliche Kriterien zur Beurteilung der Klassifikation sind Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, fokalneurologische Defizite und die Bewusstseinslage.

Hunt &Hess	klinische Zeichen
Grad I	asymptomatisch bis leichte Kopfschmerzen; leichter Meningismus
Grad II	mäßiger bis schwerer Kopfschmerz; Nackensteife; keine neurologischen Ausfälle; eventuell Hirnnervenparesen
Grad III	Somnolenz; Agitiertheit; leichtes fokalneurologisches Defizit
Grad IV	schwere Somnolenz; schweres neurologisches Defizit
Grad V	tiefes Koma; Dezerebrationszeichen

**Tabelle 1: Hunt und Hess Skala zur klinischen Beurteilung von Patienten mit aneurysmatischer SAB** (aus Hunt WE et al., Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. 1968)

Eine Synkope als Erstsymptom wurde dem Grad III zugeordnet, ein Krampfanfall ohne vorangegangene Symptomatik sowie ein bewusstlos aufgefundener Patient dem Grad IV.

Der „sekundäre Zustand“ des Patienten basiert auf der ärztlichen Einschätzung kurz vor Intubation bzw. Therapie und wurde in dieser Arbeit als „sekundäre Hunt und Hess Klassifikation“ formuliert. Diese zweite Gradeinteilung berücksichtigt auch die intubierten Patienten, wenn zuvor nur ein klinischer Zustand beschrieben wurde. Primäre und sekundäre Gradeinteilung für ein und denselben Patienten sind von Bedeutung, weil in dem Zeitintervall vom Erstsymptom bis zur Therapie eine (akute) klinische Deterioration stattfinden kann, die Auswirkungen auf den Verlauf und das Outcome nach SAB haben kann.

Die zwei Hunt und Hess Klassifikationen wurde für das Gesamtkollektiv erfasst, unter einander korreliert und mittels Kreuztabellen zwischen den Größengruppen, den Therapiemodalitäten, den SAB-assoziierten Komplikationen und dem Outcome verglichen.

### Fisher-Score

Die Erhebung dieser Graduierung beruht auf der initialen (ersten) CT-Bildgebung am Aufnahmetag in dem Krankenhaus in welchem die Diagnose SAB gestellt wurde. Wurden die Patienten zur weiteren Diagnostik und Therapie in unser Krankenhaus verwiesen, wurde der Fisher-Score in einigen Fällen auch anhand externer erster Befunde dokumentiert. Wenn keine bildgebenden Befunde vorlagen wurde der in den Arztbriefen oder OP-Berichten dokumentierte Score verwendet. In manchen Fällen fand keine Einteilung nach Fisher statt und eine „schwere“ oder „ausgeprägte“ Subarachnoidalblutung ohne jegliche Angabe von Blutmenge- und Verteilung wurde befundet. Diese Patienten wurden dem Grad III zugeordnet. Wurde kein Blut im CT, jedoch mittels Lumbalpunktion nachgewiesen, entsprach dies einem Grad I. Eine leichte, diffuse oder in Resorption befindliche Blutung entsprach Grad II, eine Blutung in die Zisternen des Subarachnoidalraumes entsprach Grad III, eine intraparenchymatöse oder eine Blutung mit Ventrikeleinbruch wurde Grad IV zugeordnet.

Fisher-Grade	Blutmenge/Blutverteilung im CCT
I	kein Blutungsnachweis
II	diffuse oder umschriebene Blutung, Blutungsschichtdicke < 1 mm
III	lokalisierter Blutclot, Blutungsschichtdicke > 1 mm
IV	intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutung, ausgedehnte SAB

**Tabelle 2: Fisher Score** (aus Fisher CM, Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning, 1980)

Der Fisher Score wurde für das Gesamtkollektiv bestimmt und zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

### Akuter Hydrozephalus

Unter diese Kategorie fielen Patienten, bei denen CT-morphologisch ein hydrozephaler Aufstau dokumentiert wurde und somit die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder eine Lumbaldrainage (LD) indiziert war. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die an der Early-Drain-Studie (Anlage einer LD) teilnahmen. Es wurden auch Fälle eingeschlossen, bei denen in der Bildgebung nicht von einem hydrozephalen Aufstau die Rede war und die Anlage einer EVD bzw. LD lediglich im Entlassungsbrief erwähnt wurde. Im Umkehrschluss hatten demnach nicht alle Patienten mit einer EVD bzw. LD einen akuten Hydrozephalus und die Anlage erfolgte in manchen Fällen präventiv. Die Anlage erfolgte periinterventionell, d.h. entweder vor Therapie oder einige Tage danach. Demnach wurde diese Komplikation nicht zwischen den Therapiemodalitäten, sondern nur zwischen den Größengruppen verglichen.

### Chronischer Hydrozephalus

Der Beobachtungszeitraum für das Auftreten eines chronischen Hydrozephalus war der erste stationäre Aufenthalt sowie, falls vorhanden, der Zeitraum bis zum nächsten Follow-up in unserem Krankenhaus. Die Fälle mit dieser Komplikation wurden anhand der Menge der gelegten VP- bzw. VA-Shunts gezählt.

Das Auftreten eines chronischen Hydrozephalus wurde für das Gesamtkollektiv bestimmt und zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

### Zerebraler Vasospasmus

Im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung, die in den Entlassungsbriefen dokumentiert wurde, wurde mindestens einmal täglich, ein Vasospasmus-Screening mittels TCD durchgeführt und ggf. konservative oder interventionelle therapeutische Maßnahmen ergriffen. In diese Kategorie fielen radiographisch nachgewiesene Vasospasmen, die ab dem 3. Tag nach SAB-Ereignis entweder angiographisch visualisiert oder durch eine relevant erhöhte Flussgeschwindigkeit in der transkraniellen Dopplersonographie detektiert wurden. Es wurden ferner Vasospasmen dazugezählt, die sich auf das aneurysmatragende Gefäß beschränkten als auch diejenigen, die generalisiert auftraten. Selbstverständlich wurden auch die interventionsbedürftigen Fälle eingeschlossen, die sich einer zerebralen Angioplastie oder intraarteriellen Papaverin-Gabe unterzogen. Die radiographisch nachgewiesenen wurden von den klinischen bzw. symptomatischen Vasospasmen unterschieden. Die zuletzt genannten wurden definiert als akute neurologische Verschlechterung in Form von Vigilanzminderung oder eines neu aufgetretenen neurologischen Defizits, die transient oder anhaltend war, mit einem radiographischen Vasospasmus einhergehen konnten und nicht durch andere SAB-assoziierte Komplikationen wie z.B. Hydrozephalus oder Krampfanfall zu erklären waren.

Das Auftreten dieser Komplikationen wurde für das Gesamtkollektiv bestimmt und zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

### Zerebrale Ischämie

Diese wurde CT-morphologisch als neu aufgetretene Hypodensität beschrieben und war eine mit der SAB assoziierte Komplikation. Intraprozedural verursachte Ischämien (z.B. OP, Angiographie) fielen nicht in diese Kategorie.

Das Auftreten dieser Komplikationen wurde für das Gesamtkollektiv bestimmt und zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

### Zweitblutung

Als Zweitblutung wurde jede bildmorphologisch nachgewiesene zugenommene oder neu aufgetretene Blutung gewertet, die noch vor der Therapie stattfand und in den meisten Fällen durch eine akute klinische Verschlechterung des Patienten auffällig wurde.

Das Auftreten dieser Komplikationen wurde für das Gesamtkollektiv bestimmt und zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

### Therapieerfolg

Alle Patienten erhielten sowohl routinemäßig bildgebende Untersuchungen zur Beurteilung des Therapieerfolges als auch bedarfsgerecht an den klinischen Zustand angepasste Zusatzdiagnostik. Diese Informationen konnten den Entlassungsbriefen entnommen werden. Der Therapieerfolg des ursächlichen Aneurysmas wurde als „vollständiger Verschluss“ und „inkompletter Verschluss“ dokumentiert. Letzterer wurde in die Kategorien „minimale Restperfusion ohne Therapieindikation“ und „Restperfusion mit Therapieindikation“ unterteilt.

Der Therapieerfolg wurden zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

### Mortalität

Die Todesursache wurde deskriptiv beschrieben als malignes Hirnödem, Dekompensation bestehender Vorerkrankungen oder Palliation aufgrund eines prognostisch schlechten Outcomes.

### Modifizierte Glasgow Outcome Scale

Zur Beurteilung des Outcomes der Patienten bei Entlassung ins häusliche Umfeld oder in die Neurorehabilitation wurde eine modifizierte Version der Glasgow Outcome Scale (mGOS) herangezogen. Diese Version wurde umgekehrt, sodass eine Verschlechterung von Grad I zu Grad V – analog zu Hunt und Hess – stattfindet. Grad I ist demnach eine vollständige Wiedererlangung des vor der SAB bestehenden Gesundheitszustandes bzw. eine nur leichte körperliche oder psychische Behinderung ohne Alltagsrelevanz. In unserer Arbeit wird die mGOS vereinzelt in ein „gutes Outcome“ (I-II) und ein „schlechtes Outcome“ (III-V) unterteilt. Dies wird einerseits aus Gründen der Übersichtlichkeit vorgenommen, andererseits stellen die guten Grade noch einen unabhängigen Zustand des Patienten dar, während Patienten ab Grad III in ihrem Alltag auf die Hilfe anderer angewiesen sind.

mGOS	Klinischer Zustand
1	Restitutio ad integrum oder leichte Behinderung mit neurologischen und/oder psychischen Defiziten ohne Alltagsrelevanz
2	Moderate Behinderung, Patient ist unabhängig von Hilfe im Alltag, aber Defizit in unterschiedlicher Ausprägung (Dysarthrie, Hemiparese, Ataxie, intellektuelle- und/oder Gedächtnisdefizite, Persönlichkeitsveränderungen)
3	schwere Invalidität, Patient ist bei Bewusstsein, keine selbstständige Alltagsführung durch mentales und/oder körperliches Defizit
4	Persistierender vegetativer Zustand, keine offensichtliche kortikale Funktion, apallisches Syndrom
5	Tod

**Tabelle 3: Graduierung des klinischen Zustandes bei Entlassung anhand der mGOS** (aus Jennett B., Assessment of outcome after severe brain damage, 1975)

Die mGOS wurde für das Gesamtkollektiv bestimmt und zwischen den Größengruppen sowie den Therapiemodalitäten verglichen.

Den Abschluss dieser Arbeit bildet die Analyse des Zusammenhangs zwischen dem klinischen Ausgangszustand des Patienten gemessen anhand der primären und sekundären Hunt und Hess Klassifikation und der mGOS.



### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm STATA Version 10.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Im Rahmen dieser Auswertung wurde das Signifikanzniveau auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt, sprachen wir von einer tendenziellen Signifikanz. Falls von einem Patienten nicht alle Daten vorlagen, wurden die fehlenden Daten nicht berücksichtigt (missing=x).

Bei der deskriptiven Datenanalyse wurden qualitative Daten als relative Häufigkeiten, quantitative Daten durch die Angabe des Mittelwertes, Medians, Minimums, Maximums und der Standardabweichung beschrieben.

Zum Vergleich von zwei kategorial skalierten Parametern, z.B. der Vergleich des Auftretens bzw. Nicht-Auftretens eines zerebralen Vasospasmus zwischen den Größengruppen bzw. Therapiemodalitäten wurde eine Kreuztabelle angefertigt. Der Chi-Quadrat-Test zeigt die jeweils dazugehörige Signifikanz der Tabelle.

Wurden Unterschiede zwischen 2 Parametern in ihrer Verteilung innerhalb einer ordinalen Skala ermittelt (z.B. mGOS), wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Korrelationen zwischen einzelnen nicht normalverteilten Skalen für ordinalskalierte Merkmale wurden durch Kendall-Tau-b-Test berechnet (z.B. sekundäre Hunt und Hess Klassifikation aufgrund der intubierten Patienten, die nicht einem Rang zugeordnet werden können). Die Effektstärke einer Signifikanz wurde durch den Koeffizienten Cramers V angegeben. Dieser Koeffizient wurde bei gleich starken Signifikanzen ( $p=0,000$ ) zur Wertung zwischen den Korrelationen verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv: Altersstruktur und Geschlechterverteilung

Das betrachtete Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 136 Patienten, von denen 44 (32,35%) männlich und 92 (67,65%) weiblich waren. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 1:2,1 (männlich: weiblich). Es ergab sich eine Altersverteilung zwischen 26 und 86 Jahren, das mediane Patientenalter lag bei 53, das Durchschnittsalter waren 55,8 Jahre. Fast ein Drittel der Patienten befand sich in der Altersgruppe 50-59 (30,15%). 48 von 136 Patienten (35%) waren  $\geq 60$  Jahre alt, hiervon waren 68,75% (33 von 136) weiblich. Das Durchschnittsalter innerhalb der Gruppe der rupturierten Aneurysmen, die  $< 5$ mm waren, lag bei 56,67 Jahren und bei 55,45 Jahre innerhalb derer, die einen Durchmesser von  $\geq 5$ mm hatten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Größengruppen hinsichtlich des Durchschnittsalters ( $p=0,6316$ ). Dieses lag bei der geclippten Gruppe bei 55,95 Jahren und bei der gecoilten Gruppe bei 55,5 Jahren. Auch hier war die unterschiedliche Altersverteilung nicht signifikant verschieden ( $p=0,8452$ ).

Die durchschnittliche Aneurysmagröße lag bei den männlichen Patienten bei 6,694 mm, bei den weiblichen Patienten bei 6,671 mm. Der Vergleich der Durchschnittswerte des Aneurysmadurchmessers zwischen den Geschlechtern war statistisch nicht auffällig ( $p=0,971$ ).

Das Patientenkollektiv wurde auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Wahl der Therapieform (Clipping versus Coiling) untersucht. Bei  $p=0,663$  konnte auch hier kein Zusammenhang gezeigt werden.

### 4.2 Aneurysmagröße

Die durchschnittliche Größe der rupturierten Aneurysmen in unserem Patientenkollektiv lag bei 6,4818 (+/- 3,227) mm, der mediane Wert lag bei 5,5 mm. Der kleinste Durchmesser wurde mit 2,5 mm, der größte Durchmesser mit 22 mm dokumentiert. Nach Dichotomisierung der Werte sah die Verteilung wie folgt aus: 40 von 136 (29,41%) der rupturierten Aneurysmen hatten einen Durchmesser von  $< 5$ mm, 96 von 136 (70,59%) einen Durchmesser von  $\geq 5$ mm. Das nachfolgende

Histogramm stellt die prozentuale Häufigkeit der Aneurysmadurchmesser (0-1, 1-2, 2-3 usw.) dar. Bei 15 von 136 rupturierten Aneurysmen (11%) konnten nur eine Einschätzung der Größe in <5 bzw. ≥5 mm erfolgen. Diese wurden aus der Abbildung rausgenommen.

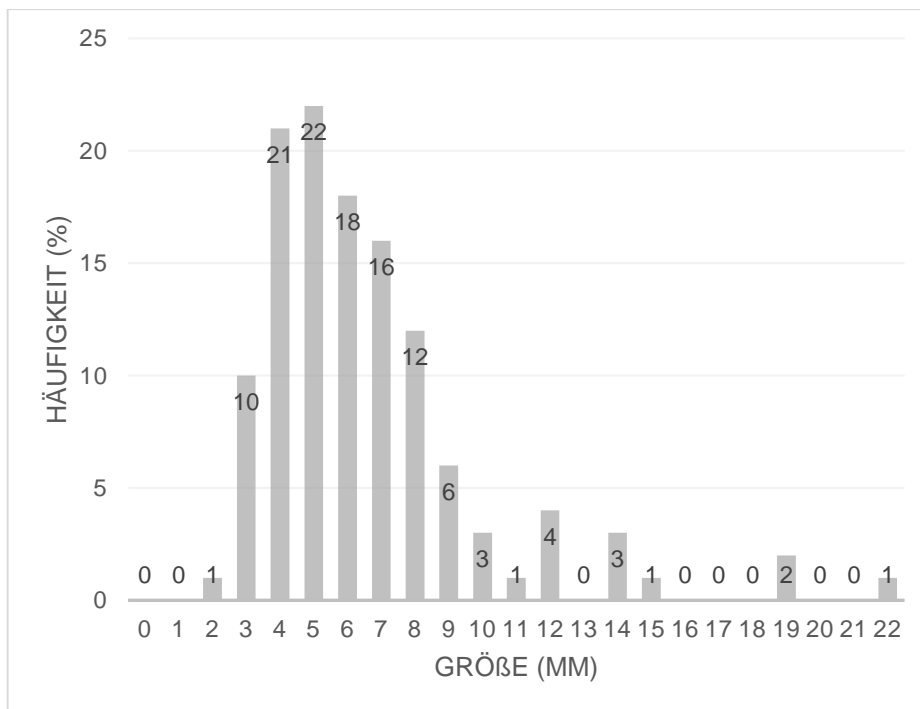


Abbildung 2: Histogramm Aneurysmagröße (n=121)

#### 4.3 Lokalisation

In der folgenden Tabelle sind die Aneurysma-Lokalisationen im Kollektiv sowie für die Untergruppen kleine (<5mm) und große Aneurysmen (≥5mm) einzeln nach absteigender Häufigkeit aufgeschlüsselt. Die mit 38,97% am häufigsten rupturierte Arterie war die A. communicans anterior (53 von 136), die zusammen mit der A. cerebri media (17,65%, 24 von 136) für mehr als die Hälfte aller SABs verantwortlich war. Im hinteren Kreislauf war die A. basilaris die mit 8,09% (11 von 136) am häufigsten betroffene Arterie. Die Verteilung der kleinen bzw. großen Aneurysmen auf die Arterien des Circulus arteriosus Willisi war statistisch nicht auffällig (p=0,663). Von den rupturierten Aneurysmen befanden sich 86,76% (118 von 136) im vorderen Kreislauf und 13,24% (18 von 136) im hinteren Kreislauf.

Lokalisation	Gesamt (n=136)	<5mm (n= 40)	≥5mm (n=96)
ACOM	n=53 (38,97%)	n=19 (47,5%)	n=34 (35,42%)
MCA	n=24 (17,65%)	n=6 (15%)	n=18 (18,75%)
PCOM	n=18 (13,24%)	n=4 (10%)	n=14 (14,58%)
ICA	n=14 (10,29%)	n=4 (10%)	n=10 (10,42%)
A.basilaris	n=11 (8,09%)	n=2 (5%)	n=9 (9,38%)
A.pericalosa	n=4 (2,94%)	n=0 (0%)	n=4 (4,17%)
ACA	n=3 (2,21%)	n=1 (2,5%)	n=2 (2,08%)
PCA	n=2 (1,47%)	n=1 (2,5%)	n=1 (1,04%)
A.ophtalmica	n=2 (1,47%)	n=0 (0%)	n=2 (2,08%)
A.choroidea	n=2 (1,47%)	n=1 (2,5%)	n=1 (1,04%)
PICA	n=2 (1,47%)	n=1 (2,5%)	n=1 (1,04%)
SCA	n=1 (0,74%)	n=1 (2,5%)	n=0 (0%)

**Tabelle 4: Lokalisation rupturierter Aneurysmen in absteigender Häufigkeit**

Die nachfolgende Tabelle stellt die Anzahl der kleinen und großen Aneurysmen in Abhängigkeit von ihrer Häufigkeit aufgeteilt auf den vorderen bzw. hinteren Kreislauf dar. 85% der kleinen Aneurysmen bzw. 87,5% der großen Aneurysmen rupturierten im vorderen Kreislauf, was annähernd gleichen Häufigkeiten entspricht ( $p=0,695$ ).

p=0,695	<5mm	≥5mm	total
vorderer Kreislauf	n=34 28,81% 85%	n=84 71,19% 87,50%	n=118 100% 86,76%
hinterer Kreislauf	n=6 33,33% 15%	n=12 66,67% 12,5%	n=18 100% 13,24%
total	n=40 29,41% 100%	n=96 70,59% 100%	n=136 100% 100%

**Tabelle 5: Größe der rupturierten Aneurysmen in Abhängigkeit von der Lokalisation VK/ HK**

#### 4.4 Vorkommen multipler Aneurysmen

Bei 31,62% der Patienten (43 von 136) waren multiple Aneurysmen nachweisbar. 18,38% hatten 1 weiteres, 6,62% 2 weitere, 4,41% 3 weitere und 2,21% ≥4 weitere asymptotische Aneurysmen. Multiple Aneurysmen kamen in der Gruppe der

kleinen Aneurysmen in 30% der Fälle (12 von 40), in der Gruppe der großen Aneurysmen in 32,29% der Fälle (31 von 96) vor. Die Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz ( $p=0,793$ ).

#### 4.5 Konfiguration

Es standen Daten von 100 Patienten über die Konfiguration des Aneurysmas zur Verfügung. 64% der rupturierten Aneurysmen wurden als komplex beschrieben. Davon hatten 32% ein Baby-Aneurysma, 19% wurden als „gelappt“ und die restlichen 13% ohne weitere Spezifizierung als „komplex“ dokumentiert. Komplexe Aneurysmen waren in der Gruppe der kleinen Aneurysmen in 60% der Fälle (15 von 25) und in der Gruppe der großen Aneurysmen in 65,33% der Fälle detektiert worden (49 von 75). Die Häufigkeit von komplexen Aneurysmen zeigte zwischen den beiden Größengruppen keinen statistisch relevanten Unterschied ( $p= 0,63$ ).

Komplex konfigurierte Aneurysmen wurden statistisch nicht signifikant häufiger einer der Therapieformen zugeführt: 68,52% aller geclippten (37 von 54) und 56,82% aller gecoilten (25 von 44) waren komplex ( $p=0,232$ ).

#### 4.6 Risikofaktoren

Im Folgenden sollte überprüft werden ob die kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Alkoholabusus und Adipositas einen Einfluss auf die Größe der rupturierten Aneurysmen haben. In unserem Kollektiv wurden die Risikofaktoren arterieller Hypertonus bei 67,14% (91 von 135), Nikotinabusus bei 21,48% (29 von 135), Alkoholabusus bei 5,19% (7 von 135) und Adipositas bei 8,15% (11 von 135) der Patienten dokumentiert. Einen arteriellen Hypertonus hatten zwar mehr Patienten mit großen Aneurysmen (70,53%, 67 von 95) als mit kleinen (60%, 24 von 40), der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,233$ ). Ein Nikotinabusus wurde häufiger in der Gruppe der großen Aneurysmen beschrieben (25,26%, 24 von 95) als in der Gruppe der kleinen (12,5%, 5 von 40) – hier war mit  $p=0,099$  eine Tendenz für die häufigere Ruptur großer Aneurysmen bei Rauchern zu erkennen. Sowohl Alkoholabusus als auch Adipositas zeigten kein statistisch gehäuftes Auftreten in der Gruppe der kleinen bzw. der großen Aneurysmen (Alkoholabusus: klein 2,5% (1 von 40) vs. groß 6,32% (6 von 95) bei  $p=0,361$ , Adipositas: klein 10% (4 von 40) vs. groß 7,37% (7 von 95) bei  $p=0,61$ ).

#### 4.7 Erstsymptom der Subarachnoidalblutung

Im betrachteten Patientenkollektiv kamen folgende durch die Aneurysmenruptur verursachten initialen Symptome vor: Über einen initialen Vernichtungskopfschmerz als „typisches Ereignis der SAB“ klagten 37,78% der Patienten (51 von 135), ein zusätzlicher Meningismus konnte bei weiteren 6,67% (9 von 135) festgestellt werden. Leichte Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen wurden bei 8,89% (12 von 135) der Patienten dokumentiert. Verwirrt oder gar vigilanzgemindert waren 14,81% (20 von 135) der Patienten. Einen generalisierten Krampfanfall boten 11,85% (16 von 135) der Patienten. Bei 7,41% (10 von 135) der Patienten war durch tiefe Bewusstlosigkeit oder Koma keine dezidierte neurologische Untersuchung hinsichtlich einzelner Symptome möglich. In absteigender Häufigkeit wurden die übrigen Symptome dokumentiert: neurologisches Defizit (z.B. Dysarthrie) in 5,93% (8 von 135), hypertensive Entgleisung mit oder ohne Kopfschmerzen in 4,44% (6 von 135), Asystolie mit Reanimationspflichtigkeit in 1,48% (2 von 135) und Okulomotoriusparese in 0,74% (1 von 135) der Fälle.

#### 4.8 Klinische Gradeinteilung

##### 4.8.1 Initiale Schwere der Erkrankung – primäre Hunt und Hess Einteilung

Betrachtet anhand der Hunt und Hess Klassifikation hatten 8,15% der Patienten (11 von 135) eine klinische Symptomatik gemäß Grad I, 46,67% (63 von 135) gemäß Grad II, 21,48% (29 von 135) gemäß Grad III, 17,04% (23 von 135) gemäß Grad IV und 6,67% (9 von 135) gemäß Grad V. Zusammengefasst in milde (I+II) und schwere (III-V) Symptomatik konnte bei 54,81% (74 von 135) der Patienten eine milde und bei 45,19% (61 von 135) der Patienten eine schwere Symptomatik festgestellt werden. Betrachtet für die zwei Größenkollektive klein vs. groß sah die Aufteilung wie folgt aus: 5% (2 von 40) vs. 9,47% (9 von 95) hatten eine Klinik gemäß Grad I, 50% (20 von 40) vs. 46,26% (43 von 95) gemäß Grad II, 15% (6 von 40) vs. 24,21% (23 von 95) gemäß Grad III, 25% (10 von 40) vs. 13,68% (13 von 95) gemäß Grad IV und 5% (2 von 40) vs. 7,37% (7 von 95) gemäß Grad V. Die Testung auf Unterschiede zwischen den Größengruppen in der Verteilung auf die Hunt und Hess Grade war statistisch nicht auffällig ( $p=0,368$ ).

p=0,368	I	II	III	IV	V	Total
<5mm	n=2 5% 18,18%	n=20 50% 31,75%	n=6 15% 20,69%	n=10 25% 43,48%	n=2 5% 22,22%	n=40 100% 29,63%
≥5mm	n=9 9,47% 81,82%	n=43 45,26% 68,25%	n=23 24,21% 79,31%	n=13 13,68% 56,52%	n=7 7,37% 77,78%	n=95 100% 70,37%
Total	n=11 8,15% 100%	n=63 46,67% 100%	n=29 21,48% 100%	n=23 17,04% 100%	n=9 6,67% 100%	n=135 100% 100%

**Tabelle 6: Abhängigkeit des primären Hunt und Hess Stadiums von der Aneurysmagröße**

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der initialen Schwere der Klinik und der Lokalisation des rupturierten Aneurysmas darzustellen wurden die Hunt und Hess Grade des Erstsymptoms gegen den vorderen bzw. hinteren Kreislauf aufgetragen. Bei  $p=0,281$  konnte dieser Zusammenhang nicht gesehen werden.

#### 4.8.2 Zustand vor Therapie/Intubation – sekundäre Hunt und Hess Einteilung

Betrachtet man den klinischen Zustand unmittelbar vor Therapie bzw. Intubation als sekundäre Hunt und Hess Einteilung, so hatten 22,79% der Patienten (31 von 136) eine klinische Symptomatik gemäß Grad I, 11,03% (15 von 136) gemäß Grad II, 36,03% (49 von 136) gemäß Grad III, 9,56% (13 von 136) gemäß Grad IV, 10,29% (14 von 136) gemäß Grad V und 10,29% (14 von 136) waren bei Ankunft im Krankenhaus bereits intubiert. Fasst man die Symptomatik in milde (I+II) und schwere (III-V) zusammen so hatten 37,704% (31 von 122) der Patienten eine milde und 62,295% (91 von 122) der Patienten eine schwere Symptomatik.

Der Zusammenhang zwischen Hunt und Hess 1 und 2 ist hochsignifikant. Die HH1-Klassen I und II fallen auch eher mit HH2 „milde I-II“ zusammen ( $p=0,001$ ).

Der Vergleich der sekundären Hunt und Hess Einteilung zwischen den Größengruppen klein vs. groß zeigte, dass 22,5% (9 von 40) vs. 22,92% (22 von 96) eine Klinik gemäß Grad I, 7,5% (3 von 40) vs. 12,5% (12 von 96) gemäß Grad II, 45% (18 von 40) vs. 32,29% (31 von 96) gemäß Grad III, 7,5% (3 von 40) vs. 10,42% (10 von 96) gemäß Grad IV, 12,5% (5 von 40) vs. 9,38% (9 von 96) gemäß Grad V hatten und 5% (2 von 40) vs. 12,5% (12 von 96) intubiert waren. Es zeigte sich kein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den Größengruppen in ihrer Verteilung auf die sekundären Hunt und Hess Grade ( $p=0,554$ ).

#### 4.9 Computertomographischer Befund nach Fisher

Der Fisher-Score wurde zunächst für das Gesamtkollektiv beurteilt und anschließend zwischen den Größengruppen verglichen. Bei 3,05% (4 von 131) der Patienten konnte eine SAB im CT nicht detektiert werden. 1,53% (2 von 131) hatten eine Fisher-Blutung Grad II, 32,06% (42 von 131) eine Fisher-Blutung Grad III und die Mehrheit der Patienten - 63,36% - (83 von 131) eine Fisher-Blutung Grad IV.

Fisher-Score	absolut	Relativ
I	n=4	3,05%
II	n=2	1,53%
III	n=42	32,06%
IV	n=83	63,36%
total	n=131	100%

**Tabelle 7: Fisher-Score des Gesamtkollektivs**

Vergleicht man die Fisher-Grade zwischen den Größengruppen, fällt nur eine minimale Verschiebung zwischen den Graden III und IV auf: 38,46% (15 von 39) der Patienten mit kleinen Aneurysmen bzw. 29,35% (27 von 92) derer mit großen Aneurysmen hatten eine Fisher-Grad-III Blutung erlitten. Eine Fisher-Grad-IV-Blutung war zwar häufiger bei den großen Aneurysmen (66,30%, 61 von 92) als bei den kleinen (56,41%, 22 von 39) dokumentiert worden, die Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,430$ ).

$p=0,430$	I	II	III	IV	Total
<5mm	n=2 5,13% 50%	n=0 0% 0%	n=15 38,46% 35,71%	n=22 56,41% 26,51%	n=39 100% 29,77%
≥5mm	n=2 2,17% 50%	n=2 2,17% 100%	n=27 25,35% 64,29%	n=61 66,30% 73,49%	n=92 100% 70,23%
total	n=4 3,05% 100%	n=2 1,53% 100%	n=42 32,06% 100%	n=83 63,36% 100%	n=131 100% 100%

**Tabelle 8: Abhängigkeit des Fisher-Scores von der Aneurysmgröße**

Nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeit des detektierten Grades in der Fisher-Klassifikation in Abhängigkeit vom klinischen Zustand der Patienten gemessen an der primären Hunt und Hess Einteilung. Demnach wiesen 63,64% (7 von 11) der Patienten mit initial mildem H&H Grad I eine Fisher-Grad-IV-Blutung auf. Unter



denen mit H&H Grad II hatten 47,54% (29 von 61), unter denen mit H&H Grad III hatten 81,48% (22 von 27), unter denen mit H&H Grad IV hatten 72,73% (16 von 22) und unter denen mit schwerstem H&H Grad V hatten 88,89% (8 von 9) der Patienten eine Fisher-Grad-IV-Blutung. Die Häufigkeit der Fisher-Grad-IV-Blutung nahm nicht signifikant häufiger mit der Schwere des primären H&H-Grades zu ( $p=0,121$ ).

$p=0,121$	I	II	III	IV	V	total
I	n=0 0% 0%	n=4 100% 6,56%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=4 100% 3,08%
II	n=0 0% 0%	n=1 50% 1,64%	n=0 0% 0%	n=1 50% 4,55%	n=0 0% 0%	n=2 100% 1,54%
III	n=4 9,52% 36,36%	n=27 64,29% 44,26%	n=5 11,90% 18,52%	n=5 11,90% 22,73%	n=1 2,38% 11,11%	n=42 100% 32,31%
IV	n=7 8,54% 63,64%	n=29 35,37% 47,54%	n=22 26,83% 81,48%	n=16 19,51% 72,73%	n=8 9,76% 88,89%	n=82 100% 63,08%
total	n=11 8,46% 100%	n=61 46,92% 100%	n=27 20,77% 100%	n=22 16,92% 100%	n=9 6,92% 100%	n=130 100% 100%

**Tabelle 9: Abhängigkeit des Fisher-Scores vom primären Hunt und Hess Grad**

Als nächstes wurden die Grade der Fisher-Klassifikation gegen den klinischen Zustand gemessen an der sekundären Hunt und Hess-Einteilung aufgetragen. Hier zeigte sich, dass mit zunehmender Verschlechterung des klinischen Zustandes auch signifikant häufiger eine schwere Fisher-Grad-IV-Blutung dokumentiert wurde ( $p=0,000$ ): 26,67% (8 von 30) der Patienten mit H&H Grad I, 46,67% (7 von 15) der Patienten mit H&H Grad II, 72,34% (34 von 47) der Patienten mit H&H Grad III, 83,33% (10 von 12) der Patienten mit H&H Grad IV, 92,86% (13 von 14) der Patienten mit H&H Grad V und 84,62% (11 von 13) der Intubierten hatten eine Fisher-Grad-IV-Blutung erlitten.

p=0,000	I	II	III	IV	V	i/s/b	total
I	n=1 25% 3,33%	n=2 50% 13,33%	n=1 25% 2,13%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=4 100% 3,05%
II	n=1 50% 3,33%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=1 50% 8,33%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=2 100% 1,53%
III	n=20 47,62% 66,67%	n=6 14,29% 40%	n=12 28,57% 25,53%	n=1 2,38% 8,33%	n=1 2,38% 7,14%	n=2 4,76% 15,38%	n=42 100% 32,06%
IV	n=8 9,64% 26,67%	n=7 8,43% 46,67%	n=34 40,96% 72,34%	n=10 12,05% 83,33%	n=13 15,66% 92,86%	n=11 13,25% 84,62%	n=83 100% 63,36%
total	n=30 22,90% 100%	n=15 11,45% 100%	n=47 35,88% 100%	n=12 9,16% 100%	n=14 10,69% 100%	n=13 9,92% 100%	n=131 100% 100%

Tabelle 10: Abhängigkeit des Fisher-Scores vom sekundären Hunt und Hess Grad

#### 4.10 Komplikationen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Zu den prä- und postinterventionellen Komplikationen zählen der Hydrozephalus, der zerebrale Vasospasmus und die Nachblutung. Als Sekundärkomplikation des akuten Hydrozephalus sind der chronische Hydrozephalus und als Sekundärkomplikation des Vasospasmus der zerebrale Infarkt zu nennen. Das Vorkommen der jeweiligen Komplikation wurde für das Gesamtkollektiv untersucht und anschließend zwischen den Größengruppen verglichen. Zusätzlich wurde untersucht, ob zwischen dem klinischen Zustand bzw. der Schwere der Blutung und dem Auftreten der Komplikation ein möglicher Zusammenhang besteht, da beide Parameter den weiteren klinischen Verlauf beeinflussen können [Fisher 1980, Gerber 1993].

##### 4.10.1 Akuter Hydrozephalus

Bei 58,09% der Patienten (79 von 136) war die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) bzw. einer Lumbaldrainage (LD) infolge eines hydrozephalen Aufstaus indiziert.

In der Gruppe der kleinen Aneurysmen trat ein akuter Hydrozephalus in 60% der Fälle (24 von 40), in der Gruppe der großen Aneurysmen in 57,29% der Fälle (55 von 96) auf. Bezüglich des Auftretens eines akuten Hydrozephalus zeigte sich zwischen den Größengruppen kein statistisch relevanter Unterschied ( $p=0,771$ , Chi-Quadrat).

Untersuchte man den Zusammenhang zwischen der Schwere des Krankheitszustandes gemessen an der primären Hunt und Hess-Einteilung und dem Auftreten eines akuten Hydrozephalus im Verlauf, so zeigte sich dieser im Stadium I bei 45,45% (5 von 11), im Stadium II bei 41,27% (26 von 63), im Stadium III bei 72,41% (21 von 29), im Stadium IV bei 86,96% (20 von 23) und im Stadium V bei 77,78% (7 von 9) der Patienten. Bei  $p=0,001$  konnte ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten eines akuten Hydrozephalus mit zunehmender Schwere der Klinik nachgewiesen werden mit einem Rückgang im Stadium V aufgrund einer vergleichsweise kleinen Fallzahl von nur 9 Patienten.

$p=0,001$	I	II	III	IV	V	total
AH ja	n=5 6,33% 45,45%	n=26 32,91% 41,27%	n=21 26,58% 72,41%	n=20 25,32% 86,96%	n=7 8,86% 77,78%	n=79 100% 58,52%
AH nein	n=6 10,71% 54,55%	n=37 66,07% 58,73%	n=8 14,29% 27,59%	n=3 5,36% 13,04%	n=2 3,57% 22,22%	n=56 100% 41,48%
total	n=11 8,15% 100%	n=63 46,67% 100%	n=29 21,48% 100%	n=23 17,04% 100%	n=9 6,67% 100%	n=135 100% 100%

**Tabelle 11: Abhängigkeit des Auftretens eines akuten Hydrozephalus vom primären Hunt und Hess Stadium**

Betrachtet man das Auftreten des akuten Hydrozephalus innerhalb der Stadien der sekundären Schwere der Klinik war im Stadium I bei 25,81% (8 von 31), im Stadium II bei 33,33% (5 von 15), im Stadium III bei 63,27% (31 von 49), im Stadium IV bei 76,92% (10 von 13), im Stadium V bei 92,86% (13 von 14) und unter den Intubierten bei 85,71% (12 von 14) der Patienten die Anlage einer EVD bzw. LD infolge eines hydrozephalen Aufstaus indiziert. Auch hier konnte bei  $p=0,000$  ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmender sekundärer Schwere der Klinik und dem Auftreten eines akuten Hydrozephalus erkannt werden.

p=0,000	I	II	III	IV	V	i/s/b	total
AH ja	n=8 10,13% 25,81%	n=5 6,33% 33,33%	n=31 39,24% 63,27%	n=10 12,66% 76,92%	n=13 16,46% 92,86%	n=12 15,19% 85,71%	n=79 100% 58,09%
AH nein	n=23 40,35% 74,19%	n=10 17,54% 66,67%	n=18 31,58% 36,73%	n=3 5,26% 23,08%	n=1 1,75% 7,14%	n=2 3,51% 14,29%	n=57 100% 41,91%
Total	n=31 22,79% 100%	n=15 11,03% 100%	n=49 36,03% 100%	n=13 9,56% 100%	n=14 10,29% 100%	n=14 10,29% 100%	n=136 100% 100%

**Tabelle 12: Abhängigkeit des Auftretens eines akuten Hydrozephalus vom sekundären Hunt und Hess Stadium**

Die Entwicklung eines akuten Hydrozephalus hing statistisch signifikant mit dem CT-morphologischen Blutungsausmaß nach Fisher zusammen ( $p=0,006$ ). Betrachtet nach Graden, hatte keiner der 4 Patienten mit einer Fisher-Grad-I-Blutung einen akuten Hydrozephalus, einer von 2 Patienten mit einer Fisher-Grad-II-Blutung, 18 von 42 Patienten mit einer Fisher-Grad-III-Blutung (42,86%) und 56 von 83 Patienten mit einer Fisher-Grad-IV-Blutung (67,47%) hatten einen akuten Hydrozephalus entwickelt. Mit zunehmender Blutung entwickelten Patienten unseres Kollektivs statistisch häufiger einen akuten Hydrozephalus.

p=0,006	I	II	III	IV	total
AH ja	n=0 0% 0%	n=1 50% 1,33%	n=18 42,86% 24%	n=56 67,47% 74,67%	n=75 57,25% 100%
AH nein	n=4 100% 7,14%	n=1 50% 1,79%	n=24 57,14% 42,86%	n=27 32,53% 48,21%	n=56 42,75% 100%
Total	n=4 100% 3,05%	n=2 100% 1,53%	n=42 100% 32,06%	n=83 100% 63,36%	n=131 100% 100%

**Tabelle 13: Abhängigkeit des Auftretens eines akuten Hydrozephalus vom Fisher-Score**

#### 4.10.2 Chronischer Hydrozephalus

Bei 22,48% der Patienten (29 von 129) war infolge eines chronischen Aufstaus die Anlage eines ventrikuloperitonealen (VP-Shunt) bzw. ventrikuloatrialen Shunts (VA-Shunt) indiziert. Hiervon erhielten 5,43% der Patienten (7 von 129) ihren Shunt während des Folgeaufenthaltes in unserer Klinik.

In der Gruppe der kleinen Aneurysmen trat der chronische Hydrozephalus in 15,79% der Fälle (6 von 38) während des ersten und in 5,26% der Fälle (2 von 38) während des nächsten stationären Aufenthaltes, in der Gruppe der großen Aneurysmen in 17,58% der Fälle (16 von 91) während des ersten und in 5,49% der Fälle (5 von 91) während des nächsten Aufenthaltes auf. Die Indikation zum Shunt war in beiden Größengruppen etwa gleich häufig und die Aufteilung statistisch demzufolge nicht auffällig ( $p=0,967$ ).

#### 4.10.3 Zerebraler Vasospasmus

Im betrachteten Patientenkollektiv kam bei 50,77% der Patienten (66 von 130) ein zerebraler Vasospasmus vor. Unter diesen 130 Patienten war der Vasospasmus bei 48,46% (63) radiographisch nachgewiesen worden, bei 23,08% (30) zeigte sich ein klinischer bzw. symptomatischer Vasospasmus. Bei weiteren 15,38% (20 von 130) konnte ein klinischer Vasospasmus bei gesichertem radiographischem Vasospasmus nicht beurteilt werden, weil ein neurologisches Defizit bei insgesamt schlechtem Allgemeinzustand nicht abzugrenzen war oder der Patient intubiert war.

Betrachtet man die Häufigkeit des zerebralen Vasospasmus zwischen den Größengruppen, so boten zwar mehr kleine Aneurysmen im Verlauf einen Vasospasmus (58,97%, 23 von 39) als große (47,25%, 43 von 91), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,221$ ).

Im Folgenden sollte der Zusammenhang zwischen der Schwere des Zustandes gemessen an der primären und sekundären Hunt und Hess-Einteilung und dem Auftreten eines Vasospasmus im Verlauf untersucht werden. Betrachtet anhand der Stadien der primären Schwere der Klinik konnte im Stadium I bei 27,27% (3 von 11), im Stadium II bei 44,44% (28 von 63), im Stadium III bei 29,63% (8 von 27), im Stadium IV bei 47,62% (10 von 21) und im Stadium V bei 28,57% (2 von 7) der Patienten ein Vasospasmus nachgewiesen werden. Bei  $p=0,066$  konnte keine signifikante Beziehung zwischen dem initialen klinischen Zustand und dem Auftreten eines Vasospasmus gesehen werden.

p=0,066	I	II	III	IV	V	total
VS ja	n=3 27,27% 4,55%	n=28 44,44% 42,42%	n=8 29,63% 12,70%	n=10 47,62% 15,87%	n=2 28,57% 3,17%	n=66 51,16% 100%
VS nein	n=8 72,73% 12,70%	n=35 55,56% 55,56%	n=19 70,37% 28,79%	n=11 52,38% 16,67%	n=5 71,43% 7,58%	n=63 48,84% 100%
total	n=11 100% 8,53%	n=63 100% 48,84%	n=27 100% 20,93%	n=21 100% 16,28%	n=7 100% 5,43%	n=129 100% 100%

**Tabelle 14: Abhängigkeit des Auftretens eines Vasospasmus vom primären Hunt und Hess Stadium**

Betrachtet man das Auftreten des Vasospasmus innerhalb der Stadien der sekundären Schwere der Klinik konnte im Stadium I bei 25,81% (8 von 31), im Stadium II bei 46,67% (7 von 15), im Stadium III bei 58,33% (28 von 48), im Stadium IV bei 63,64% (7 von 11), im Stadium V bei 71,43% (10 von 14) und unter den Intubierten bei 54,55% (6 von 11) der Patienten ein Vasospasmus nachgewiesen werden. Bei  $p=0,033$  konnte diesmal ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmender Schwere des klinischen Zustandes kurz vor Intubation bzw. Therapie und dem Auftreten eines Vasospasmus erkannt werden.

p=0,0033	I	II	III	IV	V	i/s/b	total
VS ja	n=8 25,81% 12,12%	n=7 46,67% 10,61%	n=28 58,33% 42,42%	n=7 63,64% 10,61%	n=10 71,43% 15,15%	n=6 54,55% 9,09%	n=66 50,77% 100%
VS nein	n=23 74,19% 35,94%	n=8 53,33% 12,50%	n=20 41,67% 31,25%	n=4 36,36% 6,25%	n=4 28,57% 6,25%	n=5 45,45% 7,81%	n=64 49,23% 100%
total	n=31 100% 23,85%	n=15 100% 11,54%	n=48 100% 36,92%	n=11 100% 8,46%	n=14 100% 10,77%	n=11 100% 8,46%	n=130 100% 100%

**Tabelle 15: Abhängigkeit des Auftretens eines Vasospasmus vom sekundären Hunt und Hess Stadium**

Als nächstes untersuchten wir ob die Schwere der Blutung mit der Ausprägung eines Vasospasmus im Verlauf zusammenhing. Aufgeteilt auf die Grade hatte keiner der 4 Patienten mit einer Fisher-Grad-I-Blutung einen Vasospasmus, von den 2 Patienten mit einer Fisher-Grad-II-Blutung hatte ein Patient einen Vasospasmus, unter den 42 Patienten mit Fisher-Grad-III-Blutung hatten 35,71% (15) einen Vasospasmus und unter den 79 Patienten mit Fisher-Grad-IV-Blutung trat dieser bei 59,49% (47) auf. Die Beobachtung, dass mit zunehmender Blutung (insbesondere zwischen Fisher

Grad 3 und 4) häufiger ein Vasospasmus auftrat, konnte mit statistischer Signifikanz belegt werden ( $p=0,016$ ).

$p=0,016$	I	II	III	IV	total
VS ja	n=0 0% 0%	n=1 50% 1,59%	n=15 35,71% 23,81%	n=47 59,49% 74,6%	n=63 49,61% 100%
VS nein	n=4 100% 6,25%	n=1 50% 1,56%	n=27 64,29% 42,19%	n=32 40,51% 50%	n=64 50,39% 100%
total	n=4 100% 3,15%	n=2 100% 1,57%	n=42 100% 33,07%	n=79 100% 62,2%	n=127 100% 100%

**Tabelle 16: Abhängigkeit des Auftretens eines Vasospasmus vom Fisher-Score**

#### 4.10.4 Zerebrale Ischämie

Im betrachteten Patientenkollektiv hatten 47,37% der Patienten (63 von 133) eine zerebrale Ischämie erlitten, hierunter zeigte sich in 8,27% der Fälle (11 von 133) ein ausgedehnter Infarkt.

Beim Vergleich des Nachweises einer zerebralen Ischämie zwischen den Größengruppen fällt auf, dass die Ruptur der großen Aneurysmen (51,06%, 48 von 94) zwar häufiger zu einem Infarkt führte als diejenige der kleinen (38,46%, 15 von 39), die Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant waren ( $p=0,185$ ).

#### 4.10.5 Zweitblutung

Als schwerwiegendste Komplikation kam die Zweitblutung vor erfolgter Versorgung bei 7,35% der Patienten (10 von 136) unseres Kollektivs vor.

10% der kleinen rupturierten Aneurysmen (1 von 40) und 90% der großen rupturierten Aneurysmen (9 von 96) führten zu einer erneuten Blutung. Bei 9 von 10 Zweitblutungen handelte es sich zwar um ein großes Aneurysma, da die Zweitgebluteten im Vergleich zu den Nicht-Zweitgebluteten einen nur kleinen Anteil ausmachen, konnte mittels Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Effekt gefunden werden ( $p=0,280$ ).

Nachfolgende Tabelle zeigt die Anzahl der zweitleteten Patienten betrachtet anhand der primären Hunt und Hess Klassifikation. Der Zusammenhang zwischen Zweitblutung und Hunt und Hess im Stadium des Erstsymptoms ist signifikant mit mittlerem Effekt ( $p=0,005$ , Cramers  $V= 0,391$ ). Zweitblutungen traten relativ häufiger bei der Klassifikation V auf. Je höher die Klassifikation (in Richtung V), desto eher treten Zweitblutungen auf.

Keiner der Patienten hatte im initialen Stadium I nachgeblutet, im Stadium II waren es 4,76% (3 von 63), im Stadium III 13,79% (4 von 29), im Stadium IV 17,39% (4 von 23) und im Stadium V 66,67% (6 von 9) der Patienten, sodass sich eindeutig ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der zunehmenden Schwere des primären klinischen Zustandes und des häufigeren Auftretens einer Nachblutung darstellen ließ ( $p=0,000$ ).

$p=0,005$	I	II	III	IV	V	total
ZB ja	n=0 0% 0%	n=2 3,17% 20%	n=2 6,9% 20%	n=2 8,7% 20%	n=4 44,44% 40%	n=10 7,41% 100%
ZB nein	n=11 100% 8,8%	n=61 96,83% 48,8%	n=27 93,1% 21,6%	n=21 91,3% 16,8%	n=5 55,56% 4%	n=125 92,59% 100%
Total	n=11 100% 8,15%	n=63 100% 46,67%	n=29 100% 21,48%	n=23 100% 17,04%	n=9 100% 6,67%	n=135 100% 100%

**Tabelle 17: Abhängigkeit des Auftretens einer Zweitblutung (ZB) vom primären Hunt und Hess Stadium**

Der Zusammenhang zu HH2 ist nicht signifikant ( $p=1,0$ ).

Auch der Zusammenhang zwischen Zweitblutungen und Fisher-Score ist nicht signifikant ( $p=0,528$ ).

Es fiel auf, dass bei 8 von 9 Patienten mit einer Zweitblutung auch eine intraventrikuläre Blutung dokumentiert worden war. Der Zusammenhang zwischen Zweitblutung und IVB ist auf dem 5%-Niveau signifikant, wenn auch nur schwach ( $p=0,033$ ).

#### 4.11 Mortalität

Im betrachteten Patientenkollektiv waren 15,44% der Patienten (21 von 136) während des stationären bzw. intensivmedizinischen Aufenthaltes verstorben.



Ursächlich war hier in 80,95% der Fälle (17 von 136) ein malignes Hirnödem infolge von Ischämien, in 14,29% der Fälle (3 von 136) die Entscheidung zur Palliation aufgrund des prognostisch schlechten Allgemeinzustandes und bei einem Patienten (4,76%) Tod durch Dekompensation bestehender multipler Vorerkrankungen.

	absolut	relativ
nicht verstorben	n=115	84,56%
malignes Hirnödem	n=17	12,5%
Palliation aufgrund schlechter Prognose	n=3	2,21%
Dekompensation bestehender Vorerkrankungen	n=1	0,74%
Total	n=136	100%

**Tabelle 18: Todesursachen nach SAB im Gesamtkollektiv**

Betrachtet man die Mortalität zwischen den Größengruppen so waren in der Gruppe der kleinen rupturierten Aneurysmen 15% der Patienten (6 von 40) und in der Gruppe der großen rupturierten Aneurysmen 15,62% (15 von 96) verstorben. Somit gab es keinen statistisch signifikant differenten Unterschied zwischen den Größengruppen hinsichtlich der Mortalitätsrate ( $p=0,927$ ).

#### 4.12 Therapeutische Aspekte

Im Zeitraum von 2010 – 2013 wurden sowohl das Clipping als auch das Coiling in unserem Patientenkollektiv fast gleich häufig angewendet. Das Clipping fand in 50% der Fälle (68 von 136), das Coiling in 48,53% der Fälle (66 von 136) statt. 2 Patienten (1,47%) wurden aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes konservativ behandelt.

Im Folgenden wurde untersucht ob Größe und Lokalisation des rupturierten Aneurysmas einen Einfluss auf die Wahl der Therapieform haben. Abschließend sollte beurteilt werden, ob die Komplikationen (außer Zweitblutung) statistisch häufiger nach dem Clipping bzw. Coiling auftraten und ob sich die Therapieformen in der Mortalitätsrate unterschieden.

Kleine sowie große Aneurysmen wurden in etwa gleicher Häufigkeit der chirurgischen bzw. endovaskulären Therapie zugeführt: von den kleinen wurden 56,41% (22 von 39) geclippt und 43,59% (17 von 39) gecoilt, von den großen wurden

48,42% (46 von 95) geclippt und 51,58% (49 von 95) gecoilt. Es ließ sich kein statistischer signifikanter Zusammenhang zwischen den Größengruppen und der Wahl der Therapie erkennen ( $p=0,401$ ).

$p=0,401$	<5mm	$\geq 5\text{mm}$	total
Clip	n=22 32,35% 56,41%	n=46 67,65% 48,42%	n=68 100% 50,75%
Coil	n=17 25,76% 43,59%	n=49 74,24% 51,58%	n=66 100% 49,25%
total	n=39 29,10% 100%	n=95 70,90% 100%	n=134 100% 100%

**Tabelle 19: Therapiemodalität der Größengruppen**

Tabelle 20 zeigt die Anzahl der mittels Clip und Coil versorgten Aneurysmen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Aneurysmas. Im vorderen Kreislauf wurde in 54,24% der Fälle geclippt und in 45,76% der Fälle gecoilt wogegen im hinteren Kreislauf 3-mal so häufig gecoilt wie geclippt wurde (75% vs. 25%). Dieser relevante Unterschied wurde durch den Chi-Quadrat-Test statistisch bestätigt.

$p=0,028$	Vorderer KL	Hinterer KL	Total
Clip	n=64 94,12% 54,24%	n=4 5,88% 25%	n=68 100% 50,75%
Coil	n=54 81,82% 45,76%	n=12 18,18% 75%	n=66 100% 49,25%
Total	n=118 88,06% 100%	n=16 11,94% 100%	n=134 100% 100%

**Tabelle 20: Therapiewahl in Abhängigkeit von der Lokalisation**

Nach Clipping trat der chronische Hydrozephalus während des ersten stationären Aufenthaltes bei 16,42% der Patienten (11 von 67) und während des zweiten stationären Aufenthaltes in 7,46% der Fälle (5 von 67) auf, nach Coiling kam er bei

18,03% der Patienten (11 von 61) während des ersten und bei 3,28% (2 von 61) der Patienten während des nächsten Aufenthaltes vor. Die Unterschiede waren statistisch nicht auffällig ( $p=0,578$ ).

Beim Vergleich des zerebralen Vasospasmus zwischen den Therapieformen fiel in unserem Kollektiv auf, dass dieser nach dem Clipping auffallend häufiger als nach dem Coiling auftrat (57,35% (39 von 68) vs. 42,62% (26 von 61)). Der Unterschied war statistisch jedoch nicht relevant ( $p=0,095$ ).

Nach chirurgischer Therapie trat eine Ischämie in 51,47% der Fälle (35 von 68) und damit häufiger als nach endovaskulärer Therapie (42,19%, 27 von 64) auf. Bei  $p=0,286$  konnte aber kein statistischer Zusammenhang zwischen Therapieform und Nachweis eines Infarktes gezeigt werden.

Beim Vergleich der Mortalität zwischen den Therapieformen stellte sich heraus, dass 7,35% der geclippten Patienten (5 von 68) und 21,21% der gecoilten Patienten (14 von 66) in unserem Kollektiv verstorben waren. Bei  $p=0,021$  zeigte sich ein eindeutig signifikanter Unterschied zu Ungunsten der endovaskulären Therapie.

#### 4.13 Therapieerfolg: Verschlussraten nach Clip vs. Coil

Im betrachteten Patientenkollektiv wurde der Therapieerfolg bei 129 der behandelten Patienten dokumentiert. Ein vollständiger Verschluss des Aneurysmas konnte in 74,02% (94 von 129) der Fälle erzielt werden. Ein inkompletter Verschluss wurde bei 25,58% (33 von 129) der Patienten dokumentiert, hiervon zeigte sich bei 13,18% (17 von 129) der Fälle eine minimale Restperfusion ohne Therapieindikation, bei weiteren 6,98% (9 von 129) der Fälle eine Restperfusion mit Therapieindikation. Bei den restlichen inkomplett verschlossenen 5,43% (7 von 129) war keine Angabe zur Therapieindikation gemacht worden.

Im untersuchten Kollektiv wurden die kleinen Aneurysmen in 15,38% der Fälle (6 von 39) und die großen Aneurysmen in 30,68% der Fälle (27 von 88) als inkomplett verschlossen dokumentiert. Unter den 27 großen inkomplett verschlossenen Aneurysmen waren 15 primär mittels Coil und 12 mittels Clip versorgt worden. Bei  $p=0,07$  deutete sich ein Trend zum inkompletten Verschluss der großen Aneurysmen an.

Beim Vergleich des Therapieerfolgs zwischen den Therapieformen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,384$ ): 22,73% der geclippten (15 von 66) und 29,51% der gecoilten (18 von 61) Aneurysmen waren als „inkomplett verschlossen“ dokumentiert worden.

#### 4.14 Outcome bei Entlassung: der modifizierte Glasgow Outcome Score

Tabelle 21 zeigt die absoluten und relativen Anzahlen der Patienten bei Entlassung aus der Klinik. Einzelnen aufgeschlüsselt auf die Scores wurden 44,12% der Patienten (60 von 136) in klinisch unversehrtem Zustand („restitutio ad integrum“) bzw. mit nur minimalem aber nicht für den Alltag relevantem körperlichen oder geistigen Defizit entlassen (=mGOS I). Weitere 13,97% (19 von 136) wurden mit moderater Behinderung, die sie zwar einschränkte, aber sie nicht von der Hilfe anderer abhängig macht, entlassen (=mGOS II). Weitere 23,53% (32 von 136) wurden mit einer derart schweren Behinderung entlassen, dass durch das körperliche oder geistige Defizit keine selbständige Alltagsführung möglich war (=mGOS III). 2,94% der Patienten (4 von 136) wurden in persistierend vegetativem Zustand entlassen, in welchem keine kortikale Funktion mehr anzunehmen war (= mGOS IV) und 15,44% der Patienten (21 von 136) waren verstorben (=mGOS V).

Insgesamt wurde über die Hälfte der Patienten (58,09%, 79 von 136) in einem sehr guten bzw. guten Zustand, der eine unabhängige Lebensführung erlaubt (mGOS I-II), entlassen.

mGOS	absolut	relativ
I	n=60	44,12%
II	n=19	13,97%
III	n=32	23,53%
IV	n=4	2,94%
V	n=21	15,44%
total	n=136	100%

**Tabelle 21: Modifizierter Glasgow Outcome Score des Gesamtkollektivs**

Nachfolgend wurde das Outcome zwischen den Größengruppen verglichen. Patienten mit kleinen Aneurysmen erreichten häufiger ein sehr gutes Outcome entsprechend mGOS I (50%, 20 von 40) als Patienten mit großen Aneurysmen

(41,67%, 40 von 96). Mit einem mGOS II wurden fast gleich viele Patienten mit kleinen wie großen Aneurysmen entlassen (15%, 6 von 40 vs. 13,54%, 13 von 96). Ab GOS 3 wenden sich die Verhältnisse nur minimal: Die Gruppe der großen Aneurysmen erzielte häufiger ein schlechteres Outcome entsprechend mGOS III und IV (mGOS III: 26,04%, 25 von 96 vs. 17,5%, 7 von 40, mGOS IV: 3,12%, 3 von 96 vs. 2,5%, 1 von 40= und 7,4%) als die Gruppe der kleinen Aneurysmen. Es verstarben wiederum gleich viele Patienten mit kleinen wie mit großen Aneurysmen (15%, 6 von 40 vs. 15,62%, 15 von 96). Die Unterschiede zwischen den Größengruppen hinsichtlich des Outcomes waren statistisch nicht signifikant ( $p=0,843$ ).

$p=0,843$	I	II	III	IV	V (verstorben)	total
<5mm	n=20 50% 33,33%	n=6 15% 31,58%	n=7 17,5% 21,88%	n=1 2,5% 25%	n=6 15% 28,57%	n=40 100% 29,41%
≥5mm	n=40 41,67% 66,67%	n=13 13,54% 68,42%	n=25 26,04% 78,12%	n=3 3,12% 75%	n=15 15,62% 71,43%	n=96 100% 70,59%
total	n=60 44,12% 100%	n=19 13,97% 100%	n=32 23,53% 100%	n=4 2,94% 100%	n=21 15,44% 100%	n=136 100% 100%

**Tabelle 22: Abhängigkeit des modifizierten Glasgow Outcome Scores von der Aneurysmagröße**

Vergleicht man die zwei Therapieformen bezüglich ihres Outcomes, fällt auf, dass die chirurgisch und endovaskulär behandelten Patienten fast gleich häufig ein sehr gutes, relativ gutes Outcome und schlechtes Outcome gemäß mGOS I+II+III erreichten (mGOS I: Clip: 47,06%, 32 von 68 vs. Coil: 42,42%, 28 von 66, mGOS II: Clip: 14,71%, 10 von 68 vs. Coil: 13,64%, 9 von 66, mGOS III: Clip: 25%, 17 von 68 vs. Coil: 22,73%, 15 von 66). Unter den 4 im vegetativen Zustand entlassenen Patienten befanden sich nur die geclippten (5,88%, 4 von 68). Dagegen verstarben auffallend mehr gecoilte (21,21%, 14 von 66) als geclippte Patienten (7,35%, 5 von 68), die Unterschiede bezüglich des Outcomes zwischen den Therapieformen waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,07$ ).

#### 4.14.1 Therapiezeitpunkt und Outcome

Ein Therapiezeitpunkt konnte bei 131 Patienten des Gesamtkollektivs anhand der vorliegenden Daten ermittelt werden. Dieser war definiert als Intervall vom Auftreten der Erstsymptome der SAB bis zur therapeutischen Intervention. Eine „frühe“ Therapie noch innerhalb 24h nach SAB-Ereignis (<24h) wurde bei 38,17% der Patienten (50 von 131) durchgeführt. 41,22% der Patienten (54 von 133) wurden im mittelfristigen Intervall (24h bis 72h) und 20,61% (27 von 131) der Patienten spät (>72h) therapiert.

Als nächstes wurde untersucht ob das Outcome in unserem Patientenkollektiv vom Therapiezeitpunkt abhängig war. Hierfür wurden alle behandelten Patienten in eine frühe (<24h), eine mittelfristige (24-72h) und eine späte (>72h) Therapiegruppe eingeteilt und jeweils gegen den mGOS aufgetragen. Zusammenfassend hatten 54% (27 von 50) in der frühen Therapiegruppe, 61,11% (33 von 54) in der mittelfristigen Therapiegruppe und 62,96% (17 von 27) in der späten Therapiegruppe ein gutes Outcome (mGOS I+II). Demnach wurden 46% (23 von 50) in der frühen, 38,88% (21 von 54) in der mittelfristigen und 37,04% (10 von 27) in der späten Therapiegruppe mit schlechtem Outcome entlassen (mGOS III, IV, V). Bei  $p=0,69$  fand sich hinsichtlich des Outcomes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiezeitpunkten.

Wenn man den Zusammenhang des Auftretens einer Zweitblutung vor Versorgung des Aneurysmas (endovaskulär oder chirurgisch) mit dem Therapiezeitpunkt untersucht, ergeben sich allerdings auch keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,609$ ). Konkret traten bei 9 Patienten mit dokumentierter Zweitblutung 5 innerhalb von 24 Stunden, 3 im 24-72 Stunden-Intervall und eine erst nach mehr als 72 Stunden auf.

p=0,690	I	II	III	IV	V (verstorben)	Total
<24h	n=20 40% 33,33%	n=7 14% 41,18%	n=13 26% 41,94%	n=2 4% 50%	n=8 16% 42,11%	n=50 100% 38,17%
24-72h	n=24 44,44% 40%	n=9 16,67% 52,94%	n=11 20,37% 35,48%	n=2 3,7% 50%	n=8 14,81% 42,11%	n=54 100% 41,22%
>72h	n=16 59,26% 26,67%	n=1 3,7% 5,88%	n=7 25,93% 22,58%	n=0 0% 0%	n=3 11,11% 15,79%	n=27 100% 20,61%
Total	n=60 45,80% 100%	n=17 12,98% 100%	n=31 23,66% 100%	n=4 3,05% 100%	n=19 14,5% 100%	n=131 100% 100%

**Tabelle 23: Abhängigkeit des Outcomes vom Therapiezeitpunkt**

#### 4.14.2 Hunt und Hess als Einflussfaktor auf das klinische Outcome

Beim Auftragen der primären Hunt und Hess Skala gegen die Glasgow Outcome Scores fiel eine statistisch hochsignifikante Korrelation auf. So hatten Patienten, deren Erstsymptom dem H&H Stadium I zugeordnet worden war die Klinik im Stadium I (5 von 11, 45,45%), II (2 von 11, 18,18%) oder III (4 von 11, 36,36%) verlassen. Es war keiner verstorben. Von den im H&H Stadium II Aufgenommenen wurden 61,9% (39 von 63) mit mGOS I, 17,46% (11 von 63) mit mGOS II und 11,11% (7 von 63) mit mGOS III entlassen. Nur der kleinste Anteil der H&H II-Patienten war verstorben (9,52%, 6 von 63). Die Mehrzahl der Patienten mit initialem H&H III-Stadium hatte die Klinik mit mGOS III verlassen (37,93%, 11 von 29). Ein auffallend großer Anteil der im H&H Stadium IV Aufgenommenen hatte die Klinik wiederum in sehr gutem Stadium entlassen (43,48%, 10 von 23). Von den im H&H Stadium V Aufgenommenen waren schließlich 55,56% (5 von 9) mit mGOS III entlassen worden und die restlichen 44,44% (4 von 9) waren verstorben. Von den im schlechtesten Stadium Aufgenommenen hatte keiner mGOS I oder II erreicht. Zusammenfassend finden sich mit zunehmendem Stadium – hier ab H&H Stadium III- auch mehr Patienten in den schlechteren mGOS. Die korrelierende Beziehung wurde durch den Kendall tau-b Test signifikant bestätigt (p=0,000).

p=0,000	I	II	III	IV	V (verstorben)	total
I	n=5 45,45% 8,33%	n=2 18,18% 11,11%	n=4 36,36% 12,5%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=11 100% 8,15%
II	n=39 61,9% 65%	n=11 17,46% 61,11%	n=7 11,11% 21,88%	n=0 0% 0%	n=6 9,52% 28,57%	n=63 100% 46,67%
III	n=6 20,69% 10%	n=4 13,79% 22,22%	n=11 37,93% 34,38%	n=2 6,9% 50%	n=6 20,69% 28,57%	n=29 100% 21,48%
IV	n=10 43,48% 16,67%	n=1 4,35% 5,56%	n=5 21,74% 15,62%	n=2 8,7% 50%	n=6 21,74% 23,81%	n=23 100% 17,04%
V	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=5 55,56% 15,62%	n=0 0% 0%	n=4 44,44% 19,05%	n=9 100% 6,67%
total	n=60 44,44% 100%	n=18 13,33% 100%	n=32 23,7% 100%	n=4 2,96% 100%	n=21 15,56% 100%	n=135 100% 100%

**Tabelle 24: Abhängigkeit des Outcomes vom primären Hunt und Hess Stadium**

Beim Auftragen der Hunt und Hess Stadien kurz vor Therapie bzw. Intubation gegen den mGOS fiel auf, dass sich im Vergleich zur Hunt und Hess Skala des Erstsymptoms der Zustand der Patienten verschlechtert hatte da nun anstelle des Stadiums II das Stadium III mit 40,16% (49 von 122) anteilmäßig dominierte. Wie auch beim primären H&H Stadium I verließ die Mehrheit der Patienten im sekundären H&H Stadium I aufgenommenen Patienten die Klinik mit mGOS I (83,87%, 26 von 31), gefolgt von mGOS II (6,45%, 2 von 31) und mGOS III (9,68%, 3 von 31). Auch hier war keiner der Patienten verstorben. Auffallend ist hier im Vergleich zum primären H&H Stadium I, dass weitaus mehr Patienten das beste Outcome erreicht hatten (83,87% vs. 43,43%), sodass davon auszugehen ist, dass Patienten, die sich kurz vor Therapie bzw. Intubation immer noch in sehr gutem klinischem Zustand gemäß H&H I befanden auch vergleichsweise häufiger ein sehr gutes Outcome erzielten. Ähnliches ließ sich anhand des sekundären H&H Stadiums II beobachten: auch hier war der Anteil der Patienten die im Stadium II aufgenommen und mit sehr gutem Outcome die Klinik verließen deutlich höher (73,33% vs. 61,9%) als beim primären H&H Stadium II. Der größte Anteil der im sekundären H&H Stadium III aufgenommenen Patienten verließ die Klinik in sehr gutem Zustand (34,69%, 17 von 49), wogegen hier Patienten mit primärem H&H Stadium III die Klinik vorwiegend mit mGOS III verließen. Ab dem H&H Stadium IV wenden sich in unserem Kollektiv die Verhältnisse: in diesem initial schwer beeinträchtigten Zustand



erreichten 43,48% (10 von 23) der Patienten ein sehr gutes Outcome, wogegen Patienten, die sekundär und somit kurz vor Therapie bzw. Intubation in diesem schlechten Zustand behandelt worden waren vergleichsweise seltener ein sehr gutes Outcome erzielten (15,38%, 2 von 13) und im Vergleich zum primären Zustand häufiger mit mGOS III (46,15% vs. 21,74%) entlassen worden oder gar verstorben (30,77% vs. 21,74%) waren. Im H&H Stadium V bleibt diese Beobachtung jedoch aus. Patienten, die primär bereits in sehr schlechtem Zustand vorgefunden worden waren erreichten, im Gegensatz zu den sekundär H&H V diagnostizierten, nicht mehr mGOS II, sondern nur mGOS III (55,56%, 5 von 9) oder sie waren verstorben (44,44%, 4 von 9). Dies spricht dafür, dass ein initial sehr schlechter klinischer Zustand unausweichlich zu einem schlechten mGOS führte, denn immerhin erreichten 14,29% (2 von 14) der Patienten mit sekundärem H&H Stadium V einen guten mGOS II und weniger waren verstorben als mit primär vorgefundenem H&H Stadium V (35,71% vs. 44,44%). Die intubierten Patienten zeigten eine recht breite Streuung auf die unterschiedlichen mGOS: es wurden 28,57% (4 von 14) mit sehr gutem Outcome, 28,57% (4 von 14) mit mittelmäßigem mGOS III entlassen und 35,71% (5 von 14) waren verstorben (= mGOS V). Beim Vergleich der sekundären H&H Stadien und dem Outcome ließ sich auch hier eine statistisch signifikante Korrelation darstellen: mit zunehmendem H&H Stadium wurden Patienten in schlechterem mGOS entlassen ( $p=0,000$ ).

p=0,000	I	II	III	IV	V (verstorben)	total
I	n=26 83,87% 43,33%	n=2 6,45% 10,53%	n=3 9,68% 9,38%	n=0 0% 0%	n=0 0% 0%	n=31 100% 22,79%
II	n=11 73,33% 18,33%	n=2 13,33% 10,53%	n=1 6,67% 3,12%	n=0 0% 0%	n=1 6,67% 4,76%	n=15 100% 11,03%
III	n=17 34,69% 28,33%	n=11 22,45% 57,89%	n=13 26,53% 40,62%	n=2 4,08% 50%	n=6 12,24% 28,57%	n=49 100% 36,03%
IV	n=2 15,38% 3,33%	n=1 7,69% 5,26%	n=6 46,15% 18,75%	n=0 0% 0%	n=4 30,77% 19,05%	n=13 100% 9,56%
V	n=0 0% 0%	n=2 14,29% 10,53%	n=5 35,71% 15,62%	n=2 14,29% 50%	n=5 35,71% 23,81%	n=9 100% 6,67%
i/s/b	n=4 28,57% 6,67%	n=1 7,14% 5,26%	n=4 28,57% 12,50%	n=0 0% 0%	n=5 35,71% 23,81%	n=14 100% 10,29%
total	n=60 44,12% 100%	n=19 13,97% 100%	n=32 23,53% 100%	n=4 2,94% 100%	n=21 15,44% 100%	n=136 100% 100%

**Tabelle 25: Abhängigkeit des Outcomes vom sekundären Hunt und Hess Stadium**

#### 4.15 Tabellen nach Aneurysmagröße (Chi<sup>2</sup>-Tests)

Zusammenfassend wurde univariat ein Logit-Modell gerechnet. Bei keinem Regressionskoeffizienten besteht ein signifikanter Einfluss auf die Größengruppen.

		<5 mm	≥5 mm	Gesamt	p-Wert
Patienten, n		40	96	136	
Geschlecht	m	10/40 (25)	34/96 (35)	44/136 (32)	0,239
	f	30/40 (75)	62/96 (65)	92/136 (68)	
Alter <sup>1</sup>		56,67 (±15,386)	55,46 (±12,571)	55,82 (±13,413)	
Altersstufen	20-29	2/40 (5)	2/96 (2)	4/136 (3)	0,404
	30-39	4/40 (10)	4/96 (4)	8/136 (6)	0,262
	40-49	7/40 (18)	28/96 (29)	35/136 (26)	0,355
	50-59	12/40 (30)	29/96 (30)	41/136 (30)	
	60-69	5/40 (13)	17/96 (18)	22/136 (16)	0,578
	70-79	6 (15)	13/96 (14)	19/136 (14)	0,856
	80-89	4/40 (10)	3/96 (3)	7/136(5)	0,162
Risikofaktor arterielle Hypertonie	nein	16/40 (40)	28/95 (29)	44/135 (33)	0,235
	ja	24/40 (60)	67/95 (71)	91/135 (67)	
Risikofaktor Nikotinabusus	nein	35/40 (88)	71/95 (75)	106/135 (79)	0,106
	ja	5/40 (13)	24/95 (25)	29/135 (21)	
Risikofaktor Adipositas	nein	36/40 (90)	88/95 (93)	124/135 (92)	0,611
	ja	4/40 (10)	7/95 (7)	11/135 (8)	
Risikofaktor Alkoholabusus	nein	39/40 (98)	89/95 (94)	128/135 (95)	0,378
	ja	1/40 (3)	6/95 (6)	7/135 (5)	
Lokalisation	A. basilaris	2/40 (5)	9/96 (9)	11/136 (8)	0,268
	A. carotis interna	4/40 (10)	10/96 (10)	14/136 (10)	0,611
	A. cerebi media	6/40 (15)	18/96 (19)	24/136 (18)	0,349

<sup>1</sup> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung

	A. cerebri anterior	1/40 (3)	2/96 (2)	3/136 (2)	0,930
	A. choroidea	1/40 (3)	1/96 (1)	2/136 (1)	0,687
	A. communicans anterior	19/40 (48)	34/96 (35)	53/136 (39)	
	A. communicans posterior	4/40 (10)	14/96 (15)	18/136 (13)	0,291
	A. ophtalmica	0/40 (0)	2/96 (2)	2/136 (1)	-
	A. pericalosa	0/40 (0)	4/96 (4)	4/136 (3)	-
	A. posterior cerebri	1/40 (3)	1/96 (1)	2/136 (1)	0,687
	A. posterior inferior cerebelli	1/40 (3)	1/96 (1)	2/136 (1)	0,687
	A. superior cerebelli	1/40 (3)	0/96 (0)	1/136 (0)	-
Lokalisation Kreislauf	vorderer	35/40 (88)	85/96 (89)	120/136 (88)	0,864
	hinterer	5/40 (13)	11/96 (11)	16/136 (12)	
Aneurysma-konfiguration	einfach	10/25 (40)	26/75 (35)	36/100 (36)	
	komplex	4/25 (16)	9/75 (12)	13/100 (13)	0,838
	komplex gelappt	4/25 (16)	15/75 (20)	19/100 (19)	0,587
	komplex Baby-Aneurysma	7/25 (28)	25/75 (33)	32/100 (32)	0,575
Vorkommen multipler Aneurysmen	0	28/40 (70)	65/96 (68)	93/136 (68)	
	1	6/40 (15)	19/96 (20)	25/136 (18)	0,550
	2	3/40 (8)	6/96 (6)	9/136 (7)	0,841
	3	2/40 (5)	4/96 (4)	6/136 (4)	0,868
	≥4	1/40 (3)	2/96 (2)	3/136 (2)	0,905
Vorkommen multipler Aneurysmen (gruppiert)	keine multiplen Aneurysmen	28/40 (70)	65/96 (68)	93/136 (68)	0,793
	mind. ein multiples Aneurysma	12/40 (30)	31/96 (32)	43/136 (32)	
Hunt und Hess Stadium Erstsymptom	I	2/40 (5)	9/95 (9)	11/135 (8)	0,372
	II	20/40 (50)	43/95 (45)	63/135 (47)	
	III	6/40 (15)	23/95 (24)	29/135 (21)	0,277
	IV	10/40 (25)	13/95 (14)	23/135 (17)	0,314
	V	2/40 (5)	7/95 (7)	9/135 (7)	0,565
	I	9/38 (24)	22/84 (26)	31/122 (25)	0,479
	II	3/38 (8)	12/84 (14)	15/122 (12)	0,235

Hunt und Hess Stadium kurz vor Therapie bzw. Intubation	III	18/38 (47)	31/84 (37)	49/122 (40)	
	IV	3/38 (8)	10/84 (12)	13/122 (11)	0,360
	V	5/38 (13)	9/84 (11)	14/122 (11)	0,944
Fisher-Score	I	2/39 (5)	2/92 (2)	4/131 (3)	0,322
	II	0/39 (0)	2/92 (2)	2/131 (2)	-
	III	15/39 (38)	27/92 (29)	42/131 (32)	0,288
	IV	22/131 (56)	61/92 (66)	83/131 (63)	
akuter Hydrozephalus	nein	16/40 (40)	41/96 (43)	57/136 (42)	0,771
	ja	24/40 (60)	55/96 (57)	79/136 (58)	
Vasospasmus	nein	16/39 (41)	48/91 (53)	64/130 (49)	0,222
	ja	23/39 (59)	43/91 (47)	66/130 (51)	
Vasospasmus radiographisch nachgewiesen	nein	16/39 (41)	51/91 (56)	67/130 (52)	0,118
	ja	23/39 (59)	40/91 (44)	63/130 (48)	
Vasospasmus klinisch nachgewiesen	nein	24/32 (75)	56/78 (72)	80/110 (73)	0,732
	ja	8/32 (25)	22/78 (28)	30/110 (27)	
Zerebrale Ischämie	nein	24/39 (62)	46/94 (49)	70/133 (53)	
	ja	11/39 (28)	41/94 (44)	52/133 (39)	0,116
	ausgedehnt	4/39 (10)	7/94 (7)	11/133 (8)	0,893
Ventrikuloperitonealer Shunt	nein	30/38 (79)	70/91 (77)	100/129 (78)	
	ja	6/38 (16)	16/91 (18)	22/129 (17)	0,800
	nächster stationärer Aufenthalt	2/38 (5)	5/91 (5)	7/129 (5)	0,936
Zweitblutung	nein	39/40 (98)	87/96 (91)	126/136 (93)	0,193
	ja	1/40 (3)	9/96 (9)	10/136 (7)	
Therapieerfolg des ursächlichen Aneurysmas	konservativ/keine Therapie	1/40 (3)	1/89 (1)	2/129 (2)	0,314
	vollständiger Verschluss	33/40 (83)	61/89 (69)	94/129 (73)	
	inkompletter Verschluss	1/40 (3)	6/89 (7)	7/129 (5)	0,285
	minimale Restperfusion ohne Therapieindikation	4/40 (10)	13/89 (15)	17/129 (13)	0,616
	RP mit Therapieindikation	1/40 (3)	8/89 (9)	9/129 (7)	0,849

Therapieerfolg des ursächlichen Aneurysmas (kategorisiert)	vollständig	33/39 (85)	61/88 (69)	94/127 (74)	0,075
	inkomplett	6/39 (15)	27/88 (31)	33/127 (26)	
Modifizierter Glasgow Outcome Score	I	20/40 (50)	40/96 (42)	60/136 (44)	0,887
	II	6/40 (15)	13/96 (14)	19/136 (14)	
	III	7/40 (18)	25/96 (26)	32/136 (24)	
	IV	1/40 (3)	3/96 (3)	4/136 (3)	
	V (verstorben)	6/40 (15)	15/96 (16)	21/136 (15)	
Modifizierter Glasgow Outcome Score (Einteilung)	Gut (I-II)	26/40 (65)	53/96 (55)	79/136 (58)	0,293
	Schlecht (III-V)	14/40 (35)	43/96 (45)	57/136 (42)	

**Tabelle 26: Tabellen nach Aneurysmagröße (Chi<sup>2</sup>-Tests)**

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion aneurysmenspezifischer und klinischer Parameter zwischen kleinen und großen rupturierten Aneurysmen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine statistische Auswertung retrospektiv und monozentrisch erfasster Daten von insgesamt 136 Patienten, die aufgrund einer aSAB über einen Zeitraum von 4 Jahren in unserer Klinik aufgenommen und behandelt wurden. Die international häufig zitierte prospektive Studie ISUIA schlussfolgerte, dass inzidentelle Aneurysmen des vorderen Kreislaufes mit einem Durchmesser von <7mm eine jährliche Rupturrate von 0,15% und diejenigen mit einem Durchmesser zwischen 7 – 12 mm eine jährliche Rupturrate von 0,5% aufweisen und kleine inzidentelle Aneurysmen demnach konservativ behandelt werden sollten [ISUIA 1998, Wiebers 2003]. Die Autoren lieferten auch Daten über die durchschnittlichen Behandlungsrisiken solcher innozenter Aneurysmen nach chirurgischer bzw. endovaskulärer Therapie. Sie unterteilten diese in eine Gruppe, die bereits eine SAB aus einem anderen Aneurysma erlitten hatte und eine Gruppe ohne bisherige SAB. Die zwei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrem kurzfristigen Outcome (30 Tage) bzw. langfristigen Outcome (1 Jahr). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko lag kurzfristig bei 13,6% bzw. langfristig bei 12,6% nach chirurgischer Therapie bzw. bei 9,3% und 9,8% nach endovaskulärem Coiling für Patienten ohne bisherige SAB. Die Autoren führten das relativ hohe endovaskuläre Risiko auf verhältnismäßig hohe Anteile von Aneurysmen in der hinteren Zirkulation, älterer Patienten und großer Aneurysmen in dem endovaskulären Arm der Studie zurück.

Auch die 2013 publizierte prospektive Studie von Ishibashi et al., die Patienten mit inzidentellen Aneurysmen einschloss und das klinische Outcome zwischen den Therapierten und den konservativ Behandelten verglich, kam zu dem Entschluss, dass ein Verschluss inzidenteller Aneurysmen erst ab einer Größe von 5mm gerechtfertigt sei [Ishibashi 2013]. Nichtsdestotrotz bestätigen die Erfahrung aus unserer Klinik wie auch die Ergebnisse einiger internationaler Studien [Beck 2006, Dolati 2015, Joo 2009, Lee 2015], dass kleine rupturierte Aneurysmen in der klinischen Praxis durchaus häufig vorkommen und schwere Krankheitsverläufe nach sich ziehen können.

Die mediane Größe aller rupturierten Aneurysmen im Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) lag bei 6mm [McDougall 2012]. Knapp ein Drittel (29,41%) aller rupturierten Aneurysmen war <5mm. Ein ähnlich großer Anteil fand sich in einer japanischen Studie von Ohashi et al. aus dem Jahr 2004, die in einer retrospektiven institutionellen Analyse Parameter wie Geschlecht, Lokalisation der Ruptur und Risikofaktoren zwischen kleinen und großen rupturierten Aneurysmen verglichen [Ohashi 2004]. Bei einer Fallzahl von 280 Patienten wurde hier ein Durchschnittswert von 7,6 mm dokumentiert. Die Gruppe der kleinen Aneurysmen (<5mm) machte einen Anteil von 26,1% aus. In einer 2015 publizierten kanadischen Studie von Dolati et al. in Calgary wurden retrospektiv Daten von 123 Patienten erfasst, die eine aSAB aus einem sakkulären Aneurysma erlitten hatten [Dolati 2015]. Bei einem Durchschnittswert von 6,6 mm aller rupturierten Aneurysmen fand sich hier ein relativ hoher Anteil kleiner rupturierten Aneurysmen (<5mm) mit 37%. In einer in den 80ern über 18 Jahre durchgeführten Studie von Inagawa in Izumo City in Japan, in der die Größe von 285 rupturierten sakkulären Aneurysmen erhoben wurde, machten die kleinen Aneurysmen (<5 mm) einen Anteil von 24% aus [Inagawa 2010]. Eine von Froelich et al. im Jahr 2016 durchgeführte retrospektive Analyse über die Morphologie und die Lokalisation von 131 rupturierten Aneurysmen in Tasmanien zeigte, dass mit 49% kleine Aneurysmen ( $\leq 5$ mm) sogar fast gleich so häufig wie große Aneurysmen rupturierten [Froelich 2016]. Anders als in unserer Studie wurden jedoch auch die 5 mm messenden Aneurysmen zu den kleinen gezählt. Der Durchschnittswert aller rupturierter Aneurysmen betrug hier 6,4 mm.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt ebenfalls in der Gegenüberstellung und dem Vergleich aneurysmenspezifischer, klinischer und therapeutischer Parameter zwischen kleinen und großen Aneurysmen. Der Durchschnittswert der rupturierten Aneurysmen unseres Kollektivs liegt mit 6,48 mm unter dem von ISUIA publizierten Durchmesser von 7mm, passt allerdings damit sehr gut zu den übrigen oben angeführten Arbeiten. Für die weitere Analyse nutzen wir die von Ishibashi et al. vorgeschlagene Klassifizierung von „<5mm“ vs. „ $\geq 5$ mm“. Eine weitere Unterteilung der großen Aneurysmen in „>10mm“, wie sie in einigen Literaturquellen zu finden ist, entfällt in unserem Kollektiv aufgrund einer zu kleinen Fallzahl von Patienten mit einem maximal dokumentierten Durchmesser von >10mm. Knapp 30% der in Mainz im untersuchten Zeitraum behandelten gebluteten Aneurysmen hatte einen maximalen Durchmesser von <5mm, was wieder sehr gut mit der oben



zusammengefassten Fachliteratur übereinstimmt. Die genannten Studien, inklusive der eigenen, demonstrieren somit, dass ein relevanter Anteil kleiner Aneurysmen rupturiert und stehen der Annahme der ISUIA-Studie gegenüber, dass das Rupturrisiko kleiner inzidenteller Aneurysmen äußerst niedrig sei.

In unserem Patientenkollektiv lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 55,8 Jahren und fällt somit in die Zeitspanne von 55 bis 60 Jahren, die von Kopitnik et al. als Altersgipfel der SAB beschrieben wird [Kopitnik 1993]. Zu dem Ergebnis, dass die Hälfte aller Patienten zum Zeitpunkt der SAB jünger als 55 Jahre alt ist, kommen van Gijn et al. und zeigen, dass das mediane Alter nur knapp über dem unseres Kollektivs mit 53 Jahren liegt [van Gijn 2007].

Analog zur Literatur zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied der Aneurysmengröße zwischen Männern und Frauen [Kongable 1996]. Wie bei Linn und de Rooj war auch in dieser Studie der Anteil weiblicher Patienten mit 67,65% höher als der der männlichen Patienten [de Rooji 2007, Lee 2015]. Dies deckt sich mit der Tatsache des 1,6-fach höheren Risikos von Frauen, eine SAB zu erleiden [Linn 1996].

Während unter den 25- bis 45-Jährigen signifikant häufiger Männer betroffen sind, steigt die Inzidenz bei dem weiblichen Geschlecht ab dem 55. Lebensjahr [de Rooji 2007].

Eine Beziehung zwischen der Größe des rupturierten Aneurysmas und dem Patientenalter konnte in unserem Kollektiv nicht festgestellt werden (<5mm: Ø 56,67 Jahre vs. ≥ 5mm: Ø 55,45 Jahre). Zu dem gleichen nicht-signifikanten Ergebnis kommen auch Dolati (<5mm: Ø 55,2 vs. ≥ 5mm: Ø 55,4 Jahre) und Taylor (≤5mm: Ø 55 vs. >5mm: Ø 52 Jahre) [Taylor 2004]. Ebenso konnten Weir et al. keine positive Korrelation zwischen Aneurysmagröße und steigendem Patientenalter illustrieren [Weir 2002]. Dennoch liegt die Vermutung nahe, dass Aneurysmen im Laufe des Lebens wachsen und der Durchmesser rupturierter Aneurysmen mit dem Alter größer wird. Diesen Beweis konnte Inagawa bei einem Vergleich der Aneurysmadurchmesser vor und nach dem 60. Lebensjahr erbringen. Anders als Ohashi, der die Altersgrenze bei 40 Jahren setzte, konnte bei den wesentlich älteren Patienten ein signifikant höherer Durchmesser rupturierter Aneurysmen festgestellt werden.

In der hier vorgestellten Studie befanden sich 86,76% der rupturierten Aneurysmen im vorderen Kreislauf. Die am häufigsten rupturierte Arterie war mit 38,97% die ACOM, gefolgt von der MCA (17,65%) und der PCOM (13,24%). Dies entspricht am ehesten den Ergebnissen einer kürzlich publizierten deutschen Studie von AIMatter et al., die über ein Jahrzehnt Größe und Morphologie rupturierter Aneurysmen von 694 Patienten mit aSAB beschrieben [AIMatter 2017]. Hier konnten rupturierte Aneurysmen in 84,1% in der vorderen Zirkulation detektiert werden. Am häufigsten waren auch hier die ACOM (33,3%), gefolgt von der MCA (20,5%) und der PCOM (13,9%) betroffen. Auf eine ähnliche Häufigkeitsverteilung (85% aller rupturierten Aneurysmen im vorderen Kreislauf, davon 35% an der ACOM) kommen Braun et al. in einer deutschen Studie über die Behandlung und das Outcome eines älteren Patientenkollektivs ( $\geq 65$  Jahre) [Braun 2005]. Kleine Aneurysmen schienen in unserem Kollektiv häufiger an der ACOM zu rupturieren als große (47,5% vs. 35,42%), die Verteilung der zwei Größengruppen auf die Arterien des Circulus arteriosus war jedoch statistisch nicht auffällig ( $p=0,663$ ). Ein sogar fast gleicher Anteil kleiner wie großer rupturierter intrakranieller Aneurysmen entlang der ACOM fand sich in der Arbeit von Dolati et al. (18,7% vs. 17,8%). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beweisen einige internationale Studien jedoch, dass entlang der ACOM detektierte rupturierte Aneurysmen signifikant kleiner sind als an anderen Lokalisationen, wogegen rupturierte MCA-Aneurysmen signifikant größer sind als andere [Inagawa 2010, Ohashi 2004, Orz 2015]. Erklären lässt sich dies durch die Annahme, dass vom Durchmesser kleiner beschaffene Hirnarterien auch kleinere Aneurysmen beherbergen. So fanden Carter et al. kleine rupturierte Aneurysmen eher an den distalen als an den breiteren proximalen Hirnarterien vor [Carter 2006]. Mocco et al. griffen diesen Aspekt in einer kürzlich erschienenen Arbeit über den Vergleich morphologischer Parameter zwischen rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen auf und konnten beweisen, dass das Größenverhältnis (Size Ratio, SR) zwischen den Durchmessern des Aneurysmas und des Trägergefäßes einen signifikanten Einfluss auf die Ruptur ausübte. Demnach birgt beispielsweise ein Aneurysma mit einem Durchmesser von 4mm ein höheres Rupturrisiko an einem kleineren Trägergefäß ( $SR>1$ ) als an einem gleich großen Trägergefäß ( $SR=1$ ) [Mocco 2018].

Das Vorhandensein multipler Aneurysmen kann im Rahmen der Behandlung einer SAB mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert sein und somit zu einem

schlechteren Outcome führen [Vajda 1992]. Zu bedenken ist, dass das Rupturrisiko bei Multiplizität höher ist als die Addition des Risikos jedes einzelnen Aneurysmas. Literaturangaben zufolge sind bei etwa einem Drittel aller SAB-Patienten multiple Aneurysmen zu finden [Ostergaard 1985, Rinne 1994], was unserem Ergebnis nahekommt (31,62%). ISUIA hingegen fand bei 40,3% der Patienten mit nicht-rupturierten Aneurysmen – hierunter auch diejenigen mit bereits stattgehabter SAB – mindestens 2 Aneurysmen vor. Multiple Aneurysmen kamen bei uns in der Gruppe der großen rupturierten Aneurysmen zwar etwas häufiger vor als in der Gruppe der kleinen (32,29% vs. 30%), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Andere Arbeiten hingegen berichten von einem klaren Zusammenhang zwischen der Ruptur großer Aneurysmen ( $\geq 5\text{mm}$ ) und dem Vorkommen weiterer inzidenteller Aneurysmen [Choi 2017, Inagawa 2009, Ohashi 2004]. Inagawa erklärt dies mit folgender Hypothese: je länger der Zeitraum zwischen Entstehung und Ruptur eines Aneurysmas, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass ein zusätzliches Aneurysma entsteht und demnach multiple Aneurysmen zum Zeitpunkt der Ruptur des größeren Aneurysmas detektiert werden [Inagawa 2009]. Während die meisten Studien Ruptur-assoziierte Risikofaktoren zwischen Patienten mit rupturierten und innozenten Aneurysmen untersuchen, verglichen Backes et al. morphologische Parameter zwischen einem rupturierten und mehreren innozenten Aneurysmen bei ein und demselben Patienten um potenzielle Störgrößen wie arterielle Hypertonie oder Alter auszuschließen [Backes 2014]. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass – anders als erwartet – in einem Drittel der Fälle nicht das größte Aneurysma rupturierte, sondern viel mehr die SR und eine irreguläre Form nach Adjustierung von Aneurysmagröße und -lokalisierung signifikant mit der Ruptur assoziiert waren.

Der Anteil der komplex konfigurierten rupturierten Aneurysmen machte mit 64% fast 2/3 der dokumentierten Fälle aus. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen komplexer Form und Größe konnte in unserer Studie nicht gesehen werden. Bisherige Studien, darunter auch die umfangreiche Follow-up Studie UCAS aus Japan, konnten jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen komplexer Konfiguration und Aneurysmaruptur feststellen [Abboud 2017, Björkman 2017, Morita 2012]. Auch wenn der Vergleich der Form zwischen rupturierten und inzidentellen Aneurysmen nicht Gegenstand dieser Arbeit war, erklärt dies den hohen Anteil komplex konfiguriert rupturierter Aneurysmen in unserem Kollektiv. Björkman et al.

kamen sogar zu dem Schluss, dass die komplexe Form einen größeren Einfluss auf die Ruptur als die Größe hatte. Lindgren et al. fanden heraus, dass die komplexe Form das einzige Merkmal war, welches unabhängig von der Lokalisation oder der Aneurysmagröße, konsistent mit der Ruptur assoziiert war und einen größeren Einfluss auf die Ruptur hatte als alle bisher bekannten Risikofaktoren (Geschlecht, positive Familienanamnese, Multiplizität, Größe, Lokalisation oder kardiovaskuläre Risikofaktoren) [Lindgren 2016]. Folglich stellt eine komplexe Konfiguration selbst bei kleinen Aneurysmen oder bei Patienten mit geringem Risikoprofil ein hohes Risiko für die Ruptur dar und sollte bei der Entscheidung über den Verschluss inzidenteller Aneurysmen jeglicher Größe berücksichtigt werden.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien über die Beziehung zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Größe des rupturierten Aneurysmas. In unserer Arbeit konnte kein signifikant gehäuftes Vorkommen eines der Risikofaktoren zwischen den zwei Größengruppen beobachtet werden, wenngleich auch die Hypertoniker unseres Kollektivs auffallend häufiger eine Blutung aus einem großen Aneurysma erlitten hatten (70,53% vs. 60% derer mit kleinem Aneurysma). Zu dem Ergebnis, dass der arterielle Hypertonus keinen signifikanten Einfluss auf die Ruptur der zwei Größengruppen hatte ( $<$  bzw.  $\geq 5$ mm) kamen auch Choi und Rosenorn in ihren Studien [Choi 2017, Rosenorn 1994]. Qureshi et al. konnten ebenfalls keine Assoziation zwischen Aneurysmagröße und arteriellem Hypertonus nachweisen [Qureshi 2000], setzten den Größengrenzwert allerdings höher bei  $<$  bzw.  $\geq 13$ mm (entsprechend 21% bzw. 79% aller rupturierter Aneurysmen). In der 1966 erschienenen „Cooperative Study of Intracranial Aneurysms“ von Locksley et al. konnte wiederum eine tendenziell häufigere Ruptur großer Aneurysmen unter den hypertensiven Patienten beobachtet werden [Locksley 1966].

Die Diskrepanzen der einzelnen Studien sind sicherlich unter anderem auf unterschiedliche Definitionen der arteriellen Hypertonie im Studienprotokoll zurückzuführen. So fehlen in unseren Daten z.B. die Unterteilung in einen unzureichend oder gut eingestellten Hypertonus und Angaben über die Dauer der Erkrankung. Ohashi et al. beobachteten nämlich, dass eine SAB aus einem kleinen rupturierten Aneurysma signifikant häufiger bei Patienten mit unzureichend eingestelltem Hypertonus auftrat als es für die Patienten mit großen rupturierten Aneurysmen der Fall war. Wurden die Gruppen der Patienten mit unzureichend und

medikamentös gut eingestelltem Hypertonus zusammengefasst, verschwand die statistische Differenz in Bezug zu den normotensiven Patienten.

In unserer Arbeit konnte allenfalls eine leichte Tendenz für die häufigere Ruptur großer Aneurysmen bei Rauchern aufgezeigt werden. Einige hier bereits vorgestellte Studien konnten hingegen eine signifikant häufigere Ruptur großer Aneurysmen (alle  $\geq 5\text{mm}$ ) bei Rauchern nachweisen [Choi 2017, Inagawa 2010, Qureshi 2000]. Eine von Juvela et al. im Jahr 2001 publizierte finnische Studie konnte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Nikotinabusus (insbesondere der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten) und der beschleunigten Wachstumsrate bereits vorhandener Aneurysmen bzw. der Formation von De-novo-Aneurysmen im Verlauf etablieren und somit beweisen, dass Rauchen ein erheblicher Risikofaktor für die Aneurysmaruptur sein kann [Juvela 2001].

Generell sind der plötzlich einsetzende „Vernichtungskopfschmerz“ oder „starke Kopfschmerzen, die in dem Ausmaß bislang noch nicht erlebt wurden“ das häufigste klinische Leitsymptom für die akute aneurysmatische SAB. Dies spiegelt sich auch in unserem Kollektiv wider: 44,45% klagten über starke Kopfschmerzen, unter diesen konnte bei 6,67% ein Meningismus eruiert werden. Der starke Kopfschmerz wird bei etwa einem Drittel aller Patienten, die sich in der Allgemeinarztpraxis vorstellen, als einziges Symptom beschrieben und kommt unseren Daten nahe (37,78%). Weitere mit der akuten SAB assoziierte Symptome decken sich in variierender Häufigkeit mit Angaben aus der Literatur [Kundra 2014]: der Meningismus infolge der meningealen Reizung, Übelkeit und Erbrechen, Vigilanzminderung bis hin zum Koma oder epileptische Anfälle infolge des erhöhten Hirndruckes. Letztere sowie fokale neurologische Defizite sind meist Folge einer intraparenchymatösen Blutung, fokalen Ischämie oder von Hirnnervenläsionen [Kundra 2014, van Gijn 2007]. Eine dezidierte absolute und relative Angabe von Symptomen ist in unserer Arbeit jedoch nur bedingt sinnvoll da 7,41% aufgrund tiefer initialer Bewusstlosigkeit bzw. Koma nicht hinreichend exploriert werden konnten.

Es fällt auf, dass nur wenige Patienten (6,67%) zusätzlich zu dem Vernichtungskopfschmerz einen Meningismus boten. Dies scheint ein geringer Anteil im Vergleich zu den Daten von van Gijn et al., die einen Meningismus bei Aufnahme im Krankenhaus als häufig auftretendes Symptom beschreiben oder bei Fontanarosa

et al., die dieses Symptom bei 35% der aufgenommenen Patienten feststellten [Fontanarosa 1989]. Bedenkt man jedoch, dass das initiale Symptom in unserem Kollektiv oft von nicht-medizinischen Laien noch vor Kontaktaufnahme zu einem Arzt beschrieben und eine neurologische Untersuchung gar nicht erst stattfand, erklärt sich die geringe Anzahl. Zudem kann dem nicht-medizinischen Beobachter der Vernichtungskopfschmerz als das eindrücklichere Symptom in Erinnerung bleiben. Aus medizinischer Sicht kann ein Meningismus initial fehlen, weil er sich erst innerhalb von 3-12 Stunden nach der Blutung entwickelt, bei tief bewussten Patienten gar nicht erst auftritt oder bei leichter SAB ganz ausbleibt [Vermeulen 1990].

Gemäß der klinischen Tatsache, dass der Vernichtungskopfschmerz das Kardinalsymptom der SAB darstellt, waren die meisten Patienten dem H&H-Grad-II (46,67%) zugeordnet worden. Anders als in unserer Arbeit, in der eine Aufteilung in einen initialen und sekundären klinischen Zustand stattfand, wurde dieser in der recherchierten Literatur nur bei Aufnahme ins Krankenhaus klassifiziert. Oft findet man eine Dichotomisierung in einen „guten“ (H&H I-II) und „schlechten“ (III-V) Status. Unter dieser Annahme sahen wir eine fast gleich häufige Verteilung in unserem Kollektiv: etwas mehr als der Hälfte der Patienten ging es initial „gut“ (54,8%). Vergleicht man nun die Daten mit dem sekundären Zustand unmittelbar vor Therapie bzw. Intubation zeigt sich eine Verschiebung zugunsten der schlechteren Grade III-V: es ging nur noch 37,7% der Patienten „gut“. Das bedeutet, dass sich fast bei jedem 5. Patienten (17,1%) der Zustand vom initialen Symptom bis kurz vor Therapie bzw. Intubation relevant verschlechterte, wobei die aus der sekundären Klassifikation ausgeschlossenen Intubierten (10,29%) diese Zahl wiederum relativieren.

Mehr als die Hälfte aller SAB-Patienten wurde uns von anderen Krankenhäusern zugewiesen. Diese Stichprobenverzerrung kann zu einem größeren Anteil von Patienten in den schlechteren Graden geführt haben, was durch die „Differenz“ zwischen primärer und sekundärer Hunt-und-Hess-Klassifikation veranschaulicht wird. Zu vergleichbaren Werten kommen auch Charpentier et al., die den Status von 244 SAB-Patienten bei Aufnahme im Universitätskrankenhaus in Nancy untersuchten und diesen als Einflussfaktor auf die Inzidenz symptomatischer Vasospasmen untersuchten: 56,2% der Patienten waren in gutem klinischen Zustand (H&H I+II) [Charpentier 1999]. Salary et al. betrachteten retrospektiv über einen Zeitraum von 2

Jahren das Verhältnis von Aneurysmagröße zu Blutungsausmaß und Outcome nach aSAB bei 133 Patienten in einem Krankenhaus in Pennsylvania und fanden heraus, dass sich knapp die Hälfte bei Aufnahme in gutem Zustand (H&H I+II = 48,872%) befand [Salary 2007]. Eine geringere Zahl findet sich bei der Arbeitsgruppe von Lantigua et al., die in einer prospektiven Studie die Risikofaktoren für die Mortalität in einem New Yorker Krankenhaus untersuchten: bei Aufnahme waren 35% der Patienten in einem Zustand gemäß H&H I und II und der Anteil der Vigilanzgeminderten überwog die anderen Grade (H&H III: 26,6%) [Lantigua 2015]. Verglichen mit den Werten der ISAT-Studie, in der 88% einen WFNS-Grad 1 oder 2 hatten, waren unsere Werte deutlich niedriger (33% bzw. 50% gemäß primärem bzw. sekundärem H&H-Grad) [Molyneux 2002]. Dies stellt auch im Vergleich zu anderen internationalen Studien einen überraschend hohen „zu guten“ Anteil von Patienten mit SAB dar, ist nicht mit der Routineversorgung der SAB zu vergleichen und führte in den Folgejahren nach Veröffentlichung der Ergebnisse zu Kritik an den Einschlusskriterien der ISAT-Studie.

Eine Zusammenfassung unserer Ergebnisse zeigt, dass 55% der kleinen bzw. 54,73% der großen rupturierten Aneurysmen primär den guten H&H-Graden I+II und 30% der kleinen bzw. 35,42% der großen rupturierten Aneurysmen sekundär den guten H&H-Graden I+II zugeordnet wurden. Ein Zusammenhang zwischen der Aneurysmagröße und dem klinischen Zustand (primär:  $p=0,368$ , sekundär:  $p=0,554$ ) konnte in unserer Studie demnach nicht festgestellt werden. Im Gegensatz hierzu konnten Dolati et al. in ihrer Studie einen signifikant überwiegenden Anteil großer rupturierter Aneurysmen (>5mm) in den guten H&H Graden I-III (85% im Vergleich zu 63% der kleinen) feststellen. Dementsprechend hatten sich SAB-Patienten mit kleinen rupturierten Aneurysmen signifikant häufiger in schlechtem klinischen Zustand (H&H IV+V) vorgestellt (37% im Vergleich zu 15% der großen). Dolati et al. begründeten dies mit der Annahme, dass kleine Aneurysmen als „high-risk“ gelten, wenn sie plötzlich entstehen und schnell bluten oder als „low-risk“ eingestuft werden, wenn sie stabil bleiben und im Verlauf als inzidentelle Aneurysmen entdeckt werden [Dolati 2015].

Das Blutungsausmaß nach SAB kann in unserem Kollektiv bis auf einige wenige Patienten als schwer bezeichnet werden: fast die Gesamtheit aller Patienten (95,42%) hatte eine schwere Blutung gemäß Fisher III und IV erlitten, knapp zwei

Drittel (63,36%) wiesen einen Einbruch in das Ventrikelsystem und/oder eine intrazerebrale Blutung auf. Vergleicht man die Daten mit denen von Charpentier et al., fällt ein wesentlich höherer Anteil an Fisher-Grad-II-Blutungen auf (25% im Gegensatz zu 1,53% in unserer Studie). Dies kann durch die Tatsache begründet sein, dass bei einem beachtlichen Anteil unserer Befunde keine exakte Bilddokumentation zur Verfügung stand und nur von einer „Subarachnoidalblutung“ oder einer „schweren Subarachnoidalblutung“ ohne Angabe einer ICB bzw. IVB die Rede war. In solchen Fällen wurden die Patienten dem Fisher-Grad III zugeordnet (s. Methodenteil).

Ein ebenfalls höherer Anteil schwerer Blutungen fand sich bei Lindvall et al., einer Gruppe aus Schweden: In einer prospektiven Studie über die Korrelation der Blutungsintensität zum Outcome bei 83 Patienten nach aSAB waren 84% als Fisher Grad III und IV klassifiziert worden [Lindvall 2009]. Alle genannten Studien, inklusive die eigene, zeigen einen im Vergleich zur Originalpublikation von Fisher et al. sehr kleinen Anteil an Patienten, bei denen die SAB im CT nicht detektiert werden konnte oder nur diffus zu sehen war (38,3% gemäß Fisher I+II) [Fisher 1980]. Dieser enorme Unterschied beruht einerseits auf der Tatsache, dass sich die Auflösung in der CT-Diagnostik seit 1980 wesentlich verbessert hat und andererseits darauf, dass sich der zeitliche Abstand zwischen Blutungsereignis und Bildgebung verkürzt hat - innerhalb der ersten 6 Stunden nach akuter SAB hat die CCT eine über 95%ige Sensitivität und Spezifität, sodass in diesem Zeitraum ein unauffälliges CCT eine Blutung nahezu ausschließen kann [de Oliveira 2014, Perry 2011].

Ein Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße und Blutungsausmaß konnte in der vorliegenden Arbeit statistisch nicht belegt werden, auch wenn große rupturierte Aneurysmen auffallend häufiger zu einer Fisher-Grad-IV-Blutung geführt hatten (66,3% im Vergleich zu 56,41% der kleinen Aneurysmen). Ebenso konnte Inagawa keinen signifikanten Unterschied zwischen seinen 3 Größengruppen (24% mit <5mm,  $\geq 5 - <10$ mm,  $\geq 10$ mm) und dem Blutungsausmaß feststellen (SAB allein, SAB mit ICB und/oder IVB) [Inagawa 2010]. Die „alleine“ vorkommende SAB unterteilte er wiederum in 4 Schweregrade (I-IV) und sah ein signifikant häufigeres Auftreten des Grades IV (schwere, diffuse Blutung) in der Gruppe der großen rupturierten Aneurysmen ( $\geq 5$  mm). Ein Zusammenhang konnte hingegen in einer Reihe von Studien nachgewiesen werden. So fanden Taylor et al. eine schwere SAB (Fisher III+IV) signifikant häufiger bei kleinen rupturierten Aneurysmen ( $\leq 5$ mm, 33% aller



rupturierter Aneurysmen) vor und nahmen an, dass kleine Aneurysmen aufgrund ihres kleineren Radius einem höheren transmuralen Druck ausgesetzt sein müssen um zu rupturieren und dieser Druck eine schwerere Blutung nach sich ziehen kann [Taylor 2004]. Auch Russell et al. beobachteten eine ausgedehntere Blutung nach Ruptur kleiner Aneurysmen (1-5mm, 35% aller rupturierter Aneurysmen), bestimmten jedoch das zisternale und ventrikuläre Blutungsausmaß mithilfe der genaueren Hijdra-Skala [Russell 2003, Hijdra 1990]. Sie erkannten, dass das Blutungsausmaß ebenso durch Faktoren wie den transmuralen Druck, die Gefäßwandstärke und die Konfiguration des Aneurysmas beeinflusst wird.

In ihrer prospektiven Studie über den Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße und Outcome unterteilten Roos et al. ihr Kollektiv in rupturierte Aneurysmen mit Durchmessern von <10mm bzw. ≥10mm. Die Patienten mit großen Aneurysmen (22%) waren signifikant häufiger in schlechtem klinischen Zustand aufgenommen worden und wiesen signifikant geringere Mengen an zisternalem Blut im CT auf [Roos 2000]. Die Umkehrbetrachtung, dass große Aneurysmen eine kleinere Blutung und kleine Aneurysmen eine größere Blutung verursachen, deckt sich mit den Forschungsergebnissen von Russell et al. Der zugrunde liegende Pathomechanismus wurde folgendermaßen erklärt: die Wände größerer Aneurysmen weisen eine breitere Kontaktfläche zur Arachnoidea und der Gliamembran der grauen Substanz auf, welche die lokale Hämostase und Defektheilung durch ihre hohe Konzentration an Gewebefaktoren insbesondere nach SAB fördern [Russell 2003, Suzuki 1999].

Schließlich konnten Salary et al. in ihrer 2007 publizierte Studie keine Korrelation zwischen Aneurysmagröße und Blutungsausmaß (unter Verwendung der Hijdra-Skala) finden und betrachteten Erklärungen für bis dato erkannte Zusammenhänge als spekulativ. Ein Vergleich des Blutungsausmaßes unter den vorgestellten Studien ist insofern problematisch, als dass die Zeitpunkte zwischen dem Blutungsereignis und dem CT nicht oder nur schätzungsweise bekannt sind. Die spontane Absorptionsrate des Blutes ist zusätzlich nicht nur von der Zeit, sondern auch vom Patientenalter, der Schwere der Blutung und der Lokalisation des zisternalen Blutes abhängig [Inagawa 1995]. Ein weiteres Kriterium, das die Vergleichbarkeit zwischen den Arbeiten erschwert, sind unterschiedliche Methoden in der Skalierung bzw. die subjektive Einschätzung des Blutungsausmaßes.

Unseren Ergebnissen zufolge war zwischen initialem klinischen Zustand und Blutungsausmaß kein Zusammenhang zu sehen ( $p=0,121$ ). Dieser war jedoch hochsignifikant zwischen sekundärem klinischen Zustand und Blutungsausmaß ( $p=0,000$ ): mit Verschlechterung des Hunt und Hess Grades kurz vor Therapie bzw. Intubation zeigte sich eine Zunahme der Fisher-Grad-IV-Blutungen bzw. Abnahme von Fisher-Grad-III-Blutungen. Die Gruppe der Intubierten lag hierbei prozentual gesehen zwischen den Hunt und Hess Graden IV und V. Wir nehmen an, dass eine Zunahme der Blutung oder (neue) Blutungs-assoziierte Komplikationen im Intervall zu einer signifikanten klinischen Verschlechterung geführt haben.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Blutungsausmaß und klinischem Zustand bei Krankenhausaufnahme beobachteten Lindvall et al., die einen relativ hohen Anteil von Fisher-Grad-III und IV-Blutungen in ihrem Kollektiv hatten (82%) sowie die ebenfalls zitierte Arbeit von Salary et al.

Die Beobachtung, dass eine große (und unter Umständen ungünstig verteilte) Menge Blut im CT mit einem schlechten klinischen Zustand einhergeht, ist nachvollziehbar. Die Umkehrbetrachtung, dass Patienten, denen es schlecht geht, auch eine größere Blutmenge im CT aufweisen, erscheint jedoch trotz der Signifikanz nicht logisch, da andere Faktoren den schlechten Zustand des Patienten bedingen können. Diese bidirektionale Betrachtung wurde in der recherchierten Literatur nicht diskutiert.

Der infolge der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung auftretende akute Hydrozephalus stellt eine relativ häufige Komplikation dar. Die Inzidenz schwankt zwar zwischen 6 – 67% was auf unterschiedliche Diagnosekriterien, Patientenauswahl und Zeitpunkt der Untersuchung zurückzuführen ist. In vielen Studien kommt der akute Hydrozephalus jedoch in 20-30% der Fälle vor [Chen 2017, Mehta 1996, van Gijn 1985]. In unserem Kollektiv erfolgte in 58% der Fälle die Anlage einer EVD bzw. einer LD infolge eines hydrozephalen Aufstaus. CT-morphologisch sieht man ein aufgeweitetes Ventrikelsystem, wobei der Aufstau mit der Dilatation der Seitenhörner beginnt [Suarez-Rivera 1998]. Der hohe Anteil in unserer Arbeit ist einerseits darauf zurückzuführen, dass bereits bei beginnendem Aufstau umgehend die Anlage einer EVD bzw. LD erfolgte, andererseits wurden Patienten, die an der Early-Drain-Studie teilnahmen, in unser Kollektiv eingeschlossen. Durch die Early-Drain-Studie sollte die Hypothese geprüft werden,

dass durch frühe lumbale Liquordrainage das klinische Outcome verbessert und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Vasospasmus verringert wird.

Der hydrozephale Aufstau nach SAB wurde in unserem Kollektiv in beiden Größengruppen fast gleich häufig dokumentiert (60% der kleinen und 57,29% der großen rupturierten Aneurysmen). Dieses Ergebnis deckt sich mit der bereits vorgestellten Arbeit von Salary et al. und der Arbeitsgruppe von Jartti et al., die kein gehäuftes Auftreten eines akuten Hydrozephalus zwischen Aneurysmen unterschiedlicher Größe beobachten konnten (61,8% der 0-4mm, 62% der 5-9mm und 63% der  $\geq 10$ mm) [Jartti 2004]. In der zuletzt genannten Studie konnte hingegen - übereinstimmend mit anderen Literaturquellen [Graff-Radford 1989, Lin 1999, Mehta 1996, Demergil 2003] - die intraventrikuläre Blutung als stärkster unabhängiger Prädiktor für den akuten Hydrozephalus identifiziert werden.

Dass die Schwere des klinischen Zustandes bei Krankenhausaufnahme statistisch signifikant mit dem Auftreten eines akuten Hydrozephalus zusammenhängt, konnten Sheehan et al. in einer groß angelegten retrospektiven Studie mit 897 SAB-Patienten in Nordamerika bestätigen [Sheehan 1999]. Tatsache ist, dass der akute Hydrozephalus häufiger in den schlechteren Hunt und Hess Graden ( $>3$ ) beobachtet wird [Mehta].

Auch in unserem Kollektiv konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen primären bzw. sekundärem Hunt und Hess Grad und dem Auftreten eines akuten Hydrozephalus demonstriert werden ( $p=0,001$  bzw.  $p=0,000$ ). Die Tatsache, dass der Hydrozephalus klinisch durch Vigilanzminderung oder gar Bewusstseinsverlust imponiert (gemäß H&H  $\geq 3$ ) und diese Patienten zum Zeitpunkt des sekundären klinischen Zustandes in den meisten Fällen entweder gleich schlecht, schlechter oder intubiert waren, kann erklären warum der Zusammenhang zu beiden Zeitpunkten fast „gleich stark“ signifikant ist.

Eine von Demergil et al. publizierte Arbeit untersuchte das Auftreten des Hydrozephalus in Abhängigkeit vom Hunt und Hess Stadium bei Krankenhausaufnahme und dem Fisher-Score. Es wurden 114 SAB-Patienten eingeschlossen, von denen 18,4% eine EVD aufgrund eines akuten hydrozephalen Aufstaus erhielten und 55,3% eine Fisher-Grad-III und -IV-Blutung erlitten hatten. Obwohl diejenigen mit dem Aufstau häufiger in den schlechteren H&H Stadien III-V vorkamen, zeigten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz [Demergil 2003]. Die

Inzidenz eines akuten Hydrozephalus war jedoch statistisch signifikant höher unter den Patienten in den höheren Fisher-Graden III und IV. Das Risiko eines akuten Hydrozephalus verhält sich zwar proportional zum Ausmaß der initialen Blutung, wie unsere und andere Daten [Vale 1997, Kassell 1990] bestätigen, die Komplikation kann jedoch auch in den leichteren Fisher-Graden I und II auftreten.

Zusammenfassend ist die Entwicklung eines akuten Hydrozephalus als multifaktorielles Geschehen zu sehen. Faktoren, die einen signifikanten Einfluss haben sind Patientenalter (>50 Jahre), Aneurysmalokalisation, klinischer Zustand bei Aufnahme, Fisher-Score und Blut im Ventrikelsystem bzw. in den basalen Zisternen [Sethi 2000].

Etwa 8-20% der SAB-Patienten entwickeln einen chronischen Hydrozephalus [Vale 1997]. In unserem Kollektiv erhielten 22,5% der Patienten einen VP- bzw. VA-Shunt infolge dieser Komplikation. Diese Zahl liegt knapp über der von Vale et al. die in ihrer Studie bei 20% der 108 SAB-Patienten ab dem 14. Tag nach Blutungsereignis einen VP-Shunt legten. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fanden Vale et al. keinen Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße und Häufigkeit eines chronischen Hydrozephalus. Dieser Zusammenhang konnte auch bei Taylor et al. nicht gesehen werden: Ein VP-Shunt war nach SAB bei 21% der kleinen ( $\leq 5$ mm) und 22% der großen ( $> 5$ mm) Aneurysmen indiziert. Sheehan et al. dagegen fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen größeren Aneurysmen und einem chronischen Hydrozephalus (25,9% der 897 SAB-Patienten). Auch Inagawa stellte eine signifikant höhere Inzidenz unter den größeren Aneurysmen ( $\geq 5$ mm) fest und begründete dies mit der Tatsache, dass größere Aneurysmen auch signifikant häufiger den schlechteren WFNS-Graden und den schwereren Blutungsgraden zugeordnet worden waren. Der relativ hohe Anteil an Patienten mit dieser Komplikation (54%) ist nicht üblich und kann auf einen hohen Anteil älterer Patienten in Inagawa's Kollektiv zurückgeführt werden [Yoshioka 2000].

Der Vasospasmus der Hirnarterien tritt angiographisch in bis zu 70% der Fälle und manifestiert sich klinisch in 20–30 % der Fälle nach aneurysmatischer

Subarachnoidalblutung da hohe Flussgeschwindigkeiten in der Dopplersonographie auch ohne klinische Zeichen einhergehen können (Dorsch 1995]. In unserem Kollektiv wurde ein Vasospasmus bei knapp der Hälfte aller Patienten (48,5%) radiographisch dokumentiert. Hierunter bot wiederum knapp die Hälfte (23,1%) einen symptomatischen Vasospasmus. Der prozentuale Anteil der Patienten mit symptomatischem Vasospasmus ist jedoch nicht exakt anzugeben, da 15,4% der radiographischen Vasospasmen bei Patienten bestätigt wurden, die intubiert waren oder sich in einem derart schlechten Zustand befanden, in dem eine neurologische Untersuchung nicht möglich war bzw. ein neurologisches Defizit nicht abzugrenzen war. Ähnliche Zahlen finden sich in der retrospektiven Studie von Mijiti et al., in der bei 53,1% der 542 SAB-Patienten ein angiographischer Vasospasmus und bei 28,9% ein symptomatischer Vasospasmus nachgewiesen werden konnte [Mijiti 2016]. Die Inzidenz des radiographischen Vasospasmus kann enorm schwanken, wenn keine genaue Unterteilung in die Schweregrade der Gefäßverengung erfolgt. So konnte bei Inagawa ein angiographischer Vasospasmus in unterschiedlicher Ausprägung bei >90% der Patienten beobachtet werden, wogegen der klinische – vergleichbar zu den vorher genannten Daten - in 24% der Fälle manifest wurde.

Ein Zusammenhang zwischen den Größengruppen und dem Auftreten des zerebralen Vasospasmus konnte in unserer Arbeit nicht gesehen werden, auch wenn diese Komplikation auffallend häufiger nach Ruptur kleiner Aneurysmen auftrat (58,97% vs. 47,25% der großen Aneurysmen). Die in die Recherche einbezogene Literatur ergibt zum Teil widersprüchliche Daten über die Beziehung zwischen Aneurysmagröße und Vasospasmus, auf die später eingegangen wird. Die Betrachtung, dass eine Beziehung zwischen Aneurysmagröße und dem Blutungsausmaß und damit ein eher indirekter Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße und Vasospasmus besteht erscheint sinnvoller, da zahlreiche Forschungsergebnisse eine signifikante Korrelation zwischen zunehmender Blutmenge und dem Auftreten (jeder Form) von zerebralem Vasospasmus bestätigen [Brouwer 1993, Harrod 2005, Inagawa 2016, MacDonald 2003, Qureshi 2000]. Die Umkehrbetrachtung, dass ein Zusammenhang auch zwischen Aneurysmagröße und Vasospasmus nicht existiert, ist demnach logisch und reflektiert unsere Ergebnisse. Eine Korrelation zwischen Aneurysmagröße und Fisher-Score ( $p=0,430$ ) bzw. zwischen Aneurysmagröße und Vasospasmus ( $p=0,221$ ) besteht nicht. Sehr wohl konnte aber

die bereits bekannte signifikante Beziehung zwischen zunehmender Blutmenge und dem Auftreten von Vasospasmus in unserer Arbeit belegt werden ( $p=0,016$ ). Interessant ist, dass wir sowohl zwischen primärem Hunt und Hess Stadium und dem Blutungsausmaß ( $p=0,121$ ) als auch zwischen primärem Hunt und Hess Stadium und dem Vasospasmus ( $p=0,066$ ) keine Beziehung sehen können, diese aber zwischen sekundärem Hunt und Hess Stadium und Blutungsausmaß ( $p=0,000$ ) bzw. zwischen sekundärem Hunt und Hess Stadium und Vasospasmus ( $p=0,0033$ ) besteht. Unter der bereits erwähnten Annahme, dass eine Zunahme der Blutung bzw. Blutungsassoziierte Komplikationen den signifikanten Zusammenhang zwischen sekundärem Hunt und Hess Stadium und Fisher-Score erklären, lässt sich auch die signifikante Beziehung zwischen sekundärem Hunt und Hess Stadium und Vasospasmus begründen. Hiermit wird verdeutlicht, dass Faktoren wie Blutungsmenge oder klinischer Zustand einen direkten Einfluss auf den Vasospasmus haben, die Aneurysmagröße per se jedoch kein direkter Risikofaktor für die Entwicklung eines Vasospasmus in unserem Kollektiv zu sein scheint.

Eine Beziehung zwischen Aneurysmagröße und Vasospasmus schlossen Dumont et al. in ihrer Studie aus (angiographischer Vasospasmus in 21%, keine Angabe über Aneurysmagröße) [Dumont 2010]. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten Salary et al. einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen größeren Aneurysmen und häufigerem Auftreten von Vasospasmus feststellen (klinischer Vasospasmus in 41,4%). Eine Korrelation zwischen Vasospasmus und Blutungsausmaß fand sich in ihrer Studie dennoch nicht. In der 2009 publizierten Gemeinde-basierten Studie von Inagawa traten schwere diffuse Blutungen und symptomatische Vasospasmen signifikant häufiger nach Ruptur großer Aneurysmen ( $\geq 5\text{mm}$ ) auf. Inagawa schlussfolgerte, dass, wie bereits bekannt, eine hochsignifikante Beziehung zwischen Blutungsausmaß und Vasospasmus bestand, der Einfluss der Aneurysmagröße auf den Vasospasmus jedoch bis dato nicht geklärt werden konnte.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen stieg in der Arbeit von Salary et al. die Inzidenz von Vasospasmus proportional zu den Hunt und Hess Graden. Auch in der bislang größten chinesischen Studie über Faktoren, die mit dem Auftreten von Vasospasmus und der zerebralen Ischämie nach aSAB zusammenhängen, konnten Mijiti et al. einen schlechten klinischen Zustand bei Aufnahme (Hunt und Hess 4+5)

als Risikofaktor für beide Formen des Vasospasmus und die zerebrale Ischämie (in 25,4% der Fälle) identifizieren.

Wie bereits erwähnt, können bei bis zu 70 % der Patienten angiographisch zerebrale Vasospasmen nachgewiesen werden, von denen etwa die Hälfte klinisch symptomatisch verlaufen mit dem Risiko irreversible ischämische Hirnschäden zu verursachen. In unserer Arbeit zeigte sich mit 47,4% ein relativ hoher prozentualer Anteil dieser zerebralen Ischämien im Vergleich zu dem von Mijiti et al. beobachteten Anteil von 25,4%. Auch wenn ein eindeutiger signifikanter Zusammenhang zwischen Vasospasmus und zerebraler Ischämie besteht [Kassell 1985, Rabinstein 2004] müssen in unserem Kollektiv andere Faktoren für die hohe Zahl von Infarkten verantwortlich gemacht werden. Unsere Infarkthäufigkeit ist aus unterschiedlichen Gründen mit Vorsicht zu betrachten: 1) Patienten, die sich verzögert vorstellten (z.B. aufgrund Zuweisung aus einem peripheren Krankenhaus, Fehldiagnose oder Zuwarten) können bereits ohne vorherige Dokumentation eines Vasospasmus CT-morphologische Zeichen einer Ischämie geboten haben, 2) Patienten mit intrazerebraler Blutung und damit einhergehender lokaler Ischämie, und 3) Patienten, die eine Zweitblutung noch vor Bildgebung erlitten, befanden sich unter den genannten 47,4%.

Ob ein Vasospasmus hauptsächlich für den zerebralen Infarkt verantwortlich ist, wird durch einige Publikationen in Frage gestellt, da Infarkte auch ohne vorausgehenden angiographisch oder klinischen Vasospasmus diagnostiziert werden oder gar in anderen Gefäßterritorien als der Vasospasmus auftreten [Billingsley 2014, Brown 2013]. Nicht zuletzt tragen andere Mechanismen zur Pathogenese der Ischämie nach aSAB bei wie z.B. Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Apoptose und Mikroembolien, wie die Arbeit von Lin et al. veranschaulicht [Lin 2014].

So hatten Rabinstein et al., die die zerebrale Ischämie generell „als neu aufgetretene Hypodensität im CT nach aSAB“ definierten, einen - ähnlich wie bei uns – relativ hohen Anteil von 40% bei 143 SAB-Patienten. Ihre Daten bestätigten unser Ergebnis, dass keine signifikante Beziehung zwischen Aneurysmagröße und der zerebralen Ischämie besteht (mediane Aneurysmagröße 7mm ohne Nachweis von Ischämie vs. 8mm bei Nachweis von Ischämie) [Rabinstein 2004]. Vielmehr wurden der angiographische und symptomatische Vasospasmus als einzige signifikante

Prädiktoren für die zerebrale Ischämie definiert. Auch Mijiti et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen zerebraler Ischämie und Aneurysmagröße finden, setzten jedoch ihr Cut-off-Grenze bei  $<10\text{mm}$  bzw.  $\geq 10\text{mm}$ .

Die Zweitblutung stellt eine katastrophale Komplikation nach einer aSAB dar und ist, neben dem ersten Blutungsereignis, Hauptursache für die Mortalität im Krankenhaus [Broderick 1994]. Eine Zweitblutung wurde als akute klinische Verschlechterung des Zustandes oder des neurologischen Status in Verbindung mit einer neu aufgetretenen oder zugenommenen Blutung im CT während des Aufenthaltes in unserem Krankenhaus definiert und fand in dem untersuchten Kollektiv in 7,35% der Fälle (10 von 135) statt. Es waren 9 Patienten mit großen rupturierten Aneurysmen und 1 Patient mit kleinem rupturierten Aneurysma betroffen ( $p=0,28$ ). In ihrer retrospektiven Studie aus dem gleichen Zeitraum (2007-2010) stellten Wu et al. bei 10,9% von 248 SAB-Patienten eine neu aufgetretene Blutung innerhalb von 6 Stunden nach Ankunft in der Notaufnahme fest. Hier fanden sich die Zweitblutungen signifikant häufiger nach Ruptur großer Aneurysmen ( $<7$  vs.  $\geq 7\text{mm}$ ) [Wu 2012].

Ein weitaus höherer Anteil an Zweitblutungen fand sich in der retrospektiven Analyse von Guo et al. aus dem Jahr 2011: 21,5% der 326 SAB-Patienten hatten während des Transfers zum Krankenhaus bzw. der Zeit bis zur Therapie eine Zweitblutung, unter diesen ein Drittel (34,4%) innerhalb der ersten 3 Stunden und knapp zwei Drittel (62,9%) innerhalb der ersten 6 Stunden nach Erstereignis [Guo 2011]. Die Diskrepanz zu unserer Inzidenz ist offensichtlich darauf zurückzuführen, dass Patienten noch im peripheren Krankenhaus oder vor Ankunft infolge der Zweitblutung verstorben waren. Eine wesentliche Aussage der zuletzt erwähnten Studie ist, dass eine Zweitblutung vor allem in den ersten 6 Stunden nach der SAB stattfindet [siehe auch Ohkuma 2001].

Beim Vergleich des Outcomes zwischen den drei Therapiezeitpunkten zeigte sich in unserem Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,69$ ). Bei einer Aufteilung von 46% eines schlechten Outcomes (mGOS III - V) in der frühen ( $<24\text{h}$ ), 38,88% in der mittelfristigen (24-72h) und 37,04% in der späten ( $>72\text{h}$ ) Therapiegruppe liegt die Vermutung nahe, dass klinisch schlechtere Patienten eher



rascher zur Aufnahme kamen, ebenfalls schneller therapiert wurden und somit die Effekte einer zügigen Therapie möglicherweise das Ergebnis überlagern.

Auch der Vergleich des Auftretens einer Zweitblutung vor Versorgung des Aneurysmas zwischen den Therapiezeitpunkten war statistisch nicht auffällig ( $p=0,609$ ). Dass sich 5 der 9 zweitgebluteten Patienten in der frühen ( $<24h$ ), 3 in der mittelfristigen (24-72h) und einer in der späten Therapiegruppe vorfanden, spiegelt viel mehr die bekannte Tatsache wider, dass das Risiko für eine Zweitblutung innerhalb der ersten Stunden kontinuierlich abnimmt (4% in 24h, dann 1,5% pro Tag für die nächsten 13 Tage) [Winn 1977].

Auffallend ist, dass sich Patienten mit Zweitblutung in einem bereits initial sehr schlechten klinischen Zustand (primärer H&H) befanden ( $p=0,005$ ). Eine signifikante Beziehung zwischen den schlechten Hunt und Hess Graden (III – V) und einer Zweitblutung ist in der Literatur bereits häufig beschrieben worden [Cha 2010, Naidech 2005, Rosenorn 1987]. In unserem Kollektiv hatten 9 von 10 Patienten eine Fisher-Grad-IV-Blutung und 8 von diesen 9 Patienten eine IVB erlitten. Die signifikante Beziehung zwischen IVB und Zweitblutung kann dadurch erklärt werden, dass der durch die IVB erhöhte systolische Blutdruck ( $> 160mmHg$ ) zu einer frühen Reruptur führen kann [Ohkuma 2001]. Die Tatsache, dass sich Patienten mit IVB in klinisch schlechtem Zustand befinden, kann wiederum den in unserem Kollektiv gefundenen signifikanten Zusammenhang zwischen H&H und Zweitblutung erklären. Der in der Literatur häufig beobachtete statistische Zusammenhang zwischen großen Aneurysmen und einer Zweitblutung [Cha 2010, Guo 2011, Pleizier 2006] kann darauf beruhen, dass größere Aneurysmen aufgrund ihrer herabgesetzten Wandspannung leichter re-rupturieren, wenn sie hohem Druck ausgesetzt sind. Darüber hinaus können große Aneurysmen im Laufe ihres Wachstums eine komplexe Gestalt annehmen, die aufgrund von Wandunebenheiten oder -deformitäten einem hohen Druck schlechter standhalten kann.

Während des Krankenhausaufenthaltes verstarben im untersuchten Kollektiv 15,4% der Patienten. Hauptursache war ein malignes Hirnödem infolge der Infarzierung bzw. des ischämischen Hirninfarktes als Folge der aSAB. Eine etwas höhere In-Hospital-Mortalität von 18% fand sich bei Lantigua et al. in einer 2015 publizierten Arbeit über Mortalitäts-assoziierte Faktoren nach spontaner SAB. Die Inzidenz ist

zuverlässiger, da Lantigua den klinischen Verlauf von 1200 SAB-Patienten über einen Zeitraum von 12,5 Jahren beobachteten. Lee et al. kamen auf eine vergleichbare Inzidenz von 20% von 400 SAB-Patienten, schlossen jedoch Patienten mit Angiographie-negativer SAB (17,8%) mit ein [Lee 2014]. Die Autoren stellten fest, dass viele Todesfälle früh nach dem Erstereignis auftreten (37,5% innerhalb von 2 Tagen und 53,8% innerhalb von 5 Tagen). Daraus schlossen sie, dass Faktoren, die die frühe Sterblichkeit beeinflussen (z.B. initialer klinischer Zustand, Schwere der SAB, Zweitblutung) einen größeren Einfluss auf die Mortalität haben als verzögerte Komplikationen (z.B. zerebrale Ischämie durch Vasospasmus). Da die Ursachensuche für die Sterblichkeit nicht Gegenstand dieser Arbeit war, kann nur spekuliert werden, ob die niedrigere Sterblichkeitsrate in unserem Kollektiv auf einen relativ hohen Anteil von Patienten im guten initialen klinischen Zustand (primärer H&H I+II: 54,82%) zurückzuführen ist (vergleiche H&H I+II bei Aufnahme: 35% bzw. 45,8%, Lantigua 2015 und Lee 2014).

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen der Ruptur kleiner Aneurysmen bzw. großer Aneurysmen feststellen ( $p=0,927$ ). Lantigua et al. hingegen, konnten größere Aneurysmen als signifikanten Risikofaktor für die Sterblichkeit identifizieren (7mm Ø bei Überlebenden vs. 10mm Ø bei Verstorbenen). Auch die in Australasien durchgeführte ACROSS-Studie an 432 SAB-Patienten konnte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße (v.a. zwischen  $<5\text{mm}$  und  $\geq 10\text{mm}$ ) und der Sterblichkeit im Krankenhaus beobachten ( $<5\text{mm}$ : 11,8%, 5-9mm:15,5%,  $\geq 10\text{mm}$ : 41,5%) [Shiue 2011]. Der Zusammenhang konnte in den genannten Studien nicht begründet werden. Im Vergleich zu Lantigua und Shiue können wir aufgrund unseres kleinen Kollektivs und einer geringen Anzahl an rupturierten Aneurysmen  $\geq 10\text{mm}$  (11%) in Bezug auf die Mortalität großer Aneurysmen möglicherweise keine repräsentativen Daten liefern.

## 5.2 Diskussion therapeutischer Aspekte

Das folgende Kapitel bietet einen Überblick über die Therapie rupturierter Aneurysmen unseres Kollektivs im 4-Jahres-Zeitraum. In der Gegenüberstellung von neurochirurgischem Clipping zu endovaskulärem Coiling werden nachfolgend aneurysmenbezogene und klinische Faktoren erläutert und mit der Literatur

verglichen. Eine Zusammenhangsanalyse über das Auftreten des akuten Hydrozephalus als Folge der Therapie entfällt, da die Anlage einer EVD bzw. LD oftmals auch vor der Therapie bzw. vor dem Verschluss des Aneurysmas erfolgte. In den 1960ern publizierten McKissock et al. erstmals eine Serie von prospektiven randomisierten Studien, die den Nutzen der chirurgischen Therapie gegenüber einigen Risiken aufwog [McKissock 1959]. Entscheidende Fortschritte der endovaskulären Behandlung gab es erst seit 1989 mit der Einführung elektrolytisch ablösbarer Platinspiralen durch Gugliemi [Gugliemi 1991]. Seit 1995 wird das endovaskuläre Coiling zunehmend häufiger in der Therapie rupturierter und nicht-rupturierter Aneurysmen eingesetzt [Brilstra 1999]. Um die Jahrtausendwende war die Arbeit von Koivisto et al. die einzige bis dato randomisierte Studie, die beide Therapiemodalitäten bei 109 SAB-Patienten mit rupturierten Aneurysmen verglich [Koivisto 2000]. Kurze Zeit später folgte die Veröffentlichung des ISAT, der bislang größten randomisierten international multizentrischen Studie, die zum Vergleich der endovaskulären und neurochirurgischen Therapie rupturierter Aneurysmen 2143 Patienten einschloss, die für beide Therapieformen geeignet waren [Molyneux 2002]. Grundlegende Daten wie Alter, Geschlecht, klinischer Zustand bei Aufnahme (WFNS-Skala), Größe und Lokalisation des rupturierten Aneurysmas und Ausmaß der Blutung (Fisher-Score) wurden zwischen den zwei Therapiearmen verglichen. Der Erfolg beider Therapieformen sollte anhand des klinischen Zustandes der Überlebenden, der ein unabhängiges Leben ermöglicht (modified Rankin Score 1+2) gemessen werden. Das wesentliche Ergebnis von ISAT war, dass 23,7% der gecoilten Patienten im Vergleich zu 30,6% der geclippten Patienten nach 1 Jahr verstorben oder abhängig (mRS 3-6) waren und die endovaskuläre Therapie somit einen signifikanten Vorteil gegenüber der chirurgischen im Hinblick auf die Letalität aber auch auf das bleibende neurologische Defizit (Morbidität) erzielte. Das Risiko einer Nachblutung aus dem behandelten Aneurysma war bei beiden Therapien gering, wenn auch etwas häufiger nach endovaskulärer Therapie (2/1276 nach Coil im Vergleich zu 0/1080 nach Clip). Der Nachteil der ISAT-Studie war ein überrepräsentierter Anteil von Patienten 1) mit Ruptur im vorderen Kreislauf (97,3%), 2) in gutem klinischen Zustand (WFNS I + II 88% in beiden Therapiearmen) und 3) mit kleinem rupturierten Aneurysma ( $\leq 5\text{mm}$ : 51% Coil bzw. 53% Clip). Diese Nachteile ergaben sich, wie Molyneux et al. erläuterten, als Folge der Randomisierung und waren in den Folgejahren nach Veröffentlichung der ISAT-Daten Gründe kontroverser Diskussionen. Die Vorteile der endovaskulären Therapie

wurden von Molyneux et al. jedoch bereits in ihrer ersten Erhebung relativiert, da sich nach dem Coiling 4-mal mehr Patienten einer erneuten bzw. zusätzlichen Behandlung unterziehen mussten als nach dem Clipping. Auch wenn die Forschungsergebnisse von ISAT in den Folgejahren zu Kritik und Kontroversen in der Fachwelt führten, zeigte sich bei einigen Behandlern eine Präferenz hin zur endovaskulären Versorgung rupturierter Aneurysmen [Molyneux 2005, 2006]. Die Ergebnisse der ISAT-Studie werden im Kapitel „Outcome“ erneut aufgegriffen und mit anderen internationalen Studien verglichen.

### 5.2.1 Häufigkeit Clip und Coil

Über den Gesamtzeitraum gesehen wurden beide Therapiemodalitäten fast gleich häufig angewendet (Clip 50%, Coil 48,5%). Veränderungen oder Schwankungen innerhalb der untersuchten Jahre aufzuzeigen war nicht Gegenstand dieser Arbeit. In der Fachliteratur findet sich in einigen z.T. randomisierten Studien ein ausgewogenes Verhältnis zwischen chirurgisch und endovaskulär versorgten Patienten [de Oliveira 2007, Li 2013, Molyneux 2002, Natarajan 2008, Taha 2006, Taki 2012]. Es finden sich allerdings auch Studien, die deutlich mehr chirurgisch [Hoh 2002, Gross 2014, Rabinstein 2003] bzw. endovaskulär behandelte Patienten [Charpentier] in ihrem Kollektiv betrachteten, so dass hier keine allgemeingültige Schlussfolgerung getroffen werden kann.

### 5.2.2 Aneurysmenbezogene Faktoren

Unsere Daten ergeben, dass kleine rupturierte Aneurysmen häufiger chirurgisch therapiert wurden (56,41%) als endovaskulär (43,59%) und große rupturierte Aneurysmen zu ähnlichen Anteilen beiden Therapien zugeführt wurden (48,41% bzw. 51,58%). Die Unterschiede zeigten jedoch keine statistische Signifikanz. Dass das Coiling von kleinen Aneurysmen mit höherem Risiko verbunden ist konnten Brijiniki et al. in einer Studie über rupturierte Aneurysmen mit einem Durchmesser <3mm zeigen. Dies ist mit einem im Vergleich zu großen Aneurysmen höherem periprozeduralen Risiko und dem sich daraus ergebenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden [Brijinkji 2010, Ioannidis 2010]. Gegen das Coiling spricht außerdem eine Aneurysmagröße >10mm, da eine komplette und dauerhafte

Okklusion schwieriger sei und die Reperfusionrate höher [Gruber 1999]. Große oder gar Giant-Aneurysmen stellen jedoch auch für den Chirurgen ein größeres Risiko dar als die kleinen, weil ihre Behandlung eine komplexe Clip-Konfiguration, Bypässe oder eine Raffung bzw. ein „Wrapping“ erfordern kann [Darsaut 2004].

In unserem Kollektiv wurde die endovaskuläre Therapie mittels Coil signifikant häufiger im hinteren Kreislauf angewendet ( $p=0,028$ ), was auch der Verteilung in den meisten publizierten Serien entspricht. Auch de Oliveira et al. fanden gecoilte Aneurysmen signifikant häufiger in der hinteren Zirkulation und geclippte Aneurysmen eher an der MCA vor. Das endovaskuläre Coiling rupturierter MCA-Aneurysmen ist schwieriger aufgrund ihrer Morphologie und effizientere Ergebnisse konnten nach chirurgischer Therapie erzielt werden [Regli 1999]. Andersrum ist der chirurgische Zugang zu den Aneurysmen der hinteren Zirkulation schwieriger, birgt mehr Risiken und vergleichende Studien konnten bessere Outcomes nach endovaskulärem Coiling aufzeigen [Gruber 1999].

### 5.2.3 Klinische Faktoren

Die Therapiemodalität hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus ( $p=0,095$ ), es zeigte sich allerdings ein Trend zu einem häufigeren Auftreten nach chirurgischer (57,43%) als nach endovaskulärer Therapie (42,62%). In der recherchierten Literatur wurde verschiedentlich ein signifikanter Zusammenhang zu Ungunsten der chirurgischen Therapie demonstriert [Dumont 2010, Gross 2014, Natarajan 2008, Zaidat 2009], andere Arbeiten heben hingegen den Vorteil des Clippings hervor, das Risiko eines Vasospasmus durch operative Entfernung von Blutclots zu verringern [Inagawa 1990, Zhang 2001]. Mögliche Ursachen für eine erhöhte Vasospasmusrate nach Operation sind u.a. intraoperative Blutungen (auch aus kleineren Gefäßen) und die Gefäßmanipulation, die einen Vasospasmus provozieren könnte [Osaka 1977].

Aus einer Metaanalyse, die 9 Studien aus dem Zeitraum 1966 bis 2006 umfasst, konnten de Oliveira et al. von der Universitätsklinik Frankfurt schlussfolgern, dass beide Therapiemodalitäten in keinem nachweisbaren Zusammenhang mit einer gesteigerten Wahrscheinlichkeit standen einen Vasospasmus zu entwickeln [de Oliveira 2007]. Das Clipping war in den untersuchten Studien, abgesehen von der randomisierten, häufiger angewendet worden als das Coiling. Eine davon mit

unseren Methoden vergleichbare Studie ist die von Hoh et al. aus Boston, die bei 515 SAB-Patienten den Einfluss des Clippings bzw. Coilings auf die Häufigkeit des zerebralen Vasospasmus und die Sterblichkeit nach aSAB im Krankenhaus verglichen. Hoh et al. detektieren den Vasospasmus mittels TCD und Angiographie, fassten den angiographischen und symptomatischen Vasospasmus zusammen und therapierten, im Vergleich zu vielen anderen Arbeiten zum Thema Vasospasmus, auch 48 Stunden über das SAB-Ereignis hinaus. Die Autoren stellten - vergleichbar zu unseren Ergebnissen - fest, dass 1) keines der Therapieverfahren mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Vasospasmus assoziiert war (ganz gleich ob Patienten in gutem oder schlechten Zustand aufgenommen worden waren) und 2) die chirurgische Therapie zu einer signifikant niedrigeren In-Hospital-Mortalität geführt hatte [Hoh 2004].

Die Diskrepanzen der erwähnten Studien können an der Wahl unterschiedlicher Methoden zur Spasmendetektion (z.B. nur TCD) und Selektionskriterien (z.B. klinischer Zustand, Raucherstatus) liegen.

Im Gegensatz zum Vasospasmus konnte in der Mehrzahl der recherchierten Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Therapieformen und der Häufigkeit von zerebralen Ischämien gefunden werden. Auch unsere Daten waren statistisch unauffällig ( $p=0,286$ ), wenn auch nach dem Clipping ein Infarkt etwas häufiger auftrat (51,47%) als nach dem Coiling (42,19%). Eine von Li et al. veröffentlichte Meta-Analyse der Jahre 1999-2012 konnte zusammenfassen, dass keine der beiden Therapien mit einem signifikant häufigeren Auftreten einer zerebralen Ischämie assoziiert war [Dehdahsti 2004, Li 2012, Natarajan 2008]. Eine Arbeit, die signifikant geringere Raten an symptomatischen Vasospasmen (im Sinne eines DIND) nach dem Coiling feststellte, war die von Rabinstein et al. aus dem Jahr 2002. Der Zusammenhang muss jedoch relativiert werden, da die endovaskuläre Therapie weitaus seltener angewendet worden war (76 von 415) und die Patienten zu einem überaus hohen Anteil von 74% in den guten WFNS Graden I und II aufgenommen worden waren [Rabinstein 2002].

In unserem Kollektiv kam es in keiner der Therapiegruppen zu einem signifikant häufigeren Shunt-pflichtigen Hydrozephalus ( $p=0,578$ ). Dieses Ergebnis deckt sich

mit einer Vielzahl der recherchierten Studien. Unter diesen fanden sich drei retrospektive Publikationen, in denen das Clipping bzw. Coiling etwa gleich häufig angewendet worden war [de Oliveira 2007, Natarajan 2008, Taha 2006]. So konnten z.B. Natarajan et al. in einer Serie von 195 SAB-Patienten ähnliche Häufigkeiten eines chronischen Hydrozephalus zwischen der chirurgischen Gruppe (13,3%, 105/195) und der endovaskulären Gruppe (14,9%, 87/195) feststellen. Eine 2003 veröffentlichte retrospektive Studie von Dorai et al. konnte nach dem Coiling signifikant häufiger Fälle eines Shunt-pflichtigen Hydrozephalus (47%, 34/718) als nach dem Clipping beobachten (20%, 684/718) und führte dies darauf zurück, dass im Rahmen der endovaskulären Therapie keine Ausräumung von Blutkoageln erfolgte. Allerdings fand sich bei Dorai ein starker Selektionsbias: in der äußerst kleinen Coil-Gruppe befanden sich 38% der klinisch schlechten Patienten (H&H IV+V) im Vergleich zu 12% in der Clip-Gruppe [Dorai 2003].

Ein Vergleich der Mortalitätsrate zwischen unseren Therapiegruppen zeigt, dass Patienten nach endovaskulärem Coiling signifikant häufiger noch im Krankenhaus verstarben (21,21% im Vgl. zu 7,35% der Clip-Gruppe). Dieser Zusammenhang lässt sich auch bei Lantigua et al. feststellen, bei denen die Mortalitätsrate unter den gecoilten 14% und unter den geclippten Patienten 7% betrug. Diese Beobachtung kann darauf beruhen, dass Patienten höheren Alters bzw. in schlechtem Zustand eher der minimal-invasiven Therapie zugeführt werden. Hohes Alter und höhere H&H-Grade sind wiederum direkte Risikofaktoren von Mortalität im Krankenhaus. Die bereits vorgestellte Studie von Hoh et al. kam zu dem Ergebnis, dass Patienten in schlechtem Zustand (H&H IV+V) nicht auffallend häufiger nach einer der Therapien verstarben, wogegen jene, die in gutem Zustand aufgenommen worden waren (H&H I-III) deutlich seltener nach chirurgischem Clipping verstarben. Einige Arbeiten konnten hingegen keine signifikant höhere In-Hospital-Mortalität zwischen den Therapieformen feststellen [Hohrieder 2002, Natarajan 2008].

#### 5.2.4 Verschlussraten

Der komplette Aneurysmaverschluss als Ziel beider Therapiemodalitäten dient dazu das Risiko einer erneuten Blutung möglichst auszuschalten. So konnten Feuerberg et al. in einer Serie von 715 chirurgisch versorgten Patienten, die über einen Zeitraum von 8 Jahren nachuntersucht wurden, die Blutungsrate eines Aneurysmarestes auf 3,7% beziffern und diese nach erneutem Verschluss auf 0,7% reduzieren [Feuerberg]. Nach komplettem Verschluss ist die Wahrscheinlichkeit der Formation eines Rezidivaneurysmas jedoch extrem selten (<0,5%).

Beim Vergleich der Okklusionsraten zwischen den Größengruppen fiel eine 2-fach höhere inkomplette Verschlussrate unter den großen Aneurysmen und hier überwiegend nach endovaskulärem Coiling auf (30,68% im Vgl. zu 15,38% unter den kleinen Aneurysmen,  $p=0,07$ ). So konnten Murayama et al. in einer Studie über einen Zeitraum von 11 Jahren demonstrieren, dass die Verschlussrate nach Coiling mit zunehmender Aneurysmagröße abnahm [Murayama]. Demgegenüber steht die Problematik des höheren periprozeduralen Risikos sehr kleiner Aneurysmen (<3mm) im Rahmen der endovaskulären Therapie [de Roij 2007].

Ein vollständiger Verschluss konnte in dieser Arbeit bei 77,27% der geclippten und bei 70,49% der gecoilten Aneurysmen dokumentiert werden, sodass sich ein leichter, nicht-signifikanter Vorteil für die chirurgische Therapie ergibt ( $p=0,384$ ). Zählt man die minimalen Restbefunde, die keiner weiteren Therapie bedurften hinzu, so findet sich eine Okklusionsrate von 87,2% für beide Therapien - 86,4% für die chirurgische bzw. 88,5% für die endovaskuläre. Diese Zahlen sind nur annähernd verlässlich, da bei 7 der 129 (5,43%) inkomplett verschlossenen Aneurysmen keine Angabe über eine Therapieindikation gemacht worden war.

Die 2005 veröffentlichte Follow-up-Auswertung des ISAT kommt auf ähnliche Verhältnisse in den ersten Kontrollangiogrammen innerhalb des ersten Jahres nach Behandlung: nach endovaskulärem Coiling fand sich eine komplette Okklusion in 66% bzw. in 82% nach chirurgischem Clipping. Zählt man die subtotale Okklusion mit „neck remnant“ hinzu, so fanden sich zwar fast gleiche Verhältnisse – 94% nach Clipping bzw. 92% nach Coiling, jedoch fehlten in der Clip-Gruppe weitaus mehr Nachuntersuchungen (53%) als in der Coil-Gruppe (11%) [Molyneux 2005]. Die geringe Anzahl an Nachkontrollen nach Clipping (i.d.R. nur eine Angiographie) ist durch die höhere Langzeitstabilität durch das Clipping zu erklären, wohingegen beim



Coiling die Coil-Kompaktierung auch verzögert dazu führen kann, dass ein Aneurysma wieder aufgeht oder wächst.

Die Okklusionsraten können je nach Studie erheblich schwanken und ein Vergleich zu unseren Daten ist nur teilweise möglich, weil wir uns auf die Werte der postinterventionellen Kontrollangiographie beschränken. Eine Studie, die eben diese primären Resultate von 109 SAB-Patienten während der ersten Hospitalisation untersuchte, ist die randomisierte Arbeit von Koivisto et al. aus dem Jahr 2000. Die Autoren beschreiben einen kompletten Verschluss in 50% der Fälle nach Coiling und 73,7% nach Clipping bzw. 84,6% und 89,5% nach Zuzählung der nicht-behandlungsbedürftigen Restbefunde [Koivisto 2000]. Die bereits erwähnte Studie von Natarajan konnte in der ersten angiographischen Kontrolle nach 3 Monaten eine signifikant höhere Rate an inkompletten Verschlüssen nach Coil feststellen (21,7% vs. 7,6%). Die inkompletten Okklusionsraten liegen etwas über denen von Li et al. aus dem Jahr 2012 mit 12,8% nach Coil vs. 4,3% nach Clip [Li 2012].

Den vorgestellten Arbeiten ist gemeinsam, dass die chirurgische Therapie der endovaskulären im Hinblick auf die primäre Okklusionsrate stets überlegen ist. Eine Vergleichbarkeit der Daten ist jedoch nicht uneingeschränkt möglich, da die Definition des vollständigen Aneurysmaverschlusses zwischen den Studien uneinheitlich ist und keine standardisierte Methode vorliegt wie eine Okklusion „gesehen“ bzw. „gemessen“ wird.

### 5.3 Diskussion des Outcomes

Über die Hälfte der in unser Kollektiv eingeschlossenen Patienten war mit einem sehr guten bzw. guten Outcome (mGOS I+II= 58,1%) entlassen worden. Diese Patienten wurden - trotz der teilweise vorhandenen körperlichen oder geistigen Defizite – so eingeschätzt, dass eine unabhängige Lebensführung ohne Hilfe anderer möglich war.

Dass sich das funktionelle Outcome nach aSAB in den letzten 2 Jahrzehnten deutlich gebessert hat, konnten Naval et al. durch den Vergleich der Jahre 1991-2000 und 2001-2009 demonstrieren [Naval 2013]. Trotz eines „kränkeren“, älteren und in schlechterem Zustand aufgenommenen Patientenguts in der zweiten Dekade konnte

dieses ein signifikant besseres Outcome erreichen (GOS 5+4= 71,5%) als das in der ersten Dekade (GOS 5+4=65,2%).

Die Hunt-und-Hess-Klassifikation wurde ursprünglich zur Risikoeinschätzung der chirurgischen Therapie entwickelt und dient der klinischen Schweregradeinteilung nach einer SAB [Hunt 1968]. Trotz der später eingeführten WFNS-Skala ist sie die für den zuletzt genannten Zweck gebräuchlichere Skala, an der auch das therapeutische Prozedere festgelegt werden kann. Auch wenn ein gewisser Spielraum zwischen den Graden besteht, lässt sich der Zustand des Patienten reproduzierbar beschreiben. Einige Arbeiten haben den Nutzen der Hunt-und-Hess-Klassifikation zur Risikoabschätzung für das Outcome evaluiert [Hoh 2004, Koivisto 2000, Natarajan 2008]. So konnte die bereits vorgestellte Studie von Natarajan et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hunt und Hess bei Aufnahme und dem mRS nach 3 Monaten feststellen ( $p=0,001$ ). Hoh et al. konnten bestätigen, dass die Hunt-und-Hess Grade IV und V unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bzw. die In-Hospital-Mortalität waren.

Auch in unserer Erhebung konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen primärer bzw. sekundärer Hunt-und-Hess-Klassifikation und dem Outcome demonstriert werden. Beide Korrelationen waren mit  $p=0,000$  identisch, können durch „Cramer´s V“ (0-1) jedoch in der Stärke des Zusammenhangs differenziert werden: dieser Wert betrug 0,28 für den primären bzw. 0,34 für den sekundären Zusammenhang, sodass die letzte Korrelation nur etwas stärker war und sich die Zeitpunkte in Bezug auf das Outcome nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Pauschal gesagt kann demnach ein Patient mit milder Symptomatik ein besseres Outcome erwarten. Umgekehrt lässt sich bei einem Patienten, der sich (initial schon) in einem sehr schlechten Zustand befindet, voraussehen, dass er unausweichlich in den schlechten Graden entlassen wird oder gar verstirbt.

Es fällt auf, dass die prozentualen Anteile unserer Patienten, die initial im sehr guten bzw. guten Zustand waren (primärer H&H I+II= 54,82%) und derer, die in den guten mGOS-Graden (mGOS I+II= 58,1%) entlassen wurden, sehr nah beieinander liegen. Diese Beobachtung bestätigt die Korrelation zwischen den Skalen. Ursächlich für den im Vergleich zu Naval et al. geringeren Anteil sehr guter und guter Patienten kann die Tatsache sein, dass rund 62% aller Patienten uns aus den umliegenden

Krankenhäusern zugestellt und demnach vermutlich in schlechterem Zustand aufgenommen wurden.

In unserer Erhebung konnte kein Zusammenhang zwischen der Aneurysmagröße und dem Outcome bei Entlassung beobachtet werden ( $p=0,843$ ): es fanden sich Patienten mit kleinen rupturierten Aneurysmen überwiegend in den guten Outcome Scores I+II (50% im Vgl. zu 41,7% der großen rupturierten Aneurysmen), der Anteil der großen Aneurysmen wiederum dominierte in den schlechten Scores III+IV (29,16% im Vgl. zu 20% der kleinen Aneurysmen). Unter den Verstorbenen fanden sich beide Größen zu gleichen Anteilen (15% bzw. 15,62%).

Ob die Aneurysmagröße einen signifikanten Einfluss auf das Outcome in den vorgestellten Studien hat, hängt von der jeweiligen Stratifizierung der Größen ab. Bei Taylor et al., die eine Einteilung in kleine ( $\leq 5\text{mm}$ , 33%) und große ( $> 5\text{mm}$ , 67%) Aneurysmen vornahm, konnte – vergleichbar zu unseren Ergebnissen - kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der GOS bei Entlassung ( $p=0,31$ ) und 6 Monate nach SAB ( $p=0,3$ ) gesehen werden. Im Gegensatz hierzu konnte Inagawa beobachten, dass das Outcome nach 6 Monaten und die Überlebensrate nach 2 Jahren mit zunehmender Aneurysmagröße ( $< 5$ ,  $\geq 5 - < 10$ ,  $\geq 10$ ) schlechter wurden, wenn auch keine signifikanten Werte erreicht wurden. In dieser Studie stellten die großen Aneurysmen an sich jedoch keinen direkten Risikofaktor für Outcome und Überleben dar, sondern fanden sich signifikant häufiger unter den schlechten Hunt und Hess Graden bei Aufnahme. Der Zusammenhang zu Hunt und Hess wurde bereits im Kapitel „Mortalität“ diskutiert und wird etwas später erneut aufgegriffen. Auch Roos et al. konnten beim Vergleich einer aSAB aus Aneurysmen der Größe  $< 10\text{mm}$  bzw.  $\geq 10\text{mm}$  nach 3 Monaten ein signifikant schlechteres Outcome (GOS III-I) in der Gruppe der großen Aneurysmen feststellen (63% im Vgl. zu 41%). Die Autoren legten jedoch nahe, dass die großen Aneurysmen initial schon in einem schlechteren Zustand aufgenommen, folglich seltener operiert worden waren oder signifikant häufiger eine Zweitblutung erlitten hatten. Auch in dieser Studie kamen die Autoren zu dem Entschluss, dass die Aneurysmagröße per se keinen direkten Einfluss auf das Outcome hatte, sondern viel eher das klinische Ausmaß der Erstblutung und ggf. eine Zweitblutung das Outcome bestimmten.

In der Literatur finden sich weitaus mehr Studien, die einen Unterschied zwischen den zwei Behandlungsstrategien und dem Outcome feststellen möchten, als solche, die den Einfluss unterschiedlicher Aneurysmengrößen auf das Outcome analysieren.

Das Outcome bei Entlassung zeigte zwischen den Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied, wenn auch die geclippten unter Berücksichtigung des höheren Anteils der Verstorbenen zu einem schlechteren Outcome tendierten ( $p=0,07$ ). Im Bezug auf das sehr gute bzw. gute Outcome (mGOS I+II) bestand zwischen unseren Therapiegruppen ein nur kleiner Unterschied mit 61,8% der geclippten gegenüber 56,1% der geclippten Patienten.

Bezüglich des sehr guten und guten Outcomes sowie den jeweiligen Mortalitätsraten nach Clip bzw. Coil decken sich unsere Daten sehr gut mit denen von Natarajan et al. In ihrer retrospektiven 2-Jahres-Erhebung wurden 105 SAB-Patienten in ähnlichem Verhältnis der chirurgischen (55%) und endovaskulären Therapie (45%) zugeführt. Das Outcome wurde mithilfe der modified Rankin Scale nach 3 Monaten bestimmt: in beiden Therapiegruppen hatten 59% ein sehr gutes und gutes Outcome (mRS 0,1) erzielt, wogegen 8,6% der geclippten bzw. 20,7% der geclippten verstorben waren (knapp nicht signifikant). Die höhere Mortalitätsrate in der geclippten Gruppe führten Natarajan et al. auf die entsprechend schlechteren WFNS-Scores bei Aufnahme zurück.

Eine ebenfalls – wenn auch nicht-signifikant - erhöhte Mortalität von 15,3% in der Coiling-Gruppe (im Vgl. zu 7,6% in der Clipping-Gruppe) findet sich nach einer medianen Follow-up-Zeit von 6 Monaten in der Arbeit von Rabinstein et al. Auch das Outcome (GOS) war für beide Therapien über einen Zeitraum von 10 Jahren vergleichbar ( $p=0,085$ ).

Dem gegenüber stehen Studien, die in der endovaskulären Therapie einen klaren Vorteil bezüglich Morbidität und Mortalität sehen. Laut den Angaben von Li et al. handelt es sich bei den zuletzt genannten vor allem um randomisierte kontrollierte Studien wie den ISAT oder BRAT, während die non-RCTs einen nur leichten, nicht-signifikanten Vorteil gegenüber der chirurgischen Therapie feststellten. Im ersten ISAT-Trial wurde auf das signifikant schlechtere Outcome ( $p=0,0019$ ) chirurgisch behandelte Patienten hingewiesen: 26,1% der Coil-Gruppe bzw. 36,9% der Clip-Gruppe waren nach 2 Monaten verstorben oder in schlechtem Zustand (mRS 3-6), nach 1 Jahr waren es 23,7% der geclippten und 30,6% der geclippten, was einer relativen Risikoreduktion von 22,6% (Coil) bzw. 6,9% (Clip) entspricht. Hier zeigte sich allerdings schon in den Einschlusskriterien ein Selektionsbias: <4% der Patienten waren in einem schlechten Zustand gemäß WFNS 4-6 randomisiert worden. In der realen „Alltagssituation“ würden wir einen höheren Prozentsatz

schlechter Patienten der risikoärmeren endovaskulären Therapie zuführen. Der Vorteil des Coilings gegenüber dem Clipping hinsichtlich der Mortalitätsrate zeigte sich konsistent über 7 Jahre und wird auf einen signifikanten - wenn auch im Vgl. zu den Vorwerten reduzierten - p-Wert von 0,03 beziffert [Molyneux 2005]. Der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 5 Jahren als „unabhängig“ (mRS 0-2) eingeschätzt wurden, war zwischen den beiden Therapien jedoch fast identisch (83% nach Coil bzw. 82% nach Clip). In dem 2009 veröffentlichten Langzeit-Follow-up konnten Molyneux et al. den Vorteil des Coilings gegenüber dem Clipping hinsichtlich der Mortalitätsrate nicht mehr statistisch signifikant nachweisen ( $p=0,1$ ). Auch wenn die Nachblutungsrate im ISAT nach endovaskulärer Therapie nicht-signifikant höher war, zeigte sich auch hier kein relevanter Unterschied hinsichtlich der damit einhergehenden Mortalität zwischen den Therapieformen. Zuletzt empfahlen die Autoren die endovaskuläre Therapie der chirurgischen aufgrund des klinischen Vorteils, den das Coiling in den ersten 5 Jahren der Studie bewiesen hatte, vorzuziehen, wenn für das rupturierte Aneurysma beide Therapieoptionen in Betracht kämen [Molyneux 2009].

Dass beide Therapieformen als gleichrangig anzusehen sind, konnten hingegen Dehdashti et al. in einer prospektiven klein angelegten Studie nachweisen [Dehdashti 2004].

Nach Stratifizierung ausgewählter Studien in einen guten bzw. schlechten klinischen Aufnahmezustand konnten Li et al. aus ihrer Metaanalyse schließen, dass Patienten in gutem Zustand ein signifikant besseres Outcome nach endovaskulärem Coiling erzielten, wogegen sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien zeigte, wenn die Patienten initial in schlechtem Zustand aufgenommen worden waren. Demzufolge stellt der präoperative Zustand den wichtigsten Risikofaktor im Bezug auf das Outcome dar und dieses kann nicht ausschließlich durch die Therapiemodalität beeinflusst werden.

In unserem Kollektiv wurden Patienten mit leichten kognitiven- oder Verhaltensdefiziten entlassen, die durch die modifizierte Glasgow Outcome Scale schwer zu erfassen sind. Sie wurden – sofern keine höhergradigen Einschränkungen vorlagen – den guten Graden zugeordnet, die diese subtilen Defizite jedoch nicht ausreichend beschreiben. Um eben dieses neuropsychologische Outcome adäquat

einzuschätzen, führten Koivisto et al. eine prospektiv randomisierte Studie durch, in der sie neuropsychologische Tests an den Probanden nach 3 und 12 Monaten durchführten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieformen hinsichtlich des neuropsychologischen Outcomes konnte nicht beobachtet werden; vielmehr waren die kognitiven Defizite auf das initiale Ausmaß der SAB zurückzuführen.

## 5.4 Methodenkritik und Limitationen

### Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Erhebung auf Grundlage einer erstellten Excel-Datentabelle. Da die Befunddokumentation nicht wie bei prospektiven Untersuchungen einem festgelegten Protokoll folgte, sind Unschärfen bei retrospektiven Datenerhebungen nicht ausgeschlossen. Über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren sind Änderungen in der Datendokumentation, der Diagnostik, der Behandlungsstrategien und wechselnde Behandler nicht zu vermeiden. Selbst minimale Veränderungen der Behandlungsstrategien können zu Verzerrungen und einem veränderten Outcome führen. Eine sichere Datierung des Zeitpunktes der Erstblutung ist in einer retrospektiven Analyse nicht gegeben.

### Patientengut

Es handelt sich um eine relativ geringe Fallzahl an Patienten, was zu einer verminderten Aussagekraft der statistischen Ergebnisse führen kann und keine Verallgemeinerung zulässt. Über die Hälfte der Patienten wurde uns aus umliegenden Krankenhäusern zugewiesen, was eine Verzerrung hin zu einem schlechteren Zustand bei Aufnahme, eine damit einhergehende höhere Komplikationsrate und ein schlechterer Zustand bei Entlassung bedeuten kann.

### Risikofaktoren

Die Risikofaktoren wurden unter anderem der Diagnoseliste im Computersystem entnommen. Die Diagnoseliste wurde durch nicht-medizinisches Personal codiert, sodass falsch hohe Inzidenzen nicht auszuschließen sind.

### Klinischer Zustand

Die Dokumentation der Anamnese und des Neurostatus erfolgte durch unterschiedliche Ärzte. Hierbei müssen Abweichungen in der Beurteilung zwischen den einzelnen Patienten in Kauf genommen werden. Die Qualität der Anamnese, die kurz und prägnant unter anderem zu Beginn der OP-Berichte erläutert wird, ist abhängig vom Zustand des Patienten bzw. dem Wissen der Angehörigen oder Augenzeugen.

### Klassifikationssysteme

Die Zuordnung zu den Hunt und Hess Graden kann schwierig sein, da die Beeinträchtigung des Patienten facettenreich ist und nicht adäquat genug dargestellt werden kann durch eine starre Gradeinteilung. Die Einteilung in Grad I+II ist patienten- und untersucherbedingt subjektiv, weil diese Grade durch die Intensität der Kopfschmerzen bestimmt werden. Eine weitere Schwäche von Hunt und Hess ist die geringe Differenzierung des Grades III, der ein klinisch weites Spektrum beinhaltet. Dies kann zu Verzerrungen im Outcome geführt haben. Dennoch haben wir die Hunt und Hess Klassifikation beibehalten, weil sie routiniert in unserer Klinik angewendet wird und eine Vergleichbarkeit mit den internationalen Studien hergestellt werden kann.

### Unvollständigkeit der Daten

Für die Erhebung der Aneurysmagröße lagen keine vollständigen Daten vor. Demnach wurden als nur „klein“ bezeichnete Aneurysmen der Größengruppe <5mm und als nur „groß“ bezeichnete Aneurysmen der Größengruppe ≥5mm zugeordnet, was Fehler in der Zuordnung nicht ausschließt. Eine ähnliche Problematik stellte sich bei der Erhebung des Fisher-Scores dar. Die Einordnung des Blutungsausmaßes zum Fisher Score erfolgte manchmal durch eine z.T. nur bruchstückhafte und nicht akkurate Bilddokumentation. In einigen Fällen war nur von einer „ausgeprägten“ oder „schweren“ SAB ohne ICB bzw. IVB die Rede. Diese wurden dann den Fisher-Grad-III-Blutungen zugeordnet, sodass von einem zu hohen Anteil an Grad-III-Blutungen auszugehen ist.

### Radiologische Befunddokumentation

Die Befundung der Daten ist stets subjektiv (Grund für z.B. hohe Rate an „unvollständig verschlossenen Aneurysmen“) und abhängig von der Erfahrung des Radiologen. In Einzelfällen finden sich widersprüchliche Befunde zu einem Patienten.



## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, die an der Universitätsmedizin Mainz vom 01.01.2010 bis 31.12.2013 stationär behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Nach Dichotomisierung der Patienten in eine Gruppe kleiner (<5mm) und großer rupturierter Aneurysmen ( $\geq 5\text{mm}$ ) sollte geklärt werden ob sich diese Gruppen im Hinblick auf aneurysmenspezifische, klinische und Outcome-bezogene Parameter signifikant unterschieden. Für keinen der untersuchten Parameter konnte dieser Unterschied gezeigt und die entsprechend aufgestellte Null-Hypothese, dass sich kleine und große Aneurysmen „ähnlich verhalten“, bestätigt werden. Beim Vergleich der Parameter Lokalisation, Multiplizität, Konfiguration, Risikofaktoren zwischen den Größen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen. Beide Größengruppen weisen demnach vergleichbare Charakteristika auf, was als Hilfestellung in der Diagnostik und in der Therapieabwägung dienen kann. Der Vergleich klinischer Parameter (primärer und sekundärer H&H-Score, Fisher-Score, Komplikationen, Mortalität im Krankenhaus und Outcome) zwischen den Größen konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen. Daraus schlussfolgern wir, dass beide Größen in ihrem Einfluss auf die untersuchten Parameter gleichwertig sind und kleine Aneurysmen eine ebenso bedrohliche Entität darstellen können wie die großen Aneurysmen. Eine Zweitblutung trat in über 90% der Fälle nach Ruptur von großen Aneurysmen auf und stellt somit als einziger Parameter einen auffallenden, wenn auch nicht-signifikanten Unterschied zwischen den Größengruppen dar.

Ein gesondertes Augenmerk galt dem Vergleich der neurochirurgischen und endovaskulären Therapie in unserem Kollektiv. Hier konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalitäten hinsichtlich der Komplikationen gezeigt werden. Nichtsdestotrotz fiel eine knapp signifikant höhere Mortalität bei jedoch nicht-signifikant differentem Outcome nach endovaskulärer Therapie auf. Wir vermuteten, dass Patienten mit schlechterer Klinik eher der risikoärmeren Therapie zugeführt wurden und konnten beweisen, dass die klinische Schwere der Erkrankung hochsignifikant mit dem Outcome korrelierte. Entgegen der Schlussfolgerungen internationaler Studien können wir somit in unserer Klinik beide Therapien als gleichwertig und gleichberechtigt ansehen.

## 7 Literaturverzeichnis

Abboud T, Rustom J, Bester M. Morphology of Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms, *World Neurosurg.* 2017 Mar; 99:610-617

AlMatter M, Bhogal P, Schob. The Size of Ruptured Intracranial Aneurysms: A 10-Year Series from a Single Centre. *Clin Neuroradiol.* 2017 Oct 27. doi: 10.1007/s00062-017-0632-6

Asari S, Ohmoto T. Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993. 3, 205-14

Backes D, Vergouwen MD, Velthuis BK 2014. Difference in Aneurysm Characteristics Between Ruptured and Unruptured Aneurysms in Patients With Multiple Intracranial Aneurysms. *Stroke.* 2014 May;45(5):1299-303

Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol* 2006, 65: 18-25; discussion 25- 27

Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. 11, *Stroke* 2000, 2742-50

Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH. American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association, 3, *Stroke* 2009, 994-1025

Bieljac M, Keller E, Regard M. Neurological and neuropsychological outcome after SAH. *Acta Neurochir Suppl* 2002, 83-5

Billingsley JT, Hoh BL. Vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* Sep-Oct; 2014, 82(3-4):250-2.

Björkman J, Frösen J, Tähtinen O. Irregular Shape Identifies Ruptured Intracranial Aneurysm in Subarachnoid Hemorrhage Patients With Multiple Aneurysms. *Stroke* 2017. Jul;48(7):1986-1989

Braun V, Rath S, Antoniadis G. Treatment and outcome of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in the elderly patient. *Neuroradiology* 2005. 47:215-221

Brilstra EH, Rinkel GJE, van der Graaf Y. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999. Feb;30(2):470-6

Brinjikji, W, Lanzino G. Endovascular treatment of very small (3 mm or smaller) intracranial aneurysms: report of a consecutive series and a metaanalysis. *Stroke* 2010. 41:116–121

Broderick JP, Brott TG, Duldner JE- Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994. 25:1342-1347

Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M. Amount of Blood on Computed Tomography as an Independent Predictor after Aneurysm Rupture. *Stroke* 1993. 24:809–14

Brown RJ, Kumar A, Dhar R. The Relationship Between Delayed Infarcts and Angiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 2013. 72:702-7; discussion 707-8

Byoun HS, Huh W, Oh CW. Natural History of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Retrospective Single Center Analysis. 1, *J Korean Neurosurg Soc.* 2016, 11-6

Carter BS, Sheth S, Chang E. Epidemiology of the size distribution of intracranial bifurcation aneurysms: smaller size of distal aneurysms and increasing size of

unruptured aneurysms with age. *Neurosurgery* 2006. 58:217- 223; discussion 217-223

Cha KC, Kim JH, Kang HI. Aneurysmal Rebleeding: Factors Associated with Clinical Outcome in the Rebleeding Patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010 Feb;47(2):119-23. doi: 10.3340/jkns.2010.47.2.119

Charpentier C, Audibert G, Guillemin F. Multivariate Analysis of Predictors of Cerebral Vasospasm Occurrence After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1999 Jul;30(7):1402-8

Chen S, Luo J, Reis C . Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:8584753

Choi JH, Park HS. The Incidence and Characteristics of Patients with Small Ruptured Aneurysms (<5 mm) in Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2017 Jul;60(4):424-432

Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 6, *Stroke* 2012, 1711-37

Cross DT 3<sup>rd</sup>, Tirschwell DL, Clark MA. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. 11, *J Neurosurg* 2003, 810-7

Daniere F, Gascou G, Menjot de Champfleury N. Complications and follow up of subarachnoid hemorrhages. 7-8, *Diagn Interv Imaging.* 2015. 677-86

Darsaut TE, Kotowski M, Raymond J. How to choose clipping versus coiling in treating intracranial aneurysms. *Neurochirurgie.* 2012 Apr-Jun;58(2-3):61-75

Dehdashti AR, Mermillod B. Does treatment modality of intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome? *Cerebrovasc Dis.* 2004;17(1):53-60

Demirgil BT, Tugcu B, Postalci L. Factors Leading to Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg.* 2003 Dec;46:344-8

de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care.* 2014 Nov 13;18(6):557

de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2007 Jan;30(1):22-30; discussion 30-1

de Rooji NK, Linn FH, van der Plas JA. Incidence of subarachnoid hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Dec;78(12):1365-72. Epub 2007 Apr 30

Dolati P, Pittman D, Morrish WF. The frequency of subarachnoid hemorrhage from very small cerebral aneurysms (< 5 mm): a population-based study. *Cureus.* 2015 Jun 18;7(6): e279

Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003 Apr;52(4):763-9; discussion 769-71

Dorsch NW. Cerebral arterial spasm a clinical review. *Br J Neurosurg.* 1995; 9:403-12

Dorsch NW. Haemorrhagic stroke. Intracerebral and subarachnoid haemorrhage. 10, *Aust Fam Physician.* 1997. 1145-50

Dumont AS, Crowley RW, Monteith S. Endovascular treatment or neurosurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms: Effect on angiographic vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, cerebral infarction and clinical outcome. *Stroke* 2010. 41:2159-2524

Ellamushi HE, Grieve JP, Jäger HR. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. 5, *J Neurosurg* 2001, 728-32

Fauvage B, Canet C, Coppo F. Long-term outcome of patients after aneurysmal SAH. 11, *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007, 959-64

Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M. Natural history of postoperative aneurysm rests. *J Neurosurg* 1987 Jan;66 :30-4

Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980 Jan;6(1):1-9

Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med.* 1989 Nov;18(11):1199-205

Froelich JJ, Neilson S, Peters-Wilke J. Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: A 5-Year Clinical Survey. *World Neurosurg.* 2016 Jul; 91:260-5

Gerber CJ, Lang DA, Neil-Dwyer G. A simple scoring system for accurate prediction of outcome within four days of a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;122(1-2):11-22

Graff-Radford NR, Torner J, Adams HP Jr. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol* 1989 Jul;46:744-52

Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014 Dec;82(6):e725-30

Gruber DP, Zimmerman GA, Tomsick TA. A comparison between endovascular and surgical management of basilar artery apex aneurysms. *J Neurosurg.* 1999; 90:868–874

Gruber A, Killer M, Bavinzski G. Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience. *Neurosurgery.* 1999 Oct;45(4):793-803; discussion 803-4

Guglielmi G, Vinuela F, Dion J. Electrothrombosis of saccular aneurysms via an endovascular approach. Part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 1991 Jul;75(1):8-14

Guo LM, Zhou HY, Xu JW. Risk factors related to aneurysmal rebleeding. *World Neurosurg.* 2011 Sep-Oct;76(3-4):292-8; discussion 253-4

Hacke W, *Neurologie*, Springer Verlag 2010, S.268

Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery.* 2005 Apr;56(4):633-54; discussion 633-54

Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1990 Aug;21(8):1156-61

Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2004 Oct;55(4):779-86; discussion 786-9

Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J. Cerebral vasospasm and ischaemic infarction in clipped and coiled intracranial aneurysm patients. *Eur J Neurol.* 2002 Jul;9(4):389-99

Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968 Jan;28(1):14-20

Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm, and neurological grade. 2, *J Neurosurg* 2001, 241-51

Inagawa T. Trends in surgical and management outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo city, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. 1, *Cerebrovasc Dis.* 2005, 39-48

Inagawa T. Incidence and risk factors for multiple intracranial saccular aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage in Izumo city, Japan. *Acta Neurochir (Wien).* 2009 Dec;151(12):1623-30

Inagawa T. Size of ruptured intracranial saccular aneurysms in patients in Izumo City, Japan. *World Neurosurg.* 2010 Feb;73(2):84-92; discussion e11

Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2016 Jan; 85:56-76

Inagawa T, Ohbayashi N, Hada H. Rapid spontaneous diminution of cisternal blood on computed tomography in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 1995 Oct;44(4):356-63; discussion 363-4



Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K: Effect of clot removal on cerebral vasospasm. J Neurosurg. 1990 Feb;72(2):224-30

Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke 2000. 5, 1054-61

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. N Engl J Med. 1998 Dec 10;339(24):1725-33

Ioannidis I, Laloo S, Corkill R. Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms. J Neurosurg. 2010 Mar;112(3):551-6

Isaksen J, Egge A, Waterloo K. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the Tromsø study. 8, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002. 185-7

Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T. Justification of unruptured intracranial aneurysm repair: a single-center experience. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Aug;34(8):1600-5

Jartti P, Karttunen A. Factors related to acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. Acta Radiol. 2004 May;45(3):333-9

Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. 3, Lancet 1975. 480-4

Joo SW, Lee SI, Noh SJ. What is the significance of a large number of ruptured aneurysms smaller than 7 mm in diameter? J Korean Neurosurg 2009. Soc 45: 85-89

Juvela S, Porras M, Poussa K, Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture, 3, J Neurosurg. 2000. 379-87

Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. Stroke. 2001 Feb;32(2):485-91

Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. 5, J Neurosurg 2008, 1052-60

Kassell NF, Sasaki T. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1985 Jul-Aug;16(4):562-7

Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. J Neurosurg. 1990 Jul;73(1):18-36

Kassell NF, Torner JC, Jane JA. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. J Neurosurg. 1990 Jul;73(1):37-47

Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: a prospective randomized study. Stroke 2000; 31: 2369–77

Kongable GL. Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1996 Jan;84(1):43-8

Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 Sep;56(9):947-59

Kundra S, Mahendru V, Gupta V. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014 Jul;30(3):328-37

Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015 Aug 31;19:309

Lee GJ, Eom KS, Lee C. Rupture of very small intracranial aneurysms: incidence and clinical characteristics. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2015. 17: 217-222

Lee VH, Ouyang B. Risk stratification for the in-hospital mortality in subarachnoid hemorrhage: the HAIR score. *Neurocrit Care*. 2014 Aug;21(1):14-9. doi: 10.1007/s12028-013-9952-9

Li H, Pan R, Wang H. Clipping Versus Coiling for Ruptured Intracranial Aneurysms A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):29-37

Li ZQ, Wang QH, Chen G. Outcomes of Endovascular Coiling versus Surgical Clipping in the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. *J Int Med Res*. 2012;40(6):2145-51

Lin CL, Kwan AL, Howng SL. Acute hydrocephalus and chronic hydrocephalus with the need of postoperative shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999 Mar;15(3):137-45

Lin CL, Dumont AS, Zhang JH. Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Mechanism and Therapies. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:679014

Lindgren AE, Koivisto T, Björkman J. Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke*. 2016 May;47(5):1219-26

Lindvall P. The Fisher grading correlated to outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2009 Apr;23(2):188-92

Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; 27:625–9

Locksley HB, Sahs AL, Sandler R. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. 3. Subarachnoid hemorrhage unrelated to intracranial aneurysm and A-V malformation. A study of associated diseases and prognosis. *J Neurosurg*. 1966 Jun;24(6):1034-56

Lord AS, Fernandez L, Schmidt JM. Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. 1, *Neurology* 2012, 31-7

Lu L, Zhang LJ, Poon CS. Digital subtraction CT angiography for detection of intracranial aneurysms: comparison with three-dimensional digital subtraction angiography. 2, *Radiology* 2012, 605-12

Macdonald RL, Rosengart A, Huo D. Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 Oct;99(4):644-52

McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012 Jan;116(1):135-44

McKissock Some aspects of subarachnoid haemorrhage; a symposium. I. Clinical and surgical aspects of ruptured intracranial aneurysms. *Br J Radiol.* 1959 Feb;32(374):79-83

Mehta V, Holness RO, Connolly K. Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci.* 1996 Feb;23(1):40-5

Mijiti M. Incidence and Predictors of Angiographic Vasospasm, Symptomatic Vasospasm and Cerebral Infarction in Chinese Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *PLoS One.* 2016 Dec 15;11(12): e0168657

Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging, 2, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001. 205-11

Mocco J, Brown RD. Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery.* 2018 Apr 1;82(4):491-496

Morita A, Kirino T, Hashi K, UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2474-82. doi: 10.1056/NEJMoa1113260

Molyneux A, Kerr R, Stratton I. 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):1267-1274

Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM. 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): 809-817

Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J. 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):427-433

Molyneux AJ. Changes in the treatment of patients with subarachnoid haemorrhage following publication of the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(2):115-116

Naidech AM. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005 Mar;62(3):410-6

Natarajan SK. Outcomes of Ruptured Intracranial Aneurysms Treated by Microsurgical Clipping and Endovascular Coiling in a High-Volume Center. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Apr;29(4):753-9

Naval NS, Chang T, Caserta F. Improved aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcomes: a comparison of 2 decades at an academic center. *J Crit Care*. 2013 Apr;28(2):182-8

Ohashi Y, Horikoshi T, Sugita M. Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2004. 61: 239-245; discussion 245-247

Okhuma H. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001 May;32(5):1176-80

Orz Y, AlYamany M. The impact of size and location on rupture of intracranial aneurysms. *Asian J Neurosurg*. 2015 Jan-Mar;10(1):26-31. doi: 10.4103/1793-5482.144159

Osaka K. Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* 1977. 47:403-411

Ostergaard JR, Høg E. Incidence of multiple intracranial aneurysms. Influence of arterial hypertension and gender. *J Neurosurg*. 1985 Jul;63(1):49-55

Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ* 2011 Jul 18;343: d4277

Pleizier C, Algra A, Velthuis BK. Relation between size of aneurysms and risk of rebleeding in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Dec;148(12):1277-9; discussion 1279-80

Qureshi AI. Factors associated with aneurysm size in patients with subarachnoid hemorrhage: effect of smoking and aneurysm location. *Neurosurgery*. 2000 Jan;46(1):44-50

Qureshi AI, Sung GY. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):984-90

Raabe A, Beck J, Berkefeld J. Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. 5, Zentralbl Neurochir 2005. 79-91

Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2004 Aug;35(8):1862-6

Rabinstein AA. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. J Neurosurg. 2003 Feb;98(2):319-25

Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Scott Med J 1957;2:200-15

Regli L. Endovascular coil placement compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: a consecutive series. J Neurosurg. 1999. 90:1025–1030

Rinkel. GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J., Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. 1, Stroke 1998, 251-6

Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. 4, Cochrane Database Syst Rev. 2002, CD000277

Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T: Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. Neurosurgery 1994 Nov;35(5):803-8



Roos EJ, Rinkel GJ, Velthuis BK. The relation between aneurysm size and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2334-6

Rosenørn J, Eskesen V. Patients with ruptured intracranial saccular aneurysms: clinical features and outcome according to the size. *Br J Neurosurg* 1994. 8:73-8

Rosenørn J, Eskesen V, Schmidt K. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1987 Sep;67(3):329-32

Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. 5, *Neurology* 2004, 891-4

Russell SM, Lin K, Hahn SA. Smaller cerebral aneurysms producing more extensive subarachnoid hemorrhage following rupture: a radiological investigation and discussion of theoretical determinants. *J Neurosurg*. 2003 Aug;99(2):248-53

Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995, 539-42

Sakr YL, Ghosn I, Vincent JL. Cardiac manifestations after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature.7-8, *Prog Cardiovasc Dis*. 2002, 67-80

Salary M, Quigley MR, Wilberger JE Jr. Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2007 Jul;107(1):13-7

Schievink WI, Mokri B, Michels VV. Familial association of intracranial aneurysms and cervical artery dissections. 11, *Stroke* 1991, 1426-30

Schievink WI. Intracranial aneurysms. 1, N Engl J Med. 1997, 28-40

Sethi H, Moore A, Dervin J. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. J Neurosurg. 2000 Jun;92(6):991-4

Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1999 Nov;45(5):1120-7; discussion 1127-8

Shiue I, Arima H, Hankey GJ. Location and size of ruptured intracranial aneurysm and serious clinical outcomes early after subarachnoid hemorrhage: a population-based study in Australasia. Cerebrovasc Dis. 2011;31(6):573-9

Singer, Ogilvy, Rordorf. Clinical manifestations and diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Up to date 2015

Spendel MC. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen. Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie 2008; 9 (2), 20-30

Suarez-Rivera. Acute Hydrocephalus After Subarachnoid Hemorrhage. Surg Neurol. 1998 May;49(5):563-5

Suzuki M, Kudo A, Otawara Y. Extrinsic pathway of blood coagulation and thrombin in the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 44:487–494, 1999

Taha MM, Nakahara I. Endovascular embolization vs. surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome. *Surg Neurol.* 2006 Sep;66(3):277-84; discussion 284

Takao H, Murayama Y, Ishibashi T. Comparing accuracy of cerebral aneurysm size measurements from three routine investigations: computed tomography, magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography. *10, Neurol Med Chir* 2010, 893-9

Taki W, Factors predicting retreatment and residual aneurysms at 1 year after endovascular coiling for ruptured cerebral aneurysms: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment ( ) in Japan. *Neuroradiology.* 2012 Jun;54(6):597-606

Taylor CL, Steele D, Kopitnik TA Jr. Outcome after subarachnoid hemorrhage from a very small aneurysm: a case-control series. *J Neurosurg.* 2004 Apr;100(4):623-5

Teasdale G, Maas A, Lecky F. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *8, Lancet* 2014, 844-54

Theilen H., Leimert M. Diagnose und Therapie der atraumatischen Subarachnoidalblutung, *Anästh Intensivmed.* 2013, 54:14-25

Vajda. Multiple intracranial aneurysms: a high risk condition. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;118(1-2):59-75

Vale FL, Bradley EL. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg.* 1997 Mar;86(3):462-6

Van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks E. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985 Sep;63(3):355-62

Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007. 369: 306-318

Van Rooij WJ, Keeren GJ, Peluso JP. Clinical and angiographic results of coiling of 196 very small (< or = 3 mm) intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Apr;30(4):835-9

Vermeulen, van Gijn. The diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990 May;53(5):365-72

Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg* 2002. 96:64-70

Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003. 362:103-110

Winn HR, Richardson AE. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol.* 1977 Apr;1(4):358-70.

Wu TC. Rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in computed tomography angiography: risk factor, rebleeding pattern, and outcome analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2012 Jan-Feb;36(1):103-8

Yoshioka H, Inagawa T, Tokuda Y. Chronic hydrocephalus in elderly patients following subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2000. 53:119-25

Zaidat OO. Impact of ruptured cerebral aneurysm coiling and clipping on the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome. *J Neuroimaging*. 2009 Apr;19(2):144-9

Zhang ZD, Yamini B, Komuro T: Vasospasm in monkeys resolves because of loss of and encasement of subarachnoid blood clot. *Stroke* 2001. 32:1868-1874

Zhang LJ, Wu SY, Niu JB. Dual-energy CT angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: image quality, radiation dose, and comparison with 3D rotational digital subtraction angiography. 1, *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 23-30

## 8 Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich einigen Menschen meinen herzlichsten Dank.

Meinem Doktorvater, dem leitenden Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz bin ich zu Dank verpflichtet für seine stets geduldige und motivierende Betreuung. Die Ideen zur Erarbeitung der Themen, seine Beratung in fachlichen Fragen, die konstruktive Kritik und Korrekturvorschläge machten diese Doktorarbeit überhaupt erst möglich.

Ebenfalls geht mein Dank an einen ehemaligen Oberarzt der Neurochirurgie, welcher mir bei der Wahl des Dissertationsthemas half und in der Anfangsphase der Datenerhebung mit seinem Wissen um die umfangreiche Thematik der Hirnaneurysmen zur Seite stand.

Dem leitenden Oberarzt der Klinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz, gilt mein Dank für Anregungen zur Erstellung der Datenbank und Einblicke in die Welt der Aneurysmen aus der Sicht der Neuroradiologie.

Dem Mainzer Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik danke ich für die einwandfreie statistische Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter und meinen Großeltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundlage für meinen Ausbildungsweg gelegt, mich während des gesamten Studiums und der Zeit der Promotion unterstützt und ermutigt haben.

Meinem Mann danke ich für seine Liebe, Geduld und seine mich immer wieder motivierende und mitreißende Art.

## Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Julia Zobel  
Geburtsort: Alma-Ata (Kasachstan)  
Familienstatus: verheiratet, 1 Kind

### Qualifikationen

26.11.2013 Staatsexamen Medizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
03.2006 Abitur am Rabanus-Maurus-Gymnasium Mainz

### Beruflicher Werdegang

seit 30.11.2018 Ärztin für ästhetische Dermatologie, Harley Street Skin Clinic London  
10.2017-11.2018 Elternzeit  
09.2015-10.2017 Assistenzärztin für Innere Medizin am Universitätsklinikum Frankfurt am Main  
10.2010-05.2015 Studienassistentz- und Koordination, Institut für Atemwegsforschung Insaf Wiesbaden (Teilzeit)

### Erfahrung in Forschung/Lehre

01.2014-11.2018 Statistische Dissertation „4-Jahres-Erfahrung in der Behandlung rupturierter Hirnaneurysmen“, Neurochirurgische Klinik Universitätsmedizin Mainz  
10.2015-10.2017 Klinische Studien während meiner Facharztausbildung am Universitätsklinikum Frankfurt (Pneumologie u. Allergologie)  
- High flow Studie bei CO<sub>2</sub>-Retention (COPD, Asthma bronchiale, Mukoviszidose)  
- Activate Sports Study für Mukoviszidose  
- New drug treatments für Mukoviszidose  
Lehre im Bereich Skills Lab Training, UKLIF, OSCE

### **Präsentation der Dissertation**

06.2016 „Institutional 7-year experience in the treatment of ruptured Aneurysms“, 67th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery (DGNC), Frankfurt

### **Kompetenz im Bereich Management**

10.2015-10.2016 Ärztliche Koordinatorin des Frankfurter Referenzzentrum Für Seltene Erkrankungen, FRZSE im Rahmen meiner Assistenzarztzeit (Teilzeit)

### **Sprachkenntnisse**

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Verhandlungssicher
Russisch	Gute Kenntnisse in Wort und Schrift



