

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Unfallkrankenhaus Berlin
Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Indikationen zur sekundären zerebralen Angiographie nach primär
negativer Bildgebung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Vladislav Vassilev

aus Sofia

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis:

1. Abstrakt Deutsch	4
2. Abstract English	5
3. Lebenslauf	6
4. Anteilserklärung/eidesstattliche Versicherung	8
5. Danksagung	9
6. Einleitung	10
6.1. Definition und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung	10
6.2. Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung	11
6.3. Klinisches Bild der Subarachnoidalblutung	12
6.4. Diagnostik	15
6.5. Leitliniengerechte Therapie	18
6.5.1. Präklinische (präinterventionelle) Versorgung	18
6.5.2. Interventionelle Versorgung	19
6.5.3. Postinterventionelle Versorgung bzw. Intensivtherapie	20
6.6. Fragestellung	23

7. Material und Methoden	24
8. Ergebnisse	26
8.1. Demographie der Kohorte , SAB Lokalisation, Einteilung nach Fisher Grad	26
8.2. Korrelation zwischen Fisher Grad und Aneurysmanachweis	33
8.3. Häufigkeit des Shunt-pflichtigen Hydrozephalus nach spontaner SA- Blutung	36
8.4. Sekundäre zerebrale Angiographie und MR – Angio	37
9. Diskussion	38
9.1. Blutungsmuster der nicht traumatischen Subarachnoidalblutung: Verteilung und Outcome	38
9.2. Korrelation zwischen dem Fisher Grad und dem Aneurysmanachweis, bzw. der Schwere der Subarachnoidalblutung	42
9.3. Sekundäre zerebrale Angiographie versus Angio - CT / MRT	47
10. Verzeichnis der Abkürzungen	54
11. Literatur	55

1. Abstrakt

Hintergrund:

Die Studie dient zur Evaluation der Wertigkeit der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) als Zweituntersuchung zur Detektion von Blutungsquellen bei spontanen perimesenzephalen und nicht perimesenzephalen Subarachnoidalblutungen (SAB-Blutungen) nach primär negativer invasiver und nichtinvasiver Bildgebung.

Material und Methoden:

Wir untersuchten über einen Zeitraum von vierzehn Jahren (2000 - 2013) im Neurovaskulären Zentrum des Unfallkrankenhauses Berlin 372 Patienten mit akuter atraumatischen SAB. Nach Diagnosestellung mittels CT, bzw. CTA erfolgte die DSA. Als sekundäre Bildgebung wurden die Patienten entweder mit einer Reangiographie oder mit einer MRA untersucht. Die Ergebnisse dieser zwei Gruppen wurden verglichen.

Ergebnisse:

Bei einem der mittels DSA untersuchten 44 Patienten (32 mit perimesencephaler und zwölf mit nicht perimesencephaler SAB) konnte in der sekundären Untersuchung ein Aneurysma nachgewiesen werden. Bei sieben Patienten (vier mit perimesencephaler und drei mit nicht perimesencephaler SAB) wurde als sekundäre Untersuchung eine MRA durchgeführt. Hier konnten keine Aneurysmata diagnostiziert werden.

Schlussfolgerung:

Gelingt es bei der primären zerebralen Angiographie alle relevanten Gefäßäste ausreichend darzustellen und zeigen sich bei der Untersuchung keine Vasospasmen, werden die falsch - negativen Ergebnisse der Erstangiographie reduziert und gleichzeitig die Notwendigkeit sekundärer Angiographien minimiert. Wir empfehlen daher eine Reangiographie nach primär negativer Bildgebung nur bei Patienten mit nicht perimesenzephaler SAB, wenn die initiale DSA entweder nicht eindeutig oder mit Vasospasmen verbunden war. In den übrigen Fällen wird die sekundäre bildgebende Untersuchung mittels MR-Angio empfohlen.

2. Abstract

Introduction:

The following study evaluates digital subtraction angiography (DSA) as follow-up diagnostic the detection of vascular lesions in patients with perimesencephalic and non perimesencephalic subarachnoid hemorrhage (SAH) after initially negative primary noninvasive and invasive neurovascular imaging.

Materials and methods:

In our Neurovascular Center we analyzed 372 patients with non traumatic SAH over a 14-years period. We used CT or CTA followed by DSA to confirm the diagnosis. Secondary examinations, either secondary cerebral angiographies or MR-Angiographies, were reviewed to examine the detection of sources of the SAH during these studies.

Results:

Repeated DSA demonstrated no causative vascular lesions in all 43 patients (31 with perimesencephalic and 12 with non perimesencephalic SAH). Only by one Patient (1,1%) was the secondary DSA positive. Seven patients (4 with perimesencephalic and 3 with non perimesencephalic SAH) received an MRA as secondary diagnostic. None of the MRAs showed pathological vessels. 16 patients (16%) were lost to follow-up.

Conclusion:

Repeated DSA should only be necessary in cases with vasospasms and limited sensitivity during initial DSA. Therefore, we believe that repeated DSA should not be recommended as standard procedure in patients with both perimesencephalic and non perimesencephalic SAH after initially negative imaging diagnostics. We recommend the MRA as a secondary imaging procedure.

3. Lebenslauf

Mein Lebenslauf

wird aus datenschutzrechtlichen Gründen

in der elektronischen Version meiner Arbeit

nicht

veröffentlicht.

Mein Lebenslauf

wird aus datenschutzrechtlichen Gründen

in der elektronischen Version meiner Arbeit

nicht

veröffentlicht.

4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vladislav Vassilev, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Indikationen zur sekundären zerebralen Angiographie nach primär negativer Bildgebung“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum:

Unterschrift:

5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ullrich Meier für die Überlassung des Themas, für die gute Betreuung und für die Geduld bedanken.

In gleicher Weise gilt mein Dank Frau Dr. med. Leonie Götz und Herrn Dr. med. Johannes Lemcke für die engagierte Mitbetreuung der Arbeit.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mich nicht nur während meiner Schulzeit sondern auch während des Studiums immer uneingeschränkt unterstützten.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner großartigen Frau Jeanette und bei meinen lieben Kindern Maria und Eric für die Motivation und Geduld während der Promotion. Danke, dass es Euch gibt!

6. Einleitung

6.1 Definition und Epidemiologie der Subarachnoidalblutung

Eine spontane (nichttraumatische) subarachnoidale Blutung (SA-Blutung, SAB) ist eine akut lebensbedrohliche und folgenschwere zerebrovaskuläre Erkrankung. Von einer SAB spricht man, wenn es zu einer Einblutung in den mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Raum zwischen der Pia mater, die dem Hirngewebe eng anliegt, und der Arachnoidea kommt [1].

Bei 80 bis 85% der Erkrankten wird ein Aneurysma nachgewiesen. In 40% der Fälle sind die Aneurysmata in der Arteria (A.) communicans anterior oder A. cerebri anterior (ACA) lokalisiert, 30% finden sich in der A. carotis interna (ACI), 20% in der A. cerebri media (ACM) und 10% in der A. basilaris oder vertebralis [1].

In 15 bis 20% der Fälle wird primär kein Aneurysma nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um SA-Blutungen ohne Aneurysmanachweis, arterielle Dissektionen, Gefäßmissbildungen – insbesondere arteriovenöse (AV) Malformationen oder durale arteriovenöse Fisteln – sowie Vaskulitiden. SA-Blutungen spinalen Ursprungs kommen ebenfalls vor, machen aber weniger als 1% aller SA-Blutungen aus [2].

Die Inzidenz der nichttraumatischen SA-Blutungen wird weltweit mit etwa sechs bis zehn auf 100 000 Patientenjahren angegeben. In Subpopulationen wie Finnland oder Japan ist diese Zahl höher [3]. Frauen sind etwa 1,6-mal häufiger betroffen als Männer [4] und Dunkelhäutige gut doppelt so häufig wie Hellhäutige [5]. Obwohl die SA-Blutung mit einem Anteil von etwa 5% an den akuten Schlaganfällen [6] relativ selten ist, verursacht sie ca. 5% der letalen Verläufe und ist für 27% des kumulativen Verlustes an potenzieller Lebenszeit aller Schlaganfallpatienten verantwortlich [7]. Das Auftreten einer SAB zeigt einen Altersgipfel bei ca. 55 Jahren und tritt somit statistisch betrachtet deutlich früher auf, als der ischämische Schlaganfall [8]. Einige erbliche Erkrankungen, wie das Ehlers-Danlos-Syndrom, die polyzystische Nierenerkrankung und die fibromuskuläre Dysplasie scheinen

mit intrazerebralen Aneurysmen assoziiert zu sein [9]. Darüber hinaus ist das Risiko einer Aneurysmablutung bei Angehörigen ersten Grades eines Betroffenen gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen die arterielle Hypertonie, Nikotin-, Alkohol- und Kokainabusus [10,11].

6.2 Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung

Die spezifischen Auslöser, die zur Ausbildung eines Aneurysmas führen, sind multifaktoriell (z.B. arterieller Hypertonus, genetische Disposition, Inflammation etc.) und ihre Mechanismen sind nicht vollständig geklärt [12].

Die Arterienwandung besteht aus drei Schichten. Diese werden vom Lumen nach außen hin als Tunica intima (Intima), Tunica media (Media) und Tunica externa (Adventitia) bezeichnet. In Abhängigkeit vom Aufbau der Media unterscheidet man Arterien von elastischem Typ (Aorta, truncus pulmonalis u.a.) und Arterien von musculärem Typ. Bei den Hirnarterien handelt es sich um Arterien von musculärem Typ. Hier besteht die Tunica media aus dicht gelagerten, schraubenförmig angeordneten glatten Muskelzellen mit nur wenig elastischem und kollagenem Bindegewebe [13].

Nach der Degenerationstheorie werden degenerative Gefäßwandveränderungen – beispielsweise infolge hypertensiver Belastungen – für die Entstehung eines Aneurysmas verantwortlich gemacht [14,15,16,17]. Ursächlich dafür ist eine reduzierte Festigkeit des Kollagennetzwerks in der Tunica media größerer Arterien. Schließlich können Anteile der Tunica intima sackförmig durch die entstehenden Lücken in der Media prolabieren, so dass ein sakkuläres Lumen entsteht [18]. Insbesondere beim Ehlers-Danlos-Syndrom oder dem Marfan-Syndrom sind solche, im gesamten Gefäßsystem auftretenden pathomorphologischen Vorgänge bekannt, daher sind diese Erkrankungen erwartungsgemäß auch mit einer deutlich erhöhten Inzidenz an Hirnarterienaneurysmata

assoziiert. Unter Beachtung der bevorzugten Lokalisation der Aneurysmata insbesondere an den Teilungsstellen der Hirngefäße des Circulus arteriosus Willisii, entstanden nachvollziehbare Überlegungen, die zusätzlich auch Druck- und Blutstromphänomene in den Arterien für die Entwicklung dieser Gefäßpathologie verantwortlich machen. Sakkuläre Aneurysmata zeigen eine Wachstumstendenz, die mit einer zunehmenden Rupturgefahr der Gefäßwand einhergeht. Dies erklärt die Zunahme der Inzidenz von SA-Blutungen mit dem Lebensalter [19].

Die hereditäre Theorie geht von einem genetisch bedingten Defekt der Tunica media aus [20]. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung eines gehäuften Auftretens von Hirnarterienaneurysmata bei verschiedenen hereditären Erkrankungen wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom, der Neurofibromatose, dem Marfan-Syndrom oder auch der polyzystischen Nierenerkrankung. In einer großen Kohortenanalyse wurden bei Patienten aus Europa und Japan letztlich drei Genloci identifiziert, deren Mutation mit der vermehrten Ausbildung von Aneurysmata assoziiert ist [21].

6.3 Klinisches Bild der Subarachnoidalblutung

Nach Ruptur des Aneurysmas fließt Blut ungehindert aus dem rupturierten arteriellen Gefäß in den Subarachnoidalraum. Dies führt zu einem plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) und zur Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF). Klinisch imponieren stärkste Kopfschmerzen (Vernichtungskopfschmerz), ein Meningismus als blutungsassoziierte Reizung der Hirnhäute, Hirnnervenlähmungen und die Einschränkungen der Vigilanz bis hin zur Bewusstlosigkeit [22].

Das in den Subarachnoidalraum akut eingetretene Blut kann zu Liquorzirkulationsstörungen und konsekutiv zu einem akuten Verschlusshydrozephalus führen. CT-morphologisch ist dieser an einer isolierten Ausweitung der drei supratentoriellen

Hirnkammern erkennbar. Klinisch führt dies zur weiteren Vigilaminderung des Patienten und macht eine rasche Behandlung in Form von Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) erforderlich [23,24,25].

Lokalisation und Ausmaß dieses Primärschadens auf die zerebrale Perfusion sind sehr variabel und bestimmen den Krankheitsverlauf wesentlich. Es kann zu Ischämien und zu einem Hirnödem, einer Schwellung des Gehirns als Folge einer zerebralen Volumen- und Druckzunahme kommen. Die Mortalität in der Initialphase vor Erreichen der Klinik beträgt zwischen 10% und 15% [26,27,28].

Auch die Funktion der Nervenzellen wird entweder durch das Blut direkt oder indirekt durch die Beeinträchtigung der sonst fein regulierten Hirndurchblutung mit konsekutiver Sauerstoff- und Glucoseminderversorgung gestört. Die Fähigkeit, den zerebralen Blutfluss trotz Änderungen des systemischen Perfusionsdrucks konstant zu halten (zerebrale Autoregulation), ist beeinträchtigt bzw. aufgehoben. In einigen Gefäßregionen kommt es zur Flussbeschleunigung des Blutes, was eine mögliche Wiederholungsblutung begünstigt [13]. Der Akutphase folgend dominiert das Ausmaß zerebraler Vasospasmen den weiteren Krankheitsverlauf. Das Zeitfenster hierfür liegt zwischen dem vierten und vierzehnten Tag und das Maximum um den siebten Tag. Das subarachnoidale Blut scheint einer der Hauptfaktoren für den im Verlauf entstehenden Vasospasmus zu sein, wobei dieser durch mehrere Metaboliten (vasoaktive Substanzen, Prostaglandine u.a.) und verschiedene weitere Faktoren hervorgerufen werden kann [29]. Es wird eine kalziumabhängige und -unabhängige Kontraktion der glatten Muskelzellen diskutiert. Weiterhin spielen als Spasmogene das entstandene Oxyhämoglobin, lokale Inflammationsmediatoren, freie Radikale, Stickstoffmonoxid, endotheliale Faktoren und die Arachidonsäure sowie deren Abbauprodukte eine entscheidende Rolle [30].

Das Auftreten zerebraler Vasospasmen kann die Hirnperfusion massiv beeinträchtigen. Der zerebrale Blutfluss und die zerebrale Metabolisierungsrate (CMR) sind in dieser Phase reduziert. Die zerebrale Autoregulation ist gestört. Zeitpunkt und Dauer dieser zerebralen Perfusionsstörung sind ebenfalls wesentliche Prognosefaktoren und scheinen ursächliche Faktoren für die so genannten „delayed cerebral ischemic deficits“ (DIND) zu sein [31].

Die Häufigkeit der DIND korreliert direkt mit der Ausdehnung des subarachnoidalen Blutgerinnsels und der Menge des computertomographisch nachgewiesenen Blutes in den basalen Zisternen [32]. Laut Angaben liegt Aufttrittshäufigkeit der DIND zwischen 4% [33] und etwa 40% [34]. Bei 6% der SA-Blutungen führt der DIND zu bleibenden, schweren Behinderungen und bei 7% zum Tod [35].

Das charakteristische Symptom einer SAB ist der innerhalb von Sekunden bis Minuten einsetzende stärkste Kopfschmerz, der in einer noch nicht erlebten Heftigkeit auftritt (Vernichtungskopfschmerz). Allerdings weisen nur 37% aller Patienten mit der genannten Klinik letztendlich wirklich eine SAB auf [36].

Des Weiteren können Übelkeit, Erbrechen, Meningismus, Fotophobie und neurologische Defizite (Hirnnervenausfälle, Paresen, epileptische Anfälle und Bewusstseinsveränderungen bis hin zum Koma oder fokale-neurologische Defizite) eine SAB begleiten.

Der Schweregrad einer SAB kann nach unterschiedlichen Klassifikationen unterteilt werden. Hierfür sind v. a. zwei klinische Scoring-Systeme in weltweiter Verwendung.

Die WFNS (World Federation of Neurosurgeons) Klassifikation richtet sich nach dem GCS-Score (Glasgow Coma Scale):

- **WFNS I :** GCS 15
- **WFNS II :** GCS 13 bis 14 ohne fokale neurologische Defizite
- **WFNS III :** GCS 13 bis 14 mit fokale neurologische Defizite
- **WFNS IV :** GCS 7 bis 12 ohne oder mit fokale neurologische Defizite
- **WFNS V :** GCS < 7 ohne oder mit fokale neurologische Defizite

Bei der Klassifikation nach Hunt und Hess unterscheidet man fünf klinische Schweregrade [37]:

- **H&H I :** Kopfschmerzen, leichter Meningismus
- **H&H II :** Schwere Kopfschmerzen, deutlicher Meningismus, Hirnnervenparesen
- **H&H III :** Somnolenz, Verwirrtheit, leichte Herdsymptome
- **H&H IV :** Sopor, Hemiparese, Streckphänomene, vegetative Dysregulation
- **H&H V:** Koma.

Der Verdacht auf eine SAB ist ein medizinischer Notfall, der eine umgehende stationäre Einweisung zum Zwecke weiterer Diagnostik und Therapie erfordert.

6.4 Diagnostik

Die schnelle Diagnosestellung und eine Graduierung des Ausmaßes der SAB sind für die weitere Therapie und für das potenzielle Outcome von entscheidender Bedeutung.

Das zerebrale Computertomogramm (CCT) ist die diagnostische Methode der ersten Wahl zur Sicherung bzw. zum Ausschluss einer SAB. In den ersten 24 Stunden besitzt sie eine Sensitivität von 95 %, die danach aufgrund von Resorption bzw. aufgrund der Umverteilung des Blutes aus dem Subarachnoidalraum allerdings abnimmt [38]

Dabei ist das CT-morphologische Blutungsmuster von großer prognostischer Wichtigkeit. Die perimesenzephalale SAB wird durch den Blutungsnachweis in den perimesenzephalalen Zisternen bzw. präpontin charakterisiert, jedoch nicht in der Sylvischen Fissur und / oder im vorderen Interhemisphärenspalt. Angiographisch wird bei ca. 95% aller perimesenzephalalen

SABs keine Blutungsquelle nachgewiesen. Im Falle eines fehlenden Aneurysmanachweis ist die Prognose günstig und eine Nachblutung äußerst unwahrscheinlich [39,40,41,42,43,44]. Als Blutungsquelle werden bei den restlichen 5% vertebrobasiläre Aneurysmata oder arteriovenöse Malformationen diagnostiziert [45,46].

Bei allen anderen nicht perimesenzephalen SA-Blutungen befindet sich im Computertomogramm das Blut z.B. in der Sylvischen Fissur, über der Inselrinde, in den basalen Zisternen oder im frontalen Interhemisphärenspalt. Deshalb bleiben sie auf eine Aneurysmablutung verdächtig. Im Gegensatz zu den benignen perimesenzephalen Blutungen besteht ein hohes Nachblutungs- und Komplikationsrisiko. Kleine oder bisher unentdeckte oder thrombosierte Aneurysmata, arteriovenöse oder vaskuläre Malformationen, Sinus- und Venenthrombosen, Durafisteln und Tumoren (z.B. Hamangioblastome) im Hals- und oberen Brustwirbelsäulenbereich kommen als mögliche Blutungsquellen in Betracht [13]

Die CT-Angiografie (CTA) ist mittlerweile in der Aneurysmadetektion ähnlich sensitiv und spezifisch wie die konventionelle Angiografie [13], bietet dabei jedoch den Vorteil einer nicht-invasiven, schnellen und fast überall durchführbaren Methode. Zudem sind die Strahlendosen und die Menge des notwendigen Kontrastmittels zur Darstellung des Aneurysmas deutlich geringer als in der konventionellen Angiographie. Für die Detektion von Aneurysmata grösser 5 mm Durchmesser wird mit modernen Geräten inzwischen eine Sensitivität von 95-100% erreicht. Allerdings liegt der Wert bei Aneurysmata kleiner 5 mm bei 64-83% [47]. Darüber hinaus existieren noch Defizite hinsichtlich der Spezifität der CTA. Durch die Windungen intrakranieller Gefäße vor allem im Bereich der ACM sind falsch positive Diagnosen möglich. Die Größe des Aneurysmahalses, eine für das weitere therapeutische Vorgehen entscheidende Information, wird außerdem durch die CTA überschätzt [48]

Als weitere Einschränkung ist die deutlich geringere Sensitivität bei nahe an der Schädelbasis gelegenen Aneurysmata zu nennen. Hier wirken sich die Knochenstrukturen auf die Bildqualität störend aus [49]

Die Magnetresonanztomografie (MRT) mit Protonendichte- oder FLAIR-Wichtung erreicht in den ersten Tagen ähnlich zuverlässige diagnostische Werte, ist aber oft schlechter verfügbar und vergleichsweise aufwändiger. Limitierend sind insbesondere die Versorgung und Überwachung des Patienten im MRT, sowie der höhere zeitliche Aufwand. Die entscheidenden Vorteile der MRT sind die Möglichkeit, Veränderungen im Hirnparenchym besser beurteilen zu können und evtl. nach selteneren Ursachen der Aneurysmabildung zu suchen. Als Sonderfall ist die Diagnostik bei Schwangeren mit SAB zu nennen, die wegen der fehlenden Strahlenbelastung mittels MRT durchgeführt werden sollte [13].

Bei unauffälligem CT (oder MRT) folgen eine Lumbalpunktion und die Drei-Gläser-Probe, z.B. nach einer Latenz von 8–12 Stunden ab Kopfschmerzbeginn, um geringe Blutmengen nachzuweisen. Mögliche iatrogene Blutbeimengungen werden durch Untersuchung auf Xanthochromie des Überstands verlässlich beantwortet, da die Drei-Gläser-Probe allein hierfür nicht zuverlässig genug ist [50].

Bei Nachweis einer SAB mit einem der o.g. Verfahren erfordert die Frage nach einer ursächlichen Blutungsquelle und deren Therapierbarkeit meist noch eine intraarterielle selektive zerebrale Katheter-Panangiografie, ggf. mit gedrehten Aufnahmen und Aufnahmen unter Kompression. Multiple Aneurysmen werden in ca. 25 % der Fälle nach aneurysmatischer Blutung nachgewiesen [51].

Die arterielle Katheterangiographie ist nach wie vor der Goldstandard zum Nachweis eines Aneurysmas nach SAB [55]. Die Untersuchung gilt bisher als die sensitivste diagnostische Methode, v.a. bei Aneurysmata im Bereich der Schädelbasis und der A. vertebralis und bietet die Option einer unmittelbar anschließenden endovaskulären Versorgung. Sie wird als Verfahren der ersten Wahl in den Leitlinien der American Heart Association (AHA) und der American Society of Anesthesiologists (ASA) aus dem Jahr 2012 genannt [52].

Die Katheterangiographie birgt allerdings auch Risiken. Sie erfordert eine Schleuseneinlage in die A. femoralis mit einer postinterventionellen Gefahr der Blutung bzw. Entwicklung eines Aneurysma spurium. Möglich ist auch die Entwicklung einer

Infektion an der Punktionsstelle vor allem nach Ausbildung eines Hämatoms. Ebenfalls nicht zu unterschätzen ist die Gefahr einer Aneurysmaruptur durch die Angiographie [53]. Zudem ist die Strahlenbelastung im Vergleich zur CTA deutlich höher.

Gelingt in den initialen radiologischen Untersuchungen kein Aneurysmanachweis, wird häufig empfohlen, die Untersuchung nach 4 bis 6 Tagen zu wiederholen. Hierbei werden nochmals bei 3-5% der Patienten Aneurysmata entdeckt und können entsprechend therapiert werden. Insgesamt sollte die Suche nach der Blutungsquelle mit allen verfügbaren Mitteln erfolgen, da eine unzureichende Diagnostik mit einem 4-fach erhöhten Risiko einer erneuten Blutung mit tödlichem Ausgang einhergeht [54].

6.5 Leitliniengerechte Therapie

6.5.1 Präklinische (präinterventionelle) Versorgung

Die Bewusstseinslage der Patienten bestimmt das Ausmaß der präklinischen Versorgung. Patienten mit eingeschränkter Bewusstseinslage (Glasgow Coma Scale ≤ 8), unsicheren Schutzreflexen und gar respiratorischer Insuffizienz sollten analgosediert, intubiert und kontrolliert beatmet werden. Grundsätzlich sollte davor (wenn möglich) eine detaillierte neurologische Untersuchung und Dokumentation des klinischen Zustandes erfolgen.

Eine zentrale Rolle in der Akuttherapie der SAB stellt außerdem die Vermeidung einer Hypotonie dar. Es sollten ein suffizienter zerebraler Perfusionsdruck, CPP > 60 mmHg [55] und ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von 60 – 90 mmHg, besser 80 – 90 mmHg angestrebt werden [56]. Kardial oder medikamentös bedingte Hypotoniephasen sollten durch Volumensubstitution und/oder Katecholamine vermieden werden. Hierfür scheint v.a.

Noradrenalin in Bezug auf die zerebrale vasodilatative Wirkung mit konsekutivem Anstieg des zerebralen Blutflusses geeignet zu sein [57].

Aber auch hypertone Phasen sollten wegen des Rezidivblutungsrisikos, insbesondere bei einem unversorgten Aneurysma, konsequent vermieden werden. Als kritischer Wert werden Blutdruckspitzen ≥ 160 mmHg angesehen. Therapeutisch hinsichtlich der fehlenden Beeinflussung der zerebralen Autoregulation sind die Substanzen Urapidil oder Dihydralazin zu empfehlen. Die Gabe von Nitraten (mit der Ausnahme von Natriumnitroprussid) sollte aufgrund etwaiger Shunt-Bildung und einer ICP-Erhöhung vermieden werden [13].

Eine Hypokapnie kann die Hirnperfusion über die begleitende zerebrale Vasokonstriktion relevant vermindern, während einer Hyperkapnie mit begleitender zerebraler Vasodilatation eine intrakranielle Drucksteigerung zur Folge haben kann. Aus diesem Grund ist eine Normokapnie anzustreben [58]. Die periphere arterielle Sauerstoffsättigung sollte $\geq 94\%$ liegen [66].

6.5.2 Interventionelle Versorgung

Nach der primären Versorgung und Stabilisierung des Patienten mit SAB stehen zur Ausschaltung des Aneurysmas und damit zu einer signifikanten Nachblutungsreduktion zwei etablierte Methoden zur Verfügung. Diese sollten aufgrund der Gefahr der Entwicklung von Vasospasmen innerhalb der ersten 72 h zum Einsatz kommen [43,59]. Das sind das endovaskuläre Coiling und das chirurgische Clipping. Eine Allgemeinanästhesie ist für beide Eingriffe erforderlich. Ziel beider Verfahren ist es, die Blutzirkulation im bestehenden Aneurysma auszuschalten, ohne das eigentliche Blutgefäß in seiner Durchgängigkeit zu beeinträchtigen. Welches Verfahren angewandt wird, hängt nicht zuletzt von den Möglichkeiten der versorgenden Klinik und der Erfahrung der interventionellen Neuroradiologen bzw. der behandelnden Neurochirurgen ab. In der

Fachliteratur wird rege über die optimale interventionelle Versorgung einer aneurysmatischen SAB diskutiert. Unabhängig vom eingesetzten Verfahren spielen die Rate der Rezidivblutungen, die Vollständigkeit der aneurysmalen Okklusion und das neurologische Outcome eine entscheidende Rolle [60].

6.5.3. Postinterventionelle Versorgung bzw. Intensivtherapie

In der postinterventionellen bzw. postoperativen Phase stehen hirnpotektive Maßnahmen im Vordergrund der Therapie. Die klinisch-neurologische Überwachung des wachen Patienten schafft die besten Voraussetzungen, Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Eine Fortführung der Analgosedierung und die Langzeitbeatmung sind mit potenziellen Komplikationen wie der beatmungsassoziierten Bronchitis und Pneumonie, gastrointestinalen Störungen und hämodynamischer Instabilität verbunden. Darüber hinaus kann eine relevante zerebrale Perfusionsstörung mit den aktuell vorhandenen technischen Methoden ICP-Messung, Mikrodialyse, zerebrale Sauerstoffpartialdruckmessung, Bulbusoxymetrie und Duplexsonographie nicht sicher erfasst werden [13].

Die rasche Erkennung neu auftretender neurologischer Defizite beim wachen Patienten gilt daher als eine sensitivste Strategie. Die Entwicklung eines verzögerten neurologischen Defizits nach erfolgreicher Erstversorgung des Aneurysmas trägt entscheidend zur Morbidität und Letalität nach SAB bei [61].

Die DIND-Symptomatik entwickelt sich ab dem 3. Tag nach SAB und dauert etwa bis zum 15. Tag. Als Ursache galt bislang ein ausgeprägter arterieller Vasospasmus, der bei bis zu 40% aller Patienten mit SAB auftritt. Pathogenetisch scheint dies aber nicht die einzige Ursache zu sein. Mittlerweile gilt als gesichert, dass die Wahrscheinlichkeit eines DIND mit der Blutmenge im Subarachnoidalraum zunimmt (entsprechend der Fisher-Skala). Letztlich

gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass der Vasospasmus ein Begleitphänomen der Entstehung des DIND ist und nicht sein Auslöser [62].

Als Standardmethode zur Diagnose und Überwachung des DIND-assoziierten Vasospasmus wird die transkranielle Dopplersonographie empfohlen, obwohl hinsichtlich Sensitivität und Spezifität, sowie der Reproduzierbarkeit der Methode Uneinigkeit besteht. Eine Kontroll-Angiographie wäre deutlich zuverlässiger in ihrer Aussage. Sie bietet den Vorteil der intraarteriellen Applikation eines Vasodilatators (z.B. Nimodipin intravasal). Das Verfahren ist aber mit einer erheblichen Komplikationsrate behaftet und kann derzeit nicht als Standard empfohlen werden [63].

Die Ballonangioplastie, eine mechanische Eröffnung eines klinisch relevanten spastischen Areals, ist ein weiterer invasiver Therapieansatz. Allerdings ist dieser Eingriff nur in den großen proximalen Hirnarterien anwendbar, da in kleineren Gefäßen eine Ruptur droht, zeitlich begrenzt und verbunden mit deutlichen Risiken. Eine solche Intervention sollte deshalb nur im Einzelfall diskutiert werden [13].

Die Triple-H-Therapie (Hypertension, Hämodilution und Hypervolämie) bildete den am weitesten verbreiteten Therapieansatz des Vasospasmus. Initial wurde die Triple-H-Therapie nicht nur zur Behandlung eines nachgewiesenen DIND, sondern auch prophylaktisch eingesetzt, um der Entwicklung der Symptomatik zuvorzukommen.

Insbesondere die Hypervolämie hat unter Berücksichtigung ihrer erheblichen Nebenwirkungen (Myokardischämie, Linksherzbelastung, Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks, Gefahr eines Lungenödems, etc.) und der Erkenntnis, dass sich hiermit weder die zerebrale Durchblutung relevant steigern noch die klinischen Symptome akut verbessern lassen [64], in der Therapie der SAB keinen Stellenwert mehr. Es gilt derzeit lediglich die strikte Vermeidung einer Hypovolämie als Therapieziel.

Durch eine iatrogen induzierte Hypertension (im Einzelfall kann ein arterieller Mitteldruck von 150 mmHg notwendig sein) kann dagegen ein akut auftretendes neurologisches Defizit suffizient therapiert werden. Es muss allerdings sehr genau auf potenzielle

Nebenwirkungen wie eine Myokardischämie, Myokardinsuffizienz oder ein Lungenödem geachtet werden [59].

Hinsichtlich der Hämodilution konnte bisher ebenfalls kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden. Es wurde lediglich eine Verschlechterung des Behandlungsergebnisses nach SAB bei gleichzeitig vermehrten Bluttransfusionen beobachtet [65].

Die Wirkmechanismen von Nimodipin (Nimotop[®], Bayer, ein Calciumkanalblocker aus der Gruppe der 1,4-Dihydropyridine zur Vorbeugung und Behandlung ischämischer neurologischer Defizite infolge zerebraler Vasospasmen nach aneurysmatisch bedingter Subarachnoidalblutung) an den Hirnarterien sind bis heute nicht vollständig geklärt. Eine direkte Beeinflussung des Vasospasmus findet wahrscheinlich nicht statt, die Wirkung resultiert eher aus der Erhöhung der Ischämietoleranz und der Verbesserung der pialen Kollateralisierung im Sinne der Neuroprotektion. Eine Verbesserung des Outcomes nach SAB wurde bis heute nur bei oraler Applikation nachgewiesen [66].

Im Rahmen von Studien wurden weitere Substanzen, darunter Nicardipin, Magnesium, Statine, Endothelinrezeptorantagonisten, wie z. B. Clazosentan, Thirilazad, Enoxaparin, Acetylsalicylsäure u.a. und interventionelle Verfahren wie die lokale Gabe von Thrombolytika oder Nimodipin auf ihre Wirksamkeit in Bezug auf den Vasospasmus, das DIND und ihre Neuroprotektion hin untersucht. Generelle Empfehlungen diesbezüglich existieren jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt nicht [59].

6.6. Fragestellung

Die Indikation zur intraarteriellen Angiographie bei perimesenzephalen Blutungen wird wegen der niedrigen Prävalenz intrazerebraler Aneurysmen, der Rate schwerwiegender Komplikationen zerebraler Angiographien von 2 bis 3% (allergische, bzw. allergoide Reaktionen, renale Dysfunktion, sowie behandlungsbedürftige Blutungen) [67,68], und der immer besser werdenden Sensitivität der CT- und MR-Angiographien zunehmend diskutiert [69,70]. Eine Kontrollangiographie nach unauffälliger Erstuntersuchung wird für diesen Blutungstyp zudem nicht mehr empfohlen, da der Benefit einer wiederholten Untersuchung von ihrer Komplikationsrate übertroffen wird [71].

Für den nicht perimesencephalen Blutungstyp wird die Indikation zur intraarteriellen Re-Angiographie derzeit kontrovers debatiert. Alle hierzu publizierten Arbeiten berichten jedoch über positive Aneurysmanachweise von 5 bis 36% in den Fällen nach negativer Erstangiographie [72,73,74,75,76]. Hieraus resultierte bis auf Weiteres die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur intrakraniellen Re-Angiographie für den nichtperimesenzephalen Blutungstyp [77].

Ziel dieser Arbeit ist festzustellen, ob die sekundäre zerebrale Angiographie bei Patienten mit nicht traumatischer SAB und negativer primärer Angiographie unabhängig vom Blutungstyp sinnvoll ist. Dabei werden auch die Ergebnisse und die Aussagekraft der sekundären Angiographie und die Angio-Magnetresonanztomographie (Angio-MRT) verglichen.

7. Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden alle Patienten mit nicht traumatischer SAB berücksichtigt, die während eines Zeitraumes von vierzehn Jahren (2000 - 2013) im Neurovaskulären Zentrum des Unfallkrankenhauses Berlin behandelt wurden. Nach der Aufnahme in der Rettungsstelle und nach der Diagnosesicherung durch eine CT, bzw. Angio-CT, erfolgte innerhalb von 24 Stunden eine Panangiographie der Hirngefäße in Coiling-Bereitschaft. Die CT- Untersuchungen und die Angiographien wurden von zwei Neuroradiologen unabhängig voneinander beurteilt. Das CT-morphologische Blutungsmuster (perimesencephale und nicht perimesencephale SA-Blutungen) wurde bei den Patienten entsprechend berücksichtigt. Eine Einteilung nach der Lokalisation und Ausdehnung der Blutung nach der Fisher Skala [78] bei allen CT- Untersuchungen wurde vorgenommen:

- Fisher Grad 1:** kein subarachnoidales Blut
- Fisher Grad 2:** diffus < 1 mm dicke SAB
- Fisher Grad 3:** lokalisierter Blutpfropfen und / oder 1 mm dicke SAB
- Fisher Grad 4:** intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutung mit diffuser SAB.

Die Patienten mit der Diagnose „nicht traumatische SAB“ wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit positiver primärer Angiographie d.h. Aneurysma oder AV-Malformationsnachweis und Patienten mit negativer primärer Angiographie.

Die Fälle mit negativer Angiographie wurden weiter untersucht. Hinsichtlich der weiteren Diagnostik wurden diese Patienten in weitere zwei Gruppen eingeteilt. Bei der ersten Patientengruppe wurde eine erneute Angiographie durchgeführt. Die zweite Gruppe bildeten die Patienten, bei denen eine ambulante MR-Angio indiziert wurde. Alle Patienten der zweiten Gruppe wurden per Post angeschrieben und gebeten, uns die Ergebnisse der Nachuntersuchung mitzuteilen.

Alle sekundären Angiographien wurden auf positive Ergebnisse nachgeprüft. Dabei untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Fisher Grad und Häufigkeit des Aneurysmatenachweises. Die sekundären Angiographien verglichen wir mit Angio – MRT, bzw. Angio – CT bezüglich ihrer Aussagekraft.

In unserem Patientenkollektiv wurde zusätzlich die Häufigkeit des Auftretens eines Shunt-abhängigen Hydrozephalus untersucht und die Ergebnisse wurden verglichen.

Die statistischen Berechnungen, die den Graphen und Tabellen zugrunde liegen, wurden mit GraphPad PRISM 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) für Windows XP (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) durchgeführt. Die Daten sind als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung (SD = standard deviation) angegeben. Es wurde von der Signifikanz der Ergebnisse ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ausgegangen. Die erhobenen Rohdaten wurden vor Auswahl des statistischen Tests zunächst auf Normalverteilung geprüft. Um zwei Gruppen einmalig bezüglich eines Parameters zu vergleichen kam ein nichtparametrischer Test (t-test, Mann-Whitney) zum Einsatz. Die Spearman-Korrelation diente zur Testung der Beziehung zwischen Fisher-Grad und Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Aneurysmata. Das Signifikanzniveau war $p < 0,05$.

Die Testverfahren sind an entsprechender Stelle angegeben.

8. Ergebnisse

8.1. Demographie der Kohorte, SAB Lokalisation, Einteilung nach Fisher Grad

Zwischen den Jahren 2000 und 2013 wurden insgesamt 372 Patienten, davon 158 Männer und 214 Frauen, im Neurovaskulären Zentrum des Unfallkrankenhauses Berlin mit nicht traumatischer SAB aufgenommen und behandelt. Die Diagnose wurde mittels CT bzw. Angio – CT gestellt und innerhalb von 24 Stunden mittels zerebraler Angiographie in Coiling-Bereitschaft gesichert.

In 283 Fällen, einem Anteil von 76,3% entsprechend, wurde als Blutungsquelle ein Aneurysma diagnostiziert. Es waren 108 männliche und 175 weibliche Patienten, mit einem Verhältnis von 1:1,6.

Das CT-morphologische Blutungsmuster zeigte folgende Verteilung: 84 Patienten litten an einer perimesencephalen SAB (34 männliche und 50 weibliche Patienten) und 199 Patienten an einer nicht perimesencephalen SAB (74 männliche und 125 weibliche Patienten). Die perimesencephalen SA-Blutungen teilten sich in 14 Patienten mit Fisher Grad 1 (drei männliche und 11 weibliche Patienten), 19 Patienten mit Fisher Grad 2 (10 männliche und neun weibliche Patienten), 23 Patienten mit Fisher Grad 3 (sechs männliche und 13 weibliche Patienten) und 28 Fälle mit Fisher Grad 4 (15 männliche und 13 weibliche Patienten) auf.

In der Gruppe der nicht perimesencephalen SA-Blutungen waren acht Patienten mit Fisher Grad 1 (drei männliche und fünf weibliche Patienten), 33 Patienten mit Fisher Grad 2 (11 männliche und 22 weibliche Patienten), 35 Patienten mit Fisher Grad 3 (14 männliche und 21 weibliche Patienten) und 123 Fälle mit Fisher Grad 4 (46 männliche und 77 weibliche Patienten; Tab.1 und Diagrammen 1-4).

<u>Männliche</u> Patienten		Fisher Grad im CCT	<u>Weibliche</u> Patienten	
Perimesencephal	Nicht perimesencephal		Perimesencephal	Nicht perimesencephal
3	3	1	11	5
10	11	2	9	22
6	14	3	17	21
15	46	4	13	77
108 Patienten insgesamt			175 Patientinnen insgesamt	

Tabelle 1: Verteilung der Patienten mit Aneurysmanachweis

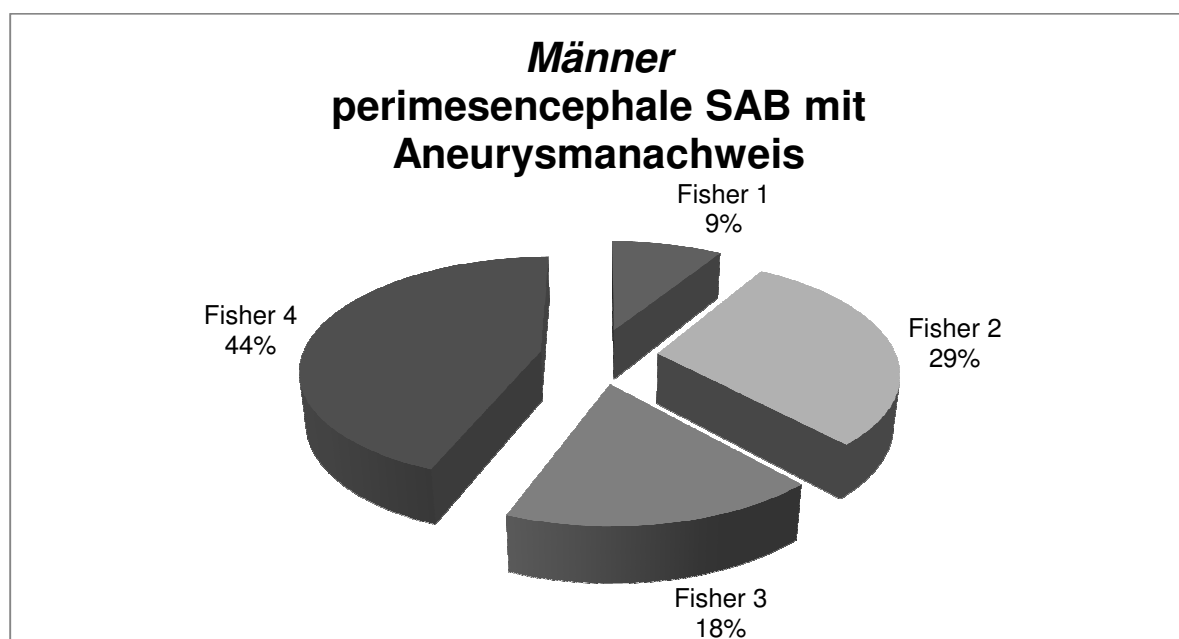


Diagramm 1: Verteilung der Fisher-Grade unter den männlichen Patienten mit Aneurysmanachweis und perimesencephaler SAB

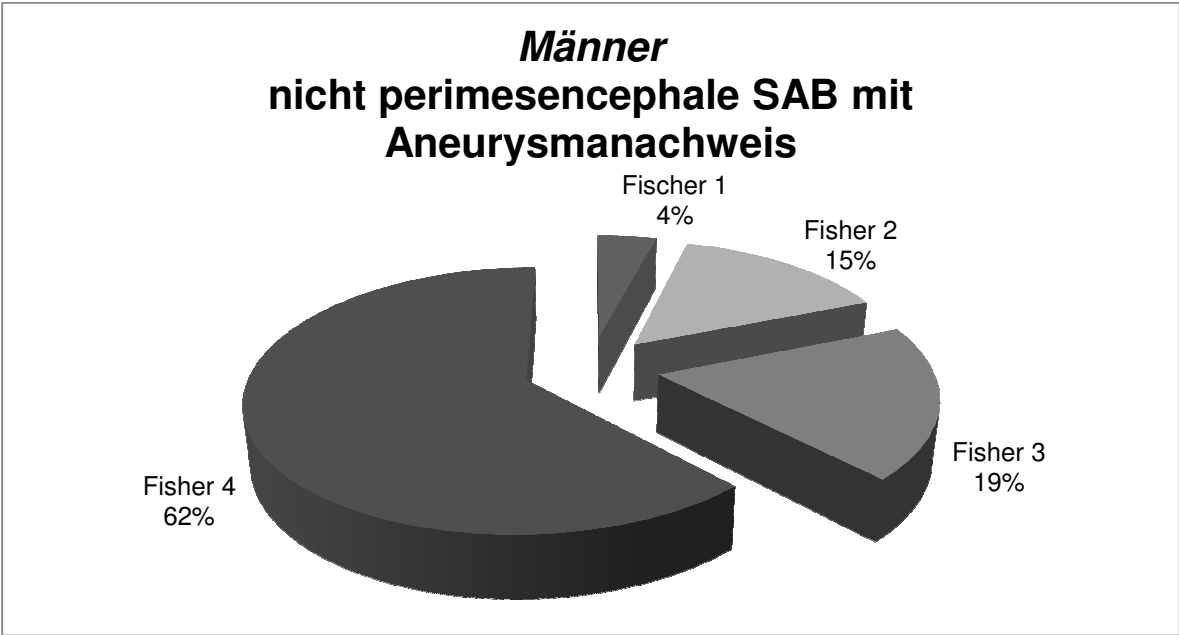


Diagramm 2: Verteilung der Fisher-Grade unter den männlichen Patienten mit Aneurysmanachweis und nicht perimesencephaler SAB

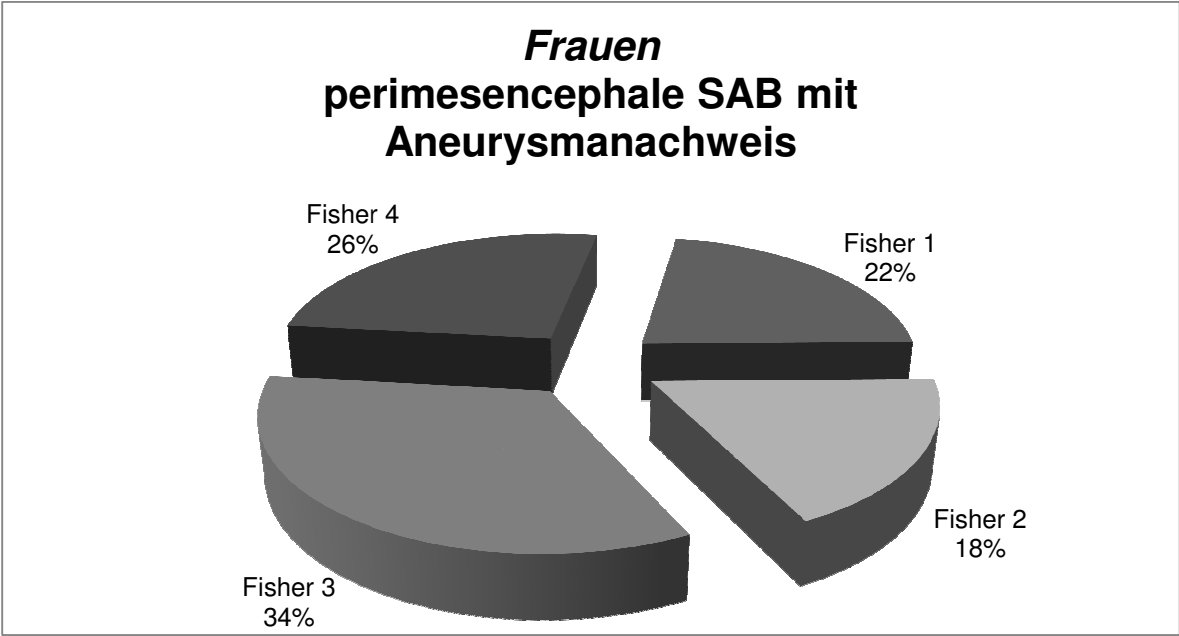


Diagramm 3: Verteilung der Fisher-Grade unter den weiblichen Patienten mit Aneurysmanachweis und perimesencephaler SAB

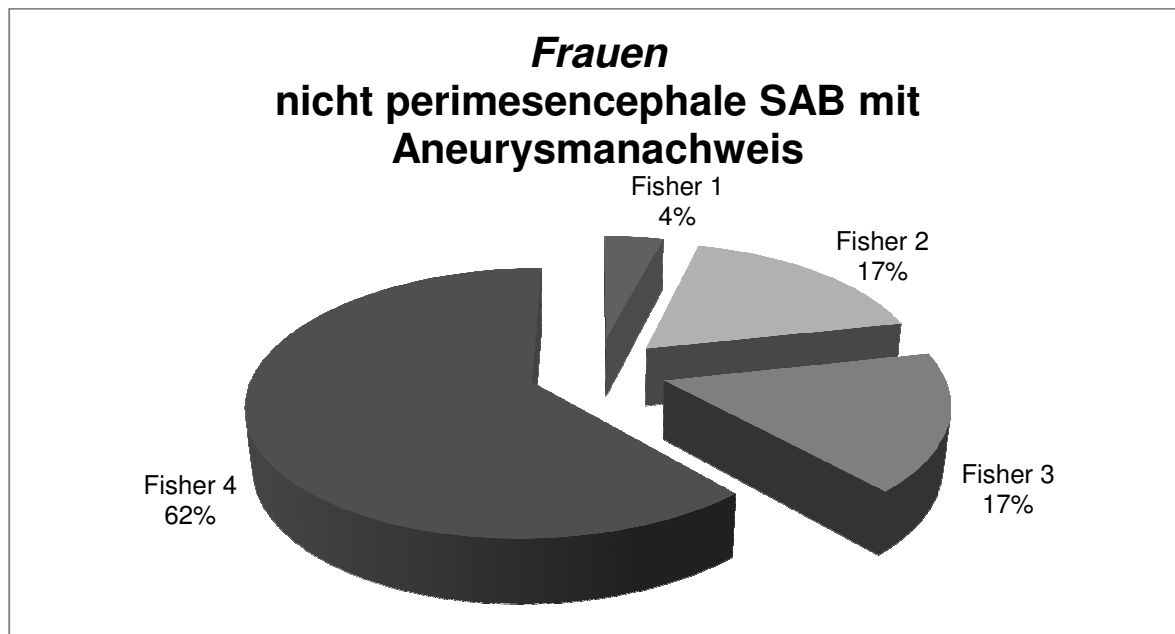


Diagramm 4: Verteilung der Fisher-Grade unter den weiblichen Patienten mit Aneurysmanachweis und nicht perimesencephaler SAB

In den restlichen 89 Fällen entsprechend 23,7% aller nicht traumatischen SA-Blutungen konnte primär angiographisch keine Ursache für die Blutung gefunden werden, d.h. kein Aneurysma- bzw. keine AV-Malformation. Hiervon waren mit einer Verteilung von 1,3 : 1 50 Männer und 39 Frauen betroffen.

Das Blutungsmuster bei 68 dieser Patienten (76,4%) entsprach einer perimesencephalen SAB. Davon waren 26 Patienten weiblich und 42 Patienten männlich. CT-Morphologisch zeigte sich bei sechs Patienten Fisher Grad 1 (ein männlicher und fünf weibliche Patienten), bei 32 Patienten - Fisher Grad 2 (19 männliche und 13 weibliche Patienten), bei 16 Patienten - Fisher Grad 3 (zehn männliche und sechs weibliche Patienten) und bei 14 Fällen handelte es sich um Fisher Grad 4 (12 Männer und zwei Frauen).

Demgegenüber zeigte sich bei den restlichen 21 Patienten ohne Aneurysmanachweis (23,6%) eine nicht perimesencephale SAB. Davon waren drei Fälle mit Fisher Grad 1 (ein männlicher und zwei weibliche Patienten), 11 mit Fisher Grad 2 (sechs männliche und fünf weibliche Patienten), zwei Patienten zeigten Fisher Grad 3 (beide weiblich) und fünf Patienten litten an einer Blutung Fisher Grad 4 (ein männlicher und vier weibliche Patienten; Tab.2 und Diagramme 5 - 8).

<u>Männliche</u> Patienten		Fisher Grad im CCT	<u>Weibliche</u> Patienten	
Perimesencephal	Nicht perimesencephal		Perimesencephal	Nicht perimesencephal
1	1	1	5	2
19	6	2	13	5
10	0	3	6	2
12	1	4	2	4
50 Patienten insgesamt			39 Patienten insgesamt	

Tabelle 2: Verteilung der Patienten ohne Aneurysmanachweis

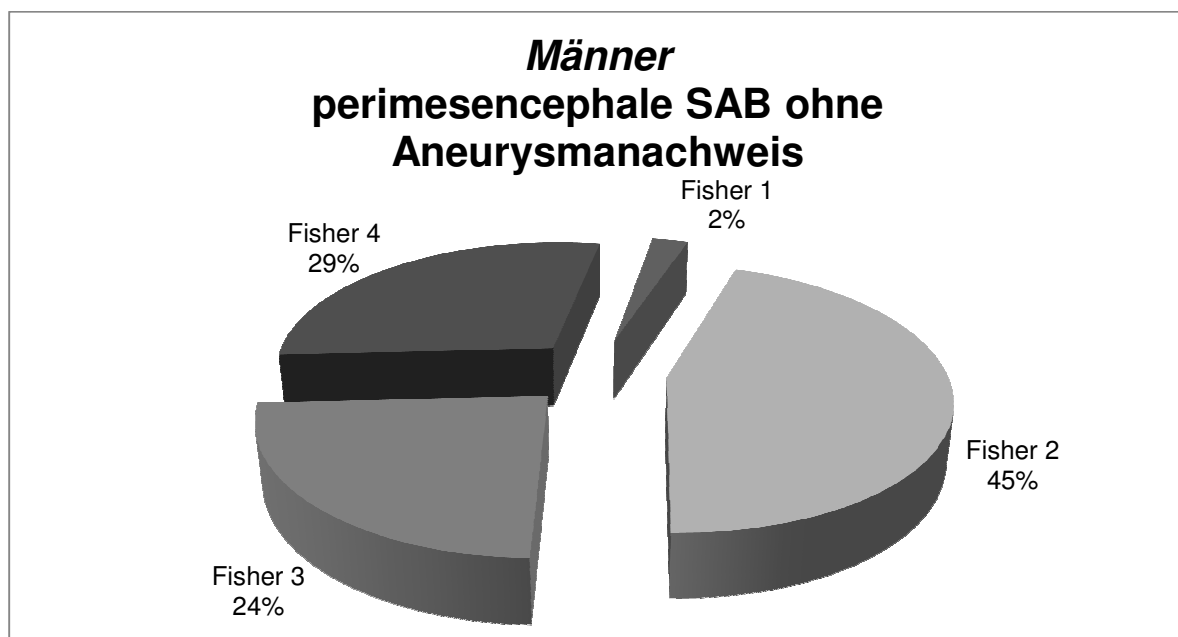


Diagramm 5: Verteilung der Fisher-Grade unter den männlichen Patienten ohne Aneurysmanachweis und perimesencephaler SAB

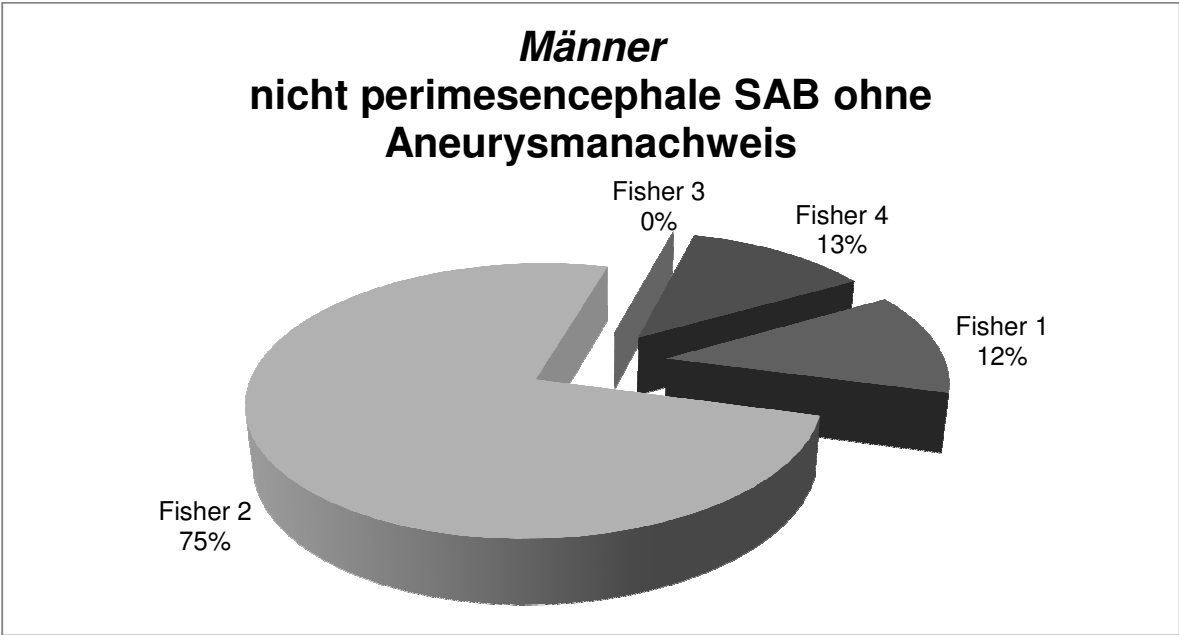


Diagramm 6: Verteilung der Fisher-Grade unter den männlichen Patienten ohne Aneurysmanachweis und nicht perimesencephaler SAB

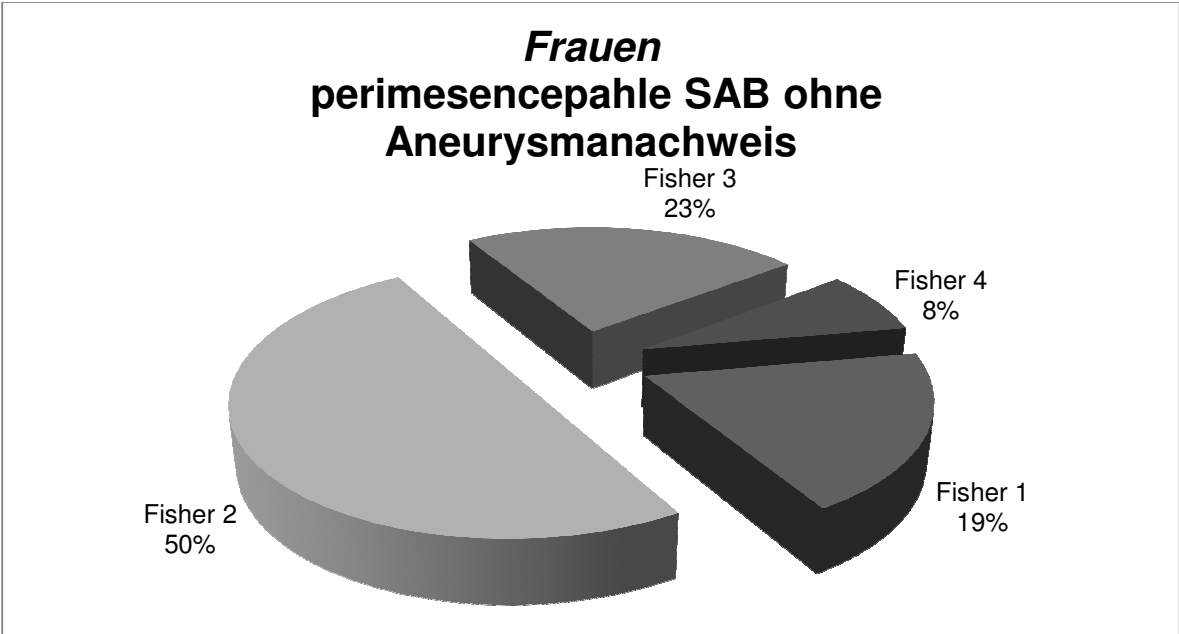


Diagramm 7: Verteilung der Fisher-Grade unter den weiblichen Patienten ohne Aneurysmanachweis und perimesencephaler SAB

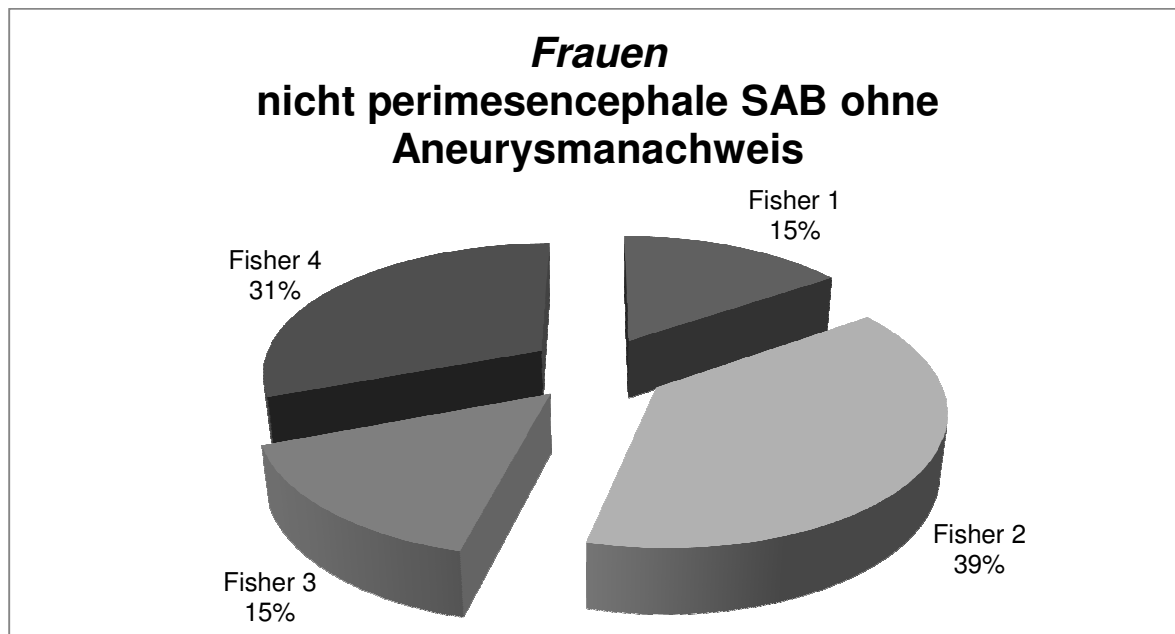


Diagramm 8: Verteilung der Fisher-Grade unter den weiblichen Patienten ohne Aneurysmanachweis und nicht perimesencephaler SAB

Alle Patienten wurden bei der Entlassung aufgefordert, sich in ca. sechs Wochen erneut zur sekundären Angiographie vorzustellen oder eine ambulante MR-Angio-Untersuchung durchführen zu lassen.

Im weiteren Verlauf wurden 43 Patienten erneut stationär zur angiographischen Kontrolle aufgenommen. Eine Reangiographie zeigte einen positiven Befund. Die restlichen sekundären Angiographien ergaben keinen Nachweis eines Aneurysmas oder einer AV-Malformation, d.h. 97,7% der sekundären Angiographien waren negativ.

Acht Patienten (fünf mit perimesencephaler SAB und drei mit nicht perimesencephaler SAB) wurden statt durch Katheter-Angiographie mittels MR-Angiographie nachuntersucht. Auch diese MRT-Untersuchungen blieben ohne Nachweis pathologischer Gefäßstrukturen. Bei 35 Patienten, 29 davon mit perimesencephaler SAB und sechs mit nicht perimesencephaler SAB, wurden die empfohlenen Untersuchungen entweder wegen mangelnder Compliance nicht durchgeführt, oder es konnten trotz eingehender Nachforschungen keine Ergebnisse der sekundären Diagnostik gewonnen werden (Tab. 3).

Untersuchung	Perimesencephale SAB	Nicht perimesencephale SAB	Summe
Positive primäre Angiographie (Aneurysma- oder AV- Malformation)	84 (29,7%)	199 (70,3%)	283
Negative primäre Angiographie	68 (76,4%)	21 (23,6%)	89
Positive sekundäre Angiographie	1	0	1
Negative sekundäre Angiographie	31 (72,1%)	12 (27,9%)	43
Negative MR - Angiographie	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8
Keine Rückmeldung, bzw. keine sekundäre Katheter- oder MR- Angio	29 (82,9%)	6 (17,1%)	35

Tabelle 3: Verteilung der Diagnostik des gesamten Patientenkollektivs

Ein Neuroradiologe befundete erneut die einzige positive Reangiographie. Retrospektiv wurde ein hochgradiger Verdacht auf Aneurysma gestellt.

8.2. Korrelation zwischen Fisher Grad und Aneurysmanachweis

Es wurde weiterhin untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Verteilung und der Menge der Blutung besteht, gemessen an der Fisher-Skala und dem Vorliegen von Aneurysmata (Diagramm 9).

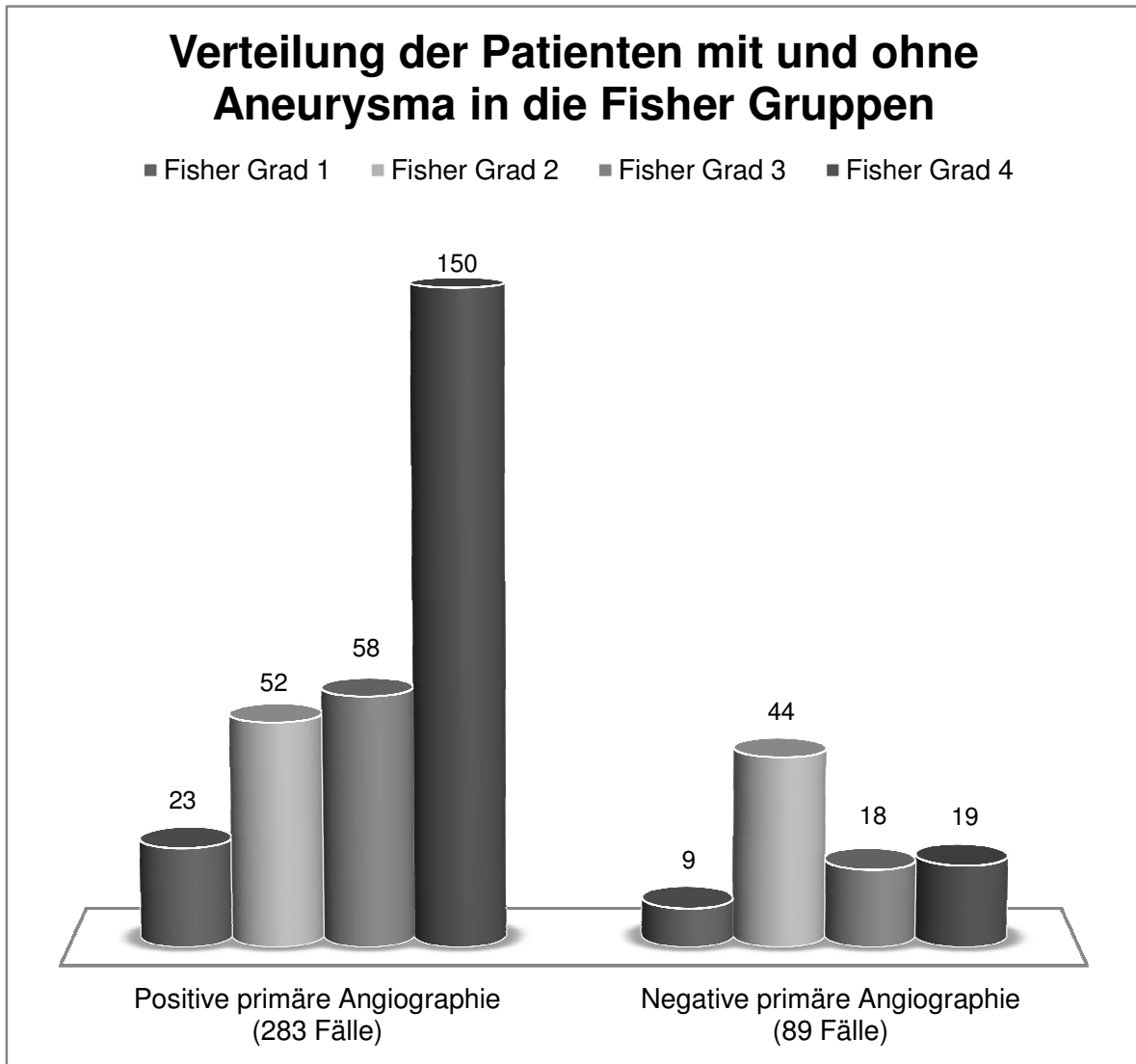


Diagramm 9: Verteilung der Patienten mit und ohne Aneurysma in die Fisher Gruppen

Es zeigte sich eine tendenziell positive Korrelation. In der Gruppe mit Aneurysmata wiesen die Patienten in der kraniellen Computertomographie einen höheren Fisher-Grad auf, d.h. bei steigendem Fisher Grad erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Aneurysmaruptur als Blutungsursache. Allerdings war diese Korrelation nicht signifikant ($p = 0,0914$, $r = 0,9086$, Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,0001$) (Diagrammen 10 – 11).

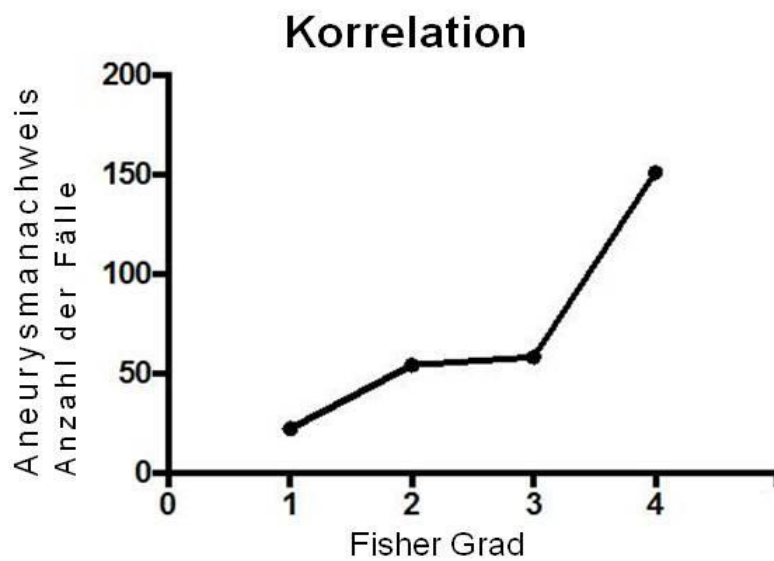


Diagramm 10: Korrelation von Fisher-Grad und Aneurysmawahrscheinlichkeit (Spearman-Korrelation $p=0,09$)

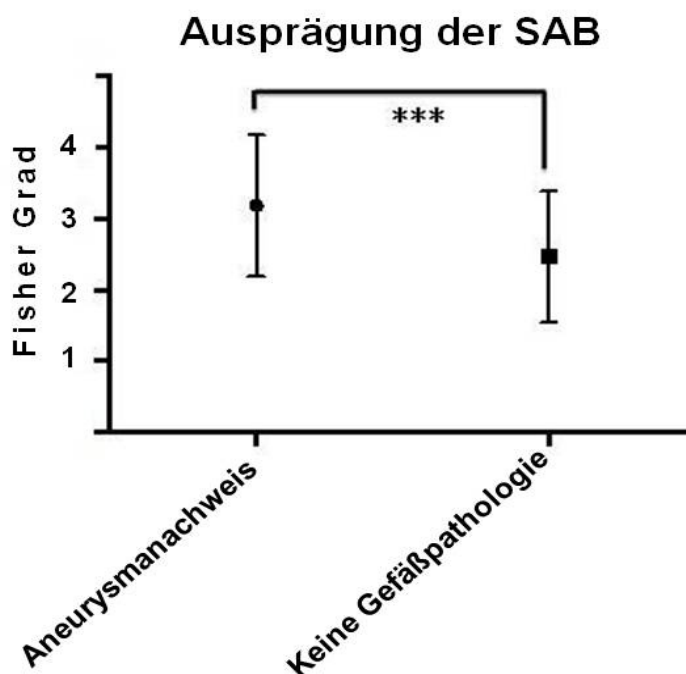


Diagramm 11: Verteilung der Fisher Grade bei Patienten mit Aneurysma gegenüber solcher ohne Aneurysmanachweis (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,0001$)

8.3 Häufigkeit des Shunt-pflichtigen Hydrozephalus nach spontaner SA-Blutung

Das Auftreten eines Hydrozephalus ist eine mögliche und ernste Komplikation nach einer SAB. In unserem Patientenkollektiv wurde zwischen Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein (Ja / Nein) eines Shunt-abhängigen Hydrozephalus unterschieden.

Tabelle 4 zeigt, dass die Mehrheit der Patienten beider Untersuchungsgruppen keinen Hydrozephalus entwickelte. In der Gruppe der nicht aneurysmatischen SA-Blutungen erlitten nur fünf Patienten, resp. 6% der Fälle, diese Komplikation. In der initialen kraniellen Computertomographie wiesen alle Patienten eine perimesencephale SAB auf.

In der Gruppe der aneurysmatischen SA-Blutungen waren es dagegen 43 oder 16% der Fälle, davon waren nur acht Patienten mit einer nicht perimesencephale Blutung. Bei den restlichen 35 Patienten wurde eine perimesencephale SAB diagnostiziert.

Shunt - pflichtiger Hydrozephalus	Nicht aneurysmatische SAB	Aneurysmatische SAB
Nein	84 (94%)	240 (84%)
Ja	5 (6%)	43 (16%)

Tabelle 4: Shunt-pflichtiger Hydrozephalus im gesamten Patientenkollektiv

Die Verteilung der Patienten mit einem shunt-pflichtigen Hydrozephalus in den Fisher Grading war eindeutig. Alle fünf Patienten mit nicht aneurysmatischer SAB wiesen CT-morphologisch Fisher Grad 4 auf. In der Gruppe der aneurysmatischen SA-Blutungen waren nur zwei Fälle mit Fisher Grad 2, neun Patienten zeigten Fisher Grad 3 und die restlichen 32 Patienten litten an einer Blutung Fisher Grad 4. Somit korreliert der Fisher Grad somit signifikant positiv mit der Shuntpflichtigkeit ($p < 0,05$).

8.4 Sekundäre zerebrale Angiographie und MR - Angio

Das Hauptaugenmerk dieser retrospektiven Arbeit galt der sekundären zerebralen Angiographie nach negativer primärer Untersuchung. Alle 89 Patienten mit primär negativer Angiographie wurden in zwei Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe umfasste die Patienten, die erneut angiographisch untersucht wurden. Es wurden 44 Patienten (25 männliche und 19 weibliche Patienten), 31 mit perimesencephaler SAB (70,5% - davon waren 19 der Patienten männlich und 13 der Patienten weiblich) und 12 mit nicht perimesencephaler SAB (29,5% - sechs männliche und sechs weibliche Patienten) untersucht. Nur eine sekundäre Katheteruntersuchung, entsprechend 1,1% der Fälle, fiel positiv aus. Bei einer weiblichen Patientin mit perimesencephaler SAB und Fisher Grad 2 in der primären kraniellen Computertomographie wurde nach initialer negativer Angiographie ein Aneurysma nachgewiesen. Die restlichen Katheter-Angiographien (98,9%) waren negativ, d.h. es wurden keine Aneurysmata oder AV – Malformationen nachgewiesen.

Die zweite Gruppe umfasst die Patienten, die mittels Angio – MRT nachuntersucht werden sollten. Von den 45 Patienten, die schriftlich gebeten wurden ihre Untersuchungsergebnisse bereitzustellen (25 männliche und 20 weibliche Patienten), erhielten wir sieben Antworten (von vier männlichen und drei weiblichen Patienten). Vier dieser Patienten litten an einer perimesencephalen SAB (57% - drei männliche und ein weiblicher Patient) und drei an einer nicht perimesencephalen SAB (43% - ein männlicher und zwei weiblichen Patienten). Auch in dieser Gruppe wurden bei keinem Patienten ein Aneurysma oder eine andere Gefäßpathologie festgestellt (0%).

9. Diskussion

9.1. Blutungsmuster der nicht traumatischen Subarachnoidalblutung: Verteilung und Outcome

Die Subarachnoidalblutung repräsentiert ein schweres Krankheitsbild, das nicht nur mit heftiger Symptomatik verbunden ist, sondern häufig von einem sehr langwierigen Verlauf und einer Vielzahl von Komplikationen begleitet wird. Die Erkrankung stellt eine interdisziplinäre Herausforderung für Notärzte, Radiologen, Neurochirurgen, Anästhesisten und Intensivmediziner dar. Die großen Fortschritte in der präklinischen Versorgung, in der Diagnostik und in der Therapie, vor allem aber in der interventionellen Neuroradiologie, führten zu einer Senkung der Mortalität und Morbidität und zu einer Verbesserung der Prognose. Nichtsdestotrotz bleibt die SAB mit einer Gesamtlletalität von 51% und einem Verlust der ursprünglichen Lebensqualität von 50 – 60% eine sehr ernste Erkrankung [1].

Die meisten bis heute publizierten Arbeiten zeigen eine Prävalenz von Aneurysmata zwischen 80 bis 85% nach nicht traumatischer SAB [1,3,13]. Nach Auswertung der Daten unserer Kohorte von 372 Patienten identifizierten wir 76,3% Patienten mit Aneurysma nach nicht traumatischer SA-Blutung. Dies sind etwas weniger Fälle als erwartet. Den größeren Anteil hiervon machten mit 70,3 % die nicht perimesencephalen SA-Blutungen aus. Die prognostisch günstigeren perimesencephalen SA-Blutungen hingegen bedingten nur 29,7% der Fälle.

Die Geschlechtsverteilung in unserer Studie zeigte einen leichten Frauenüberschuss (58% weibliche Patienten zu 42% männliche Patienten) und entsprach ungefähr den Zahlen in den bis heute publizierten Arbeiten, die einen Frauenanteil von 60% beschreiben [35].

In dem 1997 publizierten Review von Vermeer und Mitarbeitern [79] wird die Zahl der SA-Blutungen, bei denen trotz intensiver Diagnostik keine Blutungsquelle identifiziert werden

konnte, mit 15 – 20% angegeben, wobei bei 65 % dieser Patienten eine perimesenzephalale Blutung vorlag. In unserer Kohorte lag die Anzahl der SA-Blutungen ohne Aneurysmanachweis mit 23,7% unwesentlich höher. Der prozentuale Anteil der perimesencephalen Blutungen lag mit 67% fast genauso hoch.

Die in der Literatur beschriebene Rate der okkulten Aneurysmata nach Erstdiagnose liegt zwischen 25 und fast 50 %. In der Mehrheit dieser Fälle (65%) wurde die korrekte Diagnose erst nach einer Rezidivblutung gestellt [80,81,82]. Vermeulen und Schull [83] zeigten, dass der Anteil an falsch-negativen Ergebnissen in nicht universitären Krankenhäusern etwa doppelt so hoch war, als in nichtuniversitären Einrichtungen [83]. Eine Metaanalyse mit insgesamt 685 Patienten ergab eine Fehldiagnoserate von 32 %, wobei das Intervall bis zur korrekten Diagnose zwischen einer und zwei Wochen lag. Bei der Hälfte dieser Fälle ließ sich retrospektiv ein deutlicher und ungewöhnlicher Warnkopfschmerz nachweisen, der bereits bis Wochen vor dem klassischen Ereignis wahrgenommen wurde [84]. Dieser sogenannte Warnkopfschmerz wurde entweder nicht erkannt oder fehlinterpretiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten die leichte Diskrepanz zwischen den von uns erhobenen Daten und den bis heute publizierten Studien erklären.

Ein endovaskuläres Zentrum, wie am Unfallkrankenhaus Berlin vorhanden, ist schließlich auf die Diagnostik und Therapie von SA-Blutungen spezialisiert. Die vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Algorithmen erhöhen die Diagnosesicherheit und den therapeutischen Erfolg. Darauf beruht die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, dass Akutbehandlung einer aneurysmalen SAB in einschlägig erfahrenen Zentren unter Beteiligung erfahrener vaskulärer Neurochirurgen und interventioneller Neuroradiologen erfolgen sollte [77].

Viele der publizierten Arbeiten sind retrospektiv mit den entsprechenden Schwächen in der Methodik und teilweise veraltet. Oftmals berücksichtigen sie die neueste Technik in der Neuroradiologie nicht. Die enorme technische Entwicklung in der Radiologie ermöglicht heute die flächendeckende Durchführung einer kraniellen CT. Die neueren angiographischen Anlagen z.B. wie die biplanare Angiographie ermöglichen die Nutzung erweiterter Funktionen und einer deutlich gesteigerten Bildqualität bei reduzierter Strahlendosis. Somit können heutzutage möglicherweise viel mehr SA-Blutungen

diagnostiziert werden. Um genaue Prävalenzen zu ermitteln müssten weitere aktuellere standardisierte multizentrische epidemiologische Untersuchungen folgen.

Bei den nichtaneurysmatischen SA-Blutungen kommt es insgesamt deutlich seltener zu neurologischen Dysfunktionen im Vergleich zu SA-Blutungen mit Aneurysmanachweis. Wie schon erwähnt, ist die Unterscheidung zwischen perimesencephaler und nicht perimesencephaler SAB von großer therapeutischer und prognostischer Wichtigkeit.

Bei perimesencephalen SA-Blutungen gelingt der Nachweis eines Aneurysmas oft nicht. Nach dem Blutungsereignis treten nur selten Gefäßspasmen und Nachblutungen als Komplikationen auf. Häufigste Komplikation ist der Hydrozephalus, der durch eine Shunt-Implantation therapiert werden muss. Diese Blutungen haben eine weitaus bessere Prognose als Aneurysmablutungen. Neurologische Symptome, die laut der Studie von Canhao und Mitarbeitern [85] vereinzelt auftraten, waren verschleiertes Sehen, eine leichte linksseitige Hemiparese und Hemihypästhesie, eine geringfügige Finger-Nase-Ataxie und asymmetrische Sehnenreflexe [85].

Alle anderen, nicht perimesencephalen SA-Blutungen ohne Aneurysmanachweis bleiben verdächtig auf eine Aneurysmablutung und erfordern eine weitere Diagnostik. Es können die üblichen Komplikationen nach SAB wie Rezidivblutung, Hydrozephalus und Vasospasmus auftreten. Nicht perimesencephale SA-Blutungen wiesen häufiger und schwerere neurologische Defizite auf, z.B. zentrale Gesichtslähmung, ausgeprägte Hemiparesen und Anisokorie [85]. Canhao und seine Mitarbeiter [85] beschrieben, dass es in 20% der Fälle zur Ausbildung eines Hydrozephalus kommen kann, und dass in 11% der Fälle eine Apathie, Desorientierung, Verwirrtheit oder Aggressivität entsteht. Drei von 35 Patienten dieser Studie erlitten Nachblutungen und zwei weitere entwickelten zerebrale Ischämien, die von ausgedehnten intrazerebralen Blutungen begleitet wurden. Die lokalen Blutmengen korrelierten mit Infarktgröße und -lokalisation. Die klinischen Befunde der Patienten mit nicht perimesencephalen Blutungen waren in 20% dem H&H Grad III und IV zuzuordnen und deutlich ausgeprägter im Vergleich zu den perimesencephalen Blutungen mit nur 2% nach H&H Grad III [85].

Hinsichtlich der Letalitäts- und Morbiditätsrate ist die Entstehung eines Hydrozephalus nach SAB mit Aneurysmanachweis ein wesentliches Problem. Van Gijn und Mitarbeiter

[86] beschreiben, dass das Auftreten eines Hydrozephalus in den ersten 72 Stunden nach SAB in 20% der Fälle in Beziehung zur Menge des intraventrikulären Blutes steht. Die Mehrheit der Patienten zeigt einen Anstieg des ICP intraoperativ ohne Bezug zum präoperativen H&H Grad, der Blutungsmenge im Subarachnoidalraum oder zum intraventrikulären Blut. 18% der Patienten wiesen initial intraventrikuläre Blutungen auf. In dieser Gruppe lag die Mortalität bei 52%. Fast alle Patienten litten unter einem Shunt-abhängigen Hydrozephalus. Durch die intermittierende Liquordrainage normalisierte sich der ICP auf unter 12mmHg bei der Mehrheit der Patienten. Bei 5% der Patienten wurde jedoch ein anhaltend hoher ICP von über 20mmHg registriert. Diese Patienten litten an einer schweren SAB (H&H Grad IV oder V) [86]. In anderen Studien wurde der Shunt-abhängige Hydrozephalus als signifikantes Problem mit einer Inzidenz zwischen 18 und 45% beschrieben [86,87].

Bei der nicht perimesencephalen SAB kann es in bis zu 20% der Fälle zur Ausbildung eines Hydrozephalus kommen [85], hingegen entwickelt sich nach perimesencephaler SAB nur in einigen wenigen Fällen ein akuter Hydrozephalus, besonders dann, wenn das Blut das Mesencephalon vollständig umgibt [88].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Daten allerdings nicht. Wir stellten fest, dass die Mehrheit der Patienten, die einen posthämorrhagischen Hydrozephalus entwickelten, einen perimesencephalen SA-Blutungstyp aufwies. Alle fünf Patienten mit nicht aneurysmatischer SAB und 35 Patienten mit aneurysmatischer SAB litten an einem Shunt-abhängigen Hydrozephalus. Nur acht Patienten der Gruppe der aneurysmatischen SA-Blutungen, die einen Hydrozephalus entwickeln, wiesen einen perimesencephalen Blutungstyp auf.

Der Hydrozephalus erscheint als ein eindeutiger prognostischer Faktor sowohl des kognitiven Outcomes als auch in der Beeinträchtigung der Lebensqualität. In einer Studie von Hütter [89] erlitten 25% der Patienten einen akuten Hydrozephalus. Diese Patienten zeigten signifikant schlechtere Leistungen des Langzeitgedächtnisses und langsamere Reaktionszeiten in neuropsychologischen Tests. Vier Jahre nach dem Blutungsereignis wurde die Lebensqualität im gleichen Patientenkollektiv ermittelt. Hierbei zeigte der

Hydrozephalus signifikante Effekte sowohl auf die positive Selbsteinschätzung als auch auf die Einschätzung durch Lebenspartner. Ein negativer Effekt des Hydrozephalus wurde auch bei der Bewältigung von Hausarbeiten festgestellt [88].

Die Letalität nach nicht aneurysmatischer SAB ist bekanntermaßen niedriger als nach Aneurysmaruptur [1]. Das Langzeit–Outcome der Patienten nach SA-Blutungen ohne Aneurysmanachweis ist jedoch weniger günstig [90,91]. Vasospasmen kommen als mögliche Ursache für ischämische neurologische Defizite in Frage. In der Studie von Lin und Mitarbeitern [92] traten bei 28,5% der Patienten nachweislich Vasospasmen auf. Ein Drittel der Patienten mit symptomatischen Vasospasmen verstarb, trotz zum Teil hohen initialen Glasgow Coma Werten von 13 bis 15 Punkten. Allerdings wurde trotz nachgewiesenen Vasospasmen keinerlei Vasospasmentherapie durchgeführt. Es erfolgte keine Gabe von Calciumantagonisten wie Nimodipin und keine „Triple-H“ Therapie. Trotz des häufigen Auftretens von Vasospasmen konnten die Autoren keinen relevanten Einfluss auf das Langzeit-Outcome, gemessen am Glasgow Outcome Score, ermitteln. Hier zeigt sich jedoch höchstwahrscheinlich eine Selektionsbias, da die Daten der verstorbenen Patienten nicht in die Analyse eingeflossen sein dürften.

9.2. Korrelation von Fisher Grad und Aneurysmanachweis

Alle Patienten der vorliegenden Studie wurden im Vorfeld der Therapie anhand der computertomographischen Auswertung in eine der vier Gruppen des Fisher-Grades eingeteilt, um eine genauere Einschätzung des individuellen Risikos eines jeden Patienten zu erhalten. Das erhöhte Risiko von Vasospasmen beeinflusst entscheidend die weitere Therapie und somit zwangsläufig auch die Prognose des Patienten.

Wie erwartet war auch die Einstufung in unserer Kohorte nach der Fisher – Skala relevant für die Wahrscheinlichkeit, ein Aneurysma als Ursache für die Blutung zu diagnostizieren. Es ist bekannt, dass ein höherer Fisher-Grad mit einem schlechten therapeutischen Ergebnis nach primärer SAB korreliert [93]. In der Tat waren 23 Patienten mit Fisher Grad

1 in der Gruppe mit positiver primärer Angiographie (8,1%). Ein Fisher Grad 2 wurde bei 52 Patienten, oder 18,4% festgestellt. Von den restlichen 208 Patienten wiesen 58 Patienten (20,5%) in der Computertomographie einen Fisher Grad 3 und 150 Patienten (53%) sogar einen Fisher Grad 4 auf.

Die Verteilung in der Gruppe ohne Aneurysmanachweis sieht ganz anders aus. Hier weisen mehr Patienten einen niedrigen Fisher Grad auf. Neun Patienten (10,1%) waren mit Fisher Grad 1 und 44 Fälle (49,4%) mit Fisher Grad 2 aufgefallen. Die restlichen Fälle wurden mit Fisher Grad 3 (18 Patienten, (20,2%) und Grad 4 (19 Patienten, (21,3%)) diagnostiziert. Darüber hinaus hat der klinische Verlauf bei Patienten mit perimesencephaler SAB eine bessere Prognose, verglichen mit Patienten, bei denen eine Aneurysma als Ursache für die SAB festgestellt wurde [81].

Unter Berücksichtigung dessen belegt auch diese Arbeit, dass höhere Fisher-Grade mit dem Auftreten von Aneurysmen korrelieren und sekundär eine schlechtere Prognose begünstigen. Diese Korrelation war allerdings nicht signifikant.

In der Untersuchung von Fisher und seinen Mitarbeitern [32] aus dem Jahr 1980 fand sich eine Wechselbeziehung zwischen der Menge und Verteilung des Blutes im Subarachnoidalraum und der späteren Ausbildung zerebraler Vasospasmen. In den Gruppen 1 und 2 (entsprechend Fisher Grad 1 und Grad 2) entwickelte sich nur in wenigen Fällen ein Vasospasmus (18), während bei fast alle Patienten der Gruppen 3 und 4 Vasospasmen (23 von 24) auftraten. Es existierte eine nahezu exakte Übereinstimmung zwischen der Lage der größeren subarachnoidalen Blutgerinnsel und der Lage des schwersten Vasospasmus, welcher zu Spätsymptomen und -syndromen in Abhängigkeit der betroffenen Arterie führte. Dieser Arbeit nach scheint die Menge an Blut im Subarachnoidalraum und deren Lokalisation an spezifischen Stellen der einzig wichtige ätiologische Faktor in der Ausbildung von Vasospasmen zu sein [32].

Friedman und Mitarbeiter [94] führten bei 40 Patienten mit nicht traumatischer SAB und Fisher Grad 3 Blutung eine computergesteuerte Quantifizierung des Blutvolumens und dessen Lokalisation durch [94]. Sie konnten belegen, dass intraparenchymatöse und

intraventrikuläre Blutungsanteile nicht mit symptomatischem Vasospasmus zu korrelieren waren. Dagegen war ein symptomatischer Vasospasmus hochsignifikant assoziiert mit zisternalen Blutvolumina. Mittels entsprechender Software konnte eine relativ genaue Volumenbestimmung durchgeführt werden. Patienten mit $>20 \text{ cm}^3$ Blut in den basalen Zisternen entwickelten zu 100% einen symptomatischen Vasospasmus. Signifikant war auch der Zusammenhang zwischen Vasospasmus im Anteriorstromgebiet und Blutungsanteilen im Interhemisphärenspalt, im Media-Stromgebiet mit Blut in der Sylvischen Fissur und im Posterioargebiet mit Blutungen im Bereich der Zisterna ambiens. 15 von 27 Patienten mit zisternalen Blutmengen $< 20 \text{ cm}^3$ entwickelten einen symptomatischen Vasospasmus. Zisternale Blutungsanteile sind von relevanter Bedeutung bei der Vorhersage eines Vasospasmus, da die großen Arterien die Zisternen durchziehen und damit dem subarachnoidalen Blut ausgesetzt sind [91].

Claassen und Mitarbeiter [95] kritisierten die Fisher-Graduierung dahingehend, dass bei einer Fisher Grad 3 Blutung nur zisternale Blutmengen begutachtet werden, nicht jedoch intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutungsanteile (Fisher Grad 4). Gerade die zisternale Tamponade und Blutungen in den Seitenventrikeln seien jedoch additive Risikofaktoren für das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus [93]. Von ihnen wurde deshalb anhand der Blutungsverteilung im CT eine neue erweiterte SAB-Klassifizierung vorgeschlagen:

- Claassen Grad 0:** Kein Blutungsnachweis im CT
- Claassen Grad 1 :** Minimale/dünne SAB, ohne Ventrikelblutung
- Claassen Grad 2 :** Minimale/dünne SAB, mit Ventrikelblutung
- Claassen Grad 3 :** Zisternale Tamponade, ohne Ventrikelblutung
- Claassen Grad 4 :** Zisternale Tamponade, mit Ventrikelblutung

Anhand dieser Klassifizierung ermittelten Claassen und Mitarbeiter das höchste Risiko für das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus (40%) sowie für zerebrale Infarkte (28%) bei Claassen Grad 4 Blutungen. Hingegen besteht ein niedrigeres Risiko für einen

symptomatischen Vasospasmus (19%) und zerebralen Infarkt (12%) bei Claassen Grad 3 Blutungen, was der Fisher Grad 3 Blutung entspricht [94].

Woertgen und Mitarbeiter [96] relativierten die Claassen-Einteilung. Die Fisher-Einteilung (Fisher Grad 3) sowie die Claassen Einteilung (Claassen Grad 4) korrelierten signifikant mit dem Auftreten von symptomatischen Vasospasmen bei 28,5% von 292 untersuchten Patienten mit nicht traumatischen SAB. Die höhere Korrelation konnte allerdings bei der weiter verbreiteten Fisher-Graduierung nachgewiesen werden, so dass demnach keine zusätzliche Information aus der Claassen Einteilung gewonnen werden konnte [96].

Reilly und Mitarbeiter [97] untersuchten vier CT-Parameter bezüglich der Inzidenz des Vasospasmus: CT-Graduierung nach Fisher, initiales Blutvolumen, initiale Dichte des subarachnoidalen Blutes, („Hounsfield Einheiten“) und Prozentsatz des täglich resorbierten Blutes. Selbst Patienten mit großem Blutvolumen entwickelten nicht zwangsläufig einen Vasospasmus, sofern sich das Blut schnell auflöste. Hingegen entwickelten einige Patienten mit geringen Blutvolumina jedoch nur bei langsamer Resorption des Blutes einen Vasospasmus. Die Forschungsgruppe kam zu dem Schluss, dass sowohl das initiale Blutvolumen als auch die Resorptionsrate des Blutes eine große Rolle bei der Entstehung des Vasospasmus spielen könnten [97]. Die fehlende Genauigkeit der Fisher-Graduierung, die bereits 1980 eingeführt wurde, ist sicherlich auf die deutlich schlechtere Auflösung der in den 70er Jahren verfügbaren Computertomographen zurückzuführen. Seitdem steigt die Sensitivität für den Nachweis von SA-Blutungen kontinuierlich. Viele der am Anfang der 80er Jahre diagnostizierten Fisher Grad 1 Blutungen wären mit den heutzutage hochauflösenden CT-Tomographen als Fischer Grad 2 oder vielleicht höher einzustufen.

Meier und Mitarbeiter [98] haben in einer teilretrospektiven Verlaufsbeobachtung das Behandlungsergebnis entsprechend der Glasgow Outcome Scale mit dem pathomorphologischen Befund entsprechend dem Fisher-Grad sowie mit der klinischen Einstufung nach Hunt & Hess, jeweils zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Patienten, verglichen. Die Patienten ohne Hämatocephalus internus und lokal begrenzter oder in wenigen Zisternen lokalisierter SAB, CT - morphologisch Fisher - Grade 2 und 3 entsprechend, wiesen einen besseren Krankheitsverlauf auf als diejenigen Patienten mit

einer Beteiligung der Hirnkammern und schwerster SAB in den basalen Zisternen (Fisher – Grad 4). Bei der stationären Aufnahme der Patienten erkannten die Autoren die Ausbreitung und die Konfiguration der SAB im Computertomogramm als Prädiktoren für den weiteren Krankheitsverlauf, unabhängig von der Interventionsmethode an [98].

Ein Einfluss der Fisher Skala auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch von Hütter und Mitarbeitern [88] beschrieben. Von Cedzich und Mitarbeitern [99] wurde hingegen kein Einfluss der Fisher Skala auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder ein prognostischer Wert dieser Einteilung gefunden. Allerdings könnte die kleinere Patientenkohorte dieser Studie den fehlenden Einfluss der Fisher Skala erklären. Auch wenn eine Korrelation zwischen der Fisher Skala und dem Behandlungsergebnis vorhanden ist, so wurde der vorhersagbare Wert der Skala auf das Behandlungsergebnis von Lindvall und Mitarbeitern [100] als limitiert beschrieben. Einige Studien zeigten, dass die Fisher Skala einen prognostischen Wert für mögliche kognitive Beeinträchtigungen hat [88,101]. Trotz dieser Einschränkungen ist die Graduierung nach Fisher von prognostischer Relevanz für das Auftreten eines Vasospasmus und der daraus resultierenden Morbidität und Mortalität.

Aufgrund der Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen Ausmaß und Lokalisation der Blutung und voraussichtlich auftretenden Spätfolgen kann durch Computertomographie bei Patienten ein erhöhtes Risiko festgestellt werden und diese können durch eine frühe Intervention oder gefäßerweiternde Pharmaka präventiv behandelt werden. Um vor jedweder Intervention das individuelle Risiko des Patienten vor Augen zu haben wird aus diesem Grund die Durchführung einer Computertomographie noch vor einer zerebralen Angiographie empfohlen [30].

Vale und Mitarbeiter [102] beschrieben 1997 einen Bezug zwischen dem shuntpflichtigen Hydrozephalus und den ermittelten Hunt & Hess bzw. Fisher-Graden bei der Aufnahme der Patienten mit aneurysmatischen SA-Blutungen. Bei Patienten mit Blut im Ventrikelsystem, mit niedrigem initialen Glasgow-Coma-Wert und mit höherem Fisher Grad erhöht sich das Risiko der Entwicklung eines Shunt-abhängigem Hydrozephalus. Diese Patienten haben

eine schlechtere Kurz- und Langzeitprognose und einen längeren Krankenhausaufenthalt [102]. Diese Korrelation zwischen dem höheren Fisher Grad und dem Shunt-abhängigen Hydrozephalus wurde zwei Jahre später von Lin und Mitarbeitern [103] bestätigt.

Eine Korrelation zwischen der Blutungsschwere und einer Beeinträchtigung im täglichen Leben der Patienten mit nicht aneurysmatischen SA-Blutungen stellt z.B. die Studie von Ildan und Mitarbeitern [104] fest. Die meisten Patienten dieser Untersuchung (47,6%) wiesen eine SAB 2. Grades nach Fisher auf. In der vorliegenden Arbeit fielen die Ergebnisse vergleichbar aus. Die Gruppe mit Fisher Grad 2 der nicht aneurysmatischen SA-Blutungen umfasste 32 Patienten oder 59% der Fälle. Ogden und Mitarbeiter [105] beschreiben in ihrer Studie von 1997 signifikanten Veränderungen in Teilbereichen der Lebensqualität wie Merkfähigkeitsstörungen, geringere Arbeitsfähigkeit und vermehrte familiäre Probleme abhängig von der Schwere der Blutung.

9.3. Sekundäre zerebrale Angiographie versus Angio – CT / MRT

Ist die Diagnose einer Subarachnoidalblutung mittels cCT, bzw. Angio-CT gesichert, so gilt es, die Blutungsquelle zu identifizieren. Goldstandard hierfür ist noch immer die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) [77]. Die selektive Untersuchung aller hirnvorsorgenden Gefäße in der DSA sollte unterschiedliche Projektionen beinhalten. Zur Detektion des verantwortlichen Aneurysmas sollte so früh wie möglich eine DSA angestrebt werden, um das weitere therapeutische Konzept festlegen zu können. Zudem liefert die DSA ergänzende Informationen über die exakte Konfiguration des Aneurysmas, die übrige vaskuläre Anatomie und über eventuell bereits vorhandene Vasospasmen oder über vorhandene multiplen Aneurysmata.

Laut der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2008 sind die neurologische Prognose und daher auch die Indikationsstellung zu einer

Kontrollangiographie abhängig von der Differenzierung in einen perimesenzephalen und einen nichtperimesenzephalen („aneurysmalen“) Blutungstyp [77].

Bei der Diskussion über die Sensitivität der Angiographie muss man berücksichtigen, dass die verschiedenen SAB - Verteilungsmuster (perimesencephal und nicht perimesencephal) unterschiedlich mit einem Aneurysmanachweis assoziiert sind. In unserer Kohorte wurde bei 29,7 % der Patienten mit perimesencephaler SAB ein Aneurysma in der primären Angiographie diagnostiziert. Im Vergleich hierzu wurden in 70,3% der zerebralen Angiographien in der Gruppe der nicht perimesencephalen SA-Blutungen Aneurysmata diagnostiziert.

Nach perimesencephaler Blutung ohne Nachweis einer Blutungsquelle wird eine intraarterielle Kontrollangiographie nicht mehr empfohlen [77]. Der prognostische Vorteil der perimesencephalen SA-Blutungen basiert vor allem auf dem geringeren Risiko von Nachblutungen und der Entwicklung von Gefäßspasmen. Diese Empfehlung konnten wir in unserer Studie eindeutig bestätigen. Bei nur einem unserer Patienten (1,1%) mit perimesencephaler SAB und primär negativer Angiographie wurde während der sekundären Angiographie ein Aneurysma diagnostiziert. Alle anderen sekundären Angiographien waren unauffällig, d.h. es wurden weder Aneurysmata noch andere Gefäßpathologien nachgewiesen.

Eine aktuelle Studie von Ringelstein und Mitarbeitern [106] vertritt diese Meinung allerdings nicht. Die Studie diente zur Evaluation der Wertigkeit der repetitiven DSA zur Detektion von Blutungsquellen bei spontanen, präpontinen und perimesencephalen SA-Blutungen nach initial negativer, invasiver und nicht invasiver Bildgebung durch DSA, CTA oder MRA. Über einen Zeitraum von zehn Jahren wurden 750 Patienten mit einer akuten atraumatischen SAB analysiert, von denen 30 (4%) eine rein perimesencephale SAB aufwiesen und bei denen gleichzeitig in der ersten DSA, CTA und MRA keine Blutungsquelle nachgewiesen werden konnte. Bei nur einem Patienten (3,3%) konnte in einer Reangiographie ein Aneurysma nachgewiesen werden. Bei allen anderen Patienten ließ sich auch im Verlauf keine Blutungsquelle identifizieren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Blutungsquelle in Einzelfällen erst in einer Reangiographie zu identifizieren ist. Diese

seltene Befunde haben allerdings eine große therapeutische und prognostische Relevanz, da es sich meist um Aneurysmata des hinteren Kreislaufs handelt, mit denen eine entsprechend höhere Rupturwahrscheinlichkeit einhergeht. Es wird daher empfohlen, eine Reangiographie nach initial negativer Bildgebung auch bei Patienten mit prognostisch günstiger, isolierter perimesencephaler SAB und unter Berücksichtigung des Komplikationsrisikos einer zerebralen DSA durchzuführen. In Anbetracht der niedrigen Zahl der betroffenen Patienten (nur ein Patient bzw. 3,3%) ist dies eine kontroverse Empfehlung, da DSA-spezifische Komplikationen wie die Ausbildung neurologischer Ausfälle (passagere neurologische Ausfälle von ca. 1% und permanente neurologische Ausfälle von 0,5%) und sogar das Auftreten von Todesfällen (von etwa 0,1%) gut belegt sind [107].

Dagegen wird bei der nichtperimesencephalen SAB ohne Nachweis einer Blutungsquelle immer eine zweite intraarterielle Angiographie im Verlauf empfohlen [77]. Allerdings ist diese letzte Empfehlung mit dem niedrigen Empfehlungsgrad C, eine „Kann“-Empfehlung, d.h. direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität sind nicht vorhanden oder nicht verfügbar [77]. In unserer Untersuchung konnte festgestellt werden, dass bei allen nicht perimesencephalen SA-Blutungen in der sekundären DSA kein Aneurysma nachgewiesen wurde. Auch bei den Patienten, die sekundär mittels MR – Angio untersucht worden sind, wurden keine Gefäßpathologien nachgewiesen. Es stellt sich die Frage, ob die Katheter-Angiographie weiterhin den höchsten Stellenwert in der Sekundärdiagnostik haben sollte.

Tatsächlich variiert die Sensitivität der Angiographie in den jeweiligen Studien stark. Aktuelle Publikationen berichten von 2 bis 36% Aneurysmanachweisen nach negativer Erstangiographie [49,50,51,108]. Entsprechend gehen auch die Empfehlungen hinsichtlich der sekundären Diagnostik auseinander.

Im Jahre 1991 berichteten Rinkel und Mitarbeiter [39], dass keiner ihrer Patienten nach einer perimesencephalen SAB Komplikationen erlitt. Das deutete darauf hin, dass alle Patienten mit einer perimesencephalen SAB aufgrund eines Aneurysmas durch die primäre Angiographie richtig diagnostiziert wurden. Somit wurde empfohlen, eine

sekundäre Angiographie nur bei Patienten mit nicht perimesencephaler SAB durchzuführen [39]. Andere wissenschaftliche Gruppen stellten fest, dass keine weiteren Folgeuntersuchungen notwendig sind, wenn während der primären Angiographie alle zerebralen Hauptäste dargestellt wurden [75]. Eine Angio-CT als Folgeuntersuchung wäre dann suffizient, wenn während der primär negativen Katheter-Angiographie keine Spasmen auftraten [109,110]. Weiterhin schlugen Shuaib und Mitarbeiter [111] vor, bei jedem klinischen Verdacht auf eine SAB und auf eine negative primäre Angiographie eine Zweitbegutachtung durch einen weiteren Neuroradiologen durchzuführen zu lassen, bevor man eine zweite Angiographie in Betracht zieht.

So wie unsere Arbeit, bestätigten auch andere Studien, dass eine sekundäre Angiographie bei Patienten mit nicht traumatischer SAB [112,113] nur in Ausnahmefällen pathologische Befunde liefert.

Im Gegensatz dazu nehmen einige Autoren wie Greenberg und Mitarbeiter [114] bzw. Pathirana und Mitarbeiter [115] keine Differenzierung zwischen perimesencephalen und nicht perimesencephalen SA-Blutungen vor. Sie empfehlen grundsätzlich eine sekundäre DSA für alle Patienten mit nicht traumatischen SAB.

Die zerebrale Computertomographie ist seit langem die Methode der Wahl zur Erstdiagnose einer subarachnoidalen Blutung [13]. Einige Autoren gehen so weit, dass sie eine Angio-CT als primäres und einziges diagnostisches Verfahren bei perimesencephaler SAB empfehlen [116]. In der Studie von Maurer und Mitarbeitern [117] z.B. wurde untersucht, ob die Mehrzeilen-CTA (MS-CTA) verglichen mit der DSA unter Ausnutzung aller routinemäßig verfügbaren digitalen Nachverarbeitungs-Werkzeuge eine ausreichende diagnostische Sensitivität besitzt. Ferner beschäftigt sich die Arbeit mit der Frage, welchen Einfluss die Größe und die Lage eines Aneurysmas auf die Detektierbarkeit haben. In der Untersuchung wurden 60 Patienten mit akuter SAB im Rahmen der Notfalldiagnostik mit einer MS-CTA und einer intraarteriellen DSA untersucht. Die CTA und DSA wurden als geblindete Datensätze in randomisierter Reihenfolge erfahrenen Radiologen vorgelegt, die die Anzahl, Form und Größe möglicher Aneurysmen bestimmten. Die Sensitivität und Spezifität der CTA wurde mit den DSA-Daten als Referenz festgelegt. 60 Patienten mit 61

Aneurysmen wurden in die Studie eingeschlossen. Die Sensitivität der CTA für Aneurysmen $\geq 3\text{mm}$ betrug 100%. Die Sensitivität für Aneurysmen $\leq 2\text{mm}$ reichte von 97% bis 99% in Abhängigkeit von der Lage (in Bezug zur Schädelbasis). Die Spezifität für Aneurysmen aller Größen betrug 100% für die DSA. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass unter Ausnutzung aller routinemäßig verfügbaren digitalen Nachbearbeitungsverfahren, die CTA eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität bei geringer Interobservervariabilität in der Detektion intrakranieller Aneurysmen aufweist. Problematisch bleibt weiterhin die Detektion sehr kleiner Aneurysmen (1 bis 2mm), insbesondere in basisnaher Lage [117]. Insgesamt ist die CTA jedoch eine zuverlässige, schnelle, kostengünstige und wenig invasive Methode zur ursächlichen Abklärung einer akuten SAB sowie zur Planung des Weiteren therapeutischen Vorgehens.

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik ist die MR-Angiographie. Technisch ist sie durchaus in der Lage, dem CCT qualitativ vergleichbare, z.T. sogar hochwertigere Bilder zu liefern. Die MR-Angio ist allerdings sehr artefaktanfällig, da sie komplexe Flussphänomene abbildet. Hohe Flussgeschwindigkeiten, turbulenter Fluss oder zu geringe Flussgeschwindigkeiten können zum Signalverlust führen [117]. Große Vorteile der MR-Angio sind die Bilderstellung ohne Röntgenstrahlen, die fehlende Invasivität der Methode und die geringe Komplikationsrate. Die MR-Angio kann die Gefäßwand und die umgebenden Strukturen direkt darstellen.

Die Arbeit von Metens und Mitarbeitern [118] zeigt die große Effektivität der MRA mit unterschiedlichen Techniken in Bezug auf Sensitivität und Spezifität. Alle 23 Aneurysmata von 17 Patienten wurden mittels DSA (Sensitivität von 100% und Spezifität von 94%) diagnostiziert. Die gleichen Patienten wurden erneut mittels T1 3D MR-Angio untersucht. Die verschiedenen Methoden wie MT TONE (tilted optimized nonsaturating excitation imaging) und phase-contrast MR-Angiographie zeigen eine ähnlich hohe Sensitivität und Spezifität wie die DSA (Sensitivität der MT TONE von 96% und Spezifität von 100%, Sensitivität der phase-contrast MR-Angio von 70% und Spezifität von 100%) [118].

Andere Arbeiten wie die Studie von Hochmuth und Mitarbeitern [119] verglichen die digitale Subtraktionsangiographie und die Time-of-Flight-Magnetresonanzangiographie (MRA) zur Verlaufskontrolle endovaskulär oder mikrochirurgisch behandelter intrakranieller Aneurysmen. 62 Patienten mit 73 behandelten Aneurysmen erhielten 96 MRA- und 76 DSA-Untersuchungen, um die Verschlussrate zu beurteilen und behandlungsbedürftige Befundänderungen zu erkennen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die MR-Angio nach Coiling in der Lage ist, sowohl den kompletten Verschluss eines Aneurysmas als auch Restperfusion unvollständig protegierter Hals- oder Coilkompaktierungen im Aneurysma darzustellen. Ist eine Basisuntersuchung verfügbar, die den direkten Vergleich zwischen MR-Angio und DSA gestattet, so sind weitere Kontrolluntersuchungen therapierter Aneurysmata nach Coiling auch mittels MRA möglich. Aufgrund der Metallartefakte nach Clipping sind hier in der Regel Kontrollen nur mittels DSA möglich [119]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine MR-Angio genauso in Frage kommt wie eine DSA als Zweituntersuchung nach nicht aneurysmatischer SA-Blutung. Berücksichtigt man die fehlende Invasivität, müsste letztlich die Time-of-Flight-Magnetresonanzangiographie als Sekundäruntersuchung empfohlen werden.

Anhand der Ergebnisse unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Rate der falsch-negativen primären zerebralen Angiographien niedrig ist. Wir konnten nur einen Fall identifizieren, in dem eine Wiederholung der Angiographie ein okkultes Aneurysma diagnostizierte,. Es gab statistisch keinen Unterschied, ob es sich dabei um eine perimesencephale oder eine nicht perimesencephale Blutung handelte.

Ähnliche Ergebnisse liefert die Studie von Yu und Mitarbeitern [120]. Es wurden 904 Patienten mit SAB untersucht. Nach üblicher Unterteilung in perimesencephale und nicht perimesencephale SA-Blutungen erfolgte im Intervall eine Reangiographie. Bei den Patienten mit perimesencephaler SAB waren alle Reangiographien unauffällig. Die falsch-negativen Ergebnisse der initialen DSA lagen in dieser Subgruppe der nicht perimesencephalen SA-Blutungen bei 7,1% (zwei von 28 Patienten). Trotz dieser kleinen Anzahl erscheint den Autoren auch die nicht aneurysmatische SAB verdächtig auf das

Vorliegen einer Blutungsquelle. Eine sekundäre DSA wurde daher auch bei nicht aneurysmatischer SAB, vor allem aber bei nicht perimesencephaler SAB, empfohlen [120]. Ältere Studien beschreiben eine höhere Rate von falsch – negativer Ergebnisse primärer Angiographien bei nicht perimesencephalen SA-Blutungen. Diese Fälle konnten mit dem Auftreten von Vasospasmen und der unzureichenden Darstellung aller Gefäße erklärt werden [121].

Gelingt es bei der primären zerebralen Angiographie alle relevanten Gefäßäste ausreichend darzustellen, werden die falsch – negativen Ergebnisse der Erstangiographie reduziert und gleichzeitig die Notwendigkeit sekundärer Angiographien minimiert. Die MR-Angio oder Angio-CT könnten sekundäre Katheter-Angiographien in diesen Fällen in ihrer Aussagekraft ablösen.

Offensichtliche Einschränkungen dieser Arbeit sind zunächst der retrospektiven Charakter. Zudem handelt sich um eine vergleichsweise mittlere Gesamtzahl an untersuchten Patienten. Um eine evidenzbasierte, diagnostische und therapeutische Empfehlung für nicht-traumatische SA-Blutungen etablieren zu können, werden prospektive, randomisierte Studien mit ausreichenden Patientenzahlen unter Berücksichtigung von CT, MRT und Angiographie benötigt.

10. Verzeichnis der Abkürzungen

ACA	A. cerebri anterior
ACI	A. carotis interna
ACM	A. cerebri media
AHA	American Heart Association
ASA	American Society of Anesthesiologists
AV - Malformation	Arteriovenöse Malformation
CBF	Zerebralen Blutflusses
CMR	Zerebrale Metabolisierungsrate
CTA	Computertomogramm –Angiografie; Angio- Computer-Tomogramm
CT	Computer Tomographie; Computertomogramm
CCT	Zerebrale Computertomogramm
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
DIND	Delayed cerebral ischemic deficits
DSA	Digital subtraction angiography, Digitale subtraktions Angiographie
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
H&H	Hunt und Hess
ICP	Intrakranieller Druck, Hirndruck
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MR	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomografie
RM	Rückmeldung
SAB	Subarachnoidale Blutung
SA-Blutungen	Subarachnoidale Blutungen
WFNS	World Federation of Neurosurgeons

11. Literatur

- 1 Spindel MC. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 2008; 9 (2), 20-30
- 2 Berlis A, Scheufler KM, Schmahl C, Rauer S, Gotz F, Schumacher M. Solitary spinal artery aneurysms as a rare source of spinal subarachnoid hemorrhage: potential etiology and treatment strategy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(2): 405–410.
- 3 Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; 27(4): 625–629.
- 4 Lindsay KW, Teasdale GM, Knill-Jones RP. Observer variability in assessing the clinical features of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1983; 58(1): 57–62.
- 5 Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326(11): 733–736
- 6 van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369:306–318
- 7 Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998; 50(5): 1413–1418
- 8 Mayberg MR. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9(3): 615–627

-
- 9 Schievink WI, Riedinger M, Maya MM. Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2005; 134(1): 45–48.
- 10 Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Hemorrhagic Stroke Project Investigators. Major risk factors for aneurismal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003; 34(6): 1375–1381.
- 11 Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1996; 27(3): 544–549.
- 12 Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci* 2011;18:1435–1438
- 13 Poeck, K.; Hacke, W. *Neurologie*, Springer Verlag 2006; ISBN 3540299971
- 14 Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, Meeks SL, Kannel WB, Charette LJ, McNamara PM, Palmer EP, D’Agostino R. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology* 1984; 34: 847– 53.
- 15 Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney JE. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg* 2000; 92: 991–4.
- 16 ter Berg HW, Dippel DW, Limburg M, Schievink WI, van Gijn J. Familial intracranial aneurysms. A review. *Stroke* 1992; 23: 1024– 30.
- 17 Timberlake WH, Kubik CS. Follow up report with clinical and anatomical notes on 280 patients with subarachnoid hemorrhage. *Trans Am Neurol Assoc* 1952; 77: 26–30.

-
- 18 Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels VV. On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke* 1994; 25: 2028–37.
- 19 Rinkel GJ, Djibuti M, Van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251–6.
- 20 Stehbens WE. Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch Pathol* 1963; 8: 272–85.
- 21 Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nature Gen* 2010; 42:420-27
- 22 Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996; 85: 995–9.
- 23 Corsten L, Raja A, Guppy K, Roitberg B, Misra M, Alp MS, Charbel F, Debrun G, Ausman J. Contemporary management of subarachnoid hemorrhage and vasospasm: the UIC experience. *Surg Neurol* 2001; 56: 140–8.
- 24 Gruber A., Reinprecht A, Bavinzski G, Czech T, Richling B. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999; 44: 503– 9.
- 25 Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1120–7.

26 Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2000; 31: 2742–50

27 Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 798–04.

28 Volles E. Subarachnoidalblutung aus sakkulären Aneurysmen. *Akt Neurol* 1995; 22: 2–16.

29 Priebe HJ Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2007; 99:102–118

30 Koliass AG, Sen J, Belli A Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res* 2009; 87:1–11

31 Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982; 11: 337–43.

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

-
- 33 Proust F, Debono B, Hannequin D, Gerardin E, Clavier E, Langlois O, Freger P Treatment of anterior communicating artery aneurysms: complementary aspects of microsurgical and endovascular procedures. *J Neurosurg* 2003; 99:3-14
- 34 Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The North American experience. *Stroke* 1992; 23:205-14
- 35 Kassell, N. F., J. C. Torner, E. C. Haley et al. The international cooperative study on the timing of aneurysms surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990; 73 18-47
- 36 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* 1994; 344:590-3
- 37 Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28: 14–20.
- 38 Teksam M, Casey S, Kieffer S, Truwit Multi-section CT angiography for detection of cerebral aneurysms *CLJNR Am J Neuroradiol.* 2004; Oct, 25(9): 1485-92
- 39 Rinkel GJ, Wijdicks EF, Hasan D, Kienstra GE, Franke CL, Hageman LM, Vermeulen M, van Gijn J. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *Lancet* 1991; 338:964-8.
- 40 van Gijn J. Subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 339:653– 655.

-
- 41 Schwartz TH, Solomon RA Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996; 39: 433–440.
- 42 van Gijn J, van Dongen K J, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1985; 35:493– 497
- 43 Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hageman LM, Tans JTJ, van Gijn J. Outcome in perimesencephalic (nonaneurysmal) subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1990; 40:1130 –1132.
- 44 Brilstra EH, Hop JW, Rinkel GJE. Quality of life after perimesencephalic haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:382–384.
- 45 Birgitta K. Velthuis, Gabriël J. E. Rinkel, Lino M. P. Ramos, Theodoor D. Witkamp, Maarten S. van Leeuwen Perimesencephalic Hemorrhage : Exclusion of Vertebrobasilar Aneurysms With CT Angiography. *Stroke* 1999; 30:1103-1109
- 46 Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Ramos LMP, Tanghe HLJ, Hasan D, Meiners LC, van Gijn J. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:829–834.
- 47 Zhang LJ, Wu SY, Niu JB, Zhang ZL, et al. Dual-energy CT angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: image quality, radiation dose, and comparison with 3D rotational digital subtraction angiography. *Am J Roentgenol* 2010; 194:23-30

-
- 48 Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, Saguchi T, et al: Comparing accuracy of cerebral aneurysm size measurements from three routine investigations: computed tomography, magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography. *Neurol Med Chir* 2010; 50:893-99
- 49 Kauffmann GW, Grenacher L, Bahner ML, Hess T, Richter GM. The vascular patient--diagnosis and minimally invasive therapy. Which technique for what illness? *Radiologe*. 2001 Aug;41(8):613-23.
- 50 van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 357–9.
- 51 Birgitta K. Velthuis, Gabriël J. E. Rinkel, Lino M. P. Ramos, Theodoor D. Witkamp, Maarten S. Van Leeuwen Perimesencephalic Hemorrhage : Exclusion of Vertebrobasilar Aneurysms With CT Angiography. *Stroke* 1999; 30:1103-1109
- 52 Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012; 43: 1711-37
- 53 Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, et al: Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:539-42
- 54 Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1987; 67: 329-32.
- 55 Schmutzhard E, Beer R, Vajkoczy P Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. *Intensivmed Notfallmed* 2010; 47:169–176

56 Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:994–1025

57 Neuschmelting V, Fathi AR, Hidalgo Staub ET et al. Norepinephrine-induced hypertension dilates vasospastic basilar artery after subarachnoid haemorrhage in rabbits. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151:487–493

58 H. Theilen· Th. Kiss· M. Leimert· Th. Koch *Anästhesie und Intensivmedizin* 2013; 54:14-27

59 Diener HC, Putzki N *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme 2008, Stuttgart, S 654 ff

60 Seule MA, Stienen MN, Cadosch D et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhagetherapy and complications. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45:8–17

61 Al Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, Shervanthi HV, Ross SA Review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology. *World Neurosurg* 2010; 73:654-67

62 Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA Review of Medical Prevention of Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Problem of Neurointensive Care. *Neurosurgery*. 2001 Feb;48(2):249-61; discussion 261-2

-
- 63 Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012; 43: 1711-37
- 64 Stein SC, Brown KD, Chen XH, Smith DH, Graham DI Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery* 2006; 59:781-8
- 65 Smith MJ, LeRoux PD, Elliot HP, Winn HR Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 101:1-7
- 66 Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, et al. Effect of oral nimodipine and outcome after subarachnoid haemorrhage – British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298:636-42
- 67 Dawkins AA, Evans AL, Wattam J, et al. Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures”. *Neuroradiology* 2007; 49:753-759
- 68 Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology* 2007 Jun; 243(3):812-9.
- 69 Velthuis BK, Van Leeuwen MS, Witkamp TD, Ramos LM, Berkelbach van Der Sprenkel JW, Rinkel GJ. Computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: from aneurysm detection to treatment without conventional angiography. *J Neurosurg.* 1999 Nov;91(5):761-7

70 Ruigrok YM, Rinkel GJ, Buskens E, Velthuis BK, van Gijn J. Perimesencephalic hemorrhage and CT angiography: A decision analysis. *Stroke* Dec 2000;31(12):2976-83.

71 Rinkel GJ, Wijdicks EF, Hasan D, Kienstra GE, Franke CL, Hageman LM, Vermeulen M, van Gijn J. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *Lancet*. Oct 1991; 19;338(8773):964-8.

72 Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Horiguchi T, Kuroshima Y, Mayanagi K, Orii M, Ichikizaki K. (2003) "Occult" ruptured cerebral aneurysms revealed by repeat angiography: result from a large retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003 Dec;106(1):33-7.

73 Yu DW, Jung YJ, Choi BY, Chang CH. (2012) Subarachnoid hemorrhage with negative baseline digital subtraction angiography: is repeat digital subtraction angiography necessary? *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2012 Sep;14(3):210-5. doi:10.7461/jcen.2012.14.3.210. Epub 2012 Sep 28.

74 Kaim A, Proske M, Kirsch E, von Weymarn A, Radü EW, Steinbrich W.(1996) Value of repeat-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage(SAH). *Acta Neurol Scand*. 1996 May;93(5):366-73.

75 Topcuoglu MA, Ogilvy CS, Carter BS, Buonanno FS, Koroshetz WJ, Singhal AB. Subarachnoid hemorrhage without evident cause on initial angiography studies: diagnostic yield of subsequent angiography and other neuroimaging tests. *J Neurosurg*. 2003 Jun;98(6):1235-40.

76 Urbach H, Zentner J, Solymosi L. The need for repeat angiography in subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 1998 Jan;40(1):6-10.

77 Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, ISBN 9783131324146; Georg Thieme Verlag Stuttgart

78 Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomography scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1–9.

79 Vermeer SE, Rinkel GJ, Algra A. Circadian fluctuations in onset of subarachnoid hemorrhage. New data on aneurysmal and perimesencephalic hemorrhage and a systematic review. *Stroke* 1997; 28(4): 805–808

80 Neil-Dwyer G, Lang D. ‘Back attack’ – aneurysmal subarachnoid haemorrhage: death due to delayed diagnosis. *J R Coll Physicians [Lond]* 1997; 31: 49–52.

81 Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, Adams HP Jr, Mazuz H. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke* 1985; 16: 587–90.

82 Adams HP Jr, Jergenson DD, Kassell NF, Sahs AL. Pitfalls in the recognition of subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 1980; 244: 794–6.

83 Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke* 2007; 38: 1216–22.

84 Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 29–36.

-
- 85 Canhao P., Ferro J.M., Pinto A.N., Melo T.P., Campos J.G.: Perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhages with negative angiograms. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995; 132: 14-19
- 86 Van Gijn J., Hijdra A., Wijdicks E.F.M., Vermeulen M., van Crevel H.: Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*.1985; 63: 355-362
- 87 Yamamoto I., Hara M., Ogura K., Suzuki Y., Nakane T., Kageyama N.: Early operation for ruptured intracranial aneurysms: Comparative study with computed tomography. *Neurosurgery* 1983;12: 169-174
- 88 Rinkel G.J.E., Wijdicks E.F.M., Vermeulen M., Tans J.T.J., Hasan D., van Gijn J.: Acute hydrocephalus in non-aneurysmal perimesencephalic hemorrhage: evidence of cerebrospinal fluid block at the tentorial hiatus. *Neurology* 1992; 42: 1805-1807
- 89 Hütter B.O.: Verhaltensmedizinische und neuropsychologische Folgen von Subarachnoidalblutungen. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen 1999
- 90 Juul R., Fredriksen A.T., Ringkjøb R.: Prognosis in subarachnoid haemorrhage of unknown etiology. *J Neurosurg* 1986; 64: 359-362
- 91 Hawkins T.D., Sims C., Hanka R.: Subarachnoid hemorrhage of unknown cause: a long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1989; 52: 230-235
- 92 Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS: Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Putative Role of Inflammation. *Neurosurgery* 2003; 53: 123-135

-
- 93 Chotai S, Ahn SY, Moon HJ, Kim JH, Chung HS, Chung YG, Kwon TH. Prediction of outcomes in young adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(3):157-62
- 94 Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piepgras DG: Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. *J Neurosurg* 2002; 97:401-407,
- 95 Claassen J, Bernardini G. L., Kreiter K., Bates J., Du Y. E., Copeland D., Connolly S., Mayer S.: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage; the Fisher scale revisited. *Stroke* 200; 32: 2012-2020
- 96 Woertgen C, Ullrich OW, Rothoerl RD, Brawanski A: Comparison of the Claassen and Fisher CT classification scale to predict ischemia after aneurysmal SAB. *Zentralbl Neurochir*. 2003; 64: 104-8
- 97 Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Loch Macdonald R: Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 101: 255-261
- 98 Meier U, Reyer T, Gräwe A, Lemcke J, Mutze S, Coiling versus Clipping bei zerebralen Aneurysmen nach Subarachnoidalblutung. *chir. Praxis* 2006, 66: 473-483
- 99 Cedzich C, Roth A: Neurological and psychosocial outcome after subarachnoid haemorrhage, and the hunt and hess scale as a predictor of clinical outcome. *Zentralbl Neurochir*. 2005; 66: 112-118

-
- 100 Lindvall P, Runnerstam M, Birgander R, Koskinen LO: The Fisher grading correlated to outcome in patients with subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2009; 23: 188-192
- 101 Larsson C, Forssell A, Ronnberg J, Lindberg M, Nilsson LG, Fodstad H: Subarachnoid blood on CT and memorydysfunctions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand.* 1994; 90: 331-336
- 102 Vale FL, Bradley EL, Fisher WS 3rd. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting *J Neurosurg* 1997; 86(3):462-6.
- 103 Lin CL, Kwan AL, Howng SL. *Kaohsiung J Med Sci.* 1999; 15(3):137-45.
- 104 Ildan F., Tuna M., Erman T., Göcer A.I., Cetinalp E., Burgut R.: Prognosis and prognostic factors for unexplained subarachnoid hemorrhage: review of 84 cases. *Neurosurgery* 2002. 50; 1015-1025
- 105 Ogden J.A., Utley T., Mee E.W.: Neurological and psychosocial outcome 4 to 7 years after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1997; 41: 25-34
- 106 A Ringelstein, O Timchenko, SL Goericke, C Moeninghoff, U Sure, O Müller, IE Sandalcioglu, M Forsting, M Schlaman. Reangiografie nach perimesencephaler SAB. *Fortschr Röntgenstr* 2013; 185 – VO300_2
- 107 Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W. *NeuroIntensiv* Springer Verlag, 2012, ISBN 978-3-642-16911-3
- 108 Forster DM, Steiner L, Hakanson S, Bergvall U. The value of repeat pan-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1978 May; 48(5):712-6.

-
- 109 Vaitkevicius G, Gvazdaitis AR, Lukosevicius S. Spontaneous subarachnoid hemorrhage: patients' examination after aneurysm-negative initial angiograms. *Medicina (Kaunas)* 2002; 38(10):976-81
- 110 Ruigrok YM, Rinkel GJ, Buskens E, Velthuis BK, van Gijn J. Perimesencephalic hemorrhage and CT angiography: A decision analysis. *Stroke* 2000 Dec; 31(12):2976-83.
- 111 Shuaib A, Lee MA, Johns RD, Swanson HA. Subarachnoid hemorrhage and normal angiography: should the angiogram be reviewed by a second neuroradiologist? *Can J Neurol Sci.* 1988 Nov; 15(4):413-6.
- 112 Moscovici S, Fraifeld S, Ramirez-de-Noriega F, Rosenthal G, Leker RR, Itshayek E, Cohen JE. Clinical relevance of negative initial angiogram in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2013 Mar; 35(2):117-22.
- 113 Khan AA, Smith JD, Kirkman MA, Robertson FJ, Wong K, Dott C, Grieve JP, Watkins LD, Kitchen ND. Angiogram negative subarachnoid haemorrhage: Outcomes and the role of repeat angiography. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Aug;115(8):1470-5. doi: 10.1016/j.clineuro..02.002. Epub 2013 Feb 26.
- 114 Greenberg E, Janardhan V, Katz JM, Riina H, Zimmerman R, Gobin YP. Disappearance and reappearance of a cerebral aneurysm: a case report. *Surg Neurol.* 2007 Feb; 67(2):186-8; discussion 188-9. Epub 2006 Nov 3.
- 115 Pathirana N, Refsum SE, McKinstry CS, Bell KE. The value of repeat cerebral angiography in subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 1994; 8(2):141-6.

116 Thines L, Dehdashti AR, Howard P, Da Costa L, Wallace MC, Willinsky RA, Tymianski M, Lejeune JP, Agid R. Postoperative assessment of clipped aneurysms with 64-slice computerized tomography angiography. *Neurosurgery*. 2010 Sep; 67(3):844-53; discussion 853-4. doi: 10.1227/01.

117 C Maurer, O Schilling, R Braunschweig, C Kern; Detektion intrakranieller Aneurysmen - MS-CTA vs. DSA. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179 - VO_223_1

118 Metens T, Rio F, Balériaux D, Roger T, David P, Rodesch G. Intracranial aneurysms: detection with gadolinium-enhanced dynamic three-dimensional MR angiography-initial results. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):39-46.

119 Hochmuth A, Vougioukas VI, Ziyeh S, Velthoven V, Berlis A. MRA versus DSA zur Verlaufskontrolle endovaskulär und mikrochirurgisch behandelter intrakranieller Aneurysmen. *Clinical Neuroradiology* 2004/3: 187-193

120 Yu DW, Jung YJ, Choi BY, Chang CH. Subarachnoid hemorrhage with negative baseline digital subtraction angiography: is repeat digital subtraction angiography necessary? *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2012 Sep; 14(3):210-5.

121 Kaim A, Proske M, Kirsch E, von Weymarn A, Radü EW, Steinbrich W. Value of repeat-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage (SAH). *Acta Neurol Scand*. 1996 May; 93(5):366-73.