

Aus der Klinik für Neurochirurgie mit Arbeitsbereich Pädiatrische
Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Psychopathologische Symptome als Indikator zerebraler
Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Astrid Springindschmitt
aus Donaueschingen

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	IV
II.	Tabellenverzeichnis	VI
III.	Abbildungsverzeichnis	VII
IV.	Deutscher Abstrakt	VIII
V.	Englischer Abstract	X
1	Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund	1
2	Subarachnoidalblutung (SAB)	3
2.1	Definition von SAB	3
2.2	Epidemiologie der SAB	3
2.3	Einteilung und Häufigkeiten der Aneurysmata	4
2.4	Risikofaktoren für das Entstehen von Aneurysmata	4
2.5	Risikofaktoren für die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas	5
2.6	Pathophysiologische Folgen und Komplikationen einer SAB	6
2.7	Symptome einer SAB	8
2.8	Einteilung des Schweregrads einer SAB	8
2.8.1	Einteilung der SAB nach klinischem Schweregrad	9
2.8.2	Einteilung der SAB nach Bildgebung und Blutmenge	9
2.9	Diagnostik der SAB	10
2.10	Konservative Akuttherapie der SAB	11
2.11	Chirurgische und radiologische Interventionen zur Eliminierung der Aneurysmata	12
3	Zerebrale Vasospasmen als SAB-Komplikation	12
3.1	Delayed Cerebral Ischemia (DCI) und Delayed Ischemic Neurologic Deficit (DIND) ..	13
3.2	Pathophysiologie zerebraler Vasospasmen	14
3.3	Diagnostik zerebraler Vasospasmen	16
3.3.1	Transkranielle Doppler-/Duplexsonographie (TCD) zum Screening zerebraler Vasospasmen.....	16
3.3.2	Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS) und zerebrale Mikrodialyse	19
3.4	Vorhersagewahrscheinlichkeit für zerebrale Vasospasmen	20
3.5	Therapie zerebraler Vasospasmen.....	20
3.5.1	Nimodipin.....	20
3.5.2	Induzierte Hypertension	21
3.5.3	Endovaskuläre Therapie	21

3.6	Stand der Forschung zu psychopathologischen Symptomen und zerebralen Vasospasmen.....	21
4	Forschungshypothese und Ziele der Arbeit	23
5	Methodik	24
5.1	Datenerfassung	24
5.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	25
5.3	Einleitung diagnostischer Schritte zur Erkennung von zerebralen Vasospasmen	26
5.4	Gruppenbildung bezüglich zerebralem Vasospasmus	26
5.5	Kategorisierung der psychopathologischen Symptome	27
5.6	Erfassung der fokal-neurologischen Symptome.....	28
5.7	Glasgow Coma Scale (GCS)	29
5.8	Confusion Assessment Method (CAM-ICU)	30
5.9	Delirium Detection Score (DDS)	31
5.10	Statistische Datenanalyse.....	33
5.11	Literaturrecherche	34
6	Ergebnisse	35
6.1	Patient*innenkollektiv, Gruppeneinteilung	35
6.2	Patient*innencharakteristika.....	36
6.3	Lokalisation der Aneurysmata.....	37
6.4	Auftreten psychopathologischer und fokal-neurologischer Symptome.....	38
6.5	Zeitliches Auftreten der Symptome.....	39
6.6	Geschlechtsunterschiede.....	42
6.7	Vergleich beider Gruppen bezüglich Glasgow-Coma-Scale, Delirium-Detection-Score und Confusion- Assessment für Intensivstationen	42
6.8	Datenausschluss für die Analyse (TCD- Daten).....	46
6.9	Verteilung psychopathologischer und fokal-neurologischer Symptome	47
6.10	Lokalisation und Schweregrad der zerebralen Vasospasmen.....	49
6.11	Korrelation zerebraler Vasospasmen der jeweiligen Gefäßterritorien mit aufgetretenen psychopathologischen Symptomen	52
7	Diskussion.....	55
7.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	55
7.2	Demografische Daten der Patient*innencharakteristika.....	56
7.3	Ausmaß fokal-neurologischer und psychopathologischer Symptome	57
7.4	Zeitliche Manifestation psychopathologischer und fokal-neurologischer Defizite.....	59
7.5	Psychopathologische Symptome und vermutete zugehörige Gefäßterritorien	62

7.6	Nutzung der GCS zur klinischen Diagnostik zerebraler Vasospasmen	65
7.7	Einordnung deliranter Symptome in Bezug auf zerebralen Vasospasmus.....	67
7.8	Langzeit – und Spätfolgen der SAB durch neuropsychologische Defizite	70
8	Fazit	72
9	Limitationen	72
10	Literaturverzeichnis	74
11	Anhang.....	85
12	Eidesstattliche Versicherung.....	95
13	Lebenslauf	97
14	Danksagung	99

I. Abkürzungsverzeichnis

A

ACA ·	A. cerebri anterior
ACI ·	A. cerebri interna
ACM ·	A. cerebri media
ACP ·	A. cerebri posterior
AHA ·	American Heart Association

C

CAM-ICU ·	Confusion Assessment Method for Intermediate-Care-Unit
CPP ·	Cerebral perfusion pressure / zerebraler Perfusionsdruck
CSWS ·	Cerebral salt waste syndrome / zerebrales Salzverlustsyndrom
CT ·	Computertomographie

D

DCI ·	Delayed cerebral ischemia
DDS ·	Delirium Detection Score
DIND ·	Delayed ischemic neurologic deficit
DSA ·	Digitale Subtraktionsangiographie

I

ICB ·	Intracerebral bleeding / intrazerebrale Blutung
ICP ·	Intracranial pressure / intrakranieller Druck
ICU ·	Intensive Care Unit
IL ·	Interleukin
IMC ·	Intermediate Care Unit
ISAT ·	International Subarachnoid Aneurysma Trial
ISUIA ·	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
ITS ·	Intensivstation

M

MAP ·	Mean arterial pressure / mittlerer arterieller Druck
MoCA ·	Montreal Cognitive Assessment
MRT ·	Magnetresonanztomographie

N

NF-κB ·	κ-light-chain enhancer of activated B cells
NIHSS ·	National Institute of Health Stroke
NIRS ·	Nah-Infrarot-Spektroskopie
NO ·	Stickstoffmonoxid
NPI ·	Neuropsychiatrisches Inventar / neuropsychiatric inventory

P

PICA ·	A. cerebelli inferior posterior
--------------	---------------------------------

S

SAB ·	Subarachnoidalblutung
SAH ·	Subarachnoidal hemorrhage
SHT ·	Schädel- Hirn- Trauma
SIRS ·	Systemic inflammatory response syndrome
SPECT ·	Single Photon Emission Computed Tomography

T

TCD ·	Transcranielle Doppler-/duplexsonographie
TNF ·	Tumor-Nekrose-Faktor

U

UCAS ·	Unruptured Cerebral Aneurysm Study
--------------	------------------------------------

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Aneurysmata an intrakraniellen Gefäßen.....	4
Tabelle 2: Klinische Einteilung der SAB nach WFNS und nach Hunt und Hess	9
Tabelle 3: Modified Fisher-Score	10
Tabelle 4: Mögliche Ursachen für verzögerte klinische Verschlechterung nach SAB....	14
Tabelle 5: Vergleich Sensitivität und Spezifität der TCD für die Detektion zerebraler Vasospasmen in verschiedenen hirnversorgenden Gefäßen	17
Tabelle 6: Kriterien als Hinweise auf zerebrale Vasospasmen in der TCD	18
Tabelle 7: Einteilung der Schweregrade zerebraler Vasospasmen in der TCD	19
Tabelle 8: Neuropsychiatrisches Inventar (NPI), 12 Kategorien psychopathologischer Symptome mit Beispielen aus den pflegerischen Dokumentationen	28
Tabelle 9: Glasgow Coma Scale (GCS).....	30
Tabelle 10: Delirium Detektion Score (DDS)	31
Tabelle 11: Gegenüberstellung demographischer und krankheitsbezogener Patient*innencharakteristika für Gruppe A und B	37
Tabelle 12: Verteilung der Aneurysmata bei mehrfach-Aneurysmata	38
Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten psychopathologischer und fokalneurologischer Symptome	39
Tabelle 14: GCS an Tag eins-18 nach Blutungsereignis für Gruppe A und B.....	44
Tabelle 15: Anzahl vom zerebralen Vasospasmus betroffener Gefäße anteilig auf die Patient*innen in Gruppe A	51
Tabelle 16: Psychopathologische Symptome in Kategorien nach NPI in Korrelation mit den jeweils vom zerebralen Vasospasmus betroffenen Gefäßen.....	54
Tabelle 17: PHASES-Score.....	85
Tabelle 18: Richmond-Agitation-Sedation Scale (RASS).....	87
Tabelle 19: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	87
Tabelle 20: NPI- Fragebogen	89

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung des early brain injury	7
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der häufigsten Komplikationen im Verlauf einer SAB....	13
Abbildung 3: Flow Chart zur Übersicht wie die Bildung des eingeschlossenen Patient*innenkollektives erfolgte.	36
Abbildung 4: Arterielle Versorgung des Gehirns.....	38
Abbildung 5: Boxplot, Gegenüberstellung des zeitlichen Auftretens psychopathologischer und fokal-neurologischer Symptome nach Blutungsereignis.	40
Abbildung 6: Zeitliches Auftreten der Symptome für die Fälle mit sowohl psychopathologischen, als auch fokal-neurologischen Symptomen.....	41
Abbildung 7: Graphische Darstellung der DDS-Maxima an Tag eins-18 nach Blutungsereignis beider Gruppen.....	46
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der NPI- Kategorien in Gruppe A und B.....	48
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung fokal-neurologischer Symptome	49
Abbildung 10: Prozentuale Verteilung aller dokumentierten zerebralen Vasospasmen auf die Hirnbasisarterien.....	50
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Vasospasmus- Schweregrade bezogen auf die Hirnbasisarterien in absoluten Zahlen.....	52
Abbildung 12: Confusion Assessment Method für Intensivstationen (CAM-ICU).....	86

IV. Deutscher Abstrakt

Hintergrund: Diese Studie untersucht einen möglichen Zusammenhang zwischen zerebralem Vasospasmus und psychopathologischen Symptomen bei Patient*innen mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB). Mit 30 – 70 % ist der zerebrale Vasospasmus eine häufige Komplikation nach einer SAB und mit hoher Mortalität und Morbidität verbunden. Bei wachen SAB-Patient*innen fokussiert sich das Screening für zerebrale Vasospasmen neben der transkraniellen Doppler-/Duplex- Sonographie auf die Erkennung von neurologischen Ausfällen. Wir stellen die Hypothese auf, dass auch psychopathologische Symptome ein Indikator zerebraler Vasospasmen sind. Der Stellenwert psychopathologischer Symptome als prädiktiver Parameter für zerebrale Vasospasmen wurde bislang wenig untersucht.

Methoden: In einer retrospektiven Analyse wurden alle Patient*innen, die aufgrund einer aneurysmatischen SAB auf der interdisziplinären Intensivstation der Charité Universitätsklinikum Berlin behandelt wurden, anhand elektronischer Patientenakten aus den Jahren 2009 – 2015 identifiziert. Eingeschlossen wurden nur Patient*innen, die klinisch beurteilbar waren und keine konkurrierenden Ursachen für psychopathologische Auffälligkeiten aufwiesen. Das Vorliegen eines zerebralen Vasospasmus wurde gemäß cCT mittels digitaler Subtraktionsangiographie diagnostiziert. Anhand der CT-Befunde erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen. Gruppe A repräsentierte alle Patient*innen mit zerebralem Vasospasmus und Gruppe B Patient*innen ohne diesen. Das Auftreten psychopathologischer Symptome wurde anhand täglich dokumentierter Stuserhebungen analysiert. Anschließend erfolgte eine Kategorisierung psychopathologischer Befunde in Anlehnung an das Neuropsychiatrische Inventar. Die statistische Berechnung erfolgte mittels SPSS® anhand deskriptiver Statistik, Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-U Testung.

Ergebnisse: Von 319 Patient*innen erfüllten 82 die Einschlusskriterien. Das mittlere Alter glich sich in beiden Gruppen. (Gruppe A $50,2 \pm 10,8$ Jahre (mittleres Alter \pm SD), Gruppe B $50,4 \pm 11,83$ Jahre). Auf Gruppe A entfielen $n = 54$ Patient*innen (davon weiblich $n = 37$), auf Gruppe B $n = 28$ Patient*innen (davon weiblich $n = 19$). In Gruppe A traten mit 55,6 % signifikant häufiger psychopathologische Symptome auf als in Gruppe B mit 32,1 % ($p = 0,037$). Gleiches galt für fokal-neurologische Symptome, die in Gruppe A signifikant häufiger auftraten als in Gruppe B (51,9 % vs. 21,4 %; $p = 0,007$).

Wiesen die Patient*innen beide Symptomgruppen auf (n = 23), traten die psychopathologischen Symptome in 56,5 % der Fälle zeitlich vor den fokalneurologischen Ausfällen auf.

Schlussfolgerungen: Die klinische Manifestation zerebraler Vasospasmen nach einer SAB scheint nicht nur auf neurologische Ausfälle beschränkt zu sein. Psychopathologische Symptome scheinen als Indikator zerebraler Vasospasmen relevant. Diese treten in vorliegender Studie zeitlich potentiell vor neurologischen Defiziten auf. Bei Patient*innen mit psychopathologischen Symptomen kommt es zum späteren Zeitpunkt ebenfalls zu einer zerebralen Ischämie. Die Erkennung dieser Symptomgruppe ist daher wichtig, um zerebrale Vasospasmen zu prädikieren.

V. Englischer Abstract

Background: This study investigates a possible association between cerebral vasospasm and psychopathological symptoms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). With 30-70%, cerebral vasospasm is a common complication after aSAH and is associated with high mortality and morbidity. In awake aSAH patients, screening for cerebral vasospasm focuses on the detection of neurological deficits in addition to transcranial doppler/duplex sonography. We hypothesize that psychopathological symptoms are also an indicator of cerebral vasospasm. The value of psychopathological symptoms as a predictive parameter for cerebral vasospasm has not been investigated sufficiently.

Methods: In a retrospective analysis, all patients treated for aSAH in the interdisciplinary intensive care unit of Charité University Hospital Berlin were identified, using electronic patient records from 2009 - 2015. Only patients who were clinically assessable and had no competing causes of psychopathological abnormalities were included. The presence of cerebral vasospasm was diagnosed according to cCT using digital subtraction angiography. Based on the CT findings, the patients were divided into two groups. Group A represents all patients with cerebral vasospasm and group B patients without cerebral vasospasm. The occurrence of psychopathological symptoms was analysed on the basis of daily documented status surveys. Subsequently, psychopathological findings were categorized according to the Neuropsychiatric Inventory. Statistical calculation was performed using SPSS® using descriptive statistics, chi-square and Mann-Whitney-U testing.

Results: Out of 319 patients with aSAH, n = 82 patients met the inclusion criteria. Mean age was similar in both groups. (Group A 50.2 ±10.8 years (mean age ± SD), group B 50.4 ± 11.83 years). Group A consisted of n = 54 (37 female) and group B of n = 28 (19 female) patients. Psychopathological symptoms were found in both groups but significantly more frequently in group A (55.6% vs. group B 32.1% (p=0.037)). Neurological deficits were found more often in group A (51.9% vs. group B 21,4% (p= 0.007)). When patients showed both symptom groups (n = 23), psychopathological symptoms occurred temporally before focal neurological deficits in 56.5% of cases.

Conclusions: The clinical manifestation of cerebral vasospasm after aSAH does not seem to be limited to neurological deficits. Based on the available data,

psychopathological symptoms may contribute to the clinical picture of cerebral vasospasm in aSAH. These potentially occur before neurological deficits and also lead to delayed cerebral ischemia. Clinical monitoring should therefore not only focus on neurological deficits.

1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

Die Morbidität einer Subarachnoidalblutung (SAB) ist maßgeblich vom gehäuft auftretenden zerebralen Vasospasmus beeinflusst. Der zerebrale Vasospasmus kann unterschiedliche Gefäßabschnitte betreffen. Der Makrospasmus ist definiert als radiologisch nachgewiesene Verengung großer Hirnarterien [1]. Von Mikrospasmus wird gesprochen, wenn die kleineren Gefäße wie insbesondere die Arteriolen betroffen sind. Einen zerebralen Vasospasmus erleiden 30 – 70 % der Patient*innen mit einer aneurysmatischen SAB [2,3]. Da der zerebrale Vasospasmus potentiell zur Infarzierung des Hirngewebes führt (vasospastische Infarkte), birgt er die Gefahr für bleibende neurologische Schäden [3]. Somit ist das Outcome nach der SAB mitunter abhängig von der zügigen Detektion zerebraler Vasospasmen, wofür geeignete Screening-Maßnahmen unabdingbar sind [4]. Alle Screening-Maßnahmen haben das Ziel ein sogenanntes Delayed Ischemic Neurologic Deficit (DIND) bzw. eine Delayed Cerebral Ischemia (DCI) zu vermeiden. Unter DIND und DCI werden zerebrale Ischämien oder Ischämie-assoziierte neurologische Defizite verstanden, die nicht mit der subarachnoidalen Initialblutung, sondern mit dem Auftreten eines sich zeitlich später im Verlauf entwickelnden zerebralen Vasospasmus in Verbindung stehen [1]. Die DCI hat eine Häufigkeit von bis zu 30 % der Patient*innen und hinterlässt motorische Defizite, kognitive Funktionsstörungen sowie eine reduzierte Lebensqualität [1,5]. Das DIND ist die Kombination aus manifesten fokal-neurologischen Ausfällen und der radiologischen DCI. Daher beträgt die Häufigkeit des DIND 12 – 15 % und ist somit etwas geringer als die Häufigkeit der DCI [6].

Um die Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus früh zu detektieren, gilt es den klinisch-neurologischen Status engmaschig zu erheben. Diese Untersuchung ist bei wachen Patient*innen die zuverlässigste Methode zur Erkennung eines DIND [1]. Bislang wird hierbei das Hauptaugenmerk auf fokal-neurologische Defizite wie z.B. Paresen, Hirnnervenschädigungen, Sprach- und Sprechstörungen oder Störungen des Bewusstseins gelegt. Der quantitative Bewusstseinszustand der Patient*innen wird am häufigsten mittels Glasgow Coma Scale (GCS) (siehe Tabelle 9) ermittelt [1]. Da die Früherkennung mit rein klinischen Methoden bei sedierten und intubierten Patient*innen limitiert ist, kommen hier auch andere Strategien im Rahmen eines invasiven und nicht-invasiven Neuro-Monitorings zum Einsatz [1]. Unter dem so genannten multimodalen

Monitoring werden unter anderem die Messung des zerebralen Sauerstoff-Partialdrucks, die Messung der Oxygenierung im Jugularvenenblut, kontinuierliche Enzephalographie, transkranielle Doppler-/Duplex-Sonographie (TCD) sowie die Überwachung von zerebralen Stoffwechselprodukten mittels Mikro-Dialysesystemen zusammengefasst [1]. All diese Verfahren liefern kontinuierlich einen Informationsfluss in Echtzeit. Dies macht eine Früherkennung physiologischer Störungen nach einer SAB möglich und erlaubt bei Verdacht auf einen zugrundeliegenden zerebralen Vasospasmus frühzeitige Interventionen [1].

Unabhängig vom Vigilanz-Zustand der Patient*innen gehört es zum Standard, die TCD zum Screening eines zerebralen Vasospasmus einzusetzen [7]. Bei der TCD werden über die Messung der Flussgeschwindigkeiten (systolischer, diastolischer und mittlerer Blutfluss) Hinweise über eine etwaige Stenosierung und damit einen zerebralen Vasospasmus dokumentiert. Bereits 1977 wurde der Zusammenhang zwischen zerebralen Vasospasmen und potentiellen klinischen Korrelaten untersucht. Unter 50 Patient*innen fanden sich 25 mit ischämischem Defizit, von denen alle einen angiographischen zerebralen Vasospasmus aufwiesen [8]. Weiterhin wird in der Literatur beschrieben, dass 20 – 30 % der Patient*innen mit SAB einen klinisch relevanten zerebralen Vasospasmus erleiden [9]. Eine angiographisch sichtbare Verengung der großen Arterien im Sinne eines zerebralen (Makro-)Vasospasmus führt in ca. 50 % der Fälle zu ischämischen neurologischen Symptomen [2]. Die klinischen Korrelate beziehen sich in den genannten Studien auf alle möglichen fokal-neurologischen Ausfälle.

Wenig erforscht ist bislang, welchen Stellenwert neben fokal-neurologischen Ausfällen, psychopathologische Symptome als klinischer Indikator für zerebrale Vasospasmen haben könnten. Gemäß des AMDP Systems (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) werden psychopathologische Symptome in folgende Kategorien eingeteilt: Bewusstseins- und Orientierungsstörungen, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, formale Denkstörungen, inhaltliche Denkstörungen mit Befürchtungen und Zwängen sowie Wahn, Sinnestäuschungen, Ich-Störungen, Störungen der Affektivität, Störungen des Antriebs und der Psychomotorik und zirkadiane Besonderheiten [10]. Zu weiteren bzw. anderen Störungen gehören z.B. Suizidalität, sozialer Rückzug und mangelnde Krankheitseinsicht [10,11].

Ein möglicher Zusammenhang zwischen zerebralen Vasospasmen und psychopathologischen Symptomen wurde bislang nur von Doerksen und Naimark (2006)

untersucht [12]. Sie fanden heraus, dass Patient*innen mit SAB auffällige, aber zunächst als „*unspezifisch*“ benannte Verhaltensweisen wie zum Beispiel „*abweichendes motorisches Verhalten*“ aufwiesen. Sie veröffentlichten Ergebnisse, welche den Rückschluss zulassen, dass psychopathologische Symptome ein Korrelat zu zerebralen Vasospasmen sein könnten. Ihre Arbeit fungiert als Vorlage für das Hauptstudienziel dieser Arbeit, welches darin besteht zu untersuchen, ob psychopathologische Symptome als Indikator eines zerebralen Vasospasmus eine Rolle spielen. Sollte sich die zugrundeliegende Annahme bestätigen, könnte sie in Zukunft dabei helfen, Langzeitschäden durch zu spät detektierte zerebrale Vasospasmen nach einer aneurysmatischen SAB zu reduzieren.

2 Subarachnoidalblutung (SAB)

2.1 Definition von SAB

Die SAB ist eine akut lebensbedrohliche Blutung, die sich anatomisch zwischen den beiden Hirnhäuten Pia mater und Arachnoidea manifestiert. Sie kann traumatisch, spontan oder durch ein rupturiertes Aneurysma bedingt sein (ca. 80 % der Fälle) [3]. Der zerebrale Vasospasmus ist eine Komplikation, die in erster Linie nach aneurysmatisch bedingter SAB auftritt.

2.2 Epidemiologie der SAB

Die weltweite Inzidenz für die aneurysmatische SAB liegt bei 6 – 8 pro 100000 Einwohnern pro Jahr [13,14]. Sie ist insgesamt über die letzten 35 Jahre im Mittel stabil geblieben [15]. In Deutschland macht die aneurysmatische SAB 5 – 10 % aller Schlaganfälle aus [15,16]. Dies entspricht im Wesentlichen der globalen Prävalenz. Einzig in Finnland und Japan ist die Inzidenz verglichen mit Europa und Nordamerika bis zu 2,5 mal höher [15]. In einigen Studien konnte eine signifikant höhere Inzidenz bei Frauen in höherem Alter zwischen 55 – 85 Jahren vor allem in Japan nachgewiesen werden [17,18]. Nach neuesten Auswertungen gilt dies für Europa derzeit nicht [13].

Die Mortalität der Erkrankung ist mit ca. 50 % sehr hoch [3]. Es wird geschätzt, dass bereits 12 – 15 % der SAB-Patient*innen versterben, bevor sie das Krankenhaus erreichen [7,19, 20]. Die Dunkelziffer liegt vermutlich höher.

2.3 Einteilung und Häufigkeiten der Aneurysmata

Unter einem Aneurysma wird eine Aussackung der arteriellen Gefäßwand verstanden. Es gibt verschiedene Formen von Aneurysmata, die je nach ihrer Morphologie, Lage, Größe und bedingt durch weitere Risikofaktoren unterschiedlich hohe Risiken einer Ruptur tragen [14, 21].

Aneurysmata finden sich hauptsächlich im Circulus Arteriosus Willisii. Tabelle 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Aneurysmata an verschiedenen Lokalisationen [22]:

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Aneurysmata an intrakraniellen Gefäßen

A. cerebri anterior/A. communicans anterior (ACA)	ca. 30 % – 35%
A. carotis interna (ACI)	ca. 30 %
A. cerebri media (ACM)	ca. 20 %
A. basilaris /Aa. vertebrales	ca. 10 % – 15%

2.4 Risikofaktoren für das Entstehen von Aneurysmata

Bei der Entwicklung intrakranieller arterieller Aneurysmata handelt es sich um eine komplexe Pathogenese, an deren Entstehung hereditäre sowie erworbene, bekannte und noch unentdeckte Risikofaktoren beteiligt sind, welche sich gegenseitig potenzieren und beeinflussen[14,23,24].

Neben der Assoziation mit bestimmten Bindegewebserkrankungen wie z.B. dem Marfan-Syndrom und dem Ehlers- Danlos- Syndrom, sind Zusammenhänge mit polyzystischen Nierenerkrankungen sowie angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen beschrieben [14, 25]. Darüber hinaus birgt das weibliche Geschlecht sowie eine familiäre Häufung von Aneurysmata bei Verwandten 1. Grades ein erhöhtes Risiko [26, 27].

Zu den erworbenen Risikofaktoren gehören Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und starker Alkoholmissbrauch [7, 28]. Der Missbrauch von sympathomimetischen Drogen, wie z.B. Kokain, ist ebenfalls als Risikofaktor beschrieben [7].

Zusätzlich scheinen Entzündungsprozesse an der Pathogenese intrakranieller Aneurysmata mitzuwirken [29]. Es gibt verschiedene an der Entstehung von Aneurysmata beteiligte Botenstoffe und Zellen wie den Nuklearfaktor κ -light-chain

enhancer of activated B cells (NF-κB) [30], Tumornekrosefaktoren (TNF), Makrophagen und reaktive Sauerstoffspezies, welche in ihrer vollen Bedeutung für die Pathogenese noch nicht gänzlich erforscht sind.

Vor allem die erworbenen Risikofaktoren sowie die genannten Entzündungsprozesse finden sich auch in der Risikoermittlung zur Entstehung von zerebralen Vasospasmen wieder (siehe Abschnitt 3) [31].

2.5 Risikofaktoren für die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas

Wird die International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) und die Unruptured Cerebral Aneurysm Study (UCAS) zusammengefasst, können sechs unabhängige Risikofaktoren, die zur Aneurysma-Ruptur führen, identifiziert werden [21,23,32,33]. Hierunter fallen die Größe und Lokalisation des Aneurysmas, die vorangegangene Ruptur eines anderen Aneurysmas, das Lebensalter der Patient*innen, eine bestehende arterielle Hypertonie sowie die geographische Herkunft der Patient*innen. Die genannten Faktoren einbeziehend kann man anhand des sogenannten PHASES-Score (siehe Anhang, Tabelle 17) eine Ruptur-Wahrscheinlichkeit für eine Folgezeit von fünf Jahren schätzen [21]. Für jeden der oben genannten Risikofaktoren werden Punkte vergeben. Um den PHASES-Score individuell zu berechnen, wird die Anzahl der Punkte der jeweiligen Risikofaktoren addiert. Somit ergibt sich der Gesamt-Risiko-Score. Mit diesem kann dann anhand einer Tabelle, welche durch Metaanalysen ermittelt wurde, das Ruptur-Risiko abgelesen werden. Als Beispiel hat ein 55-jähriger Mann aus Nordamerika, ohne Hypertonie, ohne frühere SAB und mit einem acht Millimeter großen Aneurysma im hinteren Kreislauf, einen Risiko-Score von acht Punkten. Anhand der Risikotabelle ergibt sich daraus ein fünf-Jahres-Rupturrisiko von 2 – 4 % [21].

An Größe zunehmende Aneurysmata haben ein ca. 12 mal höheres Ruptur-Risiko als größenstabile Aneurysmata [23]. Aneurysmata, die den vorderen Kreislauf des Circulus Arteriosus Willisii betreffen, neigen bei Patient*innen unter 55 Jahren häufiger zur Ruptur. Aneurysmata im hinteren Kreislauf rupturieren seltener bei Männern und Aneurysmata der A. basilaris rupturieren seltener bei Menschen, die keinen Alkoholabusus aufweisen [34]. Insgesamt nimmt die Ruptur-Wahrscheinlichkeit mit steigender Größe des Aneurysmas zu, vor allem ab einer Größe von über sieben Millimetern [35]. Stressbehaftete Lebenssituationen erhöhen das Risiko einer Aneurysma-Ruptur [36].

2.6 Pathophysiologische Folgen und Komplikationen einer SAB

Die spezifischen frühen Schädigungsmechanismen der ersten 72 Stunden (h) nach SAB sind als early brain injury benannt worden, welche in Abbildung 1 illustriert sind [37,38]. Die dargestellten Prozesse wurden bislang nur in Tiermodellen gezeigt, sie gelten jedoch derzeit als gängige Theorie der zugrunde liegenden Pathophysiologie.

Im Rahmen der SAB tritt Blut oft unter Druck aus dem Aneurysma in den Subarachnoidalraum ein. Dadurch kann sich eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure, ICP) ergeben. Ursächlich hierfür ist unter anderem die Monroe-Kelly-Hypothese, welche besagt, dass die Inhalte des unflexiblen Schädels (Blut, Liquor, Hirngewebe) in ihrer Summe gleichbleiben müssen, da kein Ausweichplatz besteht. Ändert sich daran etwas, steigt beispielsweise das Blutvolumen und obstruiert die Liquordrainage, steigt der ICP aufgrund mangelnder Dehnbarkeit der Schädeldecke. In Kombination mit der Zunahme des ICP nimmt auch der zerebrale Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure, CPP) und damit der zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF) ab [37].

Wenn die Erhöhung des ICP einen kritischen Wert erreicht hat und nicht mehr kompensiert werden kann, kommt es zu einer globalen ischämischen Hirnschädigung. Infolgedessen führen die blutungsbedingten Veränderungen im Zellstoffwechsel über die mitochondriale p-53-Signalkaskade proteasenabhängig zur geregelten Apoptose und außerdem über die unkontrollierte Nekrose-Einleitung, ohne den Einfluss von Proteasen, zum Absterben von Hirnzellen. Hierdurch wird die Blut-Hirn-Schranke geschädigt. Außerdem führt die zelluläre Schädigung zum zytotoxischen Ödem. Konsekutiv folgt ein vasogenes Ödem, welches durch Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine verstärkt und weiter aufrecht erhalten wird [38].

Die beschriebenen Vorgänge prädisponieren das Gehirn für sekundäre Schädigungen. Durch die Blutansammlungen in den basalen Zisternen mit folgender Liquor-Zirkulationsstörung kann sich ein akuter Hydrocephalus entwickeln. Die Gefahr von Störungen der zerebralen Mikrozirkulation mit Mikrothromben steigt. Durch inflammatorische Reize wird das Auftreten von akuten zerebralen Vasospasmen begünstigt.

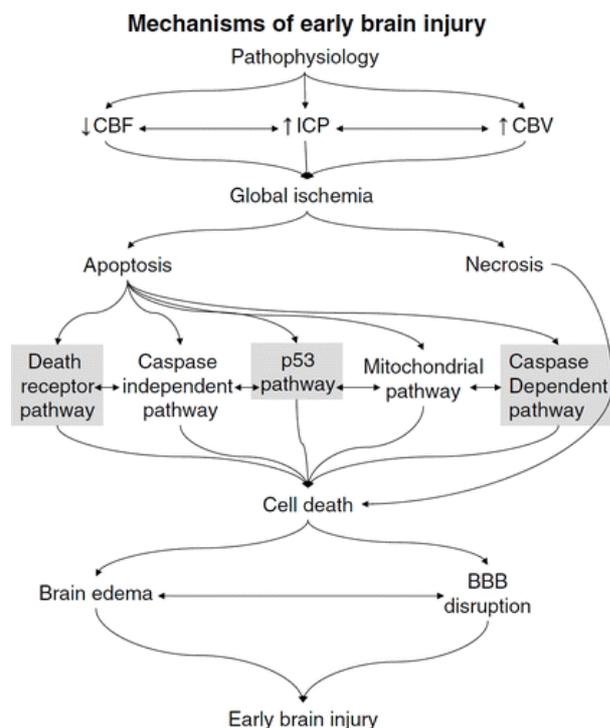


Abbildung 1: **Entstehung des early brain injury** übernommen aus WJ Cahill et al. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2006) 26,1341-1353; page 1342 Figure 1 [38]

Nach der Ruptur des Aneurysmas ist ein erhöhter Blutdruck die Folge des sogenannten Cushing-Reflexes [39]. Er beschreibt, dass sich der Blutdruck durch den Anstieg des Sympathikotonus erhöht. Dies hilft zunächst dabei den CPP zu stabilisieren. Dadurch erhöht sich jedoch die Gefahr einer erneuten Ruptur. Bedingt durch den Regelkreis der Blutdruck-Regulation kann es über die Stimulation von Barorezeptoren durch starken Blutdruckanstieg zu ungünstigen Einflüssen auf das Herz-Kreislaufsystem, wie z.B. zur Bradykardie kommen. Der Cushing-Reflex mit der Sympathikuserhöhung trägt durch seine Destabilisierung des Kreislaufes zu einer Verschlechterung der Prognose bei [40]. Zu erwähnen sind hierbei insbesondere eine drohende pulmonale Hypertension sowie ein Lungenödem und die dadurch steigende Letalität [41,42,43]. Durch die neuro-kardiale Kopplung können Myokardnekrosen und myokardiale Dysfunktion die beschriebene Hypotonie weiter begünstigen.

Ebenfalls begünstigt durch die Sympathikusaktivierung wird als eine weitere systemische Komplikation die bei SAB-Patient*innen auftreten kann, ein systemic inflammatory response syndrome (SIRS) beschrieben [44].

Zu den häufigen Komplikationen einer SAB zählen auch Elektrolytstörungen. Ihre häufigste Form ist die Hyponatriämie, welche bei ca. 10 – 30 % aller Patient*innen auftritt [7]. Als Pathogenese werden kurzfristige Regelkreisstörungen des Hypothalamus mit

einer konsekutiven Natriurese vermutet, was zu einem sogenannten zerebralen Salzverlust-Syndrom (cerebral salt waste syndrome / CSWS) führt [41,42,45]. Pathophysiologisch wird beim CSWS das intravasale Blutvolumen gemindert, wodurch das Risiko einen zerebralen Vasospasmus zu erleiden, erhöht sein kann. Die Hyponatriämie jedweder Genese kann Störungen des Bewusstseins zur Folge haben. Außerdem fungiert ein zu niedriger Natriumspiegel als Trigger akut-symptomatischer epileptischer Anfälle nach SAB [40].

2.7 Symptome einer SAB

Die Steigerung des ICP führt zum Kardinalsymptom des Vernichtungskopfschmerz, welcher meist durch apoplektiformes Auftreten gekennzeichnet ist. Dieser wird von ca. 80 % der Patient*innen beschrieben [46,47]. Bei zwei Dritteln der Patient*innen wird der Kopfschmerz von Bewusstseinsverlust (ca. 32 %) begleitet [47,48]. Fokal-neurologische Ausfälle wie Hirnnervenausfälle, Sprach- und Sprechstörungen, Paresen sowie epileptische Anfälle sind weitere Symptome. Durch entsprechende Mengen an Blut und begleitende intrazerebrale Blutungen (ICB) sind auch direkte mechanische Schädigungen des umliegenden Hirngewebes möglich [40]. Dies erklärt zu einem relevanten Teil die initialen fokale-neurologischen Ausfälle. Diese können demnach sowohl in Zusammenhang mit der Blutung als Initialsymptom auftreten, als auch im späteren Verlauf mit der Komplikation des zerebralen Vasospasmus verbunden sein.

Ein weiteres Symptom der ICP-Steigerung ist Erbrechen und Übelkeit mit ca. 42 % [47]. Durch die meningeale Reizung (Hirnhautreizung) besteht ein Meningismus (Nackensteifigkeit) in ca. 50% der Fälle [47]. Störungen des Bewusstseins treten sowohl initial durch die SAB als auch später bei zerebralen Vasospasmen auf. Aufgrund der bereits beschriebenen neuro-kardialen Kopplung weisen mehr als 90 % der Patient*innen EKG-Auffälligkeiten wie QT-Strecken-Verlängerungen, Arrhythmien und ST-Strecken-Veränderungen auf [49].

2.8 Einteilung des Schweregrads einer SAB

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die SAB einzuteilen. Im Wesentlichen sind die Einteilungen nach klinischem Schweregrad sowie nach Computertomographie (CT) - Kriterien etabliert.

2.8.1 Einteilung der SAB nach klinischem Schweregrad

In den Einteilungen nach Hunt & Hess und World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) werden klinische Zeichen wie Kopfschmerz, neurologische Defizite und der Bewusstseinszustand zur Grundlage genommen, die SAB in fünf Schweregrade einzuteilen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Einteilung der SAB nach WFNS orientiert an Glasgow Coma Scale (GCS) und klinische Einteilung nach Hunt und Hess [131]

	WFNS		Hunt und Hess
Grad	<i>GCS</i>	<i>Fokal-neurologische Defizite</i>	
1	15	Nein	Keine Symptome, mögliche leichte Kopfschmerzen und/oder leichter Meningismus
2	13–14	Nein	Mittelgradige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenausfälle sind möglich
3	13–14	Ja	Somnolenz, Verwirrtheit und leichte fokalneurologische Symptome möglich
4	7–12	Für die Einteilung unerheblich	Sopor, mittelgradige bis schwere fokalneurologische Symptome, vegetative Störungen
5	3-6		Koma, Einklemmungszeichen

2.8.2 Einteilung der SAB nach Bildgebung und Blutmenge

Eine modifizierte Version des Fisher-Scores (siehe Tabelle 3), mit dem sich mittels CT-Kriterien vier Schweregrade einteilen lassen, zeigt eine Korrelation mit der Vorhersagekraft für das Auftreten eines zerebralen Vasospasmus [50,51].

Tabelle 3: Modified Fisher-Score [51]

Modified Fisher- Score	
Grad	CT-Befund
0	Keine subarachnoidale oder intraventrikuläre Blutung
1	Fokale oder diffuse SAB, Dicke < 1mm, ohne intraventrikuläre Blutung
2	Fokale oder diffuse SAB, Dicke < 1mm, mit intraventrikulärer Blutung
3	Fokale oder diffuse SAB, Dicke > 1mm, ohne intraventrikulärer Blutung
4	Fokale oder diffuse SAB, Dicke > 1mm, mit intraventrikulärer Blutung

2.9 Diagnostik der SAB

Der Goldstandard in der Akutdiagnostik bei Verdacht auf eine SAB ist die CT-Untersuchung. Eine zusätzlich durchgeführte CT- Angiographie erlaubt mit einer Sensitivität von 77 – 100 % und einer Spezifität von 87 – 100 % eine Detektion sowie die genauen Lokalisationen ursächlicher Aneurysmata [3]. Ihre Sensitivität ist jedoch abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung und nimmt im Verlauf ab. Eine Blutung ist nach fünf bis sieben Tagen in der CT- Bildgebung nicht mehr nachweisbar [52,53].

Die sichere Diagnostik der zerebralen Aneurysmata erfolgt mit der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA). Im Unterschied zur CT- Angiographie werden bei der DSA störende Bildelemente entfernt, sodass man eine genauere und isolierte Darstellung der Blutgefäße erhält. Anhand detaillierter Bild-Rekonstruktionen in 3D können mögliche operative Versorgungswege geplant und weitere Aneurysmata oder andere Malformationen dargestellt werden [7]. Die DSA erlaubt die Darstellung der Aneurysma-Lokalisation und -konfiguration, eine Beurteilung des Blutzuflusses und -abflusses sowie die Darstellung der Relation zu benachbarten Gefäßen. Weiterhin kann mit ihr der zerebrale Vasospasmus detektiert werden. Die DSA birgt allerdings auch die Gefahr erneuter Aneurysma-Rupturen mit circa 1 – 2 % [54].

Der Stellenwert der Lumbalpunktion für die SAB liegt in erster Linie bei jenen Fällen, in denen die CT-Bildgebung trotz suggestiver Anamnese unauffällig ist (sog. CT-negative SAB). Die MRT-Untersuchung stellt ebenfalls eine untergeordnete Rolle in der akuten Diagnostik dar. Sie ist nicht immer verfügbar, die Aussagekraft für Blutungen ist im Vergleich zur CT außerdem geringer. Bei Personen mit Kontraindikationen für eine CT (z.B. Schwangere) kann sie die initiale CT-Bildgebung ersetzen. Außerdem ist sie dann indiziert, wenn bei längeren Zeitabständen zwischen Blutung und Diagnostik die CT nicht mehr aussagekräftig ist und es Kontraindikationen für eine Lumbalpunktion gibt [7,40].

Die Rate an Fehldiagnosen liegt bei 25,9 % [59]. Das entsprechende Risiko ist erhöht, wenn die typischen fokal-neurologischen Ausfälle und der Vernichtungskopfschmerz fehlen [55]. Fehldiagnosen haben negative Auswirkungen auf die Prognose und die Mortalität [4,56].

2.10 Konservative Akuttherapie der SAB

Prinzipiell sollten alle Patient*innen mit SAB auf einer Intensivstation (ITS) oder einer Intermediate Care Unit (IMC) betreut werden, da der Verlauf der SAB eines permanenten Monitorings und häufig eines spezialisierten neuro-intensivmedizinischen Therapiemanagements bedarf [57]. Initiale Maßnahmen sind je nach Bewusstseinslage und klinischem Schweregrad eine Sedierung, eine Intubation und Beatmung sowie eine adäquate Analgesie [3]. Der reflektorische Anstieg des Blutdrucks in der Akutphase der SAB macht initial oft eine Blutdrucksenkung notwendig. In der Literatur herrscht jedoch Uneinigkeit über genaue Zielwerte [3]. Bei Patient*innen mit invasivem ICP-Monitoring kann der Blutdruck anhand des CPP gesteuert werden. Dieser errechnet sich aus der Differenz des mittleren arteriellen Druck (mean arterial pressure, MAP) und des ICP. Er sollte mehr als 70 mmHg betragen um kritische zerebrale Ischämien zu vermeiden [3]. Außerdem sollten Valsalva Manöver z.B. durch Stuhlregulation vermieden werden, um den systemischen Druck nicht zusätzlich zu erhöhen. Ebenfalls angestrebt werden Normovolämie, Normoglykämie, Normokapnie, Normothermie sowie eine Therapie zur Vermeidung von Stressulcera.

2.11 Chirurgische und radiologische Interventionen zur Eliminierung der Aneurysmata

Prinzipiell stehen je nach Beschaffenheit und Lokalisation zwei Interventionsmöglichkeiten zur Eliminierung der zugrundeliegenden Aneurysmata zur Verfügung. Beim operativen Clipping wird das Aneurysma mittels Metallclip abgetrennt [40]. Beim endovaskulären Coiling wird mittels Angiographie ein Katheter zum Aneurysma vorgeschoben und Coils (behaftete Platinspiralen) in das Aneurysma-Lumen angebracht. Dies führt zu einer Thrombosierung und somit zum Verschluss des Aneurysmas [40]. Einigkeit herrscht darüber, dass die Behandlung des blutungsursächlichen Aneurysmas im Krankheitsverlauf so rasch wie möglich erfolgen muss [7]. Wann welches Verfahren zum Einsatz kommt, hängt unter anderem von der Lokalisation des Aneurysmas ab. Aneurysmata der ACI oder Basilaris(spitzen)-Aneurysmata werden eher mittels Coiling, Aneurysmata der Mediabifurkation und peripherer gelegene zerebrale Arterien eher mittels Clipping versorgt [40]. Laut der ISAT Studie, sind die Mortalität und der Behinderungsgrad nach einem Jahr und auch noch im Langzeitverlauf nach zehn Jahren beim Coiling geringer als beim Clipping [40,58,59]. Sind nach interdisziplinär getroffener Einzelfallentscheidung beide Verfahren als gleichwertig indiziert, wird aktuell eher zum Coiling geraten [7]. Es gibt außerdem Hinweise, dass das Risiko einen zerebralen Vasospasmus zu entwickeln durch die chirurgische Intervention der Aneurysma-Versorgung höher ist [60,61,62]. Schließlich hängen die Erfolgsaussichten und das Komplikationsrisiko auch von der Expertise und Erfahrung im jeweils behandelnden Zentrum ab.

3 Zerebrale Vasospasmen als SAB-Komplikation

In ca. 30 – 70 % kommt es bei SAB zu zerebralen Vasospasmen [63]. Der zerebrale Vasospasmus beschreibt eine Verengung der arteriellen zerebralen Gefäße. Hauptsächlich betroffen sind die intraduralen Arterien und Arteriolen. Der zerebrale Vasospasmus wird ausgelöst durch lokale Irritationen oder funktional-reflektorische Mechanismen. Der Nachweis zerebraler Vasospasmen erfolgt in der Regel durch eine CT-Angiographie oder durch die DSA. Zerebrale Vasospasmen treten innerhalb eines Zeitraums von vier bis 21 Tagen nach dem Blutungsereignis auf. Das Häufigkeitsmaximum liegt zwischen Tag vier und 10 nach der Blutung [2,40,64,65]. Die zerebralen Vasospasmen können von der Verteilung her fokal oder diffus sein, darüber hinaus im Schweregrad mild, mäßig oder schwer. Der zerebrale Vasospasmus zählt

neben den Rezidiv-Blutungen sowie dem Hydrozephalus zu den häufigsten Komplikationen einer SAB [40]. Die zeitlichen Zusammenhänge sind in der folgenden Grafik zusammengefasst abgebildet (Abbildung 2).

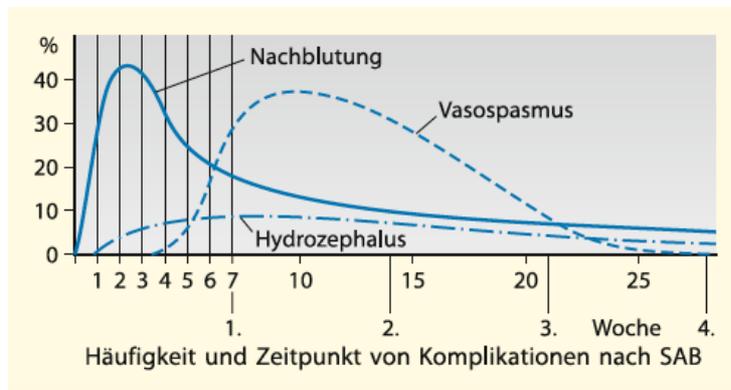


Abbildung 2: **Zeitlicher Verlauf der häufigsten Komplikationen im Verlauf einer SAB** übernommen aus Bendzus et al. : Intrakranielle arterielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutung Abb. 9.4 Schematische Darstellung der Häufigkeit und des Zeitpunkts von Komplikationen nach Subarachnoidalblutungen S.288 Kapitel 9.3.3 [40]

Klinisch manifestiert sich der zerebrale Vasospasmus je nach anatomischer Lokalisation und Ausmaß mit variablen neurologischen Ausfällen wie zentralen Paresen, sensiblen Ausfällen, Aphasien, Dysarthrien, Dysphagien, Apraxien, Sehstörungen und Vigilanz-Minderungen. Eine mögliche klinische Manifestation zerebraler Vasospasmen in Bezug auf psychopathologische Symptome wurde bislang noch nicht ausreichend untersucht. Daher ist diese Symptomgruppe als „klinische Manifestation zerebraler Vasospasmen“ in Leitlinien noch nicht inkludiert.

3.1 Delayed Cerebral Ischemia (DCI) und Delayed Ischemic Neurologic Deficit (DIND)

Je nach Dauer der zerebralen Vasospasmen, kann es zur sekundären Ischämie bzw. zu ischämischen Infarkten kommen. Bleibende neurologische Defizite, verursacht durch die sekundäre Ischämie des zerebralen Vasospasmus, treten bei ca. 20 % der betroffenen Patient*innen auf [16,66]. Bei ca. der Hälfte der Ischämien im Verlauf nach einer SAB, lassen sich jedoch keine zerebralen Vasospasmen nachweisen. Andersherum kommt es bei nachgewiesenen zerebralen Vasospasmen bei bis zu 50 % der Patient*innen nicht zu relevanten Ischämien in CT oder MRT [1,2,3,40,63].

Um die jeweiligen Gegebenheiten genauer beschreiben zu können, wurden die Begriffe der DCI und DIND geprägt. Ein großer arterieller zerebraler Vasospasmus spielt

zweifellos eine wichtige Rolle in der Pathogenese der DCI, ist jedoch nicht mit ihr gleichzusetzen, da der Nachweis einer Verengung großer Gefäße für die Diagnose einer DCI nicht mehr erforderlich ist [1]. Es gibt im Rahmen der SAB jedoch auch Hirninfarkte anderer Genese, die sich von der DCI abgrenzen. Diese sind definiert durch ein Auftreten innerhalb von sechs Wochen nach Aneurysma-Ruptur. Deren Ursache kann weder auf Behandlung durch Clipping oder Coiling, noch auf durch Ventrikelkatheter verursachte intraparenchymale Hämatom, oder andere Hirngewebsverletzungen zurückgeführt werden [1,67].

Der Begriff DIND wird verwendet, wenn eine zerebrale Ischämie nach SAB neurologische Defizite hervorruft. Als Ursache wird ein begleitender Vasospasmus vermutet [1,7]. Außerdem können klinisch-neurologische Verschlechterungen unabhängig auftreten, ohne dass ein DIND vorliegt. Eine Aufstellung weiterer möglicher Ursachen, für verzögert nach SAB auftretende klinisch-neurologische Verschlechterungen, zeigt die folgende Tabelle 4.

Tabelle 4: Mögliche Ursachen für verzögerte klinische Verschlechterung nach SAB

Erhöhte Ödeme in der Umgebung von Hämatomen, Prellungen oder Infarkten
Re-Blutung von Aneurysmata oder Aneurysma-Stümpfen
Hydrocephalus
Infektionen, inklusive Ventrikulitis
Hyponatriämie
Hypoxie
Kortikale Depression (cortical spreading depression)
Zerebraler Vasospasmus mit Folge einer zerebralen Ischämie (DCI/DIND)

3.2 Pathophysiologie zerebraler Vasospasmen

Die genauen Ursachen von zerebralen Vasospasmen im Anschluss an die SAB sind komplex und nicht vollständig geklärt. Sowohl entzündliche Prozesse als auch der

Einfluss von Zellprodukten, die nach einer SAB durch den Zerfall von Erythrozyten freigesetzt werden, sind jedoch gesichert in die Induktion von zerebralen Vasospasmen involviert [3,15,16,68].

Gut untersucht ist Stickstoffmonoxid (NO), welches vom Endothel produziert wird und ubiquitär als Regulator des zerebralen Gefäßtonus fungiert, indem es Gefäße weitet. Wenn nun durch eine SAB eine Endothelschädigung eintritt, kann dies die NO-Produktion stören. In der Folge ist der Wegfall der vasodilatatorischen Wirkung des NO an einer Vasokonstriktion des Endothels beteiligt [69,70]. Weiterhin fungiert auch Endothelin als Vasokonstriktor. Eine Störung des Endothelin-Rezeptor-Komplexes, spielt im Rahmen des Ungleichgewichts zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese [71,72,73].

Die Proteinkinase C ist ein weiteres, an der Gefäßkontraktion beteiligtes Enzym. Vermutet wird eine erhöhte Aktivität nach SAB, womit ein weiterer Aktivator der Gefäßkontraktion gegenüber der Dilatation überwiegt [74]. Zusätzlich wird eine verminderte Aktivität der Kaliumkanäle im Endothel als Ursache für zerebrale Vasospasmen diskutiert [70]. Über die Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden erhöht sich auch das intrazelluläre Kalzium, welches ebenfalls einen konstriktiven Effekt auf das Endothel aufweist [64].

Neben den Mediatoren vasokonstriktiver Effekte am Endothel, werden auch inflammatorisch wirksame Faktoren im Rahmen der Pathophysiologie des zerebralen Vasospasmus erforscht. Im Review von Miller et al. (2014) werden einige Studien beschrieben, in denen gezeigt wurde, dass nach einer SAB eine erhöhte Menge an E-Selektin im Liquor vorliegt, welches eine Leukozyten-Adhäsion an das Endothel und somit eine konsekutive Endothelschädigung verursacht [65]. Weitere proinflammatorische Zytokine wie MCP-1, TNFalpha, IL-6 und IL-8 wurden als Ko-Faktoren für die Entstehung von zerebralen Vasospasmen beschrieben [65].

Ungeachtet aller in oben genannten Studien beschriebener Heterogenität der beteiligten Mediatoren, scheint die Inzidenz von Vasospasmen mit der Menge an Blut in den liquorführenden Räumen zu korrelieren [2,75].

3.3 Diagnostik zerebraler Vasospasmen

Das essentiellste Screening-Verfahren zur Detektion eines zerebralen Vasospasmus ist die täglich mehrfache klinische Untersuchung. Es gibt darüber hinaus verschiedene technische Modalitäten zur Bewertung und Erkennung von zerebralen Vasospasmen.

Eine Schweregradeinteilung des radiologischen Vasospasmus erfolgt mittels DSA. Der zerebrale Vasospasmus gilt als schwerwiegend, wenn die Reduktion des Gefäßkalibers > 50% beträgt, als moderat, wenn sie zwischen 25 – 50 % liegt und als mild, sobald die Reduktion < 25 % beträgt [76]. Die Sensitivität und Spezifität in der DSA für den Nachweis von zerebralen Vasospasmen, liegt fast bei 100 % in allen Gefäßen [76]. Für die CTA mit Perfusion, gibt es eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 93 % in allen Gefäßen [77]. Die Schweregradeinteilung der zerebralen Vasospasmen werden im folgenden Kapitel erläutert.

3.3.1 Transkranielle Doppler-/Duplexsonographie (TCD) zum Screening zerebraler Vasospasmen

Bei der TCD handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren zur Einschätzung des zerebralen Blutflusses. Mittels Ultraschalluntersuchung werden dabei Flussgeschwindigkeiten in den zerebralen Gefäßen gemessen. Die Detektion von zerebralen Vasospasmen basiert dabei auf dem Prinzip, dass sich in der verengten Arterie die Flussgeschwindigkeit des Blutes erhöht. Dies führt zu einer Doppler-Verschiebungsfrequenz zwischen ausgesendeten und reflektierten Wellen [31].

Es besteht unter gewissen Voraussetzungen eine Korrelation zwischen TCD und angiographisch objektivierten Vasospasmen nach einer aneurysmatischen SAB. Das Vasospasmus-Screening mittels TCD, ist vor allem für hauptstammnahe Äste der A. cerebri media (ACM) geeignet. Limitierend sagen nur niedrige, oder sehr hohe Strömungsgeschwindigkeiten der ACM (d.h. < 120 oder > oder = 200 cm/s) zuverlässig das Fehlen oder Vorhandensein eines angiographisch manifesten zerebralen Vasospasmus voraus [78]. TCD-Befunde, welche für das Vorliegen eines relevanten zerebralen Vasospasmus sprechen, sind in Tabelle 6 dargestellt [79]. Kriterien, wie sich der Schweregrad der zerebralen Vasospasmen einteilen lässt, finden sich in Tabelle 7 [80]. Die Veränderungen, die mit Zunahme des Schweregrades des zerebralen Vasospasmus auftreten, basieren auf dem Effekt der Abnahme des Durchmessers des Gefäßlumens und somit einer Zunahme des Blutflusswiderstandes. Der milde zerebrale

Vasospasmus bewirkt keine ausreichende Veränderung des Gefäßwiderstands, um den Fluss zu beeinflussen [80]. Beim moderaten oder mäßigen zerebralen Vasospasmus gleicht die zerebrale Autoregulation Druckverluste im spastischen Segment aus, wenn der arterielle Blutdruck über der unteren Grenze der Autoregulation gehalten wird. Grundsätzlich steigt jedoch die Flussgeschwindigkeit umgekehrt zum Gefäßdurchmesser. Je kleiner der Durchmesser (= Stenose), desto höher ist die Flussgeschwindigkeit. Tritt also eine weitere Verengung ein, spricht man von schwerem zerebralem Vasospasmus. Hierbei beginnen die Auswirkungen des zerebralen Vasospasmus den Fluss zu beeinflussen, d.h. der Vasospasmus wird hämodynamisch relevant [81]. Daher besteht bei hochgradigem Vasospasmus gemäß TCD-Kriterien, eine gute Korrelation zum angiographischen Vasospasmus. [82].

Die TCD-Untersuchung sollte täglich, während des Zeitraums mit dem höchsten zerebralen Vasospasmus-Risiko, zwischen Tag vier und 10 nach Initialblutung, durchgeführt werden [83]. Es wird postuliert, dass mit diesem Vorgehen, Patient*innen mit erhöhtem Risiko für DCI erfasst werden können [83]. Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis zerebraler Vasospasmen ist jedoch abhängig vom jeweiligen Gefäß. Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung von Sensitivität und Spezifität der TCD zum Vasospasmus-Nachweis in unterschiedlichen Gefäßen [80].

Tabelle 5: Vergleich Sensitivität und Spezifität der TCD für die Detektion zerebraler Vasospasmen in verschiedenen hirnversorgenden Gefäßen [80,84,85,86]

Gefäß	Sensitivität	Spezifität
A. cerebri media (ACM)	67 %	99 %
A. cerebri anterior (ACA)	42 %	76 %
A. cerebri posterior (ACP)	48%	69 %
A. basilaris	76,9 %	79 %
A. vertebralis	43,8 %	88 %

Tabelle 6: Kriterien als Hinweise auf zerebrale Vasospasmen in der TCD

Erhöhte Dopplerfrequenzen bzw. Strömungsgeschwindigkeiten in der ACM	Mean-Wert	> 120 cm/s: grenzwertig > 160 cm/s: signifikant > 200 cm/s: kritisch
	Maximalwert	> 160cm/s = relevant > 220cm/s = kritisch
ACM/ACI- Index	> 3,0	Hinweis auf Vasospasmus
Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit der ACM im Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg um 40 cm/s pro Tag bzw. - Anstieg um 50 % pro Tag 	
Erhöhte Pulsatilität der ACM	<ul style="list-style-type: none"> - Resistance-Index > 0,6 - Pulsatility-Index > 1,0 	

Bezogen auf die ACA und die PCA müssen die genannten Werte um ca. 20 % – 25 % reduziert werden. Die Diagnose eines zerebralen Vasospasmus gilt vor allem als gesichert, wenn ein derartiges Dopplersignal nur einseitig zu detektieren ist [79]. Fehlinterpretationen kann es bei gleichzeitiger intrakranieller Druckerhöhung geben, da dann die Strömungsgeschwindigkeit abnimmt. Helfen kann in solchen Fällen die Erhöhung der Pulsatilität (periodisches Schwanken) des Strömungssignals. Die Pulsatilität besitzt den höchsten prädiktiven Wert für das Auftreten fokal-neurologischer Defizite [79].

Bezogen auf periphere Gefäßabschnitte, ist die TCD-Untersuchung nicht sehr zuverlässig um zerebrale Vasospasmen nachzuweisen. Dies ist ein Grund, warum klinische Symptome nicht immer mit den erhobenen TCD-Befunden korrelieren.

Tabelle 7: Einteilung der Schweregrade zerebraler Vasospasmen in der TCD anhand von mittleren Flussgeschwindigkeiten in cm/s und dem Lindegaard Index [80]. Unterschiede sind dargestellt für die ACM und die A. basilaris.

Schweregrad des zerebralen Vasospasmus der der ACM [87]	Mean flow Flussgeschwindigkeit in cm/s	Lindegaard Index (Flussgeschwindigkeiten in der ACM / Flussgeschwindigkeiten in der extrakraniellen ACI)
Leicht	120 – 149	3 – 6
Moderat/Mäßig	150 – 199	3 – 6
Schwer	> 200	> 6
Schweregrad des zerebralen Vasospasmus für die A. basilaris [78]	Mean flow Flussgeschwindigkeit in cm/s	Sviri ratio (mittlere Strömungsgeschwindigkeiten der A. basilaris / mittlere Strömungsgeschwindigkeiten der A. vertebralis extracranialis)
Zerebraler Vasospasmus	> 70	> 2
Mäßig oder Schwer	> 85	> 2,5
Schwer	> 85	> 3

3.3.2 Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS) und zerebrale Mikrodialyse

Die NIRS und die zerebrale Mikrodialyse spielen aktuell nur eine sehr untergeordnete Rolle in der klinischen Routine. NIRS ist eine Technologie für die einfache, nicht-invasive Bedside- Überwachung von zerebralen Ischämien [66,89,90]. Sie basiert ähnlich der Puls-Oxymetrie auf der Fähigkeit, mittels Licht die Oxygenierung im Blut zu detektieren. Hierfür werden Sonden durch Klebepads an der Kopfhaut angebracht. Nah-Infrarot-Licht (700 – 1000 nm) durchdringt Haut, Fettgewebe und die Schädelkalotte und wird entweder gestreut oder absorbiert, je nachdem ob Oxy- oder Desoxyhämoglobin vorliegt. In einer Pilotstudie wurden die kortikale Sauerstoffsättigung und die Konzentrationen von Hämoglobin in der ACM bei 14 SAB-Patient*innen, im Vergleich zu 10 gesunden

Kontrollpatient*innen untersucht. Bei acht von 14 Patient*innen mit SAB, sanken die kortikale Sauerstoffsättigung und das Gesamthämoglobin zwischen Tag fünf und neun nach SAB deutlich ab. Eine daraufhin durchgeführte DSA zeigte zerebrale Vasospasmen bei sechs von acht Patient*innen [91]. Das Auftreten von zerebralen Vasospasmen konnte mit 100 % Sensitivität und 85,7 % Spezifität vorausgesagt werden. Diese Messung zeigte sich bei der Diagnose von zerebralen Vasospasmen demnach empfindlicher, verglichen mit der TCD [91]. Die NIRS beweist ihre Nützlichkeit im Rahmen eines multidimensionalen Managements [31].

Die zerebrale Mikrodialyse misst kontinuierlich extrazelluläre zerebrale Konzentrationen von Glutamat, Laktat, Pyruvat, Glukose und Glycerin. Durch eine Konzentrationsveränderung dieser Substrate kann chemisch auf eine ischämiebedingte Zellschädigung rückgeschlossen werden [92,93,94].

3.4 Vorhersagewahrscheinlichkeit für zerebrale Vasospasmen

Findlay et al. (2016) fassen alle bereits identifizierten Risikofaktoren für zerebrale Vasospasmen zusammen [31]. Nahezu alle davon spielten bereits in der generellen Pathogenese der Entstehung von Aneurysmata eine Rolle. Hierzu zählen Nikotinabusus, Diabetes mellitus sowie eine prämorbidie Hypertonie und Kokainmissbrauch. Außerdem entscheidend ist der initiale neurologische Zustand, der Bewusstseinsverlust zum Zeitpunkt der Ruptur. Weitere untersuchte Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht, ein jüngeres Patient*innenalter und die Aneurysma-Lokalisation. Die Inzidenz des zerebralen Vasospasmus steigt mit einem distalen Aneurysma in der ACA [95].

3.5 Therapie zerebraler Vasospasmen

3.5.1 Nimodipin

Nimodipin ist ein Kalziumantagonist, der oral oder intravenös eingesetzt wird, da er das Risiko für fokal-neurologische Symptome durch einen zerebralen Vasospasmus signifikant reduziert [7,96,97]. Zu erwähnen ist, dass das Medikament nicht das Auftreten des zerebralen Vasospasmus selbst reduziert [7]. Mittlerweile wird außerdem von einer neuroprotektiven Komponente ausgegangen, daher wird dieses Medikament bereits vorbeugend bei allen Patient*innen (unabhängig des Schweregrades) eingesetzt, auch

wenn noch kein zerebraler Vasospasmus oder dessen Symptome detektiert worden sind [40,96,98].

3.5.2 Induzierte Hypertension

Sobald zerebrale Vasospasmen klinisch manifest werden, induziert man eine Hypertension mittels adrenerger Substanzen wie Dobutamin oder Noradrenalin. Das frühere Vorgehen der Triple-H-Therapie (Hypertension, Hypervolämie, Hämodilution) wird aufgrund von fehlendem Nutzen nicht mehr empfohlen [7,28,34]. Durch die systemische Blutdrucksteigerung können sich ischämische Symptome zurückbilden, allerdings unter der Gefahr von systemischen Nebenwirkungen. Dies ist vermutlich über die Verbesserung des CPP möglich [40]. Es wird beschrieben, dass ein erhöhter MAP den CBF im Rahmen einer autoregulatorischen Dysfunktion erhöht [7]. Darüber hinaus kann der transluminale Druckeffekt zur direkten arteriellen Dilatation führen [99].

3.5.3 Endovaskuläre Therapie

Zur Verbesserung der zerebralen Perfusion kann, als experimenteller Ansatz, ein proximaler zerebraler Vasospasmus in den Hauptstämmen mittels Angioplastie behandelt werden [100]. In der Regel wird dabei eine Katheter-gestützte Ballondilatation durchgeführt [40]. Einige Verfahren werden bereits als Bedside- Therapieoption getestet [101]. Sie kommen meist bei Patient*innen zum Einsatz, bei denen durch konservative Verfahren zur Beeinflussung der Hämodynamik keine Besserung eintritt [102].

3.6 Stand der Forschung zu psychopathologischen Symptomen und zerebralen Vasospasmen

Das limitierte Instrumentarium paraklinischer Screening-Methoden und die potentiell schweren Folgeschäden bedingen die Wichtigkeit, frühzeitig klinische Indikatoren eines beginnenden zerebralen Vasospasmus zu identifizieren. Im klinischen Alltag ist dabei bislang in erster Linie das Auftreten fokal-neurologischer Symptome oder Störungen der Vigilanz beachtet worden. Näher untersucht wurden ferner klinische Prodromalsymptome wie verstärkte Kopfschmerzen sowie unspezifische Änderungen im Patient*innenverhalten und des Erregungszustandes [31].

Eine weitere Untersuchung zeigt, dass Patient*innen nach SAB trotz niedriger Infektionsraten häufig Symptome eines Delirs entwickeln [103].

Als Doerksen et al. (2002) den Unterschied zwischen der weit verbreiteten GCS (siehe Tabelle 9) und der Skala des National Institute of Health Stroke (NIHSS) (siehe Anhang, Tabelle 19) in Zusammenhang mit der Früherkennung zerebraler Vasospasmen untersuchten, ergab sich in ihrer Studie kein statistischer Unterschied zwischen der Fähigkeit beider Skalen zur Früherkennung von zerebralen Vasospasmen [104]. Was sich in dieser Studie zeigte war, dass die qualitativen Daten bezüglich des Patient*innenverhaltens, die aus Pflegehinweisen extrahiert wurden, wesentliche Einblicke in klinische Befunde gewährten. Diese Beobachtungen konnten mit keiner bislang gängigen Skala bewertet werden, sie wurden zunächst als „*unspezifische Verhaltensweisen*“ kategorisiert. Die Autorinnen vermuteten bereits einen möglichen Zusammenhang mit der Entwicklung eines zerebralen Vasospasmus [104]. Diese Erkenntnisse führten zu einer Folgestudie (Doerksen und Naimark, 2006) in der die klinischen Beobachtungen der Pflegenden einfließen [12]. Hier wurde spezifisch das Patient*innenverhalten untersucht und die Autorinnen postulierten, dass psychopathologische Symptome, die zunächst in vier Kategorien (Unruhe, Impulsivität, seltsames Verhalten, Andere) eingeteilt wurden, ein signifikantes Zeichen für die Inzidenz von zerebralen Vasospasmen sind [12]. Über diese Studie hinaus, gibt es keine weiteren Studien, die sich dezidiert mit psychopathologischen Symptomen in Zusammenhang mit zerebralen Vasospasmen befassen. Wenn diese Symptomgruppe jedoch in themenverwandten Studien als Parameter zu erkennen ist, respektive erwähnt wird, zeigt die dafür genutzte Terminologie eine große Heterogenität. Die Symptome werden beispielsweise als "atypisches Zeichen" oder "bizarre Darstellung der SAB" benannt [7,105]. Auch die Bezeichnung von Patient*innengruppen mit einer "Variation des psychischen Status" wird genutzt [106]. In der Literatur fehlt aktuell eine genaue Klassifizierung und gegebenenfalls eine bessere Beschreibung der erkannten und beschriebenen Phänomene. Dies macht zum jetzigen Zeitpunkt Vergleiche zwischen den Studien schwierig. Die Problematik des Delirs in Zusammenhang mit einer SAB wird bei Caeiro et al. (2005) thematisiert und geht im weiteren Sinne auch auf psychopathologische Symptome ein [107].

4 Forschungshypothese und Ziele der Arbeit

Basierend auf den Erkenntnissen hauptsächlich von Doerksen und Naimark (2006), wird die Hypothese aufgestellt, dass psychopathologische Symptome Indikatoren für zerebrale Vasospasmen sein können [12,107]. Weiterhin stellt sich die Frage, ob psychopathologische Symptome früher als neurologische Defizite einen zerebralen Vasospasmus anzeigen. Ziel ist es zu zeigen, dass das klinische Manifestationsspektrum zerebraler Vasospasmen neben neurologischen Ausfällen auch psychopathologische Symptome, wie z.B. Verwirrtheit, optische oder akustische Halluzinationen, affektive Störungen, Wahnvorstellungen oder ähnliche Symptome, umfassen kann.

Primäre Fragestellung

Korreliert das Auftreten neuer psychopathologischer Symptome nach einer aneurysmatischen SAB mit einem sich entwickelnden zerebralem Vasospasmus?

Sekundäre Fragestellung

Treten psychopathologische Symptome als Korrelat zerebraler Vasospasmen zeitlich vor fokal-neurologischen Symptomen auf?

5 Methodik

5.1 Datenerfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Untersucht wurden SAB-Patient*innen der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow-Klinikum) aus den Jahren 2009 – 2016, deren Behandlung auf einer spezialisierten interdisziplinären Intensivstation erfolgte. Die Datenerhebung erfolgte nach Datenschutzrechtlichen Richtlinien der Charité – Universitätsmedizin Berlin und wurde von der Ethikkommission freigegeben.

Mittels COPRA© (Computer Organized Patient Report Assistant) und SAP® (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung), den angewandten elektronischen Patient*innen-Verwaltungsprogrammen der Charité – Universitätsmedizin Berlin, wurden die Patient*innendaten ausgelesen und zunächst in einer Microsoft® Excel-Tabelle aufgelistet. Die Parameter von Interesse waren:

- Name
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Tag des Auftretens der SAB
- Tag der Aufnahme auf die ITS
- Tag der Entlassung von der ITS
- Ausschlusskriterien (siehe 5.2)
- Sedierung und Beatmung
- Todesfall
- Lokalisation der Aneurysmata
- DSA-Befunde inklusive Lokalisation und Schweregrad der erfassten zerebralen Vasospasmen
- TCD – Daten
- Psychopathologische Symptome
- Glasgow Coma Scale (GCS)
- Confusion Assessment Method für ITS (CAM-ICU)
- Delirium Detection Score (DDS)

Die Daten wurden alle anonymisiert weiterverarbeitet. Die TCD-Daten der Jahre 2010 – 2016 waren in der elektronischen Patient*innenakte in SAP einzusehen. Im ersten Jahr der Erhebung (2009) wurden zusätzlich archivierte Papierakten nach den TCD-Daten durchsucht, da diese noch nicht elektronisch aufbewahrt wurden.

Das Kernstück der Datenerhebung bezog sich auf die Erfassung der jeweiligen psychopathologischen Symptome, da diese den Forschungsschwerpunkt dieser Arbeit darstellen. Diesbezüglich wurden die täglich dokumentierten Pflegeberichte und ärztlichen Statusdokumentationen aus COPRA© retrospektiv durchgesehen und etwaige psychopathologische Auffälligkeiten wörtlich in eine Microsoft® Excel- Tabelle übernommen. Um die psychopathologischen Auffälligkeiten zu bündeln und vergleichbar zu machen, wurden sie im Anschluss in Anlehnung an das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) kategorisiert (siehe Abschnitt 5.5). Das NPI umfasst 12 Kategorien psychopathologischer Symptome. Jede in der Patient*innenakte festgehaltene Beobachtung bezüglich des Verhaltens der Patient*innen wurde in eine passende Kategorie „übersetzt“, nach Auftreten auf den Tag nach Blutungsereignis genau notiert und in eine SPSS®-Datenbank übertragen. Ebenso wurde mit den fokal-neurologischen Funktionsausfällen verfahren (siehe Abschnitt 5.6). Weiterhin wurden die Confusion Assessment Method für Intensivstationen (CAM-ICU), die GCS und der Delirium Detection Score (DDS) der einzelnen Patient*innen tageweise ausgelesen und anschließend in eine SPSS®-Datenbank übertragen.

5.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patient*innen mit der Diagnose einer aneurysmatischen SAB, die im Zeitrahmen des zerebralen Vasospasmus- Zeitfensters nicht intubiert, wach und ohne prämorbid hirnorganische oder funktionell bedingte psychiatrische Krankheiten auf der ITS stationär behandelt wurden. Das zerebrale Vasospasmus-Zeitfenster wurde als Tag eins bis 18 nach Blutungsereignis festgelegt. Des weiteren mussten zum Einschluss DSA- Daten bezüglich des Vorhandenseins eines zerebralen Vasospasmus vorliegen. Außerdem wurden nur Patient*innen eingeschlossen, bei denen der genaue Zeitpunkt der Initialblutung klar nachzuvollziehen war. Es wurden nur Patient*innen älter als 18 Jahre eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren:

- invasive Beatmung und Sedierung über mehr als drei Tage zu Beginn des Vasospasmus-Zeitfensters
- Manifestation einer Meningoventrikulitis
- Manifestation einer Liquorzirkulationsstörung (Hydrozephalus)
- vorbekannte psychiatrische Erkrankungen
- schwere Elektrolytentgleisungen oder sonstige das quantitative oder qualitative Bewusstsein beeinträchtigende Sekundärkomplikationen

5.3 Einleitung diagnostischer Schritte zur Erkennung von zerebralen Vasospasmen

Initial erhielten die Patient*innen bei Verdacht auf SAB eine CCT- Untersuchung zur Feststellung der Diagnose SAB. Jeder Patient, jede Patientin auf der ITS bekam im Verlauf eine DSA zwischen Tag sieben und 10 nach Blutungsereignis zur Kontrolle. Sollte in den zwischenzeitlich durchgeführten TCD- oder initialen CCT- Untersuchungen der Verdacht auf einen zerebralen Vasospasmus geäußert worden sein, erfolgte unmittelbar eine DSA zur Verifizierung dessen. Dasselbe galt für klinische Verschlechterungen, die sich im Rahmen der täglichen Visite als fokal-neurologische Symptome äußerten.

5.4 Gruppenbildung bezüglich zerebralem Vasospasmus

Anhand der vorliegenden DSA-Befunde wurden zwei Gruppen gebildet. Wies der/die Patient*in in den DSA-Kontrolluntersuchungen einen oder mehrere zerebrale Vasospasmen auf, wurde er/sie der Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus) zugewiesen. Alle Patient*innen, für die im Verlauf der Liegezeit auf der ITS kein zerebraler Vasospasmus dokumentiert war, bildeten Gruppe B (ohne zerebralen Vasospasmus). Patient*innen, für die keine solche Information vorlag, wurden ausgeschlossen. Der Zeitpunkt (Tag) nach SAB, zu dem der zerebrale Vasospasmus mittels DSA objektiviert wurde, wurde in dieser Studie auch als Zeitpunkt (Tag), an dem der zerebrale Vasospasmus aufgetreten ist, in die SPSS ®-Datenbank übertragen. Die Identifizierung der Lokalisation der zerebralen Vasospasmen erfolgte gemäß den DSA-Befunden. Die Schweregrade der jeweiligen zerebralen Vasospasmen wurden ebenfalls aus den Befunden der DSA entnommen. Diese wurden wie folgt eingeteilt [76]:

- Schwer: Reduktion des Gefäßkalibers > 50 %
- Moderat: Reduktion des Gefäßkalibers zwischen 25 % – 50 %
- Mild: Reduktion des Gefäßkalibers < 25 %

5.5 Kategorisierung der psychopathologischen Symptome

Die ärztlichen und pflegerischen Statusberichte bezüglich psychopathologischer Anzeichen, wurden in Anlehnung an das NPI (siehe Anhang) kategorisiert. Das NPI ist ein ursprünglich auf Demenz validiertes Interview, welches neuropsychiatrische Symptome beurteilt [108]. Als Adaptation wurde ein Fragebogen (NPI-Q) entwickelt und mit dem Standard-NPI kreuzvalidiert, um in der klinischen Untersuchung eine rasche Beurteilung neuropsychiatrischer Symptome erheben zu können [109].

Der ursprüngliche NPI umfasste 10 neuropsychiatrische Bereiche und wurde später um zwei weitere Kategorien ergänzt (siehe Tabelle 8), welche im NPI-Q enthalten sind [110]. Der NPI-Q ist als selbstverwalteter Fragebogen konzipiert, der z.B. von Pflegekräften des/der jeweiligen Patient*innen erhoben werden kann. Jeder der 12 NPI-Q-Bereiche enthält eine Übersichtsfrage, welche kardinale Symptome dieses Bereichs widerspiegelt. Lautet die Antwort auf jede Domänenfrage "Ja", wird im Anschluss noch der Schweregrad der Symptomatik auf einer Punkte-Skala abgefragt. Für jedes Symptom lassen sich drei Schweregrade (leicht, mittel, schwer) einteilen. Beispiele diesbezüglich finden sich im abgedruckten NPI-Fragebogen im Anhang.

Für die Studie gestaltete sich die Kategorisierung wie im folgenden Beispiel:

In der Patient*innenakte stand: *„ist aggressiv, schlägt Schwester plötzlich und unerwartet. Nicht adäquat, bettflüchtig, fremdaggressiv, keine Krankheitseinsicht, nicht orientiert“*. Diese Auflistung führte dann zur Kategorienbildung „Erregung und Aggression“ sowie „abweichendem motorischem Verhalten“ (siehe Tabelle 8). Die Aufzeichnung von *„ängstlich, will Station verlassen, teilweise etwas ruhiger, teilorientiert“* führte zur Kategorie Angst und ebenfalls „abweichendem motorischem Verhalten“.

Den Patient*innen wurden tageweise die jeweiligen Symptome als Kategorie eins bis 12 zugeordnet und in die SPSS®- Datenbank eingetragen.

Tabelle 8: Neuropsychiatrisches Inventar (NPI), 12 Kategorien psychopathologischer Symptome mit Beispielen aus den pflegerischen Dokumentationen (falls vorhanden)

12 Kategorien des NPI	Beispiele in der Dokumentation
Wahnvorstellungen	<i>„Wahnwahrnehmung: Pat. fühlt sich verfolgt“</i>
Halluzinationen	<i>„halluziniert intermittierend“</i>
Erregung/Aggression	<i>„schreit und schimpft“</i>
Depression/Dysphorie	<i>„Pat. war depressiv und hat geweint“</i>
Angst	<i>„Panikstörung, Angst“</i>
Apathie/Gleichgültigkeit	<i>„lethargisch, antriebsarm, gleichgültig“</i>
Enthemmung	<i>„läppischer Affekt, distanzlos“</i>
Reizbarkeit/ Labilität	<i>„Affekt labil“</i>
Euphorie/Hochstimmung	<i>(kein Beispiel vorhanden)</i>
Abweichendes Motorisches Verhalten	<i>„nestelig, unruhig, fixiert“</i>
Abweichendes Verhalten in der Nacht	<i>„spricht nachts nur polnisch“</i>
Veränderungen des Appetits und des Essverhaltens	<i>„fragt ständig nach essen“</i>

5.6 Erfassung der fokal-neurologischen Symptome

Die Erfassung fokal-neurologischer Symptome in dieser Arbeit erfolgte anhand der ärztlich dokumentierten Symptome in der Stuserhebung im COPRA©-5-Dokumentationssystem. Eine standardisierte Dokumentationsform ist hier nicht etabliert, sondern die Ergebnisse der Stuserhebung werden in Freitext-Feldern eingefügt. Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Erfassung fokal-neurologischer Symptome anhand der dokumentierten ärztlichen Befundberichte. Die täglich dreimal dokumentieren

Ergebnisse der Statuserhebung (pro Schicht eine Dokumentation) wurden für jede/n Patient*in durchgesehen und etwaige aufgetretene fokal-neurologische Symptome wurden zusammen mit dem Tag ihres Auftretens (Tag nach SAB) in die SPSS ®-Datenbank übernommen. Hierbei wurden entweder notierte Symptome (wie z.B. Fazialisparese oder Dysarthrie) direkt übernommen, oder eine Beschreibung in ein Symptom „übersetzt“. Wenn z.B. beschrieben war, dass Patient*in XY aphasisch spricht, oder z.B. semantische Paraphrasien aufgefallen sind, wurde dies als Aphasie gewertet. Dabei spielte es keine Rolle zu welcher Tageszeit, also in welcher Schicht das jeweilige Symptom dokumentiert wurde. Es wurde nach Kalendertag notiert.

5.7 Glasgow Coma Scale (GCS)

Die GCS (siehe Tabelle 9) wird verwendet, um den Vigilanz-Zustand von Patient*innen zu beurteilen. Er erfasst in drei Kategorien (Augen öffnen, verbale und motorische Reaktion) die bestmöglichen Reaktionen der Patient*innen, nach Aufforderung der Untersucher*Innen und kann somit vor allem in Notfallsituationen schnell zu einer Einschätzung des quantitativen Bewusstseinszustandes führen. Validiert wurde dieser Score für Patient*innen mit Schädel-Hirn-Trauma [111]. Im klinischen Alltag findet er jedoch auch bei Vigilanzminderungen aufgrund anderer Genese seine Anwendung um sich ein „schnelles“ Bild über den Zustand des/der Patienten/In zu machen. Je niedriger die vergebene Punktzahl, desto schlechter ist der Zustand des/der Patienten*In. Zwischen neun und 12 Punkten spricht man von mittelgradiger Vigilanzminderung, bei unter acht Punkten von einer schweren Vigilanzminderung. Den Patient*innen wurde neben der Dokumentation zu fokal-neurologischen Symptomen und den psychopathologischen Auffälligkeiten auch in jeder Schicht ein GCS- Wert zugewiesen. Für die Studie wurde der jeweils schlechteste Wert des Tages verwendet, sollte es mehrere Eintragungen pro Tag gegeben haben.

Tabelle 9: Glasgow Coma Scale (GCS)

Punkte	Augen öffnen	Verbale Reaktion	Motorische Reaktion
6			Befolgt Aufforderungen
5		Orientiert und konversationsfähig	Reaktion gezielt auf Schmerzreize
4	Spontan	Desorientiert aber konversationsfähig	Reaktion ungezielt auf Schmerzreize
3	Bei Aufforderung	Unzusammenhängende Wörter	Reaktion mit Beugesynergismen auf Schmerzreize
2	Bei Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Reaktion mit Strecksynergismen auf Schmerzreize
1	Keine Reaktion	Keine Reaktion	Keine Reaktion

5.8 Confusion Assessment Method (CAM-ICU)

Die CAM-ICU ist ein Screening-Instrument für Intensivstationen, um bei Patient*innen einen Überblick über das qualitative Bewusstsein zu erhalten, respektive ein Delirium zu detektieren. Geprüft werden in mehreren Schritten psychische Veränderungen, Aufmerksamkeit und Denkvermögen der Patient*innen [112]. Die Besonderheit ist, dass ebenfalls eine Skala zur Beurteilung der Sedierungstiefe mit geprüft wird. Die Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) (siehe Anhang, Tabelle 18) bildet diese ab. Abbildung 12 (siehe Anhang) bildet den Untersuchungsvorgang der CAM-ICU ab. In der Beurteilung der CAM-ICU liegt ein Delir vor, wenn die Unterpunkte eins, zwei und drei oder eins, zwei und vier positiv sind. Die CAM-ICU ist rasch durchzuführen und gilt außerdem als valide und zuverlässig für die Diagnose eines Deliriums auf einer ITS [112,113].

Bei den Patient*innen mit SAB sollte neben der Dokumentation zu fokal-neurologischen Symptomen, den psychopathologischen Auffälligkeiten und der GCS, mindestens einmal täglich die CAM-ICU durchgeführt werden, um mögliche klinische Veränderungen zu bemerken. In der dafür vorgesehenen Spalte in COPRA© sind solche Befunde jedoch

bei weitem nicht täglich erhoben worden. Alle verwertbaren Eintragungen wurden jedoch auch hier direkt aus COPRA© in die SPSS®-Datenbank übernommen. Es wurde jeweils notiert, ob die CAM-ICU jemals positiv gewertet war und wenn ja, wie viele Tage pro Patient*in diese im Zeitraum des zerebralen Vasospasmus-Fensters positiv war.

5.9 Delirium Detection Score (DDS)

Der DDS wird ebenfalls zur Detektion eines Delirs eingesetzt. Zur Beurteilung werden die Parameter Orientierung, Halluzination, Agitiertheit, Angst, paroxysmales Schwitzen, Schlaf-Wach-Rhythmus, Tremor und Myoklonien/Epileptische Anfälle herangezogen, wie in Tabelle 10 abgebildet. Die Diagnose eines Delirs liegt dann vor, wenn die Punktesumme mehr als sieben beträgt. Der Minimalwert ist null, der Maximalwert ist 56. Der DDS zeigt eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 57 % bezüglich der Detektion eines Delirs [114].

Neben den oben bereits erwähnten Parametern gab es in COPRA© auch eine Spalte für die tägliche Dokumentation des DDS. Dieser wurde im Rahmen der Visite durch die Ärzt*Innen erhoben. Für die Eintragung in die SPSS®-Tabelle wurde bei mehrfach täglicher Dokumentation der schlechteste, d.h. höchste, Wert des Tages genutzt.

Tabelle 10: Delirium Detektion Score (DDS)

Parameter	Punktwerte
Orientierung	
Orientiert zu Zeit, Ort, Person, Konzentrationsfähigkeit erhalten	0
Unsicher orientiert zu Ort und/oder Zeit, Konzentrationsschwierigkeiten	1
Nicht orientiert zu Ort/und oder Zeit	4
Nicht orientiert zu Zeit/Ort/Person	7
Halluzination	
Keine	0
Gelegentlich	1
Dauerhaft (leichte)	4

Dauerhaft (schwere)	7
Agitiertheit	
Keine	0
Leicht gesteigerte Aktivität	1
Moderate Unruhe	4
Schwere Unruhe	7
Angst	
Keine	0
Gering	1
Moderat (gelegentlich)	4
Panikattacken	7
Paroxysmales Schwitzen	
Nicht vorhanden	0
Kaum (wenn dann auf Handflächen beschränkt)	1
Sichtbar auf Stirn	4
Starkes Schwitzen, Patient*in nass	7
Schlaf-Wach-Rhythmus	
Normal	0
Milde Schlafstörung	1
Schlaf nur durch Medikamente möglich	4
Nächtliche Schlaflosigkeit, Tagesmüdigkeit trotz medikamentöser Therapie	7
Tremor	
Nicht vorhanden	0

Fingerspitzen (kaum merklich)	1
An ausgestreckten Armen erkennbar	4
Schwer (sofort ersichtlich)	7
Myoklonien/epileptische Anfälle	
Keine	0
Myoklonien	1
Epileptische Anfälle	7

5.10 Statistische Datenanalyse

Die Analyse der Daten erfolgte mittels SPSS® Statistics 23 (IBM®). Beim vorliegenden Datensatz wurden hauptsächlich Nominalkategorien in die Analyse einbezogen.

Deskriptiv wurden alle metrisch-skalierten Variablen beschrieben. Dies umfasste stichprobenbeschreibende Daten im Rahmen relevanter epidemiologischer Fakten der einzelnen Subgruppen, wie z.B. Minima und Maxima des Alters, des Geschlechts, der GCS, des DDS, der Lokalisation der Aneurysmata und die Schweregrade der zerebralen Vasospasmen. Quantitative normalverteilte Parameter wurden unter der Angabe von Mittelwert und Standardabweichungen dargestellt. Qualitative Variablen wurden mit absoluter Zahl und in Prozentwerten angegeben.

Kategoriale Variablen wurden mittels Kreuztabellen beschrieben. Anhand der initial vorgenommenen Gruppeneinteilung (A und B) erfolgte dadurch der statistische Vergleich. Untersucht wurde, ob die psychopathologischen Auffälligkeiten mit einer statistischen Signifikanz in einer der beiden Gruppen häufiger auftraten. Kategoriale unabhängige Variablen, wie der Vergleich beider Gruppen in Bezug auf fokalneurologische und psychopathologische Symptome, wurden mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. Abhängige kategoriale Variablen, wie das zeitliche Auftreten psychopathologischer und fokalneurologischer Symptome, wurde mittels Vorzeichentest berechnet.

Die unabhängigen Ordinalvariablen wie der Vergleich des DDS und der GCS wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angesetzt. Zur Darstellung der graphischen Ergebnisse wurde ergänzend mit Microsoft® Excel gearbeitet.

5.11 Literaturrecherche

Es wurden die Literaturdatenbanken Medline, Cochrane und Google Scholar nach bisheriger Literatur zum Forschungsthema durchsucht. Schlagwörter hierbei waren ‚aneurysmatic subarachnoid hemorrhage‘, ‚cerebral vasospasm‘ und ‚psychopathological symptoms‘. Ergänzt wurde die Suche im Verlauf der Recherche um die Schlagworte ‚delirium‘ und ‚psychotic‘. Des Weiteren wurde unter Verwendung der Literaturliste bereits einbezogener Publikationen und Artikel nach weiteren relevanten Quellen gesucht.

6 Ergebnisse

6.1 Patient*innenkollektiv, Gruppeneinteilung

Insgesamt wurden von 2009 – 2015 319 Patient*innen mit aneurysmatischer SAB erfasst. 183 Patient*innen waren beatmet und sediert. 136 Patient*innen erfüllten somit die primären Einschlusskriterien und konnten für die weiteren Auswertungen berücksichtigt werden. Innerhalb dieser 136 Patient*innen wurden zwei Gruppen gebildet. Gruppe A (n = 89) umfasste jene Patient*innen, bei welchen ein zerebraler Vasospasmus nachzuweisen war. Gruppe B (n = 43) umfasste jene Patient*innen ohne nachgewiesenen zerebralen Vasospasmus. Vier Patient*innen mussten wegen fehlender angiographischer Befunde ausgeschlossen werden. Aus beiden Gruppen zusammen mussten im weiteren Verlauf 50 Patient*innen ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren das Auftreten eines entzündlichen Liquorsyndroms (Meningoventrikulitis) (n = 13), Hydrozephalus (n = 6), vorbekannte Psychose (n = 1), Alkoholentzugsdelir (n = 1), Unklarheiten über den Zeitpunkt der SAB (n = 1) sowie eine nicht mehr auffindbare elektronische Patient*innenakte (n = 1). Einige Patient*innen (n = 27) waren in der potentiellen Vasospasmus-Phase bzw. während des festgelegten Vasospasmus-Zeitfensters von 1 – 18 Tagen nach Initialblutung nicht mehr auf der ITS, womit keine Befunddokumentation mehr über COPRA© vorlag. Somit mussten diese ebenfalls ausgeschlossen werden. Schließlich wurden insgesamt n = 82 Patient*innen inkludiert (Gruppe A: n = 54; Gruppe B: n = 28). Abbildung 3 visualisiert als Flow Chart das Initialkollektiv mit SAB, über die Ausschlussmenge bis zum dadurch gebildeten Patient*innenkollektiv, welches den Einschluss in die Studie fand.

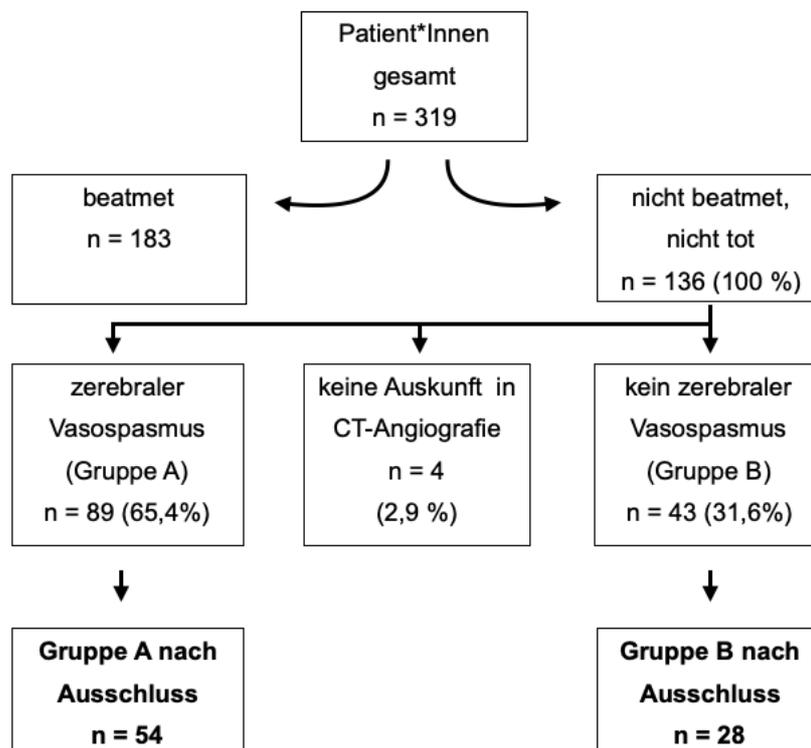


Abbildung 3: Flow Chart zur Übersicht wie die Bildung des eingeschlossenen Patient*innenkollektives erfolgte. Von 2009 – 2015 konnten initial 319 Patient*innen mit aneurysmatischer SAB identifiziert werden. Eingeschlossen wurden letztlich n = 54 in Gruppe A und n = 28 in Gruppe B.

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patient*innen (65,4 %), litt im Rahmen der SAB an einem zerebralen Vasospasmus. Dieser betraf entweder ein Stromgebiet (27,8 %), oder mehrere Stromgebiete gleichzeitig (72,3 %). Die Feststellung zerebraler Vasospasmen erfolgte in dieser Studie mittels Goldstandard, das heißt anhand von DSA-Befunden. Die Manifestation zerebraler Vasospasmen, gemäß angiographischer Kriterien, erfolgte im Mittel an Tag 7,5 (SD \pm 3,5) nach Blutungsereignis. Der früheste angiographisch detektierte zerebrale Vasospasmus wurde an Tag vier nach Initialblutung erkannt, der späteste an Tag 20 nach Initialblutung.

6.2 Patient*innencharakteristika

Anhand der angiographischen Befunde wurden die Gruppen A (mit zerebralem Vasospasmus) und B (ohne zerebralen Vasospasmus) eingeteilt. Im Anschluss befindet sich eine tabellarische Auflistung der wichtigsten demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patient*innen.

Tabelle 11: Gegenüberstellung demographischer und krankheitsbezogener Patient*innencharakteristika für Gruppe A und B.

	Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus)	Gruppe B (ohne zerebralen Vasospasmus)
Anzahl Patient*innen (n)	54	28
Frauen (n)	37	19
Männer (n)	17	9
Altersdurchschnitt	50,2 Jahre (SD \pm 10,8)	50,4 Jahre (SD \pm 11,8)
Hunt & Hess score	1,8 (\pm 1,0)	1,7 (\pm 1,1)
Modified Fisher score	2,6 (\pm 1,2)	2,5 (\pm 1,2)

6.3 Lokalisation der Aneurysmata

Es konnte gezeigt werden, dass mit einer der beiden ACA mit 33,3 % (n = 27) die häufigste Aneurysma-Lokalisation vorherrschte. Die Aa. pericallosae wurden mit 3,7 % (n = 3) extra aufgeführt. Die ACM waren mit 32,1 % (n = 26) und die ACP mit 16,0 % (n = 13) nachfolgend. Weitere Lokalisationen waren die ACI mit 9,8 % (n = 8), die A. basilaris mit 4,9 % (n = 4), die Aa. cerebelli inferiores posteriores (PICA) mit 4,9 % (n = 4), die Aa. cerebelli superiores mit 1,2 % (n = 1) und andere mit 2,4 % (n = 2), (siehe Abbildung 4).

Fünf Patient*innen wiesen Aneurysmata an zwei Lokalisationen, ein Patient an drei Lokalisationen auf. Der Großteil der Patient*innen (92,6 %) wies jedoch nur eine Aneurysma-Lokalisation auf. Tabelle 12 zeigt die jeweils betroffenen Hirnarterien bei den Patient*innen, welche von mehrfachen Aneurysmata betroffen waren.

Tabelle 12: Verteilung der Aneurysmata bei mehrfach-Aneurysmata. Hiervon betroffen waren insgesamt sechs Patient*innen.

Pat. 1	Pat. 2	Pat.3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6
ACI	ACM	PCA	ACI	ACI	ACI
PCA	PICA	PICA	ACA	ACA	A. basilaris
ACM					

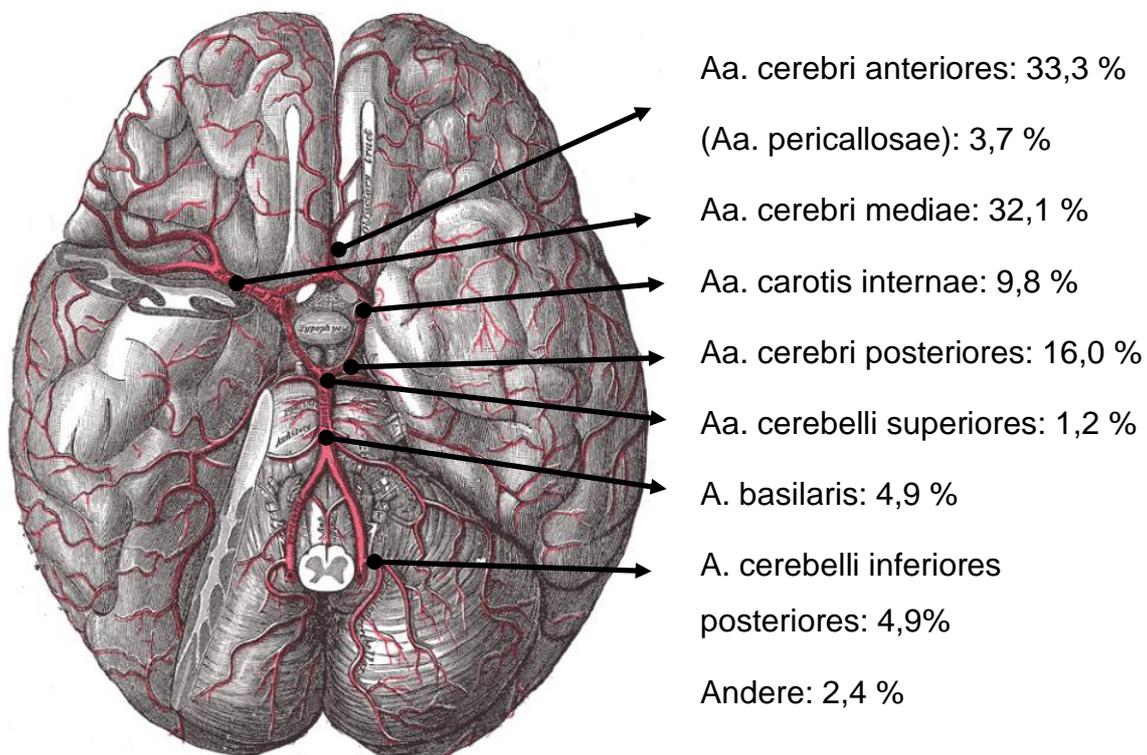


Abbildung 4: Arterielle Versorgung des Gehirns (Grafik entnommen aus Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body (1918); Fig.516 [115])

Die angegebenen Prozentzahlen sind die in dieser Studie errechneten Häufigkeitsverteilungen bezüglich der verschiedenen Aneurysmata- Lokalisationen.

6.4 Auftreten psychopathologischer und fokal-neurologischer Symptome

Unter psychopathologischen Symptomen litten 47,6 % (n = 39) aller Patient*innen im Rahmen des ITS-Aufenthaltes. Fokal-neurologische Symptome wurden für 41,5 % der (n = 34) Patient*innen dokumentiert.

In Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus) ließen sich signifikant mehr psychopathologische Symptome wie auch fokal-neurologische Symptome nachweisen

als in Gruppe B (ohne zerebralen Vasospasmus). Die Inzidenz psychopathologischer Symptome in Gruppe A betrug 55,6 % und in Gruppe B 32,1 % ($p = 0,037$). Gruppe A wies in 51,9 % fokale-neurologische Defizite auf. Gruppe B nur in 21,4 % ($p = 0,007$).

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten psychopathologischer und fokale-neurologischer Symptome für Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus) und B (ohne zerebralen Vasospasmus) im Vergleich

	Gruppe A	Gruppe B
Psychopathologische Symptome	55,6 % (n = 30)	32,1 % (n = 9)
Fokal-neurologische Symptome	51,9 % (n = 28)	21,4 % (n = 6)

6.5 Zeitliches Auftreten der Symptome

Psychopathologische Symptome und fokale-neurologische Symptome traten in sehr ähnlichen Zeiträumen auf. Sie manifestierten sich beide meist zwischen Tag drei und sechs nach Blutungsereignis. Abbildung 5 zeigt die beiden übergeordneten Symptomgruppen grafisch gegenübergestellt. Psychopathologische Symptome traten im Mittel an Tag 4,6 ($\pm 3,5$) auf. Fokale-neurologische Symptome traten im Mittel an Tag 4,6 ($\pm 3,9$) auf. Statistische Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben sich diesbezüglich nicht. In Gruppe A traten die psychopathologischen Symptome im Mittel an Tag 4,5 auf ($\pm 3,1$), in Gruppe B im Mittel nach 5,1 Tagen ($\pm 4,6$) ($p = 0,741$).

Die fokale-neurologischen Symptome traten in Gruppe A zwischen Tag 1 – 17, im Mittel an Tag 4,5 ($\pm 3,9$) auf. In Gruppe B zeigten sich die fokale-neurologischen Symptome an Tag 1 – 11, im Mittel an Tag 4,83 ($\pm 4,4$) ($p = 0,708$).

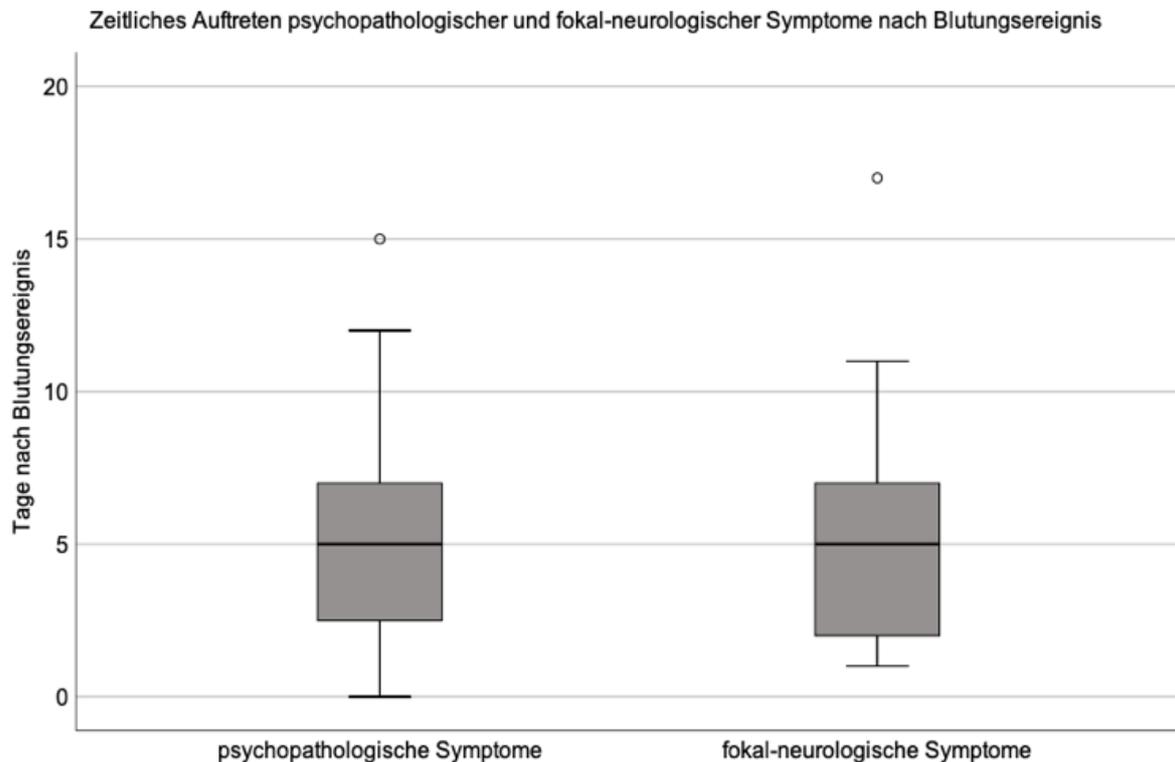


Abbildung 5: Boxplot, Gegenüberstellung des zeitlichen Auftretens psychopathologischer und fokal-neurologischer Symptome nach Blutungsereignis im gesamten Studienkollektiv (beide Gruppen A und B zusammen). Die Mittelwerte beider Symptomgruppen glichen sich mit 4,6 Tagen. Die Symptommhäufung für beide Symptomgruppen war sehr ähnlich zwischen Tag drei und sieben. ° = Ausreißertage.

In 28 % aller Fälle ($n = 23$) wiesen die Patient*innen sowohl psychopathologische Symptome, als auch fokal-neurologische Defizite auf (siehe Abbildung 6). Auf Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus) entfielen 20 dieser Fälle und auf Gruppe B (ohne zerebralen Vasospasmus) entfielen drei Fälle. Bei 56,5 % dieser Patient*innen ($n = 13$) traten die psychopathologischen Symptome zeitlich vor den fokal-neurologischen Symptomen auf ($p = 0,678$). (In Abbildung 6 aufgeführte Fallnummern: 1-13). Davon wiederum fallen 11 Fälle in Gruppe A und zwei Fälle in Gruppe B.

Im Mittel traten die psychopathologischen Symptome $2,8 (\pm 2,0)$ Tage vor den fokal-neurologischen Symptomen auf. Dabei betrug der geringste zeitliche Abstand einen Tag und der größte Abstand lag bei sieben Tagen.

Für die 10 Fälle, in denen fokal-neurologische Symptome vor den psychopathologischen Symptomen auftraten, betrug der Abstand im Mittel $5,6 (\pm 4,9)$ Tage. Hier lag der kleinste zeitliche Abstand ebenfalls bei einem Tag und der größte Abstand bei 15 Tagen.

Zeitliches Auftreten psychopathologischer und fokal-neurologischer Symptome nach Blutungsereignis

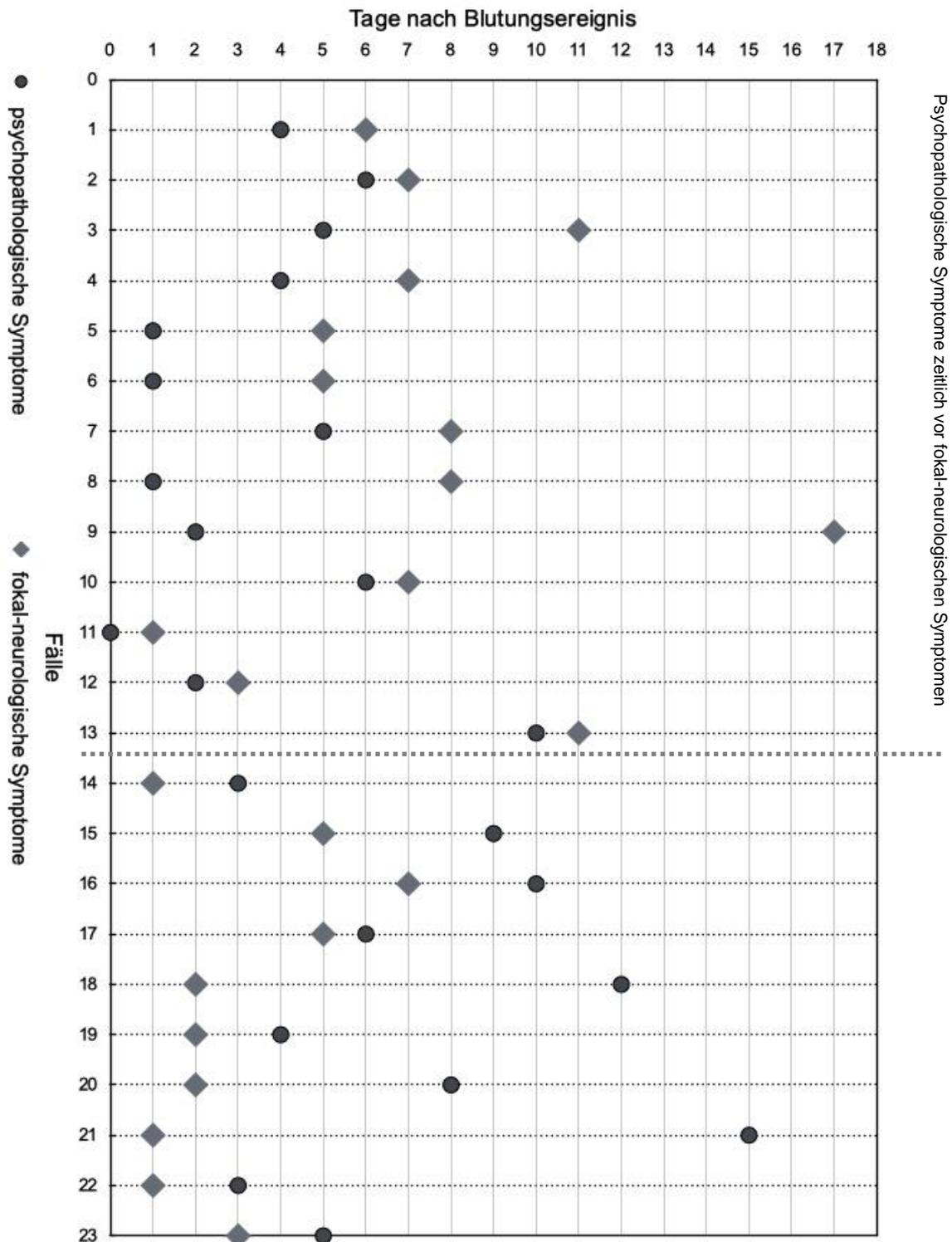


Abbildung 6: Zeitliches Auftreten der Symptome für die 23 Fälle, in denen Patient*innen sowohl unter psychopathologischen, als auch an fokal-neurologischen Symptomen litten für beide Gruppen (A und B). x- Achse = zeitliche Dimension nach Blutungsereignis; y-Achse = einzelne Fälle. Die Kreise zeigen psychopathologische Symptome, die Rechtecke zeigen fokal-neurologische Symptome. In den Fällen 1-13 traten psychopathologische Symptome zeitlich vor fokal-neurologischen Fällen auf. In den Fällen 14 – 23 war es anders herum.

6.6 Geschlechtsunterschiede

Initial befanden sich 220 Frauen und 99 Männer im Patient*innenkollektiv. Unter den 82 eingeschlossenen Patient*innen war der Frauenanteil mit 68,3 % (n = 56) höher als der Anteil von Männern mit 31,7 % (n = 26). Es gab keinen relevanten Altersunterschied. Frauen waren im Schnitt 50,1 Jahre alt (26 – 72 Jahre, \pm 10,1), Männer 50,5 Jahre alt (23 – 80 Jahre, \pm 10,1).

In dieser Studie ergab sich kein Unterschied für das Auftreten eines zerebralen Vasospasmus zwischen Männern (65,4 %) und Frauen (66,1 %). 37 von 56 Frauen und 17 von 26 Männern erlitten zerebrale Vasospasmen ($p = 0,951$).

Von den 47,6 % der Patient*innen mit psychopathologischen Symptomen, fand sich kein signifikanter Geschlechterunterschied. 53,8 % (n = 14) der männlichen Patienten und 44,6 % (n = 25) der weiblichen Patientinnen wiesen psychopathologische Symptome auf ($p = 0,295$).

Fokal-neurologische Defizite konnten bei 34,6 % (n = 9) der männlichen und 44,6 % (n = 25) der weiblichen Patient*innen nachgewiesen werden ($p = 0,27$).

Zusammenfassend konnten weder für die Häufigkeiten zerebraler Vasospasmen, psychopathologischer Symptome noch für fokale-neurologische Defizite signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern nachgewiesen werden.

6.7 Vergleich beider Gruppen bezüglich Glasgow-Coma-Scale, Delirium-Detection-Score und Confusion- Assessment für Intensivstationen

Erfasst wurden die dokumentierten GCS-Werte pro Tag und Patient*in. Die Mittelwerte der GCS im Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Patient*innen (n = 82) lagen bei 14,6 (\pm 0,7). Außerdem wurden die jeweils niedrigsten vergebenen Punktwerte als „Minimalwerte“ festgehalten. Diese betragen im Mittel 12,8 (\pm 2,6) von möglichen drei – 15 Punkten. Dieses Ergebnis zeigt, dass für keine/n Patient*in eine bedeutende Vigilanzminderung vorlag.

In Gruppe A betrug der Mittelwert der GCS zwischen Tag eins und 18 nach Blutungsereignis 14,1 Punkte (\pm 0,4). Eine Patientin war unmittelbar nach dem Blutungsereignis noch intubiert. Da die Intubation jedoch an Tag drei beendet wurde, wurde diese Patientin in die Studie eingeschlossen. In Gruppe B betrug der Mittelwert

der GCS im selben Zeitraum 14,5 Punkte ($\pm 0,3$). Die GCS-Werte zeigten für die beiden Gruppen A und B keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,501$). An den Tagen vier und fünf, an denen am häufigsten sowohl psychopathologische als auch fokal-neurologische Symptome auftraten, gab es im Vergleich zu den vorherigen Tagen (eins – drei) keine Veränderungen in der dokumentierten GCS.

Tabelle 14 illustriert die GCS-Mittelwerte nach Tagen ab Blutungsereignis im Vergleich beider Gruppen A und B.

Tabelle 14: GCS an Tag eins bis 18 nach Blutungsereignis für Gruppe A und B. Grau hinterlegt sind Tag vier und fünf nach Blutungsereignis, an denen am häufigsten sowohl psychopathologische Symptome als auch fokale-neurologische Symptome auftraten. Die Darstellung zeigt, dass der Großteil der Patient*innen in beiden Gruppen mit Mittelwerten zwischen 13-15 insgesamt wachen Patient*innen entsprach.

Tag nach Blutungsereignis	Gruppe A	Gruppe B
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)
1	13,3 (\pm 2,8)	14,53 (\pm 0,51)
2	13,0 (\pm 2,9)	14,45 (\pm 0,6)
3	13,8 (\pm 2,1)	14,33 (\pm 1,0)
4	14,1 (\pm 1,2)	14,7 (\pm 0,6)
5	14,1 (\pm 1,6)	14,7 (\pm 0,6)
6	14,4 (\pm 1,0)	14,6 (\pm 0,6)
7	14,4 (\pm 0,9)	14,6 (\pm 0,7)
8	14,2 (\pm 1,1)	14,4 (\pm 0,7)
9	14,1 (\pm 1,3)	14,6 (\pm 0,5)
10	14,0 (\pm 2,0)	14,2 (\pm 1,0)
11	14,1 (\pm 2,0)	14,0 (\pm 1,3)
12	14,1 (\pm 2,1)	14,0 (\pm 2,0)
13	14,1 (\pm 2,1)	14,6 (\pm 0,6)
14	13,9 (\pm 2,1)	14,6 (\pm 0,6)
15	14,4 (\pm 0,9)	14,7 (\pm 0,6)
16	14,4 (\pm 0,8)	14,7 (\pm 0,6)
17	14,3 (\pm 1,0)	14,7 (\pm 0,6)
18	15,0 (\pm 1,2)	15,0 (\pm 0,0)

Der Mittelwert der dokumentierten DDS-Maxima von Tag eins bis 18 nach Blutungsereignis im Gesamtkollektiv aller eingeschlossenen Patient*innen betrug 3,4 (\pm 3,9). Dieser Mittelwert von 3,4 lag damit deutlich unter dem Wert von acht, ab welchem man von Delir spricht. In beiden Gruppen wurde ein DDS-Minimalwert von null dokumentiert. In Gruppe A zu 22,2 % und in Gruppe B zu 35,7 %. In Gruppe A betrug der dokumentierte DDS-Maximalwert eines Patienten/einer Patientin 16, in Gruppe B lag dieser Maximalwert bei 11 (von 56 möglichen Punkten).

Die jeweiligen DDS-Maxima getrennt in Gruppen (A und B) in den Tagen nach Blutungsereignis sind in Abbildung 7 dargestellt. In Gruppe A lagen 79,2 % der Patient*innen mit den jeweils dokumentierten DDS-Maxima unter acht. In Gruppe B lagen 85,7 % der Patient*innen unter einem DDS-Maximum von acht. Der Großteil wies somit einen DDS-Maximalwert auf, welcher definitionsgemäß keinem Delir entspricht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der DDS-Maxima beider Gruppen ($p = 0,392$).

In 29,3 % ($n = 24$) wurde die CAM-ICU jemals positiv bewertet, d.h. sie erfüllte die Kriterien einer Delir-Manifestation. Negative Ergebnisse (d.h. kein Delir vorliegend) zeigten sich in 51,2 % ($n = 42$) aller Fälle. Für 19,5 % ($n = 16$) waren keine Daten bezüglich der CAM-ICU in COPRA© eingetragen.

In den meisten verwertbaren Fällen (12,2 %; $n = 10$) war die CAM-ICU nur an einem Tag positiv. Zwei Tage positiv war die CAM-ICU in 2,4 % ($n = 2$), drei Tage positiv in 3,7 % ($n = 3$), vier Tage positiv in 1,2 % ($n = 1$), fünf Tage positiv, in 2,4 % ($n = 2$), sechs Tage positiv in 3,7 % ($n = 3$), acht Tage positiv in 1,2 % ($n = 1$) und 13 Tage positiv in 2,4 % ($n = 2$) aller Fälle.

In Gruppe A zeigten 18 Patient*innen jemals eine positive CAM-ICU. Sieben Patient*Innen für einen Tag, eine/r für vier Tage und jeweils zwei Patient*innen für zwei, drei, sechs und 13 Tage. In Gruppe B zeigten sechs Patient*innen jemals eine positive CAM-ICU. Drei davon für einen Tag, und jeweils eine/r für drei, sechs und acht Tage. Im Vergleich der Gruppen (A und B) ergaben sich hieraus keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CAM-ICU-Ergebnisse ($p = 0,531$).

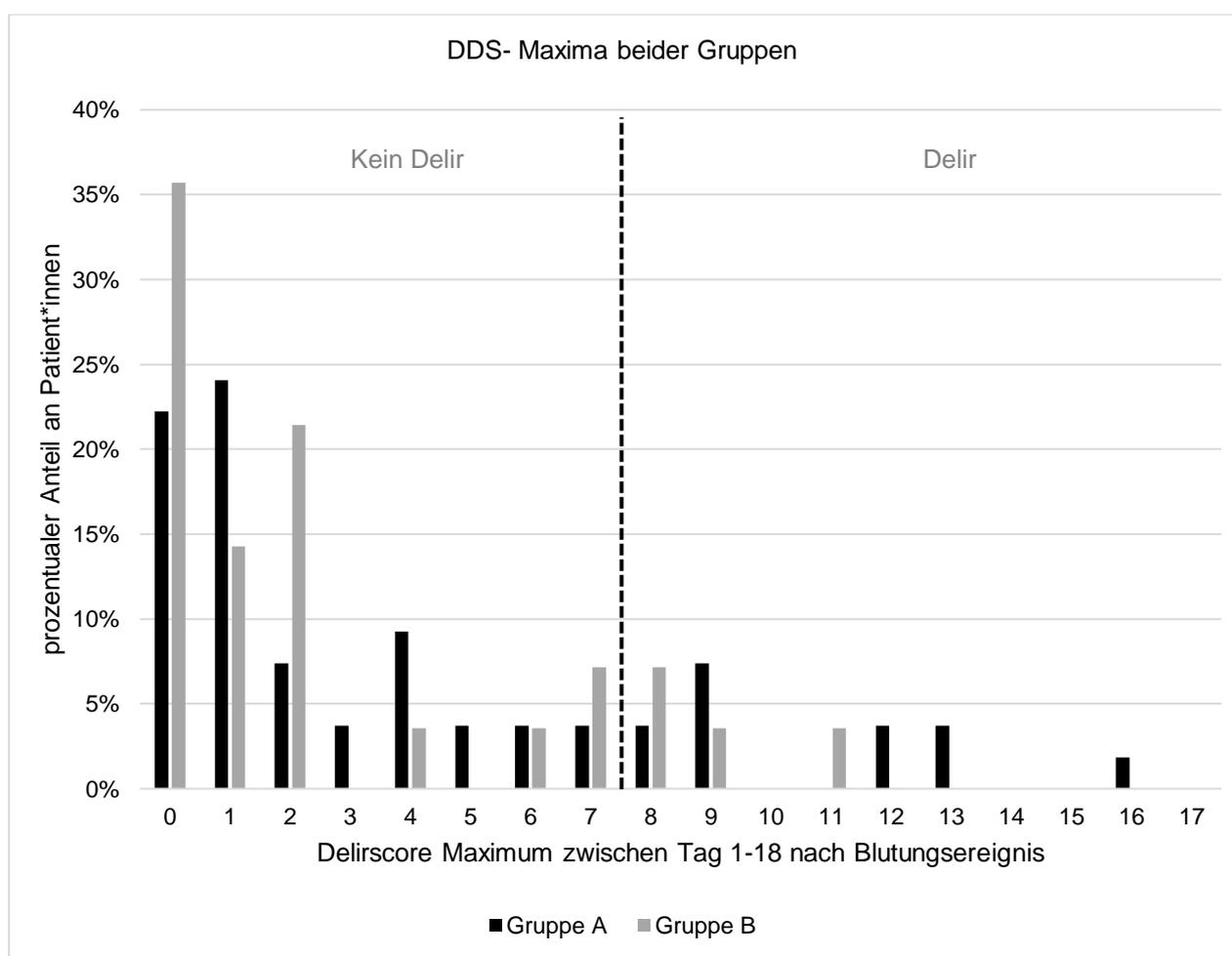


Abbildung 7: Graphische Darstellung der DDS-Maxima an Tag eins bis 18 nach Blutungsereignis beider Gruppen. Die x-Achse bildet für Gruppe A (schwarz) und Gruppe B (grau) die Höhe der maximalen Punktwerte des DDS pro Tag ab. Die gestrichelte Linie visualisiert den Grenzwert von über sieben für ein Delir. Die y-Achse zeigt die jeweils relative Anzahl an betroffenen Patient*innen.

6.8 Datenausschluss für die Analyse (TCD- Daten)

Die initial erfassten TCD- Daten fanden im späteren Verlauf der Datenanalyse keine weitere Verwendung. Der Umfang der vorhandenen TCD-Befunde je Patient*in war sehr heterogen. Die Anzahl der vorliegenden TCD- Befunde lag zwischen zwei und 13 Doppler/Duplex-Untersuchungen je Patient*in im Verlauf der ITS- Zeit. Nicht jede/r Patient*in konnte einer lückenlosen, kontinuierlichen und täglichen TCD-Untersuchung unterzogen werden. Die ursprüngliche Absicht, die TCD-Befunde mit den täglich erhobenen klinisch-neurologischen und psychopathologischen Untersuchungsbefunden zu korrelieren, wurde somit verworfen.

6.9 Verteilung psychopathologischer und fokal-neurologischer Symptome

Bei der Betrachtung der einzelnen psychopathologischen Symptome, lässt sich den Daten entnehmen, dass in Gruppe A das „abweichende motorische Verhalten“ mit 42,6% mit Abstand am häufigsten auftritt, gefolgt von „Erregung/Aggression“ mit 16,7 % und „Halluzination“ sowie „Enthemmung“ mit jeweils 11,1 %. In Gruppe B kamen das „abweichende motorische Verhalten mit 32,1 %, gefolgt von „Halluzination mit 14,3 % ebenfalls am häufigsten vor, allerdings zeigte nur eine Patientin (3,6 %) „Erregung/Aggressives Verhalten“. Als fokal-neurologisches Symptom trat in Gruppe A die „Hemiparese“ mit 33,3 % am häufigsten auf, gefolgt von der „zentralen fazialen Parese“ mit 22,2 % und der „Aphasie“ mit 18,5 %. In Gruppe B hingegen traten „Sensibilitätsstörungen“ mit 10,7 % am häufigsten auf.

In Gruppe A gab es keine/n Patient*in, für den die psychopathologischen Symptomkategorien „Euphorie/Hochstimmung“ oder „Appetit-/Essstörungen“ beschrieben wurden. In Gruppe B fanden sich keine Patient*innen, für die Symptome der Kategorien „Depression/Dysphorie“, „Angst“, „Euphorie/Hochstimmung“ und „Apathie/Gleichgültigkeit“. Eine Visualisierung der Häufigkeitsverteilung für die psychopathologischen Symptome in den Gruppen A und B zeigt die Abbildung 8.

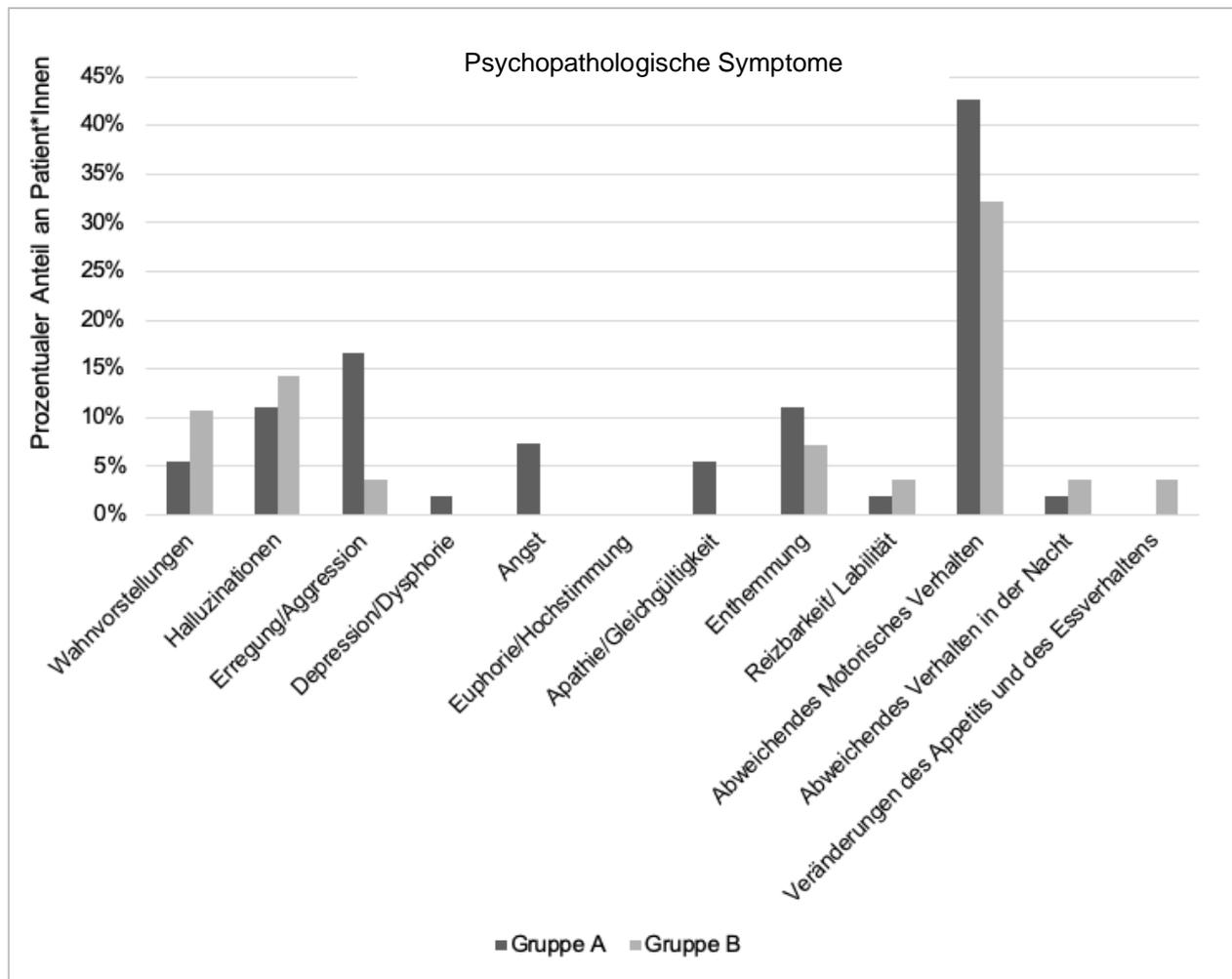


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der NPI- Kategorien in Gruppe A und B. Die x-Achse zeigt die aufgetretenen psychopathologischen Symptome in Anlehnung an das NPI. Dabei sind die schwarzen Balken Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus) und die grauen Balken Gruppe B (ohne zerebralen Vasospasmus). Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil an Patient*innen dargestellt, die diese Symptome aufwiesen.

Anhand der Dokumentation in der elektronischen Patient*innenakte, konnten im gesamten Patient*innenkollektiv beider Gruppen 11 fokal-neurologische Symptome herausgearbeitet werden. Diese waren „Aphasie“, „Dysarthrie“, „Dysphagie“, „Hemianopsie“, „Doppelbilder“, „zentrale faziale Parese“, „Neglect“, „andere Hirnnervenschädigungen“ und „Vigilanzminderung“.

Die fokal-neurologischen Symptome „Hemianopsie“ und „Vigilanzminderung“ kamen in Gruppe B nicht vor.

Für die fokale-neurologischen Symptome waren lediglich die „Hemiparese“ ($p = 0,002$) und die „zentrale faziale Parese“ ($p = 0,028$) signifikant häufiger in Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus). Die anderen Kategorien zeigten im Vergleich beider Gruppen (A und B) keine Signifikanz.

Die Häufigkeiten der fokale-neurologischen Symptome, getrennt für Gruppe A und B, sind in Abbildung 9 dargestellt.

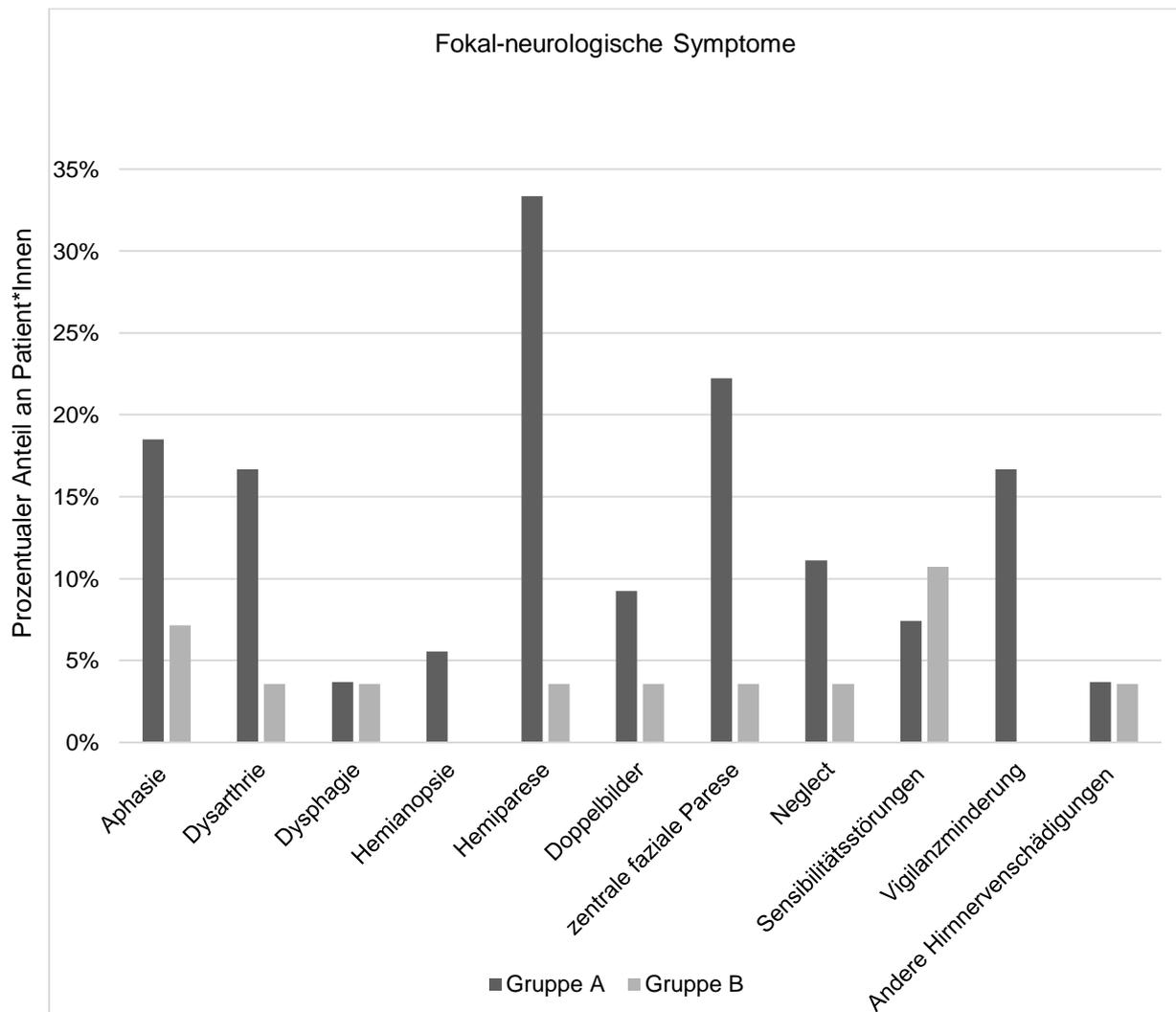


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung fokale-neurologischer Symptome. Die x-Achse zeigt die aufgetretenen Symptome. An der y-Achse ist abzulesen, wie viel Prozent der Patient*innen diese betraf. Dabei sind die schwarzen Balken Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus) und die grauen Balken Gruppe B (ohne zerebralen Vasospasmus)

6.10 Lokalisation und Schweregrad der zerebralen Vasospasmen

Im vorliegenden Patient*innenkollektiv erlitt mit 38,7 % die Mehrheit der Patient*innen einen zerebralen Vasospasmus in einer der beiden ACA. Dicht gefolgt zeigte sich die Manifestation zerebraler Vasospasmen an einer der beiden ACM mit 28,4 %. Weitere

Lokalisationen zerebraler Vasospasmen waren die beiden ACI, die beiden ACP und die A. basilaris (siehe Abbildung 10).

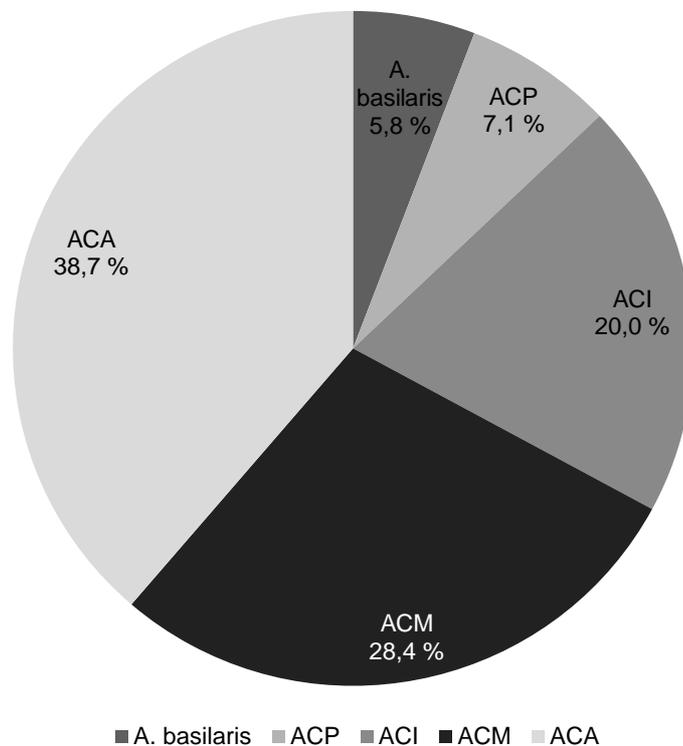


Abbildung 10: prozentuale Verteilung aller dokumentierten zerebralen Vasospasmen auf die Hirnbasisarterien.

Bei 27,8 % (n = 15) der Patient*innen in Gruppe A war lediglich ein Gefäß vom zerebralen Vasospasmus betroffen. Hingegen wiesen 72,2 % der Patient*innen (n = 39) zerebrale Vasospasmen in zwei, oder mehr Gefäßen zugleich auf (siehe Tabelle 15). Somit waren summiert insgesamt n = 155 Gefäße in Gruppe A von zerebralen Vasospasmen betroffen.

Tabelle 15: Anzahl vom zerebralen Vasospasmus betroffener Gefäße anteilig auf die Patient*innen in Gruppe A in relativen und absoluten Angaben. Die Mehrheit der Patient*innen litt unter zerebralen Vasospasmen in mehreren Stromgebieten.

Anzahl vom zerebralen Vasospasmus betroffener Gefäße	Anzahl der Patient*innen
1	27,8 % (n = 15)
2	27,8 % (n = 15)
3	13,0 % (n = 7)
4	11,1 % (n = 6)
5	7,4 % (n = 4)
6	9,3 % (n = 5)
7	3,7 % (n = 2)

Die jeweilige Schweregradverteilung der dokumentierten zerebralen Vasospasmen auf die hirnersorgenden Arterien ist in Abbildung 11 dargestellt. Die Einteilung erfolgte anhand angiographischer Kriterien in leicht, mittel und schwer. Anhand der Ergebnisse ist erkennbar, dass die ACP in beiden Hemisphären jeweils keine schweren zerebralen Vasospasmen zu verzeichnen hatten. Die A. basilaris weist zu 22,2 % schwere zerebrale Vasospasmen auf. Die ACA in beiden Hemisphären verzeichneten 25,0 %, die beiden ACM 29,5 % und die beiden ACI verzeichneten 19,4 % schwere zerebrale Vasospasmen. Somit wiesen die beiden ACA prozentual am häufigsten schwere zerebrale Vasospasmen auf. Von allen Patient*innen mit nur einem zerebralen Vasospasmus (n = 15) wiesen 11 leichte, drei moderate und eine/r schwere zerebrale Vasospasmen auf. Ausnahmslos alle diese singulären zerebralen Vasospasmen, lagen in einer Arterie des vorderen Stromgebietes (ACI (n = 4), ACA (n = 5) oder ACM (n = 6)).

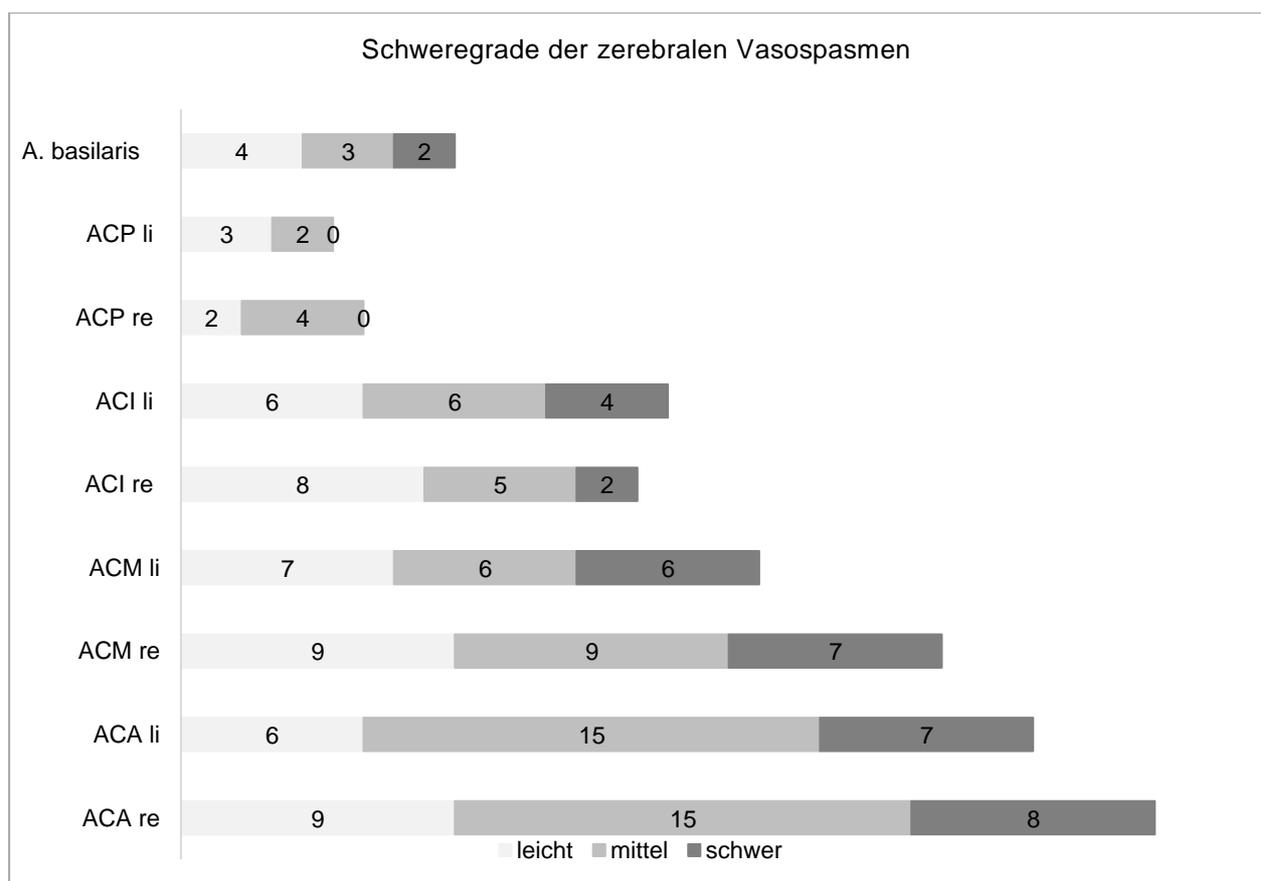


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Vasospasmus- Schweregrade bezogen auf die Hirnbasisarterien in absoluten Zahlen. Die Summe aller zerebralen Vasospasmen ($n = 155$) ergibt nicht die Gesamtzahl der Patient*innen in Gruppe A, da mehrere Patient*innen unter mehreren zerebralen Vasospasmen gleichzeitig litten (Tabelle 15). Die Farbabstufung hellgrau – dunkelgrau visualisiert die Schweregrade der zerebralen Vasospasmen von leicht über mittel bis schwer.

6.11 Korrelation zerebraler Vasospasmen der jeweiligen Gefäßterritorien mit aufgetretenen psychopathologischen Symptomen

In Gruppe A (mit zerebralem Vasospasmus) litten 55,6 % ($n = 30$) aller Patient*innen an psychopathologischen Symptomen. 15 Patient*innen litten unter Symptomen einer Kategorie, sieben Patient*innen an zwei Kategorien, fünf Patient*innen an drei Kategorien und zwei Patient*innen an vier Kategorien im Verlauf des zerebralen Vasospasmus-Zeitfensters. Somit blieben unter allen Patient*innen mit zerebralem Vasospasmus, 24 symptomlos bezüglich psychopathologischer Symptome.

Tabelle 16 illustriert den Versuch, die jeweiligen NPI-Kategorien der psychopathologischen Symptome, mit den jeweils vom zerebralen Vasospasmus betroffenen Gefäßterritorien zu korrelieren. Als Beispiel hatten von 23 Patient*innen mit „abweichendem motorischen Verhalten“, 60,9 % zerebrale Vasospasmen in der linken ACA und 65,9 % zerebrale Vasospasmen in der rechten ACM. Mehrere Patient*innen

hatten sowohl zerebrale Vasospasmen in mehreren Gefäßen gleichzeitig, als auch mehrere psychopathologische Symptome aus unterschiedlichen NPI- Kategorien gleichzeitig. Von mehreren NPI-Kategorien („Depression/Dysphorie“, „Reizbarkeit/Labilität“, „abweichendes Verhalten bei Nacht“) war jeweils nur ein/e Patient*in betroffen. Die Lokalisation der zugehörigen zerebralen Vasospasmen für diese/n Patient*in, ergibt somit eine Korrelation von 100 %. Diese 100 % sind als Teilergebnis in diesem Zusammenhang nicht aussagekräftig.

Die Beteiligung am Auftreten von psychopathologischen Symptomen, häuft sich in der rechten Hemisphäre, vor allem in der ACI und der ACM. Von 12 NPI-Kategorien, war die rechte ACA in sieben NPI-Kategorien, in über 60 % von zerebralen Vasospasmen betroffen. Die rechte ACM zeigte eine über 60 % Betroffenheit von zerebralen Vasospasmen in sechs der 12 NPI-Kategorien. Für die linke Hemisphäre lag die Betroffenheit von über 60 % von zerebralen Vasospasmen der ACA nur bei vier NPI-Kategorien, die der ACM lag nur bei zwei NPI-Kategorien über 60 %. Die Betroffenheit von zerebralen Vasospasmen der ACP auf beiden Seiten, geht über „gelegentlich“ mit maximal 33,3 % nicht hinaus. Dieses Ergebnis zeigt eine mögliche Korrelation mit der niedrigen Beteiligung der ACP an schweren zerebralen Vasospasmen (siehe 6.10, Abbildung 11)

Tabelle 16: Psychopathologische Symptome in den Kategorien nach NPI in Korrelation mit den jeweils vom zerebralen Vasospasmus betroffenen Gefäßen. In den Zeilen abgebildet sind 10 Kategorien in Anlehnung an das NPI und in den Spalten die jeweiligen arteriellen Gefäße. Die NPI-Kategorien „Euphorie/Hochstimmung“ sowie „Veränderung des Essverhaltens“ kamen in Gruppe A nicht vor, daher sind sie hier nicht aufgeführt. Als Beispiel entfielen bei den neun Patient*innen mit „Erregung/Aggression“ die Mehrheit (77,8 %) aller detektierten zerebralen Vasospasmen auf die rechte ACA. Die Häufigkeiten wurden in drei Stufen kategorisiert und jeweils farblich kodiert. Als selten wurde der Prozentbereich von null – 30 % definiert (weiß), als gelegentlich der Prozentbereich von 31 – 60 % (hellgrau), als häufig der Prozentbereich von über 60 % (dunkelgrau).

	rechte ACA	rechte ACM	rechte ACP	rechte ACI	linke ACA	linke ACM	linke ACP	linke ACI	A.basi- laris
Wahnvorstellungen (n = 3)	66,7%	66,7%	0,0%	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%	33,3%
Halluzinationen (n = 6)	83,3%	66,7%	16,7%	50,0%	66,7%	50,0%	0,0%	50,0%	16,7%
Erregung/Aggression (n = 9)	77,8%	55,6%	33,3%	33,3%	66,7%	66,7%	11,1%	44,4%	33,3%
Depression/Dysphorie (n = 1)	100%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	100%	0,0%
Angst (n = 4)	50,0%	50,0%	0,0%	75,0%	50,0%	50,0%	0,0%	75,0%	25,0%
Apathie/ Gleichgültigkeit (n = 3)	33,3%	66,7%	33,3%	33,3%	0,0 %	0,0 %	33,3%	33,3%	33,3%
Enthemmung (n = 6)	100%	50,0%	16,7%	16,7%	50,0%	33,3%	0,0%	16,7%	16,7%
Reizbarkeit/ Labilität (n = 1)	100%	100%	0,0%	0,0%	100%	100%	0,0%	0,0%	100%
Abweichendes motorisches Ver- halten (n = 23)	60,9%	65,2%	17,4%	30,4%	52,2%	52,2%	13,0%	34,8%	21,7%
Abweichendes Verhalten in der Nacht (n = 1)	100%	100%	0,0%	100%	0,0%	100%	100%	100%	100%
<div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> 0 – 30 % 31 – 60 % > 60 % </div>									

7 Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie ist eine der Wenigen, die psychopathologische Symptome im Rahmen von zerebralen Vasospasmen bei SAB beleuchtet hat. Untersucht werden sollte, ob psychopathologische Symptome als Prädiktor für zerebrale Vasospasmen genutzt werden können und diese womöglich früher detektiert werden, als sie aktuell durch fokal-neurologische Symptome auffallen.

In dieser Studie zeigten Patient*innen mit einem zerebralen Vasospasmus nach SAB (Gruppe A) in 55,6 % der Fälle (n = 30) psychopathologische Symptome. Für fokal-neurologische Symptome war die Häufigkeit in dieser Gruppe 51,9 %. Somit litten mehr als die Hälfte der Patient*innen mit nachgewiesenem zerebralem Vasospasmus unter psychopathologischen Symptomen. Die Prävalenz psychopathologischer Symptome ist höher als jene fokal-neurologischer Defizite während des zerebralen Vasospasmus. Das am häufigsten aufgetretene psychopathologische Symptom war das „abweichende motorische Verhalten“ (Gruppe A: 42,6 %; Gruppe B: 32,1 %). Bei den fokal-neurologischen Symptomen, führten in Gruppe A die Hemiparese (33,3 %) und die zentrale faziale Parese (22,2 %). In Gruppe B wurden am häufigsten Sensibilitätsstörungen (10,7 %) vor Aphasien (7,1 %) festgestellt.

In den Fällen, in denen beide Symptomgruppen vorkamen (28 %), traten die psychopathologischen Symptome in 56,5 % zeitlich vor den fokal-neurologischen Symptomen auf. Im Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Patient*innen, lagen die Tage des Auftretens der beiden Symptomgruppen jedoch mit einem Mittelwert von 4,6 Tagen gleich auf. Bezogen auf die Geschlechter konnte weder für die Häufigkeit zerebraler Vasospasmen, noch für eine der beiden Symptomkategorien ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Ein Großteil der Patient*innen (72,2 %) wiesen mehrere zerebrale Vasospasmen in verschiedenen Gefäßterritorien gleichzeitig auf. Die häufigsten zerebralen Vasospasmen (38,7 %) konnten in einer der beiden ACA detektiert werden. Die ACA waren mit 25,0 % nach den ACM mit 29,5 % am zweithäufigsten von schweren zerebralen Vasospasmen betroffen. Bezogen auf die vermutete Korrelation mit psychopathologischen Symptomen hatte die ACA ebenfalls

eine hohe Beteiligung an den jeweils verzeichneten zerebralen Vasospasmen. Die rechte ACA war in sieben NPI-Kategorien zu über 60 % von zerebralen Vasospasmen betroffen, die linke ACA in vier Kategorien.

7.2 Demografische Daten der Patient*innencharakteristika

65 % der untersuchten Patient*innen in der vorliegenden Arbeit litten nach einer SAB an einem zerebralen Vasospasmus. Diese Zahl liegt im Bereich der sonst publizierten Häufigkeiten, die meist zwischen 30 % bis 70 % angegeben wird [63]. Bei Duan et al. (2017) lag die Zahl der an zerebralem Vasospasmus erkrankten Patient*innen bei 133 von 375, was 45,7 % entspricht. Von diesen 133 Patient*innen erlitten wiederum 33,3 % fokale-neurologische Defizite [106]. Im Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Patient*innen lag die Zahl der von fokale-neurologischen Symptomen betroffenen Patient*innen bei 41,5 %.

Weiterhin deckt sich die Verteilung der Aneurysma-Lokalisationen in dieser Studie annähernd mit jenen übriger Publikationen [40]. Von allen möglichen Gefäßterritorien, finden sich 80 % bis 90 % aller Aneurysmata der ACA zugehörig [116]. In dieser Studie fielen mit 33,3 % ebenfalls die meisten Aneurysmata auf eine der beiden ACA. 32,1 % der Aneurysmata betrafen eine der beiden ACM, sodass auch in dieser Studie die Aneurysmata am häufigsten auf das anteriore Stromgebiet entfielen.

Das Risiko eine aneurysmatische SAB zu erleiden ist für Frauen höher als für Männer. Die geschlechtsspezifische weltweite Inzidenz der SAB liegt bei 11,5 pro 100000 Personen pro Jahr für Frauen und bei 9,3 für Männer [13]. In Europa liegt die SAB Inzidenz bei 12,5 pro 100000 Personen für Frauen und bei 10,7 für Männer. Auch in dieser Studie fanden sich mehr Frauen als Männer, welche sowohl im Initial-Datensatz (220 Frauen vs. 99 Männer), als auch nach Prüfung der Einschlusskriterien (56 Frauen vs. 26 Männer) in Betracht kamen. Der Altersdurchschnitt der Patient*innen betrug 50,2 Jahre in Gruppe A und 50,4 Jahre in Gruppe B. Dies entspricht den Werten in der Literatur, in der sich 60 % aller an SAB erkrankten Patient*innen in einem Altersrahmen zwischen 40 und 60 Jahren befinden [54,117]. Sowohl die demografischen Parameter, als auch die Inzidenz zerebraler Vasospasmen und die Lokalisationen der Aneurysmata in der hier vorgelegten Studie entsprechen denen der publizierten Literatur. Daher darf angenommen werden, dass die präsentierten Ergebnisse für psychopathologische und

fokal-neurologische Symptome während des zerebralen Vasospasmus repräsentativ sind.

7.3 Ausmaß fokal-neurologischer und psychopathologischer Symptome

Fokal-neurologische Symptome in Summe zeigten sich signifikant häufiger in der Gruppe der Patient*innen mit nachgewiesenem zerebralem Vasospasmus. Hierbei waren vor allem die Hemiparese und die zentrale faziale Parese signifikant häufiger als in der Patientengruppe ohne zerebralen Vasospasmus (Gruppe B). Dieses Ergebnis ist nicht überraschend. Fisher et al. zeigten für ihre Studienkohorte bereits 1977, dass 80 % aller Patient*innen mit nachgewiesenem mittel – schwergradigem zerebralem Vasospasmus ein DIND, sprich fokal-neurologische Symptome, erlitten [8]. Fokal-neurologische Symptome treten immer dann auf, wenn Hirngewebe mit Sauerstoff unterversorgt ist. Da im Gebiet des stattfindenden zerebralen Vasospasmus mit Sauerstoffreduktion durch Minderdurchblutung zu rechnen ist, macht diese Tatsache erneut deutlich, dass die engmaschige klinisch-neurologische Examination zur Erfassung fokal-neurologischer Defizite ein unerlässlicher Standard ist, um klinische Indikatoren eines zerebralen Vasospasmus möglichst früh zu detektieren. Klinisch wird dabei das jeweils aufgetretene neurologische Symptom genutzt, um eine Vorstellung der Lokalisation des vom zerebralen Vasospasmus betroffenen arteriellen Versorgungsgebietes zu bekommen. Eine Aphasie wird in den meisten Fällen auf eine Schädigung im Versorgungsgebiet der ACM zurückzuführen sein, wohingegen eine Parese der Beine am ehesten im Versorgungsgebiet der ACA lokalisiert ist. Die Inzidenzzahlen dieser Studie bezüglich des Auftretens fokal-neurologischer Störungen zeigen, dass durch die mehrfache tägliche klinisch-neurologische Untersuchung ein zerebraler Vasospasmus detektiert werden kann. Dies ist wichtig um zielgerichtet die weitere Diagnostik (TCD, CCT-Angio/-Perfusion, DSA) bzw. eine Therapie (induzierte MAD-Anhebung) rasch einzuleiten.

In der Literatur findet sich keine Beschreibung bezüglich konkreter Häufigkeitsangaben für fokal- neurologische Symptome im Rahmen einer SAB bzw. als Komplikationen im Rahmen zerebraler Vasospasmen oder eines DIND. Zu diesem Sachverhalt kann diese Studie einen Teil beitragen, indem beschrieben wird, wie die Häufigkeiten fokal-neurologischer Symptome verteilt waren. Zwar waren lediglich die zentrale Faziale Parese mit 22,2 % und die Hemiparese mit 33,3 % als Symptomgruppen signifikant

häufiger in Gruppe A, dennoch lässt sich anhand der Daten auch deskriptiv festhalten, dass es in den unterschiedlichen Gruppen A und B auch unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen für die fokal-neurologischen Symptome gab. In Gruppe A führte die Hemiparese, in Gruppe B dominierten die Sensibilitätsstörungen, welche nicht näher beschrieben wurden. Zerebelläre Störungen wie Ataxie oder Gleichgewichtsprobleme fanden sich trotz detektierter zerebraler Vasospasmen im hinteren Stromgebiet (z.B. PICA, A. basilaris) und der Versorgung des Kleinhirns nicht. Dies könnte daran liegen, dass für die Gefäßterritorien des hinteren Stromgebietes, vor allem für die PCA keine schweren zerebralen Vasospasmen detektiert wurden. Fisher et al. beschrieben in ihrer Studie, dass von 19 Patient*innen mit milden detektierten zerebralen Vasospasmen keiner der Patient*innen neurologische Symptome entwickelte, während von 31 Patient*innen mit schweren zerebralen Vasospasmen 25 (80 %) ein DIND entwickelten [8]. Trotz belegter, schwerer zerebraler Vasospasmen in der ACM, wurden keine Apraxien beschrieben. Dies könnte jedoch auch daran liegen, dass die Patient*innen in der ITS- Situation kaum alltagsrelevante Tätigkeiten ausführen mussten, sodass schwerwiegende Apraxien in der klinischen Examination evtl. gar nicht auffielen. Leichtere Apraxien könnten auch im Rahmen von Sprachverständnis- Schwierigkeiten im Symptom Aphasie enthalten sein, welches sich in Gruppe A immerhin als dritthäufigstes Symptom zeigte.

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die klinische Manifestation eines zerebralen Vasospasmus nicht nur auf fokal-neurologische Defizite beschränkt ist. In Erweiterung einer verbreiteten Annahme unter Neuro-Intensivmediziner*innen sind bei SAB-Patient*innen mit zerebralen Vasospasmen nicht nur häufig auch, sondern manchmal sogar ausschließlich psychopathologische Symptome festzustellen. In dieser Studie hatten 12 von 54 Patient*innen (22,2 %) in Gruppe A ausschließlich psychopathologische Symptome, 10 Patient*innen hatten für kurze Zeit (ein – sieben Tage) psychopathologische Symptome, bevor fokal-neurologische Symptome hinzu kamen. Dieses Ergebnis weist in die gleiche Richtung wie die Arbeit von Doerksen und Naimark (2006) [12]. In deren Arbeit wurde das Auftreten von „unspezifischen Verhaltensweisen“ im Rahmen einer SAB untersucht und zunächst in „Rastlosigkeit“, „Impulsivität“, „Komisch“ und „Andere“ als klinisches Korrelat manifester zerebraler Vasospasmen kategorisiert. 31 von 60 Patient*innen mit SAB entwickelten einen zerebralen Vasospasmus und 24 von diesen 31 Patient*innen

zeigten „unspezifische Verhaltensweisen“. Diese vier Kategorien der „unspezifischen Verhaltensweisen“ unter Patient*innen mit nachgewiesenem zerebralem Vasospasmus zeigten sich verglichen mit Patient*innen ohne nachgewiesenen zerebralen Vasospasmus höchst signifikant (OR 16.477; $p < 0.0001$). Das heißt, es war in deren Studie wahrscheinlicher an „unspezifischen Verhaltensweisen“ zu leiden, wenn in der CTA oder DSA ein zerebraler Vasospasmus detektiert wurde. Verglichen mit dieser Studie könnten die Kategorien von Doerksen und Naimark (2006) wie folgt in die hier verwendeten NPI-Kategorien „übersetzt werden“. „Rastlosigkeit“ entspräche am ehesten der NPI-Kategorie „abweichendes motorisches Verhalten“, „Impulsivität“ entspräche am ehesten der NPI-Kategorie „Enthemmung“. „Komisch“ lässt sich nicht konkret in eine NPI-Kategorie übertragen. Die Kategorie „Andere“ wurde mitunter beschrieben mit „Patient*in sah Kaninchen an der Decke (...)“; später sah der/die Patient*in einen Leopard auf dem Dach (...); „Sie sah Sandwiches in ihrem Bett“ [12]. Die Kategorie „Andere“ könnte somit am ehesten als „optische Halluzinationen“ zusammengefasst werden. Folgende drei NPI-Kategorien kamen in dieser Studie in Gruppe A häufig vor. Das „abweichende motorische Verhalten“ mit 42,6 %, „Halluzinationen“ und „Enthemmung“ mit jeweils 11,1% vs. in Gruppe B mit 3,6 % für das „abweichende motorische Verhalten“ und 7,1% in der Kategorie „Enthemmung“. Lediglich die „Halluzinationen“ waren in Gruppe B mit 14,3 % häufiger anzutreffen. An psychopathologischen Symptomen zu leiden, zeigt sich auch in dieser Studie als signifikant wahrscheinlicher, wenn ein zerebraler Vasospasmus detektiert wurde. Bei Doerksen und Naimark (2006) hatten 22 von insgesamt 29 Patient*innen eine einzelne „unspezifische Verhaltensweise“. Sieben von den Patient*innen erlitten eine Kombination von mehreren „unspezifischen Verhaltensweisen“. In dieser Studie erlitten 15 Patient*innen eine einzelne NPI-Kategorie, ebenso viele erlitten eine Kombination aus zwei bis fünf NPI-Kategorien. Der Vergleich der Inzidenzen für psychopathologische Symptome in dieser Studie, wie auch bei Doerksen und Naimark (2006) zeigt, dass psychopathologische Symptome im Rahmen zerebraler Vasospasmen einen Stellenwert besitzen, welcher den fokal-neurologischen Symptomen gleichwertig ist.

7.4 Zeitliche Manifestation psychopathologischer und fokal-neurologischer Defizite

28 % der in dieser Studie untersuchten Patient*innen (Gruppe A und B) zeigten sowohl fokal-neurologische Ausfälle als auch psychopathologische Symptome während der

zerebralen Vasospasmus-Phase. Bei 56,5 %, was 13 von 23 Fällen entspricht, traten bei den Betroffenen die psychopathologischen Symptome zeitlich vor den fokalneurologischen Defiziten auf. Dieser Trend kann zwar die initial gestellte Frage, ob psychopathologische Symptome vor fokalneurologischen Symptomen auftreten, statistisch nicht hinreichend beantworten, da das Ergebnis nicht signifikant war, der Trend unterstützt jedoch zumindest die Hypothese, dass psychopathologische Symptome als klinischer Indikator des zerebralen Vasospasmus zeitlich vor fokalneurologischen Symptomen auftreten können.

Als weiteres Teilergebnis dieser Arbeit lässt sich festhalten, dass sowohl die psychopathologischen Symptome im Mittel mit 4,6 Tagen, als auch die fokalneurologischen Symptome im Mittel mit 4,6 Tagen (nach Blutungsereignis) auftraten. Die radiologische Detektion des zerebralen Vasospasmus mittels DSA hingegen erfolgte bei den in die Studie eingeschlossenen Patient*innen im Durchschnitt drei Tage später an Tag 7,5. Dies liegt daran, dass Patient*innen nach der Initial-Angiographie am Tag der Aufnahme, welche zur Darstellung der Aneurysmata diente, auf der ITS erst eine Kontroll-DSA nach sieben bis 10 Tagen erhielten. Zeigten die Patient*innen fokalneurologische Symptome oder anderweitige Verschlechterungen des klinischen Zustandes, wurde der Verdacht auf einen zerebralen Vasospasmus z.B. in der TCD geäußert, erfolgte die DSA früher. Die vulnerable Vasospasmus-Phase wird in der Literatur zwischen Tag drei und 18 beschrieben. In dieser Zeitspanne treten zerebrale Vasospasmen gehäuft um Tag sieben bis 10 auf [2,40,64]. Da auch in der vorliegenden Kohorte die zerebralen Vasospasmen zwischen Tag vier und 20 auftraten, sind die erhobenen Daten bezüglich der zerebralen Vasospasmen valide. Zu diskutieren bleibt jedoch der genaue Zeitpunkt des bildgebenden „Beweises“ für zerebrale Vasospasmen. Wenn die Patient*innen, wie bereits beschrieben, keine klinischen Hinweise auf einen sich entwickelnden zerebralen Vasospasmus zeigten, wurde die DSA erst an Tag sieben bis 10 durchgeführt. Dieser Zeitpunkt könnte jedoch bereits zu spät sein, um leichte zerebrale Vasospasmen, die kein fokalneurologisches Defizit mit sich bringen, zu detektieren. Davon ausgehend, dass auch leichte zerebrale Vasospasmen oder lediglich erhöhte Flussraten zu psychopathologischen Symptomen führen, reicht die Durchführung einer DSA nach sieben Tagen nicht aus, um eine zeitliche Korrelation zu beweisen. Duan et al. (2017) fanden z.B. hohe Flussraten in der TCD bei Patient*innen ohne neurologische Defizite und schlossen diese "asymptomatische Gruppe" aus ihrer

Analyse aus, da sie diese für die Zwecke ihrer Studie klinisch als „ohne Gefäßspasmus“ einstufen [106]. Hierbei wäre jedoch spannend gewesen, ob die Patient*innen mit erhöhten, aber nicht zur Definition eines zerebralen Vasospasmus ausreichenden Flussraten möglicherweise psychopathologische Symptome aufwiesen.

Es fehlen Studien, welche neben der Dokumentation von psychopathologischen Symptomen und den fokal-neurologischen Symptomen auch das exakte Auftreten eines zerebralen Vasospasmus mittels täglichen TCD- Untersuchungen festhalten. Diese Informationen wären essentiell um weiter herauszuarbeiten, ob die beobachteten psychopathologischen Symptome tatsächlich in Korrelation mit sich entwickelnden manifesten zerebralen Vasospasmen stehen. Diese Studienlücke sollte mit dieser Arbeit erfolgen. Initial wurden auch TCD-Daten erhoben, da diese zeitliche Korrelation geprüft werden sollte. Es stellte sich im Verlauf jedoch heraus, dass zu wenige Patient*innen tägliche TCD- Kontrollen erhielten. Der zeitliche Vergleich auftretender psychopathologischer Symptome mit manifesten zerebralen Vasospasmen blieb somit allein anhand der DSA-Befunde zu untersuchen. Trotz einer nicht täglich durchgeführten Kontrolle möglicher aufkommender zerebraler Vasospasmen weisen die erhobenen Ergebnisse darauf hin, dass die Frage, ob psychopathologische Symptome ein Prädiktor für zerebrale Vasospasmen sein können, durchaus bejaht werden kann.

In der Studie von Doerksen und Naimark (2006) zeigten 17 von 24 Patient*innen, die an „unspezifischen Verhaltensweisen“ litten, wie in dieser Studie, ein Auftreten solcher Symptome innerhalb der ersten Woche und damit häufig vor dem siebten Tag nach der SAB [12]. Dabei zeigte sich kein bestimmtes psychopathologisches Symptom häufiger als ein Anderes. Diese Studie liefert hierzu einen neuen Aspekt, indem beschrieben werden kann wie die psychopathologischen Symptome verteilt waren. Mit deutlicher Häufung ragte das „abweichende motorische Verhalten“ vor den anderen psychopathologischen Symptomen hervor. Unklar bleibt, warum sowohl bei Doerksen und Naimark (2006) fünf Patient*innen ohne zerebralen Vasospasmus auffällige „unspezifische Verhaltensweisen“ hatten, als auch in dieser Studie neun Patient*innen (32,1 %) ohne detektierten zerebralen Vasospasmus psychopathologische Symptome entwickelten. Eine Erklärung für die neun Patient*innen in dieser Studie könnte sein, dass sechs dieser neun Patient*innen keine nachfolgenden fokal-neurologischen Symptome entwickelten. Möglicherweise erlitten diese Patient*innen zum Zeitpunkt der

aufgetretenen psychopathologischen Symptome doch zerebrale Vasospasmen. Da diese jedoch kein offensichtliches DIND nach sich zogen, könnte eine weitere Diagnostik versäumt worden sein und somit die zerebralen Vasospasmen übersehen worden sein. Von den drei Patient*innen mit beiden Symptomen erlitten zwei Patient*innen zeitlich zuerst psychopathologische Symptome, der andere Patient (männlich) zeigte zuerst fokale-neurologische Symptome, diese allerdings bereits an Tag eins nach Blutung. Somit sind diese fokale-neurologischen Symptome möglicherweise im Rahmen der SAB und nicht im Rahmen von zerebralen Vasospasmen aufgetreten, da Tag eins nach Blutung nicht dem klassischen Vasospasmus-Zeitfenster entspricht. Die psychopathologischen Symptome wurden bei diesem Patienten an Tag 15 detektiert, es erfolgte zu diesem Zeitpunkt keine weitere DSA-Kontrolle. Wie bereits erörtert, führen geringe zerebrale Vasospasmen oft nicht zum DIND. Möglicherweise sind die neun Patient*innen „falsch kategorisiert“ worden. Eine Erklärung wäre, dass die Patient*innen möglicherweise nur kurzzeitig oder sehr milde zerebrale Vasospasmen erlitten und somit eigentlich auch in Gruppe A gehört hätten. Eine andere Erklärung ist sicherlich darin zu finden, dass ggf. einige psychopathologische Symptome auf ein Delir anderer Genese zurückzuführen sind, welche im Kapitel 7.6 genauer diskutiert werden. Die Feststellung des Auftretens psychopathologischer Symptome ist in jedem Fall wichtig, um die Patient*innen ganzheitlich zu überwachen. Durch eine frühzeitige Detektion solcher Symptome, kann möglicherweise ein zerebraler Vasospasmus eher detektiert werden und es ließe sich im besten Falle das Outcome bezüglich DIND und Langzeitfolgen (siehe Kapitel 7.8) abmildern. Möglicherweise hätten frühzeitiger detektierte Vasospasmen auch Einfluss auf die Liegedauer der Patient*innen, da der zerebrale Vasospasmus als Komplikation mit erweiterter Therapie und einem dadurch prolongierten ITS-Aufenthalt einhergeht.

7.5 Psychopathologische Symptome und vermutete zugehörige Gefäßterritorien

Hypothetisch wird davon ausgegangen, dass es neben einer manifesten neurologischen Schädigung, welche sich durch ein DIND äußert, einen weiteren Schädigungsmechanismus gibt, welcher über eine regionale Störung des neuronalen Gleichgewichtes psychopathologische Symptome begünstigen könnte. Eine Daten-Aufarbeitung bezüglich psychopathologischer Symptome ist bislang in der zur Verfügung stehenden Literatur nicht erfolgt. Daher wurde in dieser Studie versucht, die

aufgetretenen psychopathologischen Symptome (gemäß NPI-Kategorien) mit den vom zerebralen Vasospasmus betroffenen Gefäßterritorien bzw. Hirnarealen zu korrelieren. Hierbei zeigte sich, dass bei einem Großteil der Patient*innen mit psychopathologischen Symptomen die vordere Zirkulation der rechten Hemisphäre vom zerebralen Vasospasmus betroffen war. Der Anteil der jeweiligen vom zerebralen Vasospasmus betroffenen Hirnarterien an der Entstehung psychopathologischer Symptome wurde in drei Häufigkeiten eingeteilt. Pro NPI-Kategorie wurde gezeigt, zu wieviel Prozent die jeweilige hirnversorgende Arterie von den zerebralen Vasospasmen betroffen war. Als selten wurde definiert, wenn 0 – 30 % der zerebralen Vasospasmen auf die jeweilige Arterie fielen, als gelegentlich galt eine Betroffenheit von 31 – 60 % und als häufig wurde die Betroffenheit mit über 60 % definiert. Die rechte ACA war in sieben von 12 NPI-Kategorien mit über 60 % der angefallenen zerebralen Vasospasmen beteiligt. Die rechte ACM war in sechs Kategorien mit über 60 % der angefallenen zerebralen Vasospasmen beteiligt. Für die linke Hemisphäre lag die Beteiligung an den zerebralen Vasospasmen der ACA nur in vier Fällen, die der ACM nur in zwei Fällen bei über 60 %. Mehrere Patient*innen wiesen sowohl zerebrale Vasospasmen in mehreren Gefäßterritorien, als auch Symptome aus mehreren NPI-Kategorien auf. Eine dezidierte Zuordnung von einer bestimmten psychopathologischen Symptomkategorie zu einem singulären Gefäßterritorium bzw. Hirnareal war nicht möglich. Dennoch wurde ein Versuch unternommen, die psychopathologischen Symptome den jeweiligen Hirnarealen in denen die zerebralen Vasospasmen detektiert wurden, zuzuordnen. Aus dieser Zusammenstellung (siehe Tabelle 16) ergab sich, dass die beiden ACA zu 34,1% (die rechte zu 19,4 % und die linke zu 14,6 %) an den aufgeführten psychopathologischen Symptomen beteiligt waren. Die ACM folgte mit einer Beteiligung von 30,7 % und die ACI mit 20,0 %. Die zerebralen Vasospasmen der Gefäßterritorien der hinteren Strombahn waren weitaus seltener an psychopathologischen Symptomen beteiligt. Die ACP wies zu 7,8 % und die A. basilaris zu 7,3 % Beteiligung an psychopathologischen Symptomen auf. Die Daten geben somit erste Hinweise darauf, dass möglicherweise zerebrale Vasospasmen der rechten Hirnhemisphäre, vornehmlich mit Manifestation im vorderen Stromgebiet vermehrte psychopathologische Symptome verursachen. Neuro-anatomisch zählt zu den von der ACA versorgten Hirnarealen unter anderem der präfrontale Kortex. Seine funktionellen Aufgaben sind zwar weiterhin Gegenstand aktueller Forschungen, allerdings wird ihm eine Beteiligung an der Impuls- und Verhaltenskontrolle, an Persönlichkeitsmerkmalen

und an der Gedächtnisbildung zugeschrieben. Findet hier nun eine lokalisierte Minderperfusion, entweder im Rahmen von Mikrospasmen, oder eines radiologisch nachzuweisenden Makrospasmus statt, gibt es konsekutiv eine relative Ischämie. Dabei ist es durchaus möglich, dass diese zerebrale Gefügestörung Symptome wie Aggression, Enthemmung, Reizbarkeit und Wahnvorstellungen mit sich bringt.

Im Literaturvergleich gibt es einige wenige Fallbeschreibungen, welche eine neuroanatomische Korrelation zu bestimmten psychopathologischen Symptomen aufzeigen. Spiegel und Petersen (2001) berichten von einer Patientin, die im Rahmen eines großen ACM- Aneurysmas gepaart mit mehreren kleinen ACM- Aneurysmata, eine „Frau mit einer schwarzen Katze“ gesehen habe. Diese optische Halluzination wurde einer Ischämie im ACM-Bereich zugeschrieben, da keine konkurrierenden Ursachen der Halluzination eruiert werden konnten [120]. Die Übersichtsarbeit von Carter und ffytche (2015) untersuchte, ob bei verschiedenen hirnrorganischen Erkrankungen (Demenz vom Alzheimer-Typ, Lewi- Body- Demenz, M. Parkinson und Schizophrenie) derselbe neurophysiologische Mechanismus für optische Halluzinationen vorherrscht [121]. Tabuchi et al. (2007) untersuchten einen Fall von auditiver Funktionsstörung im Rahmen eines bilateralen zerebralen Vasospasmus bei SAB [122]. Nagahama et al. (2009) untersuchten 100 Patient*innen mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), um den Stoffwechsel im Gehirn bei visuellen Halluzinationen und Wahnvorstellungen darzustellen [123]. Zusammenfassend gibt es in der Literatur aktuell nur die Möglichkeit bei anderen hirnrorganischen Erkrankungen nach Erklärungsansätzen für z.B. optische Halluzinationen und Wahnwahrnehmungen zu recherchieren. Für die SAB oder in deren Zusammenhang stehende zerebrale Vasospasmen gibt es aktuell keine Literatur, die sich dem Thema psychopathologische Symptome bezüglich neuroanatomischer Korrelationen widmet. Weitere Studien sind somit notwendig, um psychopathologische Symptome im Rahmen von zerebralen Vasospasmen einem konkreten Hirnareal zuzuordnen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass zerebrale Vasospasmen in der ACA möglicherweise eine bedeutende Rolle in der Genese psychopathologischer Symptome einnehmen. Diese Beobachtung bleibt zunächst als Hypothese offen, mit weiterer Literatur ist diese aktuell nicht überprüfbar.

7.6 Nutzung der GCS zur klinischen Diagnostik zerebraler Vasospasmen

Doerksen et al. (2002) kritisierten, dass die GCS zur Überwachung von zerebralen Vasospasmen eingesetzt wird [104]. Die Autor*innen untersuchten die Effektivität der GCS gegen die NIHSS (siehe Anhang, Tabelle 19), einen zerebralen Vasospasmus zu detektieren. Sie stellten die Hypothese auf, dass mit der NIHSS ein symptomatischer zerebraler Vasospasmus früher erkannt werden würde, als mit der GCS. 30 Patient*innen fanden Einschluss in die Studie und 15 davon erlitten einen zerebralen Vasospasmus. Die Ergebnisanalyse zeigte, dass es keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Skalen bei der Prädiktion von zerebralen Vasospasmen gab. Allerdings legten klinisch relevante Beobachtungen nahe, dass die NIHSS effektiver bei der Beurteilung fokal-neurologischer Symptome war [104]. Die Autor*innen begründeten ihre Aussage erneut 2006 damit, dass „*unspezifische Verhaltensweisen*“ bei Patient*innen früher auftreten, als der mit GCS messbare Bewusstseinsverlust [12]. In deren Kohorte zeigten überdies die Mehrheit der Patient*innen mit solchen „*unspezifischen Verhaltensweisen*“ einen GCS-Wert, welcher einem völlig normalen Bewusstseins – und Aufmerksamkeitslevel entspricht (GCS-Wert 14 - 15). Die GCS stellt ein Instrumentarium zur quantitativen Einschätzung des Bewusstseinszustandes bzw. der Vigilanz dar. Doerksen et al. beschrieben, dass zum Zeitpunkt des Auftretens der „*unspezifischen Verhaltensweisen*“ bei 18 Patient*innen ein GCS-Wert von 15 und bei sechs Patient*innen ein GCS-Wert von 14 vorlag. Alle diese Patient*innen litten unter zerebralen Vasospasmen. In der Vergleichsgruppe ohne zerebralen Vasospasmus zeigten die Patient*innen durchweg einen GCS-Wert von 15 [12]. Auch in der vorliegenden Studie ließen sich für das Patient*innenkollektiv für die Gruppen A und B keine signifikanten Unterschiede zwischen den GCS-Mittelwerten und GCS-Minimal-Werten feststellen. In Gruppe A lag der Mittelwert der GCS bei 14,1 Punkten, in Gruppe B bei 14,5 Punkten. In Gruppe A wurde an eine Patientin eine Minimal-Punktzahl von drei vergeben. In Gruppe B war der niedrigste vergebene Punktwert 10. Die höchsten vergebenen Werte lagen jeweils beim vollen Punktwert von 15. Die Ausreißerzahl in Gruppe A von drei Punkten entspricht formal natürlich keiner wachen Patientin. Dieser Fall führte jedoch nicht zum Ausschluss, da die Patientin nur unmittelbar nach SAB beatmet und sediert war. Am Tag vier erreichte diese Patientin einen stabilen Wachheitsgrad mit einer GCS von 11 Punkten und war im Vasospasmus-Zeitfenster klinisch beurteilbar. Somit konnte die Patientin für den relevanten Zeitraum

der Vasospasmus-Phase und damit für die Datenanalyse berücksichtigt werden. In beiden Gruppen dieser Studie lagen die GCS-Werte im Durchschnitt zwischen 12 und 15 Punkten, hiervon zu 31,7 % bei 14 und zu 53,6 % bei 15 Punkten. Aus diesen Teilergebnissen kann die Annahme von Doerksen et al. (2006) gestützt werden, welche postulierten, dass die GCS nicht gut geeignet ist, subtile klinische Veränderungen bei Patient*innen zu erkennen. Gerade diese subtilen klinischen Veränderungen könnten in Bezug auf einen möglichen zerebralen Vasospasmus diagnostisch wegweisend sein. Die GCS ist ursprünglich für das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) validiert worden [111]. Da die Skala auch bei ungeübten Untersucher*innen relativ einfach zu handhaben und gut vergleichbar einzusetzen ist, hat sie sich vermutlich auch hier bei der Beurteilung nicht validierter Krankheitsbilder im Verlauf als gängige Methode durchgesetzt. Für schwere Vigilanzminderungen bis hin zum Koma hat die Skala für schnelle Entscheidungsfindungen in der Akutmedizin durchaus ihre Berechtigung. Die Ergebnisse zeigen, dass die GCS als alleinige Untersuchung nicht ausreichen kann, um hinreichende Informationen über den Zustand der Patient*innen zu erhalten. Wie sowohl die Ergebnisse von Doerksen et al. (2002), als auch die präsentierten Zahlen dieser Studie zeigen, gibt es bei den von zerebralen Vasospasmen betroffenen Patient*innen keine signifikanten Änderungen in den erhobenen GCS-Werten, welche sich in dieser Studie zu 85,3 % zwischen 14 und 15 Punkten befanden. Wird keine zusätzliche qualitative Beschreibung des Patient*innenzustandes genutzt, entgeht dem/der Untersucher*in eine möglicherweise subtile aber relevante klinische Veränderung. Für eine umfassende klinische Einschätzung in Bezug auf die Prädiktion von zerebralen Vasospasmen bedarf es weiterer qualitativer Informationen über den Bewusstseinszustand der Patient*innen. Hierfür eignet sich z.B. ein angepasster Fragebogen wie das NPI, dessen 12 Kategorien auch in dieser Studie angewandt wurden. Täglich ausgefüllt zeigt dieser Fragebogen, ob sich am Verhalten der Patient*innen etwas verändert. Möglichen Veränderungen im Sinne von psychopathologischen Auffälligkeiten kann diagnostisch beispielsweise mittels TCD nachgegangen werden. Sollten, wie angenommen, Veränderungen in den NPI-Kategorien auf einen zerebralen Vasospasmus hinweisen, gäbe es möglicherweise die Chance, frühzeitig mit Interventionen darauf zu reagieren und das Outcome der Patient*innen zu verbessern.

7.7 Einordnung deliranter Symptome in Bezug auf zerebralen Vasospasmus

Die American Psychiatric Association (im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V, fünfte Auflage) definiert das Delirium anhand der folgenden fünf Kriterien:

1. Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins; 2. eine Störung, die sich über einen kurzen Zeitraum (Stunden bis Tage) entwickelt, eine Veränderung gegenüber dem Ausgangszustand darstellt und dazu neigt, während des Tages zu schwanken; 3. eine zusätzliche Störung der Kognition (z.B. Gedächtnisdefizit, Desorientierung, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten oder Wahrnehmung); 4. eine Störung, die sich nicht durch eine andere bekannte oder sich entwickelnde neurokognitive Störung äußert und die in keinem Zusammenhang mit einem stark verminderten Erregungsniveau, wie z.B. Koma, steht; und 5. wenn es Hinweise aus der medizinischen oder familiären Vorgeschichte, körperlichen Untersuchung oder Labortests gibt, dass die Störung durch eine Erkrankung, eine Substanzvergiftung oder -entzug oder eine Medikamenten-Nebenwirkung verursacht wird [124,125]. Die Symptome werden häufig von Schlafstörungen, abnormaler Psychomotorik und emotionalen Störungen begleitet [125].

Caeiro et al. (2005) beschrieben, dass etwa 16 % aller SAB-Patient*innen ein Delirium als initiales Präsentationssyndrom aufweisen [107]. Reijneveld et al. (2000) hingegen beschrieben das Delirium eher als atypisches Zeichen einer SAB [126]. Auch diese Studie zeigt, dass bereits unmittelbar nach der Blutung, Initialsymptome eines Deliriums vorliegen können. Aus den vorhandenen Daten geht nicht hervor, ob diese Patient*innen bereits während der Blutung einen initialen zerebralen Vasospasmus zeigten. Diese Interpretation wäre anhand des in der Literatur beschriebenen zerebralen Vasospasmus-Fensters allerdings sehr unwahrscheinlich, da der zerebrale Vasospasmus für gewöhnlich später zwischen Tag vier und 20 nach Blutungsereignis auftritt.

Ein mögliches Delirium wurde in der vorliegenden Studie mittels DDS und CAM-ICU detektiert. Die CAM-ICU (siehe Anhang, Abbildung 12) eignet sich sehr gut, da mit ihr in Zusammenschau des RASS (siehe Anhang, Tabelle 18) sowohl eine qualitative als auch quantitative Beurteilung des Bewusstseinszustand der Patient*innen möglich ist.

In der Gruppe A mit zerebralen Vasospasmen gab es signifikant mehr psychopathologische Symptome als in Gruppe B. Da etwaige psychopathologische Symptome auch im Rahmen eines Delirs vorkommen, würde erwartet werden, dass auch die DDS – Werte und die CAM-ICU in Gruppe A häufiger ein Delir anzeigten als in Gruppe B. Bezogen auf die DDS lagen 79,2 % und in Gruppe B 85,7 % aller Patient*innen unter einem DDS-Maximum von acht und hatten somit definitionsgemäß kein Delir im Zeitraum eines potentiellen zerebralen Vasospasmus. Ähnliches zeigte sich für die Werte der CAM-ICU. In Gruppe A zeigten 33,3 % jemals eine positive CAM-ICU und damit ein Delir. In Gruppe B belief sich die Zahl an Patient*innen mit Delir auf 21,4 % und zeigt somit keinen signifikanten Unterschied zu Gruppe A. Da es für die CAM-ICU für 19,5 % gar keine eingetragenen Daten für die CAM-ICU gab, ist dieses Ergebnis nicht reliabel. Warum die Ergebnisse von DDS und dem Vorkommen psychopathologischer Symptome differiert, kann möglicherweise daran liegen, dass die DDS ursprünglich für die Detektion eines Delirs im Aufwachraum (postoperativ) validiert wurde und zur Anwendung im intensivmedizinischen Setting möglicherweise für hirnorganische Erkrankungen nicht aussagekräftig ist. Außerdem ist wie erwähnt die Dokumentation der Werte des DDS und der CAM-ICU sehr lückenhaft. Gründe hierfür lassen sich retrospektiv nicht mehr nachvollziehen. Die fehlenden Werte mochten jedoch einen Einfluss auf die statistische Berechnung haben.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich nicht klären, ob initial detektierte Delirien ursächlich aufgrund eines untypisch bereits früh aufgetretenen zerebralen Vasospasmus oder auf die initiale Blutung als Erstsymptom der SAB zurückzuführen waren. Da wie bereits erwähnt ein zeitlich mit SAB auftretender zerebraler Vasospasmus eine Ausnahme darstellt, stützen die hier beschriebenen Beobachtungen eher die Hypothese sowohl von Rejneveld et al. (2000), als auch von Caeiro et al. (2005), dass ein Delirium möglicherweise eine Erstmanifestation der SAB sein kann. Mit verlässlicheren Daten wäre eine Erweiterung dieser Aussage jedoch denkbar und es könnte möglicherweise in Zukunft gezeigt werden, dass ein Delirium, mit geeignetem Instrument detektiert, auch ein klinisches Korrelat für zerebrale Vasospasmen sein kann. Caeiro et al. kamen bereits 2005 zu einer ähnlichen Schlussfolgerung, als sie den zerebralen Vasospasmus als eine von vielen Ursachen des Deliriums bei SAB-Patient*innen identifizierten [107].

Es bleibt zu diskutieren, dass die psychopathologischen Symptome, welche in dieser Studie hypothetisch einem nachfolgenden zerebralen Vasospasmus zugeordnet werden, schwer von einem Delir anderer Genese getrennt werden können. Bereits durch die generelle Umgebung der Intensivstation und die postoperative Sedation sind in den meisten Fällen bereits zwei von weiteren mannigfachen Gründen eines Deliriums im Patient*innenkollektiv erfüllt. Die zu bedenkenden Ursachen eines auftretenden Deliriums werden unter dem Merkspruch „I WATCH DEATH“ zusammengefasst. Das englische Acronym beinhaltet infection, withdrawal, acute metabolic, trauma, CNS pathology, hypoxia, deficiency in vitamins, endocrine, acute vascular, toxins/drugs, heavy metals.

Alleine diese Aufzählung der häufigsten Delir-Ursachen lässt erahnen, wie unspezifisch ein Delir in Zusammenhang mit bestimmten Krankheiten zu bringen ist. Das Akronym mit „acute vascular, hypoxia, CNS pathology“ und der noch nicht erwähnten verminderten zerebralen Perfusion zeigt jedoch drei mögliche Ursachen des Delirs im Rahmen eines zerebralen Vasospasmus als Komplikation einer SAB.

Um einen Einfluss anderer potentieller Delir-Ursachen in dieser Studie auszuschließen, wurden z.B. Hydrozephalus, ein entzündliches Liquorsyndrom und schwere Elektrolytentgleisungen als Ausschlusskriterien definiert.

In der vorliegenden Studie gab es auch in Gruppe B (ohne zerebralen Vasospasmus) neun Fälle, in denen psychopathologische Symptome auftraten. Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass nicht alle anderen Ursachen für psychopathologische Symptome bzw. ein übergeordnetes Delir (I WATCH DEATH) im Vorfeld beachtet werden konnten. Ausgehend davon, dass psychopathologische Symptome einen zerebralen Vasospasmus ankündigen, ist es neben der Theorie, dass diese Patient*innen eigentlich in Gruppe A gehörten (siehe Kapitel 7.4) möglich, dass die Fälle in Gruppe B an einem Delirium anderer Genese (als zerebrale Vasospasmen) litten.

Weitere Studien sind daher dringend erforderlich. Um ein valides Studiendesign zu etablieren, sind hierfür prospektive Studiendesigns besser geeignet. Hierfür wäre sinnvoll, sowohl Ärztinnen und Ärzte, als auch das Pflegepersonal auf der Intensivstation bezüglich möglicher psychopathologischer Symptome zu schulen. Diesbezüglich eignet sich z.B. der Fragebogen des NPI. Tägliche Einschätzungen des qualitativen Bewusstseinszustandes könnten somit standardisiert erfasst werden. Zur Objektivierung der Korrelation mit einem zerebralen Vasospasmus muss ebenfalls

täglich eine TCD-Kontrolle durchgeführt werden. Somit könnten auftretende Symptome konkret mit hämodynamischen Veränderungen in Zusammenhang gesetzt werden. Nur hieraus ließe sich wirklich beweisen, ob ein zeitlicher Zusammenhang psychopathologischer Symptome mit einem sich anbahnenden zerebralen Vasospasmus in Verbindung zu bringen ist.

Zum jetzigen Zeitpunkt ziehen sowohl diese Studie, als auch Long et al. (2017), Doerksen und Naimark (2006), sowie Caeiro et al. (2005) und Yano et al. (1994) in Betracht, dass zusammengefasst "unspezifische Verhaltensweisen" bei Patient*innen mit SAB möglicherweise in Zusammenhang mit Vasospasmen beobachtet werden könnten [3,12,107,127].

Bei der Literaturrecherche bestätigt sich weiterhin der Eindruck, dass psychopathologische Symptome obwohl vorhanden, in der aktuellen Literatur über SAB unterrepräsentiert sind. Dies liegt natürlich am jeweiligen Studienschwerpunkt, nicht immer waren diese Symptome für die Untersucher*in und ihre Zwecke relevant. Dennoch lassen die Erwähnungen „unspezifischer/ nicht kategorisierter/ untypischer Verhaltensweisen“ im Rahmen der SAB und des zerebralen Vasospasmus den Schluss zu, dass die noch wenig erforschte Symptomgruppe der psychopathologischen Auffälligkeiten in Zukunft mehr Aufmerksamkeit erlangen sollte. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen im Wesentlichen die Annahmen der wenigen vorangegangenen Arbeitsgruppen, welche sich mit der Bewertung von qualitativem Bewusstsein über das psychomotorische Verhalten von Patient*innen beschäftigten. Weitere Forschungsschwerpunkte bezüglich psychopathologischer Symptome als Hilfe bei der Identifizierung von Patient*innen mit zerebralem Vasospasmus-Risiko wären wünschenswert.

7.8 Langzeit – und Spätfolgen der SAB durch neuropsychologische Defizite

Psychopathologische Symptome sollten mindestens als eigenständige Komplikation im Rahmen der SAB wahrgenommen werden, um ein besseres Verständnis der Parameter zu erlangen, die zu potenziell negativen Verläufen führen. Hiermit sind im weiteren Krankheitsverlauf bleibende fokal-neurologische Schäden im Sinne eines DIND, sowie neuropsychologische Defizite als Langzeitschäden definiert.

Einen Ausblick für den Langzeitverlauf von Patient*innen mit SAB gibt eine Schweizer Arbeitsgruppe [128]. Zehnder et al. (2015) postulieren neuropsychologische Langzeitfolgen respektive neuropsychologische Defizite sowie Ängstlichkeit, Fatigue und Depressionen als ernst zu nehmende Folgen nach SAB [48]. Die Annahme stützt sich auf Folgeuntersuchungen von Patient*innen, welche augenscheinlich ohne schwere neurologische oder kognitive Defizite aus der Akutphase entlassen wurden. Es zeigte sich, dass Patient*innen häufig Wochen bis Monate brauchen um ihr prämorbid funktionelles Niveau wieder zu erreichen. Die neuropsychologischen Defizite unter SAB Patient*innen betrifft u. a. Schäden des Kurzzeitgedächtnisses mit 53 % und Konzentrationsschwierigkeiten mit 16 % [129]. Außerdem ergeben sich im Verlauf Störungen der Exekutivfunktionen [130].

Wie in den epidemiologischen Daten beschrieben, trifft die SAB vermehrt Menschen, welche sich noch in Erwerbsfähigkeit befinden. Für sie ist es besonders tragisch, wenn neuropsychologische Defizite wie Ängste, Depressionen, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche sowie chronische Fatigue ihr Leben nach der Krankheit bestimmen. All dies sind Gründe für die erschwerte Rückkehr in den prämorbid Lebenszustand und eine mögliche Berufstätigkeit [130]. Dies scheint vor allem relevant, da SAB-Patient*innen im Mittel häufig jünger sind als Patient*innen mit anderen Schlaganfällen, wie ischämischen Hirninfarkten oder intrazerebralen Blutungen und höhere Verluste der Arbeitsfähigkeit und des aktiven Gesellschafts- und Familienlebens erleiden [15,130]. Aufgrund dieser beeinträchtigenden Folgen wird aktuell empfohlen, die Patient*innen nach Entlassung aus der Akutphase weiterhin neuropsychologisch zu betreuen und einer umfassenden Diagnostik bezüglich verhaltensbezogener und psychosozialer Umstände zu unterziehen [7]. Bereits im Titel ihrer Arbeit werben Zweifel- Zehnder et al. (2015) um mehr Aufmerksamkeit für neuropsychologische Testungen bei SAB. Zunächst wird eine Durchführung des MoCA (Montreal Cognitive Assessment) in der subakuten Phase (zwischen Tag 14 und 28) nach Blutungsereignis vorgeschlagen. Im weiteren Verlauf dann eine Fragebogen-basierte Testung nach drei und 12 Monaten nach SAB. Die Arbeitsgruppe schlägt zwar bewusst den Beginn der Testung nach der akuten Phase, ab 14 Tage nach Blutungsereignis und somit außerhalb des Vasospasmus-Zeitfensters vor, dennoch zielen deren Vorhaben auch darauf ab, psychopathologische und neuropsychiatrische Symptome in der Bewertung des Krankheitsverlaufs der SAB stärker mit einzubeziehen.

8 Fazit

Diese Studie leistet einen Beitrag dazu, psychopathologische Symptome als mögliche Prädiktoren für zerebrale Vasospasmen im Rahmen von Komplikationen bei Patient*innen mit SAB zu interpretieren. Diese könnten als Symptomkomplex in Zukunft ein besseres Verständnis für den Krankheitsverlauf geben. Werden psychopathologische Symptome im Rahmen der SAB und des zerebralen Vasospasmus in Zukunft als mögliche Symptome dezidiert beachtet, ließe sich möglicherweise ein zerebraler Vasospasmus früher als bislang detektieren. Hieraus ergäbe sich eine frühzeitigere Einleitung zielgerichteter Behandlungen. Durch die frühzeitig begonnene Therapie soll im besten Falle eine schwere zerebrale Schädigung (DIND) der Patient*innen verhindert werden. Dadurch ließen sich möglicherweise fokalneurologische Schäden begrenzen, die Liegedauer auf der ITS könnte verkürzt werden und es ließen sich potentiell auch Langzeitschäden im Sinne von neuropsychologischen Defiziten abmildern.

9 Limitationen

Zu den Einschränkungen dieser Studie gehören das Design der retrospektiven Datenerhebung und die ihr innewohnenden Verzerrungen. Retrospektive Analysen können durch die Auswahl an verschiedenen bereits vorhandenen Parametern zu einer optimierten Auswahl von Daten führen. Somit wäre es möglich, dass statistische Berechnungen stärker signifikant dargestellt werden. Die erhobenen Daten konnten nicht prospektiv definiert werden, sie lagen bereits vor und wurden für die Studie in einer Form genutzt, die am ehesten den Fragestellungen entsprechend nützlich schien. Die Erhebung der psychopathologischen Symptome wurde nicht standardisiert durchgeführt. Die Informationen wurden retrospektiv in Kategorien in Anlehnung an das NPI eingeteilt, um die bestmögliche Übereinstimmung und Vergleichbarkeit zu erzielen. Die fokalneurologischen Symptome wurden lediglich nach freier Dokumentation aufgelistet, ohne dass eine Standardisierung wie z.B. der NIHSS vorlag. Viele fehlende Daten bzgl. der Parameter des DDS und der CAM-ICU verzerren vermutlich die Statistik. Sie sind nicht repräsentativ genug um diesbezüglich eine statistisch ausreichende Aussagekraft zu erlangen.

Trotz der wesentlichen Limitationen besteht die klinische Bedeutung dieser Studie jedoch primär darin, dass sie als Proof-of-Principle-Idee dient. Sie soll also den Beweis erbringen, dass der Ansatz, die in der Literatur unterrepräsentierten psychopathologischen Symptome im Rahmen von zerebralen Vasospasmen zu untersuchen, sinnvoll ist um das Krankheitsbild der SAB noch besser verstehen zu können. Das heißt, auf den hier erhobenen Ergebnissen könnten zukünftige Studien aufgebaut und validiert werden.

10 Literaturverzeichnis

1. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* [Internet]. 14. Oktober 2016 [zitiert 25. Juli 2020];20. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064957/>
2. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, R Loch, Macdonald R, Deringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Yvo B W E M Roos Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Stroke*. 1. Oktober 2010;41(10):2391–5.
3. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 1. November 2017;35(4):803–24.
4. Jasper H van Lieshout , Iris Bruland , Igor Fischer , Jan F Cornelius , Marcel A Kamp , Bernd Turowski , Angelo Tortora , Hans-Jakob Steiger , Athanasios K Petridis . Increased mortality of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med*. Januar 2017;35(1):45–50.
5. Schweizer TA, Al-Khindi T, Macdonald RL. Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 15. Mai 2012;316(1–2):137–40.
6. Malinova V, Schatlo B, Voit M, Suntheim P, Rohde V, Mielke D. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 15. September 2017;129(1):84–90.
7. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P, American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1. Juni 2012;43(6):1711–37.
8. Fisher CM, Roberson GH, Ojeman RG, Cerebral Vasospasm with Ruptured Saccular Aneurysm- The Clinical Manifestations. [Internet] *Neurosurgery*. Vol1 No.3. 1977 [zitiert 11. Januar 2021]. S.245-248. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/1/3/245/2751385>
9. Daou BJ, Koduri S, Thompson BG, Chaudhary N, Pandey AS. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*. 3. Oktober 2019;25(10):1096–112.
10. Gebhardt R, Pietzcker A. Zur Validierung der AMDP-Syndromskalen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1. Dezember 1983;233(6):509–23.
11. Saß H, Hoff P. Deskriptiv-psychopathologische Befunderhebung. [Internet]. [zitiert am 10. September 2020] Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-540-33129-2_20.pdf Kapitel 20. 4, S.442-452

12. Doerksen K, Naimark B. Nonspecific behaviors as early indications of cerebral vasospasm. *J Neurosci Nurs.* Dezember 2006;38(6):409–15.
13. Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population. *JAMA Neurol.* Mai 2019;76(5):588–97.
14. Etminan N, Rinkel GJ. Erratum: Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nature Reviews Neurology.* Februar 2017;13(2):126–126.
15. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Dezember 2007;78(12):1365–72.
16. Hop Jeannette W., Rinkel Gabriël J.E., Algra Ale, van Gijn Jan. Case-Fatality Rates and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 1. März 1997;28(3):660–4.
17. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. CHARACTERISTICS OF NONTRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN THE UNITED STATES IN 2003. *Neurosurgery.* 1. Dezember 2007;61(6):1131–8.
18. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Broderick JP, Woo D. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Dezember 2005;14(6):267–71.
19. Schievink WI, Wijdicks EFM, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1. Mai 1995;45(5):871–4.
20. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE, Mee E. Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981-1983 and 1991-1993. *Stroke.* November 1998;29(11):2298–303.
21. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJE, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology.* 1. Januar 2014;13(1):59–66.
22. C. Cognard, A. Dörfler, M. Frosting, W. Küner, L. Pierot, L. Spelle, I. Szikora, I. Wanke - 2006 - Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms.pdf [Internet]. [zitiert 8. April 2020]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F3-540-30002-3.pdf> Kapitel 5.2.6.4 S.159
23. Etminan, Dörfler, Steinmetz. Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen – Pathogenese und individualisierte Behandlung [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt.* 2020 [zitiert 17. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/213340/Unrupturierte-intrakranielle-Aneurysmen-Pathogenese-und-individualisierte-Behandlung>
24. Etminan N, Beseoglu K, Steiger H-J, Hänggi D. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Januar 2011;82(1):4–7.
25. Kurtelius A, Väntti N, Rezai Jahromi B, Tähtinen O, Manninen H, Koskenvuo J, Tulamo R, Kotikoski S, Nurmonen H, Kämäräinen OP, Huttunen T, Huttunen J, von Und Zu Fraunberg M, Koivisto

- T, Jääskeläinen JE, Lindgren AE Association of Intracranial Aneurysms With Aortic Aneurysms in 125 Patients With Fusiform and 4253 Patients With Saccular Intracranial Aneurysms and Their Family Members and Population Controls. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 5. September 2019 [zitiert 17. April 2020];8(18). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6818001/>
26. Bor ASE, Koffijberg H, Wermer MJH, Rinkel GJE. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 25. Mai 2010;74(21):1671–9.
27. Broderick JP, Brown RD, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J, Woo D, Craig Anderson, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw ECJ, Connolly ES, FIA Study Investigators Greater Rupture Risk for Familial as Compared to Sporadic Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 1. Juni 2009;40(6):1952–7.
28. Qureshi AI, Suri MFK, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, Tamargo RJ. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 1. September 2001;49(3):607–13.
29. Aoki T, Nishimura M. Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF-kappaB as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets*. März 2010;14(3):265–73.
30. Aoki T, Kataoka H, Shimamura M, Nakagami H, Wakayama K, Moriwaki T, Ishibashi R, Nozaki K, Morishita R, Hashimoto N. NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation*. 11. Dezember 2007;116(24):2830–40.
31. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci*. Januar 2016;43(1):15–32.
32. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*. 12. Juli 2003;362(9378):103–10.
33. Investigators The UCAS Japan (TUJ) Akio Morita, M.D., Ph.D., UCAS Japan Coordinating Office University of Tokyo, and Department of Neurosurgery, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo; Takaaki Kirino, M.D., Ph.D., National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; Kazuo Hashi, M.D., Ph.D., Pacific Neurosurgical Consulting, Sapporo, Japan; Noriaki Aoki, M.D., Ph.D., University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, and Center for Health Service, Outcomes Research and Development–Japan (CHORD-J), Tokyo; Shunichi Fukuhara, M.D., Department of Healthcare Epidemiology, Kyoto University School of Medicine and Public Health, Kyoto, Japan; Nobuo Hashimoto, M.D., Ph.D., National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; Takeo Nakayama, M.D., Ph.D., Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan; Michi Sakai, Ph.D., CHORD-J, Tokyo; Akira Teramoto, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Nippon Medical School, and the Japan Neurosurgical Society, Tokyo; Shinjiro Tominari, M.D., Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan; and Takashi Yoshimoto, M.D., Ph.D., National Center for University Entrance Examination, Tokyo. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113260>. Massachusetts Medical Society; 2012 [zitiert 13. Juni 2020]. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1113260?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov

34. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms | Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. [zitiert 17. April 2020]. Verfügbar unter: <https://jnnp.bmj.com/content/81/1/116.long>
35. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurgical Focus*. 1. Mai 2009;26(5):E2.
36. Shiue Ivy, Arima Hisatomi, Anderson Craig S. Life Events and Risk of Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1. Juni 2010;41(6):1304–6.
37. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling Pathways for Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1. August 2004;24(8):916–25.
38. Cahill WJ, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1. November 2006;26(11):1341–53.
39. Concerning a definite regulatory mechanism of the vaso-motor centre which controls blood pressure during cerebral compression - NLM Catalog - NCBI [Internet]. [zitiert 19. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101487551>
40. Bendszus M, Jung C, Hacke W, Unterberg A. Intrakranielle arterielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutungen. In: Hacke W, Herausgeber. *Neurologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016 [zitiert 19. April 2020]. S. 283–300. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0_9
41. Rose MJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. Oktober 2011;24(5):500–7.
42. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*. 1. Mai 1982;23(3):153–6.
43. Sriganesh K, Venkataramaiah S. Concerns and challenges during anesthetic management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(3):306–13.
44. Saand AR, Yu F, Chen J, Chou SH-Y. Systemic inflammation in hemorrhagic strokes – A novel neurological sign and therapeutic target? *J Cereb Blood Flow Metab*. 1. Juni 2019;39(6):959–88.
45. Naidech Andrew M., Kreiter Kurt T., Janjua Nazli, Ostapkovich Noeleen D., Parra Augusto, Commichau Christopher, Brian-Fred M Fitzsimmons, E Sander Connolly, Stephan A Mayer. Cardiac Troponin Elevation, Cardiovascular Morbidity, and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Circulation*. 1. November 2005;112(18):2851–6.
46. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1991;84(4):277–81.
47. Adkins K, Crago E, Kuo C-WJ, Horowitz M, Sherwood P. Correlation Between ED Symptoms and Clinical Outcomes in the Patient with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Emerg Nurs*. Mai 2012;38(3):226–33.

48. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 27. August 1994;344(8922):590–3.
49. Chatterjee S. ECG Changes in Subarachnoid Haemorrhage: A Synopsis. *Neth Heart J*. Januar 2011;19(1):31–4.
50. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. Januar 1980;6(1):1–9.
51. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, Loch MacDonald R, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. Juli 2006;59(1):21–7; discussion 21-27.
52. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH, 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. *Stroke*. März 2009;40(3):994–1025.
53. Cortnum S, Sørensen P, Jørgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. Mai 2010;66(5):900–2; discussion 903.
54. Gijn J van, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 27. Januar 2007;369(9558):306–18.
55. Ferro JM, Lopes J, Melo TP, Oliveira V, Crespo M, Campos JG, Trindade A, Antunes JL. Investigation into the Causes of Delayed Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage. *CED*. 1991;1(3):160–4.
56. Ois Angel, Vivas Elio, Figueras-Aguirre Georgina, Guimaraens Leopoldo, Cuadrado-Godia Elisa, Avellaneda Carla, Bernat Bertran-Recasens, Ana Rodríguez-Campello, Maria-Pilar Gracia, Gloria Villalba, Jesus Saldaña, Jaume Capellades, Juan-Luis Fernández-Candil, Jaume Roquer. Misdiagnosis Worsens Prognosis in Subarachnoid Hemorrhage With Good Hunt and Hess Score. *Stroke*. 1. November 2019;50(11):3072–6.
57. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. Dezember 2018;24(6):1623–57.
58. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. 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*. 3. September 2005;366(9488):809–17.
59. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 21. Februar 2015;385(9969):691–7.
60. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, Piepgras DG, Nichols DA, McIver JI, Toussaint 3rd LG, McClelland RL, Fulgham JR, Meyer FB, Atkinson JLD, Wijdicks EF. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and

- endovascular coil occlusion. *J Neurosurg.* Februar 2003;98(2):319–25.
61. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* Dezember 2014;82(6):e725-730.
62. Ibrahim GM, Morgan BR, Macdonald RL. Patient phenotypes associated with outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a principal component analysis. *Stroke.* März 2014;45(3):670–6.
63. Abraham MK, Chang W-TW. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* November 2016;34(4):901–16.
64. Tani E, Matsumoto T. Continuous elevation of intracellular Ca²⁺ is essential for the development of cerebral vasospasm. *Curr Vasc Pharmacol.* Januar 2004;2(1):13–21.
65. Miller BA, Turan N, Chau M, Pradilla G. Inflammation, Vasospasm, and Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *BioMed Research International.* 2014;2014:1–16.
66. Frontera Jennifer A., Fernandez Andres, Schmidt J. Michael, Claassen Jan, Wartenberg Katja E., Badjatia Neeraj, Conolly E Sander, Mayer Stephan A. Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 1. Juni 2009;40(6):1963–8.
67. Thorsten Steiner, Rustam Al-Shahi Salman, Ronnie Beer, Hanne Christensen, Charlotte Cordonnier, Laszlo Csiba, Michael Forsting, Sagi Harnof, Catharina J M Klijn, Derk Krieger, A David Mendelow, Carlos Molina, Joan Montaner, Karsten Overgaard, Jesper Petersson, Risto O Roine, Erich Schmutzhard, Karsten Schwerdtfeger, Christian Stapf, Turgut Tatlisumak, Brenda M Thomas, Danilo Toni, Andreas Unterberg, Markus Wagner, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* Oktober 2014;9(7):840–55.
68. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. | *Stroke* [Internet]. [zitiert 15. Januar 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.16.4.562>
69. Woszczyk A, Deinsberger W, Böker D-K. Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1. April 2003;145(4):257–64.
70. Sobey CG, Faraci FM. Subarachnoid haemorrhage: what happens to the cerebral arteries? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* November 1998;25(11):867–76.
71. Hino A, Tokuyama Y, Kobayashi M, Yano M, Weir B, Takeda J, Wang X, Bell GI, Macdonald RL. Increased expression of endothelin B receptor mRNA following subarachnoid hemorrhage in monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab.* Juli 1996;16(4):688–97.
72. Zimmermann M, Seifert V. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm. *Clin Auton Res* [Internet]. Juni 2004 [zitiert 26. Juli 2020];14(3). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s10286-004-0186-y>
73. Guo J, Shi Z, Yang K, Tian JH, Jiang L. Endothelin receptor antagonists for subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 [zitiert 26. Juli 2020];(9). Verfügbar unter:

- <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD008354.pub2>
74. Laher I, Zhang JH. Protein kinase C and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab.* August 2001;21(8):887–906.
 75. Sobey CG, Faraci FM. Subarachnoid Haemorrhage: What Happens to the Cerebral Arteries? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 1998;25(11):867–76.
 76. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care.* April 2003;9(2):113–9.
 77. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM, Johnson CE, Comunale JP, Sanelli P. Diagnostic Accuracy of CT Angiography and CT Perfusion for Cerebral Vasospasm: A Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* November 2010;31(10):1853–60.
 78. Vora, Suarez-Almazor, Steinke, Martin, Findlay. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* Juni 1999;44(6):1237–47; discussion 1247-1248.
 79. Widder B, Hamann GF. Vasospasmen. In: Widder B, Hamann GF, Herausgeber. *Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [zitiert 26. Juli 2020]. S. 275–9. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-29812-7_22
 80. Samagh N, Bhagat H, Jangra K. Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(1):12–8.
 81. Aaslid R. Hemodynamics of Cerebrovascular Spasm. In: Langmoen IA, Lundar T, Aaslid R, Reulen H-J, Herausgeber. *Neurosurgical Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage [Internet].* Vienna: Springer; 1999 [zitiert 11. September 2020]. S. 47–57. (*Acta Neurochirurgica Supplements*). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6377-1_4
 82. Aaslid R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *European Journal of Ultrasound.* 1. November 2002;16(1):3–10.
 83. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler C, Ringelstein EB, Alexandrov AV. Transcranial Doppler Ultrasonography: Year 2000 Update. *Journal of Neuroimaging.* 2000;10(2):101–15.
 84. Lysakowski Christopher, Walder Bernhard, Costanza Michael C., Tramèr Martin R. Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm due to a Ruptured Cerebral Aneurysm. *Stroke.* 1. Oktober 2001;32(10):2292–8.
 85. Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI, Burch CM, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y. Detection of Vasospasm by Transcranial Doppler Sonography. *Journal of Neuroimaging.* 1996;6(2):87–93.
 86. Sloan M A, Burch C M, Wozniak M A, Rothman M I, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y. Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1. November 1994;25(11):2187–97.
 87. Sviri GE, Ghodke B, Britz GW, Douville CM, Haynor DR, Mesiwala AH, Lam AM, Newell DW. Transcranial Doppler Grading Criteria for Basilar Artery Vasospasm. *Neurosurgery.* 1. August

- 2006;59(2):360–6.
88. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Smielewski P. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. September 2010;41(9):1963–8.
 89. Mutoh T, Ishikawa T, Suzuki A, Yasui N. Continuous cardiac output and near-infrared spectroscopy monitoring to assist in management of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. Dezember 2010;13(3):331–8.
 90. Brawanski A, Faltermeier R, Rothoerl RD, Woertgen C. Comparison of near-infrared spectroscopy and tissue p(O₂) time series in patients after severe head injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. Mai 2002;22(5):605–11.
 91. Yokose N, Sakatani K, Murata Y, Awano T, Igarashi T, Nakamura S, Hoshino T, Katayama Y. Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy. *World Neurosurg*. Mai 2010;73(5):508–13.
 92. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. Mai 2001;94(5):740–9.
 93. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery*. Juni 2002;50(6):1213–21; discussion 1221-1222.
 94. Skjøth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. Januar 2004;100(1):8–15.
 95. Abila AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Spetzler RF. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg*. Februar 2014;120(2):391–7.
 96. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 18. Juli 2007;(3):CD000277.
 97. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 11. Februar 2017;389(10069):655–66.
 98. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 17. März 1983;308(11):619–24.
 99. Ray WZ, Moran CJ, Derdeyn CP, Diringner MN, Dacey RG, Zipfel GJ. Near-complete resolution of angiographic cerebral vasospasm after extreme elevation of mean arterial pressure: case report. *Surg*

- Neurol. Oktober 2009;72(4):347–53; discussion 353-354.
100. Jabbarli R, Pierscianek D, Rölz R, Oppong MD, Kaier K, Shah M, Taschner C, Mönninghoff C, Urbach H, Beck J, Sure U, Forsting M. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. *Neurology*. 30. Juli 2019;93(5):e458–66.
 101. Appelboom G, Strozyk D, Hwang BY, Prowda J, Badjatia N, Helbok R, Meyers PM. Bedside use of a dual aortic balloon occlusion for the treatment of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care*. Dezember 2010;13(3):385–8.
 102. Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, Lawton MT, Hetts SW. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. November 2010;31(10):1911–6.
 103. Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, Maas MB, Kosteva AR, Ault ML, Cella D, Ely EW. Intracerebral Hemorrhage and Delirium Symptoms. Length of Stay, Function, and Quality of Life in a 114-Patient Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Dezember 2013;188(11):1331–7.
 104. Doerksen K, Naimark BJ, Tate RB. Comparison of a standard neurological tool with a stroke scale for detecting symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosci Nurs*. Dezember 2002;34(6):320–5.
 105. Mobbs RJ, Chandran KN, Newcombe RL. Psychiatric presentation of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *ANZ Journal of Surgery*. 2001;71(1):69–70.
 106. Duan Y, Wright J, Wright C, Shammassian B, Tatsuoka C, Bambakidis N. Reliable Identification of Benign Clinical Course in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Simple and Qualitative Algorithm. *Neurosurgery*. 10. November 2017;
 107. Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in Acute Subarachnoid Haemorrhage. *CED*. 2005;19(1):31–8.
 108. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. Dezember 1994;44(12):2308–14.
 109. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, Lopez OL, DeKosky ST. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233–9.
 110. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D, MacMillan A, Ketchel P, DeKosky ST. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. Februar 1998;46(2):210–5.
 111. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. *The Lancet*. 13. Juli 1974;304(7872):81–4.
 112. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 15. Dezember 1990;113(12):941–8.

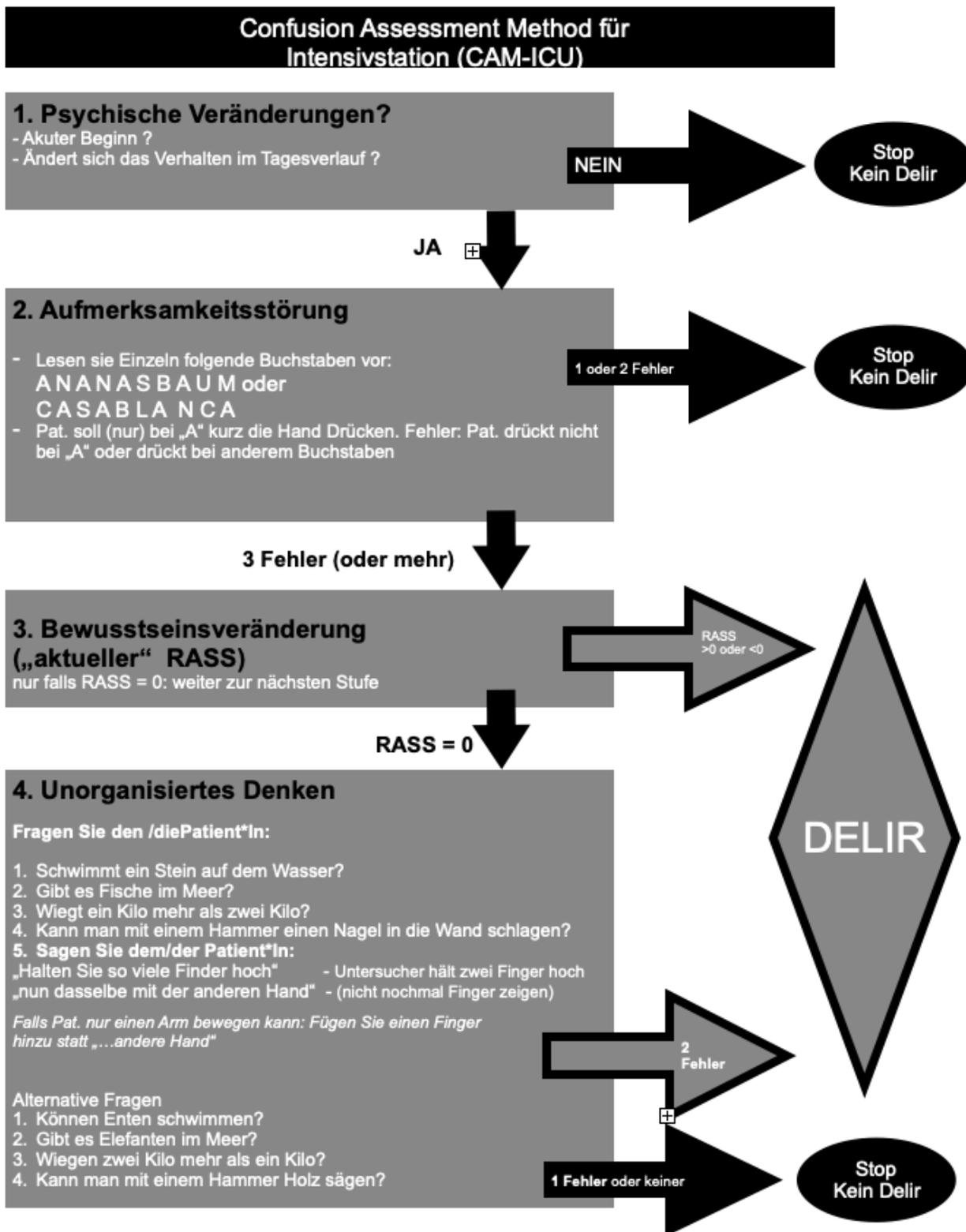
113. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*. 5. Dezember 2001;286(21):2703.
114. Otter H, Martin J, Bäsell K, von Heymann C, Hein OV, Böllert P, Jänsch P, Behnisch I, Wernecke KD, Konertz W, Loening S, Blohmer JU, Spies C. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care*. 1. April 2005;2(2):150–8.
115. Henry Gray. Illustrations. Fig. 516. Gray, Henry. 1918. *Anatomy of the Human Body*. [Internet]. [zitiert 2. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.bartleby.com/107/illus516.html>
116. K. Petridis A, A. Kamp M, F. Cornelius J, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int*. März 2017;114(13):226–36.
117. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30(3):328–37.
118. Powsner RA, O'Tuama LA, Jabre A, Melhem ER. SPECT imaging in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Nucl Med*. Mai 1998;39(5):765–9.
119. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine*. April 2000;28(4):984–90.
120. Spiegel DR, Petersen T. Complex Visual Hallucinations, Presumably Due to Subarachnoid Hemorrhage, Treated Successfully With Risperidone. *JNP*. 1. Juli 2011;23(3):E44–E44.
121. Carter R, ffytche DH. On visual hallucinations and cortical networks: a trans-diagnostic review. *J Neurol*. 2015;262(7):1780–90.
122. Tabuchi S, Kadowaki M, Watanabe T. Reversible cortical auditory dysfunction caused by cerebral vasospasm after ruptured aneurysmal subarachnoid hemorrhage and evaluated by perfusion magnetic resonance imaging: Case report. *Journal of Neurosurgery*. 1. Juli 2007;107(1):161–4.
123. Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, Matsuda M. Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Brain*. 1. Februar 2010;133(2):557–67.
124. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med*. April 1998;13(4):234–42.
125. Park SY, Lee HB. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines. *Acute Crit Care*. Mai 2019;34(2):117–25.
126. Reijneveld JC, Wermer M, Boonman Z, van Gijn J, Rinkel GJE. Acute confusional state as presenting feature in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: frequency and characteristics. *J Neurol*. 1. Februar 2000;247(2):112–6.
127. Yano K, Kuroda T, Tanabe Y, Yamada H. Delayed Cerebral Ischemia Manifesting as Peduncular Hallucinoses after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage —Three Case Reports—. *Neurologia medico-chirurgica*. 1994;34(9):593–6.

-
128. Zweifel-Zehnder AE, Stienen MN, Chicherio C, Studerus-Germann A, Bläsi S, Rossi S, Gutbrod K, Schmid N, Beaud N, Mondadori C, Brugger P, Sacco L, Müri R, Hildebrandt G, Fournier JY, Keller E, Regli L, Fandino J, Mariani L, Raabe A, Daniel RT, Reinert M, Robert T, Schatlo B, Bijlenga P, Schaller K, Monsch AU, Swiss SOS study group. Call for uniform neuropsychological assessment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Swiss recommendations. *Acta Neurochirurgica*. 1. September 2015;157(9):1449–58.
129. Hütter BO, Gilsbach JM. Which neuropsychological deficits are hidden behind a good outcome (Glasgow = I) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery*. Dezember 1993;33(6):999–1005; discussion 1005-1006.
130. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J, The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-14. NPI NEUROPSYCHIATRISCHES INVENTAR - ANGEHÖRIGE - PDF Free Download [Internet]. [zitiert 4. April 2021]. Verfügbar unter: <https://docplayer.org/22287960-Npi-neuropsychiatrisches-inventar-angehoerige.html>
131. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1. Januar 1968;28(1):14–20.

11 Anhang

Tabelle 17: PHASES-Score [21]

	Punkte
Herkunft (population)	
Nordamerikanisch, Europäisch (nicht Finnisch)	0
Japanisch	3
Finnisch	5
Hypertension (hypertension)	
Nein	0
Ja	1
Alter (age)	
<70 Jahre	0
>70 Jahre	1
Größe des Aneurysmas (size)	
< 7,0mm	0
7,0-9,9mm	3
10,0-19,9mm	6
>20,0mm	10
Frühere aneurysmatische SAB (earlier aneurysm)	
Nein	0
Ja	1
Aneurysma-Lokalisation (site)	
ACI	0
ACM	2
ACA, ACP	4



Ein Delir liegt vor, wenn: 1, 2 und 3 oder 1, 2 und 4 positiv sind

Abbildung 12: Confusion Assessment Method für Intensivstationen (CAM-ICU) frei verändert nach [116]

Tabelle 18: Richmond-Agitation-Sedation Scale (RASS) [117,118]

Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS)		
Beschreibung	Ausdruck	Punkte
Streitlustig	Gewalttätig, unmittelbare Gefahr für Personal (fremdgefährdend)	+ 4
Sehr agitiert	Zieht an Schläuchen oder Katheter, aggressiv (eigengefährdend)	+ 3
Agitiert	Häufig ungezielte Bewegungen, atmet gegen das Beatmungsgerät	+ 2
Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft	+ 1
Aufmerksam, ruhig		0
Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, durch Ansprache erweckbar, Augenkontakt > 10 s	- 1
Leichte Sedierung	Nur kurz erweckbar durch Ansprache, Augenkontakt < 10 s	- 2
Mäßige Sedierung	Bewegungen/ Augenöffnen durch Ansprache, aber kein Augenkontakt	- 3
Tiefe Sedierung	Keine Reaktion durch Ansprache, aber durch Berührung	- 4
Nicht erweckbar	Keine Reaktion – weder durch Ansprache, noch durch Berührung	- 5

Tabelle 19: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [119]

NIHSS – 8 Item	Scoring Definition	Score
1. Level of consciousness (LOC)	0- Alert 1- Rousable to minor stimulation 2- Rousable only to painful stimulation 3- Reflex response or un-rousable	
2. LOC Questions – Ask patient’s age an current month	0- Both correct 1- One correct of dysarthria, foreign language 2- Neither correct	
3. Commands – opens/close eyes, grip and release non	0- Both correct 1- One correct	

paretic hand Other 1 step comands mimic ok	2- Neither correct	
4. Best Gaze – test horizontal eye movement tracking object /face	0- Normal 1- Partial gaze, abnormal gaze in 1 or both eyes 2- Forced eye deviation or total paresis which cannot be overcome	
5. Facial Palsy – show teeth, close eyes tight, raise eyebrows, If stuporous, check symmetry of grimace to pain	0- Normal 1- Minor paralysis, flat nasolabial fold, asymmetrical smile 2- Partial paralysis (lower face) 3- Complete paralysis (upper & lower face)	
6. Motor Arm – arms outstretched 90 deg (sitting or 45 deg (supine) for 10 secs. Encourage best effort. Score for Left then Right arm	0- O drift for 10 secs. 1- Drift but does not hit bed 2- Some antigravity effort but can't sustain 3- Unable to overcome gravity, minimal proximal movement present 4- No movement at all X - intubation or mechanical barrier	Left: Right:
7. Dysarthria – read or repeat list of words(see reverse of page)	0- Normal 1- Mild – mod. Slurred speech but intelligible 2- Unintelligible or mute X – intubation or mechanical barrier	
8. Extinction /neglect – simultaneously touch patient on both hands or legs with their eyes closed, show fingers in both visual fields	0- Normal none detected 1- Neglect or extinction to double simultaneous simlation in any modality (sensory, visual) OR visual/sensory loss on one side 2- Profound neglect in both visual and sensory modalities	
Total Score		

Tabelle 20: NPI- Fragebogen [130]. Die Kursiv gestellten Anteile (ja/nein bezüglich der Leitfrage, sowie Häufigkeiten, Schweregrad und Störungsgrad) wiederholen sich als Procedere bei jeder Unterkategorie (A – L). Für Kategorie A wird im Anschluss einmalig das gesamte Procedere beschrieben, für die Kategorien B – L werden nur noch die jeweiligen Leit- und Unterfragen dargestellt. Der Fragebogen ist zum Bearbeiten von Pflegepersonal oder Angehörigen konzipiert

Kategorie A: Wahnvorstellungen

Glaubt der/die Patient*in Dinge, von denen Sie wissen, dass sie nicht wahr sind? Sagt er/sie z.B., dass andere Leute versuchen ihm/ihr Schaden zuzufügen oder ihn/sie zu bestehlen? Sagt er/sie, Familienmitglieder oder Personal seien nicht die, die sie zu sein vorgeben, oder seine/ihre Partner*in habe eine Affäre? Glaubt der /die Patient*in irgendwelche ungewöhnlichen Dinge?

Antwortmöglichkeiten:

→ wenn ja – Unterfragen stellen

→ wenn nein – weiter zur nächsten Leitfrage

→ nicht zutreffend

Unterfragen:

1. Glaubt der/die Patient*in, dass er/sie in Gefahr ist, dass andere planen, ihm/ihr weh zu tun, oder ihm/ihr weh getan haben? (ja/nein)
2. Glaubt der/die Patient*in, dass andere ihn/sie bestehlen? (ja/nein)
3. Glaubt der/die Patient*in, dass seine Partner*in eine Affäre hat? (ja/nein)
4. Glaubt der/die Patient*in, dass seine Familienmitglieder, Personal oder andere Personen nicht die sind, die sie zu sein vorgeben? (ja/nein)
5. Glaubt der/die Patient*in, dass Personen aus dem Fernsehen, oder aus Zeitschriften tatsächlich in seinem/ihrerem Zimmer anwesend sind? (Versucht er/sie mit ihnen zu reden oder zu interagieren?) (ja/nein)
6. Glaubt der/die Patient*in irgendwelche ungewöhnlichen Dinge, nach denen ich nicht gefragt habe? (ja/nein)

→ Wurde die Leitfrage mit „ja“ bestätigt, wird die Häufigkeit und die Schwere der Wahnvorstellungen (bzw. der Symptoms B – L) bestimmt:

Häufigkeit:

1. *Selten (weniger als einmal / Woche)*
2. *Manchmal (etwa einmal / Woche)*
3. *Häufig (mehrmals / Woche)*
4. *Sehr häufig (ein- oder mehrmals täglich)*

Schwere:

1. *Leicht (Symptome sind vorhanden, scheinen aber harmlos und belasten den/die Patient*in nicht besonders)*
2. *Mäßig (Symptome bedeuten für den/die Patient*in Stress und Belastung und verursachen ungewöhnliches oder merkwürdiges Verhalten)*
3. *Stark (Wahnvorstellungen bedeuten für den/die Patient*in großen Stress oder große Belastung und verursachen in erheblichem Maße ungewöhnliches oder merkwürdiges Verhalten)*

Störung:

Wie sehr belastet sie dieses Verhalten und/oder verursacht es mehr Arbeit für sie?

0. *Überhaupt nicht*
1. *Minimal (Arbeitsroutine fast unverändert)*
2. *Leicht (Arbeitsroutine etwas verändert, aber nur geringer Zeitaufwand für Umdisponierung)*
3. *Mäßig (Arbeitsroutine gestört, Zeitaufwand für Umdisponierung)*
4. *Stark (störend, belastend für Personal und andere Patient*innen, erheblicher Zeitaufwand)*
5. *Sehr stark (sehr störend, sehr belastend für Personal und andere Patient*innen, Aufwand an Zeit, die normalerweise anderen Patient*innen oder Aktivitäten gewidmet wird)*

Kategorie B: Halluzinationen

Hat der/die Patient*in Halluzinationen – d.h. sieht oder hört er/sie Dinge oder nimmt er/sie Dinge wahr die nicht vorhanden sind? (Wenn ja fragen nach einem Beispiel, um festzustellen ob es sich tatsächlich um eine Halluzination handelt) Spricht der/die Patient*in mit Personen, die nicht anwesend sind?

Unterfragen (ja/nein):

1. Handelt der/die Patient*in, als würde er/sie Stimmen hören, oder schildert er/sie, dass er/sie Stimmen hört?
2. Spricht der/die Patient*in mit Menschen die nicht anwesend sind?
3. Sieht der/die Patient*in Dinge, die nicht vorhanden sind, oder handelt er/sie, als würde er/sie Dinge sehen, die nicht vorhanden sind (Menschen, Tiere, Lichter...?)
4. Riecht der/die Patient*in Dinge die andere nicht riechen können?
5. Schildert der/die Patient*in, dass er/sie Dinge auf seiner/ihrer Haut fühlt oder handelt er/sie, als würde er /sie Dinge auf seiner/ihrer Haut fühlen, die krabbeln oder ihn/sie berühren?
6. Sagt der/die Patient*in, dass er/sie Dinge schmeckt die nicht vorhanden sind, oder handelt er /sie als würde er/sie solche Dinge schmecken?
7. Schildert der/die Patient*in irgendwelche anderen ungewöhnlichen Sinneseindrücke?

Kategorie C: Erregung/Aggression

Gibt es bei dem/der Patient*in Zeiten, in denen er/sie sich weigert, sich von anderen helfen zu lassen? Ist es schwer mit ihm/ihr umzugehen? Ist er/sie laut oder unkooperativ? Versucht der/die Patient*in, andere zu verletzen oder zu schlagen?

Unterfragen (ja/nein):

1. Regt sich der/die Patient*in sich auf, wenn Leute versuchen, sich um ihn/sie zu kümmern, oder sträubt er/sie sich gegen Aktivitäten mit Baden oder Kleider wechseln?
2. Will der/die Patient*in immer seinen/ihren Kopf durchsetzen?
3. Ist der/die Patient*in unkooperativ, will er/sie sich nicht von anderen helfen lassen?
4. Zeigt der/die Patient*in irgendein anderes Verhalten, dass es schwierig macht, mit ihm/ihr umzugehen?
5. Schreit der/die Patient*in, macht laute Geräusche oder flucht wütend?
6. Knallt der/die Patient*in mit Türen, trifft gegen Möbel oder wirft mit Gegenständen?
7. Versucht der/die Patient*in andere zu verletzen oder zu schlagen?
8. Zeigt der/die Patient*in irgendein anderes aggressives oder erregtes Verhalten?

Kategorie D: Depression/Dysphorie

Scheint der/die Patient*in traurig oder deprimiert zu sein? Sagt er/sie, dass er/sie sich traurig oder deprimiert fühlt? Weint der/die Patient*in manchmal?

Unterfragen (ja/nein)

1. Weint der/die Patient*in manchmal?
2. Sagt der/die Patient*in, dass er/sie deprimiert ist oder handelt er/sie so?
3. Macht der/die Patient*in sich selbst schlecht oder sagt er/sie, dass er /sie sich als Versager/in fühlt?
4. Sagt der/die Patient*in, dass er /sie ein schlechter Mensch ist oder es verdient, bestraft zu werden?
5. Scheint der/die Patient*in sehr mutlos zu sein, oder sagt er/sie, dass er/Sie keine Zukunft habe?
6. Sagt der/die Patient*in dass er /sie eine Last für Familien ist, oder dass die Familie ohne ihn/sie besser dran wäre?
7. Sagt der/die Patient*in dass er/sie sterben oder sich umbringen will?
8. Zeigt der/die Patient*in irgendwelche anderen Anzeichen von Depressionen oder Traurigkeit?

Kategorie E: Angst

Ist der/die Patient*in ohne Grund sehr nervös, besorgt oder verängstigt? Scheint er/sie angespannt oder unfähig, sich zu entspannen? Hat der/die Patient*in Angst davor von Ihnen oder anderen Menschen, denen er/sie vertraut getrennt zu sein?

Unterfragen (ja/nein):

1. Sagt der/die Patient*in dass er/sie Angst hat vor geplanten Ereignissen, z.B. vereinbarten Terminen oder Familienbesuchen?
2. Gibt es Zeiten, in denen der/die Patient*in sich zittrig, unfähig sich zu entspannen oder sehr angespannt fühlt?
3. Gibt es Zeiten, in denen der/die Patient*in kurzatmig ist (oder darüber klagt), nach Luft schnappt oder seufzt, ohne einen anderen Grund als Nervosität?
4. Klagt der/die Patient*in über ein mulmiges Gefühl in der Magengegend oder über Herzrasen oder Herzklopfen aus Nervosität? (Symptome die sich nicht durch schlechte Gesundheit erklären lassen)
5. Meidet der/die Patient*in bestimmte Orte oder Situationen, die ihn/sie nervöser machen, wie ein Treffen mit Freunden oder die Teilnahme an Aktivitäten?
6. Wird der/die Patient*in nervös und aufgeregt, wenn er/sie von Ihnen oder von anderen Menschen denen er/sie vertraut getrennt ist? (Klammert er/sie sich an Sie, um eine Trennung zu vermeiden)?
7. Zeigt der/die Patient*in irgendwelche anderen Anzeichen von Angst?

Kategorie F: Euphorie/Hochstimmung

Scheint der/die Patient*in ohne Grund allzu fröhlich oder allzu glücklich zu sein? Keine normale Freude, sondern z.B. ob er/sie über etwas lacht, das andere nicht lustig finden?

Unterfragen (ja/nein):

1. Scheint der/die Patient*in sich allzu gut zu fühlen oder allzu glücklich zu sein?
2. Findet der/die Patient*in etwas lustig oder lacht er/sie über Dinge die andere nicht witzig finden?
3. Scheint der/die Patient*in einen kindischen Sinn für Humor zu haben mit einer Tendenz unangemessen zu kichern oder zu lachen (z.B., wenn etwas Unangenehmes passiert?)
4. Erzählt der/die Patient*in Witze oder macht er/sie Bemerkungen, die andere nicht lustig finden, ihm/ihr aber lustig erscheinen?
5. Spielt der/die Patient*in zum Spaß kindische Streiche, wie etwa kneifen oder anderen etwas wegnehmen und nicht zurückgeben?
6. Zeigt der/die Patient*in irgendwelche anderen Anzeichen dafür, dass er/sie sich allzu gut fühlt und allzu glücklich ist?

Kategorie G: Apathie/Gleichgültigkeit

Sitzt der/die Patient*in ruhig da, ohne das Geschehen um ihn/sie herum zu beachten? Hat er/sie das Interesse daran verloren, etwas zu tun oder fehlt ihm/ihr die Motivation, an Aktivitäten teilzunehmen? Ist es schwierig den/die Patient*in in ein Gespräch zu verwickeln oder in Gruppenaktivitäten zu involvieren?

Unterfragen (ja/nein):

1. Hat der/die Patient*in das Interesse an seiner/ihrer Umwelt verloren?
2. Beginnt der/die Patient*in von sich aus kein Gespräch? (nur bewerten, wenn ein Gespräch überhaupt möglich ist)
3. Zeigt der/die Patient*in keine emotionalen Reaktionen die eigentlich zu erwarten wären (Freude über Besuch, Interesse an Nachrichten)
4. Hat der/die Patient*in das Interesse an Freunden und Familienmitgliedern verloren?
5. Zeigt der/die Patient*in weniger Begeisterung für seine/ihre üblichen Interessen?
6. Sitzt der/die Patient*in ruhig da, ohne das Geschehen um ihn/sie herum zu beachten?
7. Zeigt der/die Patient*in irgendwelche anderen Anzeichen dafür, dass er/sie nicht daran interessiert ist, Neues auszuprobieren?

Kategorie H: Enthemmung

Tut oder sagt der/die Patient*in Dinge, die man normalerweise nicht in der Öffentlichkeit tut oder sagt? Scheint der/die Patient*in impulsiv zu handeln, ohne nachzudenken? Sagt der/die Patient*in Dinge, die taktlos sind oder die Gefühle anderer verletzen?

Unterfragen (ja/nein):

1. Handelt der/die Patient*in impulsiv, ohne an die Konsequenzen zu denken?
2. Spricht der/die Patient*in mit völlig Fremden, als ob er/sie sie kennen würde?
3. Sagt der/die Patient*in Dinge zu Menschen die taktlos sind oder ihre Gefühle verletzen?
4. Sagt der/die Patient*in ordinäre Dinge oder macht er/sie unangebracht sexuelle Anspielungen?
5. Spricht der/die Patient*in offen über sehr persönliche oder private Dinge, die normalerweise nicht in der Öffentlichkeit diskutiert werden?
6. Streichelt, berührt oder umarmt der/die Patient*in andere auf eine Weise, die unangebracht ist?
7. Zeigt der/die Patient*in irgendwelche anderen Anzeichen eines Verlustes an Kontrolle über seine/ihre Impulse?

Kategorie I: Reizbarkeit/Labilität

Ärgert sich der/die Patient*in schnell oder regt er/sie sich leicht auf? Sind seine/ihre Stimmungen sehr schwankend? Ist er/sie extrem ungeduldig?

Unterfragen (ja/nein):

1. Ist der/die Patient*in aufbrausend, geht er/sie leicht wegen Kleinigkeiten „die Wand hoch“?
2. Wechselst der/die Patient*in schnell von einer Stimmung in eine andere, ist er/sie einen Moment gut aufgelegt und im nächsten wütend?
3. Hat der/die Patient*in plötzliche Wutanfälle?
4. Ist der/die Patient*in ungeduldig, hat er/sie Mühe, mit Verzögerungen fertig zu werden oder auf geplante Aktivitäten oder andere Dinge zu warten?
5. Ärgert sich der/die Patient*in schnell?
6. Ist der/die Patient*in streitsüchtig und ist es schwer mit ihm/ihr auszukommen?
7. Zeigt der/die Patient*in irgendwelche anderen Anzeichen von Reizbarkeit?

Kategorie J: abweichendes motorisches Verhalten

Wiederholt der/die Patient*in irgendwelche Aktivitäten oder „Gewohnheiten“ immer wieder, wie z.B. auf und ab zu gehen oder im Rollstuhl vor und zurück zu fahren, an Dingen zu zupfen oder Schnüre aufzuwickeln (einfaches Zucken oder Zungenbewegungen sind davon ausgenommen)

Unterfragen (ja/nein):

1. Geht der/die Patient*in hin und her? (Oder fährt im Rollstuhl hin und her)
2. Öffnet der/die Patient*in wiederholt Schubladen oder Schränke und räumt sie aus?
3. Zieht der/die Patient*in wiederholt Kleider an und aus?
4. Beschäftigt sich der/die Patient*in mit sich wiederholenden Aktivitäten wie an Knöpfen herumzuspielen, an Dingen zu zupfen, Schnüre aufzuwickeln, an Leintüchern zu ziehen etc.?
5. Wiederholt der/die Patient*in irgendwelche anderen Aktivitäten oder Gewohnheiten immer wieder?

Kategorie K: Verhalten in der Nacht

(Nur von Personal abzufragen, welches Nachtschichten übernimmt)

Hat der/die Patient*in Schwierigkeiten zu schlafen? Ist er/sie nachts wach? Wandert er/sie herum, zieht sich an oder geht ins Zimmer von anderen?

Unterfragen (ja/nein):

1. Hat der/die Patient*in Schwierigkeiten einzuschlafen?
2. Steht der/die Patient*in in der Nacht auf? (Toilettengang zählt nicht)
3. Wandert der/die Patient*in In nachts herum, geht auf und ab oder geht unangemessenen Tätigkeiten nach?
4. Wacht der/die Patient*in in der Nacht auf, zieht sich an und plant er/sie, aus dem Haus zu gehen, weil er/sie denkt, es sei morgen und Zeit den Tag zu beginnen?
5. Wacht der/die Patient*in morgens früh auf (vor anderen Patient*Innen)?
Zeigt der/die Patient*in andere Arten von Verhalten in der Nacht, die noch nicht angesprochen wurden?

Kategorie L: Veränderungen des Appetits und des Essverhaltens

Hat der/die Patient*in einen außerordentlich guten oder schlechten Appetit? Hat sich sein/ihr Gewicht verändert oder hat er/sie ungewöhnliche Essgewohnheiten (wird als „nicht zutreffend“ gewertet, wenn Pat. behindert ist und essen eingegeben werden muss) Gab es Veränderungen in dem was er/sie gerne isst?

Unterfragen (ja/nein)

1. Hat er/sie einen schlechten Appetit?
2. Hat er/sie einen außergewöhnlich guten Appetit?
3. Hat er/sie abgenommen?
4. Hat er/sie zugenommen?
5. Hat er /sie ungewöhnliche Essgewohnheiten, nimmt er/sie zu viel Essen auf einmal in den Mund?
6. Gab es Veränderungen in dem, was er/sie gerne isst, isst er/sie z.B. zu viele Süßigkeiten oder andere bestimmte Nahrungsmittel?
7. Hat er/sie ein bestimmtes Essverhalten entwickelt, ist er/sie jeden Tag genau das gleiche oder in genau derselben Reihenfolge?
8. Gab es andere Veränderungen im Appetit oder Essverhalten, nach denen ich nicht gefragt habe?

12 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Astrid Springindschmitt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Psychopathologische Symptome als Indikator zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen / psychopathological symptoms as an indicator of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

13 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Czabanka für die Erstbetreuung dieser Arbeit und das mir entgegengebrachte Vertrauen in meine Arbeit. Mein Dank gilt besonders meinem Zweitbetreuer Dr. med. Farid Salih für die gute Betreuung mit Motivationshilfen und Korrekturvorschlägen während der vergangenen Schaffenszeit, vor allem im intensiven Endspurt. Außerdem danke ich ihm für die spannende Initialidee für das Thema und das mir entgegengebrachte Vertrauen in meine Arbeit. Ich danke außerdem Herrn Dr. med. Stefan Wolf für das bereitwillige zur Verfügung stellen des Rohdatenmaterials.

Danken möchte ich außerdem meiner Familie und Freunden, die mich während der Arbeitsphasen an dieser Arbeit unterstützt haben, sich meiner Sorgen und Bedenken annahmen und mir den Rücken frei gehalten haben. Danke an Patricia und Linda für die Zeit, die ihr mir in vielen Gesprächen zur Motivation und Krisenberatung geschenkt habt. Danke an meinen Partner Edgar für die Geduld in den letzten Schaffensmonaten, für all die langen Spaziergänge mit Anthea, damit ich in Ruhe schreiben konnte.

Dankeschön!