

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
des Unfallkrankenhauses Berlin (ukb)

**DISSERTATION**

Ketamin reduziert die Häufigkeit von Hirninfarkten nach  
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Seifert

aus Görlitz

Datum der Promotion: 04.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Zielstellung</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Patienten und Methoden</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Studiendesign</b> .....	<b>13</b>
3.1.1 Einschlusskriterien.....	13
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	13
<b>3.2 Patienten und Datenerhebung</b> .....	<b>14</b>
<b>3.3 Aneurysma-Ausschaltung</b> .....	<b>16</b>
<b>3.4 Intensivmedizinische Therapie</b> .....	<b>16</b>
<b>3.5 Bildgebende Diagnostik</b> .....	<b>20</b>
<b>3.6 Definition der DCI</b> .....	<b>21</b>
<b>3.7 Differenzierung zerebraler Infarkte</b> .....	<b>22</b>
<b>3.8 Outcome-Erfassung</b> .....	<b>22</b>
<b>3.9 Statistische Methoden</b> .....	<b>23</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1 Demographische Daten</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 Graduierungen</b> .....	<b>24</b>
4.2.1 Klinische Einteilung nach Hunt und Hess .....	24
4.2.2 Klinische Einteilung nach WFNS .....	24
4.2.3 Radiologische Einteilung nach Fisher.....	25
<b>4.3 Aneurysmalokalisation</b> .....	<b>25</b>
<b>4.4 Aneurysmaausschaltung</b> .....	<b>26</b>
<b>4.5 Neurochirurgische Interventionen</b> .....	<b>26</b>
<b>4.6 Intensivmedizinische Therapie</b> .....	<b>27</b>
4.6.1 Analgosedierung.....	27
4.6.2 Maschinelle Ventilation .....	28
4.6.3 Hämodynamisches Management .....	29

4.6.4 Komplikationen der Analgosedierung .....	29
<b>4.7 Auftreten DCI-assoziierter Hirninfarkte.....</b>	<b>30</b>
4.7.1 Befunde der radiologischen Diagnostik .....	30
4.7.2 Gruppenunterschiede .....	31
4.7.3 Fehlende Korrelationen .....	32
<b>4.8 Outcome.....</b>	<b>33</b>
4.8.1 GOS bei Entlassung aus dem Krankenhaus .....	33
4.8.2 GOS im Verlauf.....	34
<b>4.9 Gruppenvergleich: Sedierung mit und ohne Ketamin .....</b>	<b>34</b>
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>36</b>
5.1 DCI, Vasospasmus und DCI-assozierte Hirninfarkte .....	36
5.2 Ketamin als Bestandteil der Analgosedierung.....	39
5.3 Komplikationen der Analgosedierung .....	44
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>50</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>52</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>60</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>61</b>

## Abstrakt

**Einleitung und Zielsetzung:** Die verzögert auftretende zerebrale Ischämie (Delayed Cerebral Ischemia, DCI) ist die bedeutendste Ursache einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes nach einer akuten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB). Zu den Mechanismen, die eine DCI verursachen, gehört unter anderem die kortikale Streudepolarisation (Cortical Spreading Depression, CSD). Eine Analgosedierung als Bestandteil der Therapie kritisch kranker Patienten nach einer akuten SAB dient der Optimierung klinischer Schlüsselparameter wie des arteriellen Blutdruckes und des zerebralen Blutflusses bei gleichzeitiger Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauches. Die Analgosedierung ist ein bedeutender Bestandteil der Neuro-Intensivmedizin. Es wurde gezeigt, dass die zur Analgosedierung verwendeten Substanzen die CSD positiv beeinflussen können und damit unter Umständen neuroprotektiv wirken. Dennoch kann eine Analgosedierung den klinischen Verlauf eines Patienten mit einer aneurysmatischen SAB auch negativ beeinflussen, da sie potentiell Komplikationen verursachen kann. Das Ziel dieser Untersuchung war die Analyse des Einflusses der Analgosedierung und hierbei insbesondere des Ketamins auf das Auftreten DCI-assoziiierter zerebraler Infarkte bei Patienten mit einer aneurysmatischen SAB unter besonderer Berücksichtigung der potentiellen Komplikationen.

**Methodik:** In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von Patienten mit einer aneurysmatischen SAB analysiert. In die Untersuchung wurden 65 Patienten eingeschlossen. Der klinische Verlauf wurde ebenso wie die Befunde der kranialen Computertomographie analysiert. Zur Auswertung des intensivmedizinischen Behandlungsverlaufes wurden die Punktwerte der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), die Komplikationen der Analgosedierung und andere klinische Parameter erfasst. Das neurologische Outcome wurde mit Hilfe der Glasgow Outcome Scale (GOS) analysiert.

**Ergebnisse:** Die mittlere Beatmungsdauer betrug 20,9 Tage (1 bis 46 Tage, Standardabweichung 7,09). Die mittlere Dauer der intensivmedizinischen Therapie betrug 23,5 Tage (5 bis 43 Tage, Standardabweichung 6,8). DCI-assoziierte zerebrale Infarkte traten bei insgesamt neun Patienten (14 %) auf. In der Gruppe der Patienten, bei denen Ketamin als Bestandteil der Analgosedierung verwendet wurde, traten DCI-

assoziierte zerebrale Infarkte signifikant seltener auf (7,3 % versus 25 % in der Gruppe ohne Ketamin,  $p=0,04$ ). Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen betrug 7,7 %. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede des Outcomes der Patienten, die mit verschiedenen Analgosedativa-Kombinationen behandelt wurden.

**Schlussfolgerungen:** Die Häufigkeit DCI-assoziiertes zerebraler Infarkte nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung war signifikant niedriger, wenn die Patienten Ketamin erhalten hatten.

## Abstract

**Background and Purpose:** Delayed cerebral ischemia (DCI) remains the most relevant cause of neurological worsening after acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH). Underlying mechanisms causing DCI include cortical spreading depression (CSD). Analgo-sedation is a fundamental part of neurointensive care and helps optimizing clinical key parameters like arterial blood pressure and cerebral blood flow while simultaneously reducing cerebral oxygen consumption. It has been shown that sedative and analgesic substances influence receptor mediated spreading depolarisation and thus may result in neuroprotection. Nonetheless sedation itself could also negatively influence the course of SAH patients as it potentially cause complications. The aim of this study is to analyse the influence of sedation, in particular of Ketamine on the occurrence of DCI-related cerebral infarctions in patients with acute SAH with particular focus on the potential complications.

**Methods:** This is a retrospective analysis of patients with acute aneurysmal SAH. Sixty five patients matched the inclusion criteria. The clinical course as well as the cranial CAT scan imaging results were analysed. The treatment course on the intensive care unit (ICU) was characterized analysing the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), complications of sedation as well as other clinical parameters including typical complications. Neurological outcome was analysed using the Glasgow Outcome Scale (GOS).

**Results:** The median length of ventilation treatment was 20.9 days (1 to 46 days, SD 7.09). The median length of stay on the Intensive Care Unit was 23.5 days (5 to 43 days, SD 6.8). DCI-related cerebral infarctions occurred in nine patients (14 %). DCI-related cerebral infarctions occurred significantly less often in the patient cohort treated with sedation including Ketamine (7.3 % versus 25 % in the non-Ketamine group,  $p=0.04$ ). The rate of major complications was 7,7 %. Outcome was not different regarding the groups being treated with different combinations of sedation.

**Conclusions:** The rate of DCI-related cerebral infarctions following acute aneurysmal SAH was significantly lower in the patient group that received Ketamine.

# 1 Einleitung

Spontane Subarachnoidalblutungen werden zu 85 % durch rupturierte Aneurysmen der Hirnarterien verursacht. (van Gijn et al. 2007) Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung (SAB) hat eine Inzidenz von sieben bis zehn Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner in Mitteleuropa. Sie ist eine schwerwiegende Erkrankung, die trotz der Optimierung der chirurgischen, interventionellen und intensivmedizinischen Maßnahmen mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. So versterben 10 bis 15 % der Patienten bereits präklinisch und weitere fünf Prozent der Patienten versterben innerhalb der folgenden 24 Stunden. (Schmutzhard, Beer, & Vajkoczy, 2010) Das Ausmaß der initialen Bewußtseinseinschränkung, die Blutungsgröße und die Ausprägung des Hirnödems korrelieren eng mit dem Outcome. Die Zwölfmonate-Überlebensrate der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung liegt bei ungefähr 50 %. (Lovelock, Rinkel, & Rothwell, 2010; Kellner, Stoevesandt, Soukup, Bucher, & Raspé, 2012) Die Lebensqualität einer Vielzahl der überlebenden Patienten und ihrer Angehörigen wird durch die Folgen der Subarachnoidalblutung zum Teil erheblich eingeschränkt. (Hop et al. 1998)

Die Diagnosestellung einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung erfolgt üblicherweise durch eine native kraniale Computertomographie, je nach institutionellem Standard wird diese ergänzt durch eine kraniale Computertomographie-Angiographie. Die digitale Subtraktionsangiographie der hirnversorgenden Gefäße ist zur Detektion des Aneurysmas und zur Therapieplanung der Aneurysmaausschaltung indiziert. (Connolly et al. 2012)

Im Anschluss an die Diagnostik ist die Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas vorrangig. Dies kann mittels endovaskulärem Coiling oder mikrochirurgischem Clipping erfolgen. Bei einer großen kontrollierten, randomisierten Studie, dem International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), wurden beide Behandlungsmethoden miteinander verglichen. In dieser Studie waren ein Jahr nach der Aneurysmaversorgung 23,5 % der Patienten nach dem endovaskulären Coiling verstorben oder auf Hilfe angewiesen, wogegen es nach dem neurochirurgischen Clipping 30,9 % der Patienten waren. Im Langzeitverlauf konnte für die Patienten, die mit dem endovaskulären Coiling versorgt worden waren, eine signifikant niedrigere Mortalität in den ersten sieben Jahren nach der Ausschaltung des Aneurysmas nachgewiesen werden. Die Rate an

Nachblutungen und unvollständig verschlossenen Aneurysmen war bei den Patienten nach dem mikrochirurgischen Clipping niedriger, eine Epilepsie entwickelte sich hingegen nach der chirurgischen Ausschaltung des Aneurysmas häufiger. Zusammengefasst konnte der ISAT ein besseres Outcome für die Patienten mit endovaskulär versorgten Aneurysmen nachweisen. (Molyneux et al. 2005)

Die Versorgung des rupturierten Aneurysmas mit einer der beiden Methoden sollte bei der Mehrzahl der Patienten so früh wie vertretbar erfolgen, um die Rate der Nachblutungen zu reduzieren. Hierbei ist die vollständige Ausschaltung des Aneurysmas wann immer möglich anzustreben. Bei der Wahl des Verfahrens sollten Einflussfaktoren wie die Lage und Konfiguration des Aneurysmas, das Alter des Patienten, die Größe möglicherweise vorhandener intraparenchymatöser Hämatoome und der initiale neurologische Status entsprechend der Klassifikation der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) im multidisziplinären Konsens berücksichtigt werden. (Connolly et al. 2012) Die Nachblutung nach einer Aneurysmaruptur ist mit 22 % bezogen auf die 30-Tage-Letalität die zweithäufigste Todesursache. Diese ist durch die frühzeitige Ausschaltung des Aneurysmas beeinflussbar. (Broderick et al. 1994)

Das intensivmedizinische Management der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung umfasst während der Phase vor der Aneurysmaausschaltung die Therapie eines möglicherweise auftretenden posthämorrhagischen akuten Hydrozephalus durch eine Liquorableitung, eines Hirnödems, die Sicherstellung der zerebralen Perfusion und der Oxygenierung durch die Therapie kardiopulmonaler Komplikationen, die Minimierung des Rezidivblutungsrisikos durch eine zielgerichtete Blutdrucksteuerung und das Vermeiden zerebraler Krampfanfälle. (Schmutzhard et al. 2010)

In der Phase nach der Aneurysmaversorgung umfasst die intensivmedizinische Therapie neben den genannten Maßnahmen vor allem das Erkennen, die Therapie und die Prävention verzögerter zerebraler Ischämien (Delayed Cerebral Ischaemia, DCI) sowie die Behandlung sekundärer, typischer intensivmedizinischer Komplikationen. (Schmutzhard et al. 2010; Diring 2009)

Die DCI ist ein klinisches Syndrom mit fokalen-neurologischen oder kognitiven Defiziten, das bei über 30 % der SAB-Patienten zwischen dem dritten und dem 14. Tag nach dem initialen Blutungsereignis auftritt. (Dorsch & King, 1994; Rowland, Hadjipavlou, Kelly, Westbrook, & Pattinson, 2012) Eine DCI ist für jene Patienten, welche die initiale

Behandlungsphase der Aneurysma-Versorgung überlebt haben, der wichtigste Faktor für die Letalität und Morbidität der Subarachnoidalblutung. (Rowland et al. 2012)

Eine verzögerte zerebrale Ischämie wird durch klinische Symptome oder durch die radiologische Diagnostik nachgewiesen. Klinische Symptome einer DCI umfassen neurologische Zustandsverschlechterungen im Sinne neuer fokaler neurologischer Defizite oder einer Vigilanzabnahme, die üblicherweise durch eine Reduktion der Punktzahl auf der Glasgow Coma Scale um mindestens zwei Punkte gekennzeichnet ist. Zusätzlich oder als alleiniger Befund gelten zerebrale Infarkte in der radiologischen Diagnostik als Korrelat einer DCI. Für beide Entitäten ist eine bestimmte Latenz zum Blutungsereignis und zur Ausschaltung des Aneurysmas definiert (siehe Tabelle 6). (Vergouwen et al. 2010)

Über eine lange Zeit wurde die neurologische Zustandsverschlechterung nach einer SAB als Folge einer durch das Vorhandensein von Blut im Subarachnoidalraum bedingten Alteration der Hirngefäße gesehen, die im Ergebnis zu einer Ischämie des Hirngewebes führt. Die angiographisch diagnostizierte arterielle Vasokonstriktion, die mit einer Verschlechterung des neurologischen Status assoziiert war, führte zu der pathophysiologischen Theorie des Vasospasmus, womit die neurologischen Symptome und die radiologischen Veränderungen erklärt wurden. (Rowland et al. 2012) Die Inzidenz eines angiographisch nachweisbaren Vasospasmus beträgt bis zu 43 %. (Dorsch & King 1994)

Mittlerweile liegt eine Vielzahl von Erkenntnissen vor, nach denen sich die DCI als multifaktoriell bedingter Symptomkomplex außerhalb der Vasokonstriktion als alleinige pathophysiologische Ursache darstellt. (Rowland et al. 2012, Pluta et al. 2009)

Zur Pathogenese der DCI wurden verschiedene Theorien entwickelt. Hierzu gehört der Komplex der frühen Hirnschädigung, der als Folge einer Aneurysmaruptur in den ersten 72 Stunden nach der Blutung auftritt und dessen pathophysiologische Veränderungen die spätere Wahrscheinlichkeit und Schwere einer DCI beeinflussen können. (Rowland et al. 2012) Zu den Mechanismen der frühen Hirnschädigung nach einer SAB gehören mechanische Veränderungen als Folgen der Vasokonstriktion und eines möglichen akuten Hydrozephalus, physiologische Veränderungen wie die Steigerung des intrakraniellen Druckes, die Reduktion des zerebralen Blutflusses und Perfusionsdruckes, Folgen der Inflammation, die Störung zellulärer Transportsysteme für Kalzium, Magnesium und Kalium sowie die Folgen des Zelltodes neuronaler Zellen. (Sehba et al. 2011) Im Ergebnis dieser Prozesse treten Hirnödeme bei bis zu zwölf

Prozent der Patienten nach einer SAB und Störungen der zerebralen Autoregulation auf. (Rowland et al. 2012)

Neuere Forschungen konnten die kortikale Streudepolarisation (Cortical Spreading Depression, CSD) als wichtigen pathophysiologischen Mechanismus bei der Entstehung einer DCI identifizieren. (Rowland et al. 2012) Mit dem Begriff CSD ist eine Depolarisationswelle definiert, die sich über die graue Substanz des Gehirns mit einer Geschwindigkeit von zwei bis fünf Millimetern in der Minute ausbreitet und nachfolgend zu einer Unterdrückung der evozierten und spontanen elektroenzephalographischen Aktivität führt. (Leao 1944)

Die kombinierte Untersuchung von pathologischen Veränderungen in der Elektroenzephalographie und der Alteration des regionalen zerebralen Blutflusses konnte den Einfluss der CSD auf die zerebralen Gefäße nachweisen. Inzwischen wird die CSD als Teil der pathophysiologischen Ursachen einer Reihe neurologischer Erkrankungen wie dem malignen Hirninfarkt, der Migräne, dem Schädel-Hirn-Trauma und der DCI nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung angesehen. (Rowland et al. 2012; Lauritzen et al. 2011)

Die CSD ruft in gesundem Hirngewebe eine reversible Vasodilatation der Widerstandsgefäße mit einer nachfolgenden Reduktion des zerebralen Blutflusses hervor. Die physiologische hämodynamische Reaktion des gesunden Hirngewebes auf eine CSD mit einer initialen Vasodilatation nach der Depolarisation und einer anschließenden Vasokonstriktion nach der neuronalen Repolarisation kann sich bei geschädigtem Hirngewebe umkehren und in mikrovaskulären Spasmen während der neuronalen Depolarisation resultieren, die durch das Perfusionsdefizit dann unterhalten werden. (Dreier et al. 1998) Diese Folgen einer CSD können unter bestimmten Bedingungen in eine sogenannte kortikale Streuischämie münden, dies konnte bei SAB-Patienten nachgewiesen werden. (Dreier et al. 2009) Wenn bei SAB-Patienten die Streudepolarisationen zu einer elektroenzephalographisch nachgewiesenen Aktivitätsabnahme über eine Zeit von mehr als zehn Minuten führten, resultierte ein signifikant schlechteres neurologisches Ergebnis nach der Entlassung von der Intensivstation. (Dreier et al. 2006)

Die Entstehung von mikrothrombotischen Veränderungen ist ein möglicher weiterer pathophysiologischer Mechanismus bei der Entstehung der DCI. Eine Reihe von Studien konnte die Aktivierung der Gerinnungskaskade nach der SAB zeigen. Ein Zusammenhang mit der Entstehung einer DCI wurde durch den Nachweis

mikroembolischer Signale bei der transkraniellen Dopplersonographie und durch Sektionsbefunde bei Patienten mit einer DCI gezeigt. (Rowland et al. 2012)

Von Bedeutung bei der Entstehung einer DCI könnten weiterhin die kollateralen arteriellen Flussverhältnisse sein, deren Ausprägung bei ischämischen Insulten einen Einfluss auf das Ausmaß der Ischämie hat. (Rowland et al. 2012)

Einige wesentliche Therapieansätze zur Behandlung der DCI wie beispielsweise die Therapie mit Kalziumkanal-Antagonisten, die induzierte Hypervolämie, Hypertonie und Hämodilution (Triple-H) und die Magnesium-Substitution zielen auf die Reduktion der sekundären Hirnschädigung und die Behandlung des zerebralen Vasospasmus, obwohl dessen genaue Bedeutung im Zusammenhang mit der DCI nicht geklärt ist. (Rowland et al. 2012) Aufgrund der aktuellen Datenlage sind zur Therapie der DCI und des zerebralen Vasospasmus die orale Gabe des Kalziumkanal-Antagonisten Nimodipin, die Aufrechterhaltung einer Normovolämie und die Etablierung einer Hypertonie bei nicht ohnehin hypertonen Patienten neben invasiven Verfahren wie der zerebralen Angioplastie oder der intraarteriellen Therapie mit Vasodilatoren empfohlen. (Connolly et al. 2012)

Die Analgosedierung ist ein zentraler Bestandteil der intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit schweren neurologischen Erkrankungen. Insbesondere die SAB-Patienten, die einem höheren Grad in der Einteilung nach Hunt und Hess oder der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) zuzuordnen sind, müssen aufgrund einer etwaigen Vigilanzminderung und der konsekutiven Einschränkung der Schutzreflexe analgosediert und tracheal intubiert werden.

Die Analgosedierung hat unter anderem einen Einfluss auf die Optimierung klinischer Schlüsselparameter wie dem arteriellen Blutdruck und dem zerebralen Blutfluss. (Takagaki et al. 2014) Zudem führt eine Analgosedierung zu einer Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauches. (Werner et al. 1997)

Unter der Vorstellung, dass die Cortical Spreading Depression eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer DCI spielt, ist der Einfluss der Medikamente zur Analgosedierung auf die CSD von besonderem Interesse in der Forschung. (Rowland et al. 2012) Die Wirkung volatiler Anästhetika auf die Reduktion der CSD konnte im Tiermodell gezeigt werden. (Takagaki et al. 2014) Der Gebrauch volatiler Anästhetika in der Intensivmedizin ist jedoch selten und nur bestimmten Indikationen vorbehalten. Für die üblicherweise intravenös applizierten Substanzen zur Analgosedierung sind ähnliche Effekte wie für die volatilen Anästhetika gezeigt worden. (Rowland et al. 2012)

Für eine Reihe der in der intensivmedizinischen Therapie verwendeten Medikamente zur Analgosedierung konnte ein Einfluss auf die Entstehung der Streudepolarisation beim Schädel-Hirn-Trauma, bei der SAB und beim malignen Hirninfarkt nachgewiesen werden. Hierbei konnte eine deutliche und anhaltende Unterdrückung der Streudepolarisation insbesondere für das Ketamin gezeigt werden. Dessen Applikation war umgekehrt korreliert zum Auftreten von CSD. Somit wurde deutlich, dass die Streudepolarisation beim Menschen durch eine Analgosedierung beeinflusst werden konnte, was den Einsatz von Ketamin als Bestandteil einer neuroprotektiven Therapie sinnvoll erscheinen ließ. (Hertle et al. 2012; Sakowitz et al. 2009)

Eine Analgosedierung als Teil des intensivmedizinischen Therapiekonzeptes hat unter Umständen auch Nebenwirkungen, die möglicherweise den klinisch-neurologischen Verlauf verschlechtern und das neurologische Ergebnis negativ beeinflussen können. Vor allem die beatmungsassoziierte Pneumonie als Folge einer im Rahmen der Analgosedierung erforderlichen maschinellen Beatmung hat einen erheblichen Einfluss auf das Outcome des Patienten mit einem Anstieg der Beatmungszeit, der Dauer der Intensivtherapie und der Krankenhausverweildauer. (Perl & Quintel 2011) Weitere Komplikationen wie die Reduktion der gastrointestinalen Motilität, das Auftreten von Dekubitaluzera oder einer tiefen Venenthrombose sind mit einer Analgosedierung assoziiert und können den klinischen Verlauf sowie den neurologischen Status verschlechtern. (Joffe, Grant, Wong, & Gresik, 2000; Lindquist, Feinglass, & Martin, 2003; Sessler, Grap, & Brophy, 2001; Rodrigues Junior & Amaral, 2004)

Zur Durchführung einer Analgosedierung sollte ein eindeutiges Sedierungsziel festgelegt sein, welches regelmäßig an die sich verändernde klinische Situation des Patienten angepasst wird. (Kress et al. 2000) Das Monitoring der Sedierungstiefe sollte mit einer validierten Skala erfolgen. Die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) ermöglicht eine valide Einschätzung der Sedierungstiefe, bietet eine hohe Interrater-Reliabilität und ermöglicht zudem die valide Detektion von Veränderungen des Sedierungsniveaus über die Dauer der intensivmedizinischen Therapie. (Ely et al. 2003) In der Literatur ist das Thema der Indikation und der Auswirkungen einer Analgosedierung bei Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung unterrepräsentiert.

## 2 Zielstellung

In dieser retrospektiven Untersuchung sollte die Frage geklärt werden, ob die Analgosedierung als Bestandteil der intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung einen Einfluss auf das Auftreten einer verzögerten zerebralen Ischämie hat. Von besonderer Bedeutung war hierbei das Auftreten radiomorphologisch abgrenzbarer DCI-assoziiertes zerebraler Infarkte als ein definitionsgemäßes Kriterium einer DCI und ihr statistischer Zusammenhang mit der Analgosedierung.

Eine Analgosedierung wird vor allem bei jenen SAB-Patienten erforderlich, die bereits initial oder im Verlauf der klinischen Behandlung eine Vigilanzminderung mit konsekutiver Beeinträchtigung der Vitalfunktionen zeigen. In dieser Arbeit sollte geklärt werden, ob die Sedierungstiefe oder die zur Analgosedierung verwendeten Medikamente einen Einfluss auf die Häufigkeit einer DCI haben. Vor dem Hintergrund einer potentiell mit Nebenwirkungen einhergehenden Analgosedierung war zudem zu klären, ob typische Nebenwirkungen dieser Therapie häufiger auftreten, wenn Patienten tiefer und damit länger analgosediert sind und ob die Auswahl der zur Analgosedierung eingesetzten Medikamente einen Einfluss auf das Auftreten typischer Nebenwirkungen hat.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Für diese retrospektive Untersuchung wurden die Daten von Patienten mit der Diagnose „akute aneurysmatische Subarachnoidalblutung“ erfasst, die im Zeitraum zwischen 2010 und 2014 in der elektronischen Datenbank des Unfallkrankenhauses Berlin (ukb) enthalten waren. Die Grundlage für den gewählten Zeitraum war die Implementierung der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) als Instrument zur Steuerung und Kontrolle der Analgosedierung und eines elektronischen Patientendatenmanagement-Systems (PDMS) auf den Intensivstationen des Unfallkrankenhauses Berlin (ukb).

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Eine Gesamtzahl von 110 Patienten mit der Diagnose einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wurde in dem angegebenen Zeitraum auf den Intensivstationen behandelt. Nur Patienten mit dem Nachweis eines Aneurysmas in der digitalen Subtraktionsangiographie oder der kranialen Computertomographie-Angiographie wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss war zudem, dass die Patienten im Rahmen der klinischen Therapie eine Analgosedierung erhielten, welche unter der Verwendung der RASS gesteuert und dokumentiert wurde. Schließlich wurden 65 Patienten, 59 % der initial identifizierten Kohorte, in die Analyse einbezogen.

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Zehn Patienten wurden nach der Sichtung der Befunde ausgeschlossen, da sie eine nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutung erlitten hatten. Fünfzehn Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wurden ausgeschlossen, da sie während der intensivmedizinischen Therapie nicht analgosediert waren. Zwanzig Patienten wurden sekundär ausgeschlossen, da sie mit der Diagnose einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung aus einem früheren Krankenhausaufenthalt in der Datenbank enthalten waren, im Untersuchungszeitraum aber aus anderen

Gründen, wie zum Beispiel einer Kranioplastie, der Implantation oder Kontrolle eines ventrikulo-peritonealen Shunts oder einer weiteren Erkrankung behandelt wurden.

### 3.2 Patienten und Datenerhebung

Die erhobenen Daten beinhalteten die Patientenummer und demographische Merkmale, wie das Geschlecht und das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Blutung. Bei der Ankunft des Patienten im Krankenhaus wurde der neurologische Status mit der Klassifikation der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) (Tabelle 2) unter Nutzung der Glasgow Coma Scale (GCS) (Tabelle 1) dokumentiert.

**Tabelle 1:** Glasgow Coma Scale (Teasdale & Jennett, 1974)

<b>Punkte</b>	<b>Augen öffnen</b>	<b>beste verbale Reaktion</b>	<b>beste motorische Reaktion</b>
<b>6</b>			auf Aufforderung
<b>5</b>		orientiert	gezielte Abwehr
<b>4</b>	spontan	desorientiert	ungezielte Abwehr
<b>3</b>	auf Ansprache	unzusammenhängende Worte	Beugesynergismen auf Schmerzreiz
<b>2</b>	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	Strecksynergismen auf Schmerzreiz
<b>1</b>	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion

**Tabelle 2:** Klassifikation der SAB nach WFNS (Teasdale et al. 1988)

<b>WFNS-Grad</b>	<b>GCS</b>	<b>motorisches Defizit</b>
<b>I</b>	15	keines
<b>II</b>	14 - 13	keines
<b>III</b>	14 - 13	vorhanden
<b>IV</b>	12 - 7	vorhanden oder nicht vorhanden
<b>V</b>	6 - 3	vorhanden oder nicht vorhanden

Im Rahmen der Primärdiagnostik wurde der Grad nach der Einteilung von Hunt und Hess dokumentiert (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Klassifikation von SAB-Patienten in Bezug auf das chirurgische Risiko (Hunt & Hess 1968)

<b>Grad</b>	<b>Kriterien</b>
<b>I</b>	asymptomatisch oder minimale Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit
<b>II</b>	moderate bis starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, keine neurologischen Defizite außer Hirnnervenstörungen
<b>III</b>	Somnolenz, Verwirrtheit, leichtes fokal-neurologisches Defizit
<b>IV</b>	Stupor, moderate bis schwere Hemiparese, mögliche beginnende Einklemmungszeichen und vegetative Dysregulation
<b>V</b>	Koma, Einklemmungszeichen, moribundes Erscheinungsbild

Weiterhin wurden der Grad nach Fisher nach dem Befund in der primären kranialen Computertomographie, die Lokalisation des rupturierten Aneurysmas, der Blutungszeitpunkt und die Therapiemodalität zur Aneurysmaversorgung erfasst. Die Tabelle 4 zeigt die Klassifikation der Subarachnoidalblutung anhand der Einteilung nach Fisher.

**Tabelle 4:** Klassifikation der SAB in der kranialen Computertomographie (nach Fisher, Kistler, & Davis, 1980)

<b>Grad</b>	<b>Befund in der kranialen Computertomographie</b>
<b>1</b>	kein Blut im Subarachnoidalraum sichtbar
<b>2</b>	diffuse Ablagerung oder dünne Schicht mit allen vertikalen Schichten des Blutes (interhemisphärielle Fissur, Inselzisterne) mit weniger als ein Millimeter Dicke
<b>3</b>	lokalisierte Koagel oder eine Schicht von mehr als ein Millimeter Dicke
<b>4</b>	intrazerebrale oder intraventrikuläre Gerinnsel mit diffuser oder fehlender SAB

Die im klinischen Verlauf durchgeführten neurochirurgischen Operationen wurden analysiert. Hierzu zählte die Anlage einer externen Ventrikeldrainage aufgrund eines symptomatischen posthämorrhagischen akuten Hydrocephalus sowie zum Monitoring des intrakraniellen Druckes (ICP). Weiterhin wurden dekompressive Kraniektomien und die Anlage von Liquorshunts erfasst. Die Dauer der Intensivtherapie, die Beatmungszeit, die zur Analgosedierung verwendeten Medikamente und die Tiefe der

Analgesiedierung an jedem Behandlungstag wurden dokumentiert. Weitere Daten des intensivmedizinischen Behandlungsverlaufs wie das Flüssigkeits- und Volumenmanagement, die Durchführung von Tracheotomien und Komplikationen der Intensivtherapie wurden erhoben. Die Zeitpunkte der radiologischen Diagnostik und die durchgeführten Untersuchungen der transkraniellen Dopplersonographie wurden erfasst. Eine Einschätzung des neurologischen Ergebnisses wurde vorgenommen, als Instrument zur Outcome-Beurteilung wurde die Glasgow Outcome Scale (GOS) verwendet.

### **3.3 Aneurysma-Ausschaltung**

Die Therapieoptionen zur Ausschaltung des Aneurysmas wurden zwischen den Vertretern der Fachgebiete Neurochirurgie und Neuroradiologie interdisziplinär diskutiert und festgelegt. Die Aneurysma-Versorgung erfolgte dann entweder operativ mit dem mikrochirurgischen Clipping oder mit dem interventionell-radiologischen Coiling.

Das Aneurysma blieb unversorgt, wenn der Patient die Versorgung ablehnte oder anhand der Interpretation der klinischen und radiologischen Befunde schwerwiegende Komplikationen einer operativen oder interventionellen Therapie zu erwarten gewesen wären, welche das Risiko der Komplikationen einer unversorgten Blutungsquelle überwogen.

### **3.4 Intensivmedizinische Therapie**

Patienten, die aufgrund einer mit der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung einhergehenden Vigilanzeinschränkung oder anderer erheblich beeinträchtigter Vitalfunktionen analgesiert und maschinell beatmet werden mussten, wurden auf den Intensivstationen behandelt. Die Indikation zur Analgesiedierung, trachealen Intubation und kontrollierten Beatmung sowie zur Fortführung einer bereits begonnenen Analgesiedierung und Beatmung wurde entsprechend des neurologischen Befundes und des übrigen klinischen Zustandes des Patienten gestellt.

Der neurologische Status der Patienten wurde mehrfach am Tag erhoben und dokumentiert. Das Sedierungsziel wurde täglich vorgegeben. Das Monitoring der Analgesiedierung erfolgte mit der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), deren

Punktwert mehrfach am Tag dokumentiert wurde. Die zur Analgosedierung verwendeten Medikamente, deren Dosierungen und ihre Anzahl in der Kombinationstherapie wurden an den Zielwert der RASS entsprechend der klinischen Erfordernisse, wie zum Beispiel Zeichen eines erhöhten Hirndruckes, engmaschig adaptiert. Die Tabelle 5 zeigt die RASS-Kriterien.

**Tabelle 5:** Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (Curtis N Sessler et al., 2002)

<b>Score</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>+4</b>	kampfartig	kämpferisch, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für Personal
<b>+3</b>	sehr agitiert	zieht an Kathetern oder Tubus, aggressiv gegenüber Personal
<b>+2</b>	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen oder atmet gegen den Respirator
<b>+1</b>	unruhig	ängstlich oder besorgt, Bewegungen nicht aggressiv
<b>0</b>	wach, ruhig	
<b>-1</b>	schläfrig	nicht vollständig wach, Erwachen (mehr als 10 Sekunden) mit Augenkontakt auf Ansprache
<b>-2</b>	leicht sediert	kurzes (weniger als 10 Sekunden) Erwachen mit Augenkontakt auf Ansprache
<b>-3</b>	moderat sediert	Bewegungen auf Ansprache, kein Augenkontakt
<b>-4</b>	tief sediert	keine Reaktion auf Ansprache, Bewegungen nach physikalischem Reiz
<b>-5</b>	nicht erweckbar	keine Reaktion auf Ansprache oder physikalischen Reiz

Die Analgosedierung erfolgte mit einer kontinuierlich intravenös applizierten Basis-Kombinationstherapie aus einem Benzodiazepin (Midazolam) und einem Opioid (Fentanyl oder Sufentanil). Diese wurde für den Fall einer mit den üblichen und empfohlenen Dosierungen nicht mehr zu erreichenden Sedierungstiefe mit einer oder mehreren, ebenfalls kontinuierlich intravenös applizierten Substanzen (Ketamin, Natrium-4-Hydroxybutyrat, Thiopental, Propofol) kombiniert. Midazolam wurde bis zu einer Dosis von 24 Milligramm in der Stunde, Sufentanil bis zu einer Dosis von 60 Mikrogramm in der Stunde und Fentanyl bis zu einer Dosis von 0,6 Milligramm in der Stunde appliziert. Die Anwendung von Ketamin erfolgte bis zu einer Dosis von 500

Milligramm in der Stunde. Propofol wurde in einer Dosis von bis zu 320 Milligramm in der Stunde, Natrium-4-Hydroxybutyrat in einer Dosis von bis zu zwei Gramm in der Stunde und Thiopental in einer Dosis von bis zu 350 Milligramm in der Stunde infundiert. Muskelrelaxantien wurden nicht routinemäßig verwendet.

In der Initialphase der intensivmedizinischen Therapie wurde entsprechend der potentiell erhöhten Gefahr einer Nachblutung oder eines Hirnödems eine tiefere Analgosedierung, entsprechend einem RASS-Niveau von -4 oder -5 vorgenommen. Im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie wurde die Analgosedierung schrittweise reduziert und auf ein RASS-Niveau von -3 bis -2 adaptiert. Nach der weiteren schrittweisen Reduktion wurde die Analgosedierung schließlich beendet. Wegen der bei diesem Therapieregime prolongierten intensivmedizinischen Behandlungsdauer und der hierfür erforderlichen längeren Beatmungszeit wurde ab dem zehnten Beatmungstag eine plastische Tracheotomie vorgenommen, sofern der Patient nicht bis zu diesem Zeitpunkt extubiert werden konnte. Die Respiratorentwöhnung erfolgte in der Regel nach der Tracheotomie gemäß einem auf die individuelle respiratorische und neurologische Situation des Patienten adaptierten Weaning-Protokoll.

Alle Patienten waren initial tracheal intubiert. Die maschinelle Beatmung erfolgte in der Phase der tiefen Analgosedierung in einem volumen- oder druckkontrollierten Modus unter den Vorgaben einer lungenprotektiven Beatmung und mit dem Ziel einer Normoventilation. Nach der Akutphase wurden zunehmend assistierte Beatmungsmodi etabliert. Ein engmaschiges Monitoring des Cuff-Druckes war obligat. Eine hygienische Mundpflege wurde durchgeführt. Geschlossene Absaugsysteme wurden nicht routinemäßig verwendet, Tuben mit der Möglichkeit einer subglottischen Absaugung kamen nicht zum Einsatz. Eine selektive Darmdekontamination (SDD) oder eine selektive orale Dekontamination (SOD) erfolgte nicht.

Das Blutdruckmonitoring erfolgte invasiv mit einem arteriellen Gefäßzugang. Der systolische Blutdruck wurde im Anschluss an die erfolgreiche Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas auf hochnormale Werte von 160 bis 180 mmHg eingestellt. In den Fällen des Nachweises einer Flussbeschleunigung in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) wurden systolische Blutdruckwerte über 180 mmHg induziert. Die hierfür möglicherweise erforderliche Katecholamin-Therapie erfolgte zunächst mit Noradrenalin. Bei einer durch eine vorbestehende oder im Rahmen einer neurogen-bedingten Kardiomyopathie akut aufgetretenen, verringerten linksventrikulären Ejektionsfraktion wurde die Katecholamintherapie mit einer positiv

inotrop wirkenden Substanz (Dobutamin) kombiniert. Dobutamin als Agonist am Beta-1-Rezeptor wurde auch eingesetzt, wenn die angestrebten hochnormalen Blutdruck-Werte unter der alleinigen Katecholamintherapie mit Noradrenalin und nach einer ausgeschöpften Flüssigkeits- und Volumentherapie nicht zu etablieren waren. In diesen Fällen erfolgte ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit der Pulskonturanalyse (PiCCO<sup>®</sup>, Pulse Contour Cardiac Output).

Alle Patienten erhielten den L-Typ-Kalziumkanal-Antagonisten Nimodipin in einer Dosis von 360 Milligramm am Tag in der oralen Applikationsform, verteilt auf sechs Einzeldosen. Wenn die enterale Resorption aufgrund einer erheblichen gastrointestinalen Motilitätsstörung nicht als sicher eingeschätzt wurde, erfolgte die Nimodipin-Gabe kontinuierlich intravenös. Bei einer protahierten hämodynamischen Instabilität wurde die Nimodipin-Therapie unterbrochen und erst nach einer anhaltenden Stabilisierung der hämodynamischen Parameter wieder begonnen.

Die Flüssigkeits- und Volumentherapie erfolgte mit dem Ziel einer Euvolämie oder einer moderaten Hypervolämie entsprechend einem Hämatokrit zwischen 25 und 35 %.

Für die Körpertemperatur wurde ein Zielwert unterhalb von 37,5 Grad Celsius festgelegt. Diese Vorgabe wurde mit antipyretisch wirkenden Medikamenten und im Einzelfall auch mit einer aktiven Kühlung etabliert. Alle Patienten erhielten im Anschluss an die Aneurysmaausschaltung eine Thrombembolieprophylaxe, entweder mit subkutan appliziertem niedermolekularem Heparin oder mit unfraktioniertem Heparin, welches bei einer höherdosierten Katecholamintherapie aufgrund der dann möglicherweise nur eingeschränkten Resorption aus dem Subkutangewebe auch kontinuierlich intravenös appliziert wurde. War während der endovaskulären Aneurysmaausschaltung eine Stentimplantation vorgenommen worden, erfolgte postinterventionell passager eine Thrombozytenaggregationshemmung.

Alle Patienten wurden enteral ernährt. Mit der enteralen Ernährung wurde bei fehlenden Kontraindikationen unmittelbar nach der Aneurysma-Ausschaltung begonnen. Wenn die enterale Ernährung über eine nasogastrale Ernährungssonde wegen persistierend detektierter hoher gastraler Refluxvolumina nicht oder nur eingeschränkt möglich war, wurde die Ernährung über eine duodenale oder jejunale Ernährungssonde durchgeführt. Eine parenterale oder teilparenterale Ernährung erfolgte augmentierend nur bis zur vollständigen normokalorischen enteralen Ernährung. Der Blutglucose-Wert wurde entsprechend einem Zielwert zwischen sechs und zehn Millimol pro Liter eingestellt, im Bedarfsfall wurde hierfür eine kontinuierliche intravenöse Insulin-

Therapie initiiert. Alle Patienten erhielten eine Stressulkusprophylaxe mit einem Protonenpumpenhemmer.

Bei allen Patienten erfolgte eine Hochlagerung des Oberkörpers von ungefähr 30 Grad. Zur Vermeidung von Hirndruck-Anstiegen wurden in den ersten Tagen der Behandlung keine Lagewechsel der Patienten durchgeführt und pflegerische Manipulationen blieben während dieser Behandlungsphase auf ein Minimum beschränkt. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden daher Wechseldruckmatratzen eingesetzt. Im weiteren Verlauf erfolgte eine dreistündliche Wechsellagerung.

Die potentiellen Nebenwirkungen der Analgosedierung wurden erfasst. Hierzu zählten das Auftreten beatmungsassoziierter Pneumonien als Folge einer längeren Beatmungsdauer, tiefe Venenthrombosen, gastrointestinale Motilitätsstörungen und Dekubitalulzerationen. Krankheitsbilder wie ein septischer Schock, eine Pulmonalarterienembolie oder zu chirurgischen Interventionen führende abdominelle Komplikationen wurden als erhebliche Komplikationen der Analgosedierung gewertet.

### **3.5 Bildgebende Diagnostik**

Eine bildgebende Diagnostik mit der kranialen Computertomographie (cCT) inklusive einer cCT-Angiographie der hirnversorgenden Gefäße sowie einer digitalen Subtraktionsangiographie der hirnversorgenden Gefäße wurde zum Nachweis und zur Lokalisation des Aneurysmas bei allen Patienten durchgeführt. Die Blutverteilung und das Ausmaß der SAB, beurteilt nach dem Grad nach Fisher, wurde anhand der Befunde im initialen cCT festgestellt.

Eine Verlaufskontrolle mittels cCT erfolgte sechs bis zehn Stunden nach dem interventionellen Coiling oder dem mikrochirurgischen Clipping. Weitere cCT wurden ohne vordefinierte Untersuchungszeitpunkte in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf, bei erhöhten intrakraniellen Druck-Werten, neuen pathologischen klinischen Untersuchungsbefunden oder weiteren Fragestellungen geplant oder als Notfall-Untersuchung durchgeführt. Bei vielen Patienten erfolgte vor der Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation eine cCT-Verlaufskontrolle. Häufig wurde eine erneute cCT-Kontrolle vor der Verlegung der Patienten in die Rehabilitationseinrichtung durchgeführt. Bei Patienten, bei denen keine weitere Verlaufskontrolle einer zerebralen Bildgebung im klinischen Verlauf erfolgte, wurde beim Fehlen klinischer Symptome einer DCI davon ausgegangen, dass sie keine DCI erlitten hatten. Mit dieser

Vorgehensweise orientierten wir uns an vergleichbaren Studiendesigns, bei denen definierte Endpunkte zur Detektion und Diagnose einer DCI gewählt wurden. (Budohoski et al. 2012)

Als bettseitiges Monitoringverfahren wurde die transkranielle Dopplersonographie (TCD) bei allen Patienten eingesetzt, bei denen eine arterielle Flussbeschleunigung zu vermuten war. Als Flussbeschleunigung in der TCD wurde eine Blutflussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media von über 120 Zentimeter in der Sekunde in der systolischen Spitzenflussgeschwindigkeit gewertet. Definierte Untersuchungszeitpunkte zur Durchführung einer TCD existierten nicht.

### 3.6 Definition der DCI

Bei der Analyse der klinischen Daten hinsichtlich des Auftretens einer DCI und damit assoziierter zerebraler Infarkte wurde entsprechend einer Konsenserklärung einer multidisziplinären Expertengruppe verfahren, die 2010 neue Definitionen für die durch die DCI verursachte klinische Verschlechterung und zerebrale Infarkte nach einer SAB erarbeitet hatte. Diese sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

#### **Tabelle 6:** Definition der DCI und zerebraler Infarkte nach SAB

(Vergouwen et al., 2010, Rowland et al., 2012)

<p><u><i>durch die DCI verursachte klinische Zustandsverschlechterung</i></u></p> <p>Auftreten einer fokalen neurologischen Beeinträchtigung (Hemiparese, Aphasie, Apraxie, Neglect) oder eine Reduktion der Punktzahl der GCS um mindestens zwei Punkte.</p> <p>Diese Symptome sollten</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.) mindestens eine Stunde anhalten,</li><li>2.) nicht unmittelbar nach der Aneurysmaausschaltung auftreten,</li><li>3.) nicht auf andere Ursachen zurückzuführen sein.</li></ol> <p>Andere Ursachen unter 3.) müssen durch die klinische Untersuchung, cCT oder kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) oder die Labordiagnostik ausgeschlossen sein.</p>
--

### zerebrale Infarkte

Nachweis eines Hirninfarktes entweder durch

- 1.) cCT/cMRT innerhalb von 6 Wochen nach der SAB oder
- 2.) cCT/cMRT vor dem Tod innerhalb von 6 Wochen nach SAB oder
- 3.) als Ergebnis der Autopsie.

Diese Befunde dürfen nicht in der cCT oder cMRT innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach der frühen Aneurysma-Ausschaltung nachweisbar sein und nicht anderen Ursachen wie dem mikrochirurgischen Clipping oder dem endovaskulären Coiling zuzuordnen sein.

Hypodensitäten in der cCT als Folge von externen Ventrikeldrainagen oder intraparenchymatöse Blutungen sind nicht als DCI-assoziierte Infarkte zu werten.

### **3.7 Differenzierung zerebraler Infarkte**

Um zerebrale Infarkte als DCI-assoziiert oder als Folge eines periprozeduralen Gefäßverschlusses nach mikrochirurgischem Clipping oder endovaskulärem Coiling zu klassifizieren, erfolgte eine retrospektive Analyse aller Befunde der cCT oder cMRT, bei denen sich Infarkte darstellten, durch einen Facharzt für Neurochirurgie und durch eine Fachärztin für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie, die keinen Einblick in das beim jeweiligen Patienten verwendete Analgosedierungsmanagement hatte.

Territoriale Hirninfarkte, die eindeutig dem angiographischen Coiling oder dem mikrochirurgischen Clipping zuzuordnen waren, wurden als interventionsbedingt gewertet und von den DCI-bedingten Infarkten differenziert. In nicht eindeutigen Fällen wurden die Infarkte als Folge einer DCI gewertet.

### **3.8 Outcome-Erfassung**

Outcome-Daten wurden bei der Verlegung der Patienten in eine Rehabilitationseinrichtung mit der Glasgow Outcome Scale (GOS) erfasst. Eine Bestimmung der GOS im weiteren Verlauf wurde bei Wiedervorstellungen der Patienten in unserem Krankenhaus oder durch die Analyse des Abschlussbefundes aus der jeweiligen übernehmenden Rehabilitationseinrichtung vorgenommen.

Die Glasgow Outcome Scale (Jennett & Bond 1975) ist als Instrument zur Charakterisierung des neurologischen Zustandsbildes nach neurologischen Erkrankungen gut zur Verlaufsbeurteilung dieser Patienten geeignet.

**Tabelle 7:** Glasgow Outcome Scale (nach Jennett & Bond, 1975)

<b>Grad</b>	<b>Definition</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>1</b>	Tod	verstorben infolge der akuten Hirnschädigung
<b>2</b>	vegetativer Status	apallisches Syndrom, keine Selbst- oder Umweltwahrnehmung
<b>3</b>	schwere Behinderung	vollständig hilfs- und pflegebedürftig, geringe Reaktionen und Kommunikation
<b>4</b>	moderate Behinderung	teilweise pflegebedürftig, geringe Unterstützung im Alltag erforderlich, keine berufliche Wiedereingliederung möglich
<b>5</b>	gute Erholung	unabhängiges Leben im Alltag, berufliche Wiedereingliederung auf geringerem Niveau möglich, geringe oder keine Behinderung

### 3.9 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) durchgeführt. Für numerische Daten wurde der t-Test verwendet, für die Analyse von Kategoriedaten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Gruppenvergleiche von unabhängigen Variablen wurden mit dem One-way ANOVA-Test durchgeführt. Statistische Signifikanz bestand bei einem p-Wert < 0,05.

## 4 Ergebnisse

Die Daten von 65 Patienten, die im Zeitraum zwischen November 2010 und Januar 2014 im Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) aufgrund einer akuten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt wurden und im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie analgosediert waren, wurden analysiert.

### 4.1 Demographische Daten

Von den untersuchten 65 Patienten waren 29 Patienten männlich (45 %) und 36 Patienten weiblich (55 %). Der Mittelwert für das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Blutung betrug 58,5 Jahre, der Median lag bei 57 Jahren.

### 4.2 Graduierungen

#### 4.2.1 Klinische Einteilung nach Hunt und Hess

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Grade nach Hunt und Hess beim Eintreffen der Patienten im Krankenhaus. Die Mehrheit der Patienten war den Hunt- und Hess-Graden 3 bis 4 zuzuordnen, der mittlere Hunt- und Hess-Grad betrug 3,4.

**Tabelle 8:** Patientenverteilung nach Hunt und Hess

<b>Hunt &amp; Hess Grad</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Anzahl Patienten	0	13	23	16	13
Prozent	0	20	35	25	20

#### 4.2.2 Klinische Einteilung nach WFNS

Die Verteilung der Patienten nach der WFNS-Klassifikation beim Eintreffen im Krankenhaus zeigt die Tabelle 9. Der mittlere WFNS-Grad betrug 2,9.

**Tabelle 9:** Patientenverteilung nach WFNS

<b>WFNS-Grad</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>
Anzahl Patienten	9	25	9	10	12
Prozent	14	38	14	15	18

#### **4.2.3 Radiologische Einteilung nach Fisher**

Nach den Befunden der initialen kranialen Computertomographie erfolgte die Zuordnung in die Fisher-Gradeinteilung. Die Mehrheit der Patienten (68 %) war dem Grad 3 nach Fisher zuzuordnen.

**Tabelle 10:** Grad nach Fisher im initialen cCT

<b>Fisher-Grad</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Anzahl Patienten	1	7	44	13
Prozent	1,5	11	68	20

#### **4.3 Aneurysmalokalisation**

Die Erfassung der Lokalisation der Aneurysmen zeigte die in Tabelle 11 dargestellte Verteilung. Am häufigsten waren Aneurysmen im Bereich der Arteria communicans anterior rupturiert (37 %).

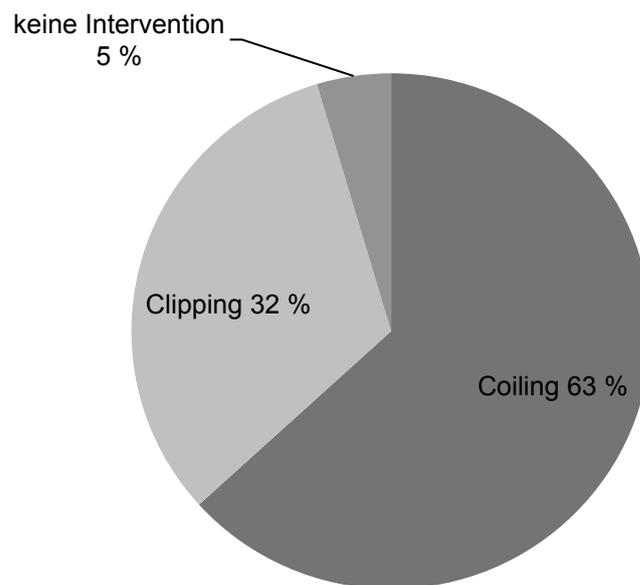
**Tabelle 11:** Verteilung der Aneurysmalokalisation

<b>Aneurysmalokalisation</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Prozent</b>
Arteria communicans anterior	24	37
Arteria cerebri media	13	20
Arteria carotis interna	13	20
Arteria communicans posterior	13	20
Aneurysma der posterioren Zirkulation	15	23

## 4.4 Aneurysmaausschaltung

Bei 62 Patienten (95 %) erfolgte die definitive Okklusion des Aneurysmas. Hierbei wurde entsprechend der interdisziplinären Entscheidung über die zu favorisierende Therapie bei 41 Patienten (63 %) der Aneurysma-Verschluss mit dem angiographischen Coiling und bei 21 Patienten (32 %) das mikrochirurgische Clipping des Aneurysmas vorgenommen. Bei zwei Patienten bestanden nach der Zusammenschau aller klinischen und radiologischen Befunde und unter Berücksichtigung des Lebensalters, der Komorbidität, des initialen Grades nach Hunt und Hess sowie des Fisher-Grades keine sinnvolle Therapieoptionen, so dass keine Aneurysma-Ausschaltung erfolgte. Bei einem weiteren Patienten erfolgte aufgrund einer auf die vorliegende schwere neurologische Schädigung zutreffenden Patientenverfügung keine Aneurysmaausschaltung.

**Abbildung 1:** Methoden der Aneurysmaausschaltung



## 4.5 Neurochirurgische Interventionen

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden bei 50 Patienten (77 %) operative neurochirurgische Interventionen durchgeführt. So erhielten 45 Patienten (69 %) eine externe Liquordrainage, bei acht Patienten (12 %) wurde aufgrund der unter der konservativen Therapie refraktären Hirndruckerhöhung eine dekompressive

Hemikraniektomie durchgeführt und bei zehn Patienten (15 %) wurde während des weiteren klinischen Verlaufs die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts erforderlich.

## 4.6 Intensivmedizinische Therapie

Die analysierten Aspekte der intensivmedizinischen Therapie umfassten die Analgosedierung, die maschinelle Ventilation, das Management der hämodynamischen Zielgrößen und die Komplikationen der Therapie.

Die mittlere Behandlungsdauer auf den Intensivstationen betrug 23,5 Tage (Standardabweichung 6,8).

### 4.6.1 Analgosedierung

Alle untersuchten Patienten erhielten während ihrer intensivmedizinischen Behandlung eine Analgosedierung. Diese umfasste eine mittlere Dauer von 18,4 Behandlungstagen (Standardabweichung 6,23). Bei 28 % der Patienten genügte eine Basis-Analgosedierung mit einem Benzodiazepin und einem Opioid zum Erreichen und Aufrechterhalten des angestrebten RASS-Niveaus, die übrigen Patienten benötigten mehr als zwei Medikamente. Sechzig Prozent der Patienten waren mit drei Substanzen ausreichend tief analgosediert. Bei sechs Prozent der Patienten waren vier Substanzen und bei 3,1 % der Patienten eine Kombination von fünf Substanzen erforderlich.

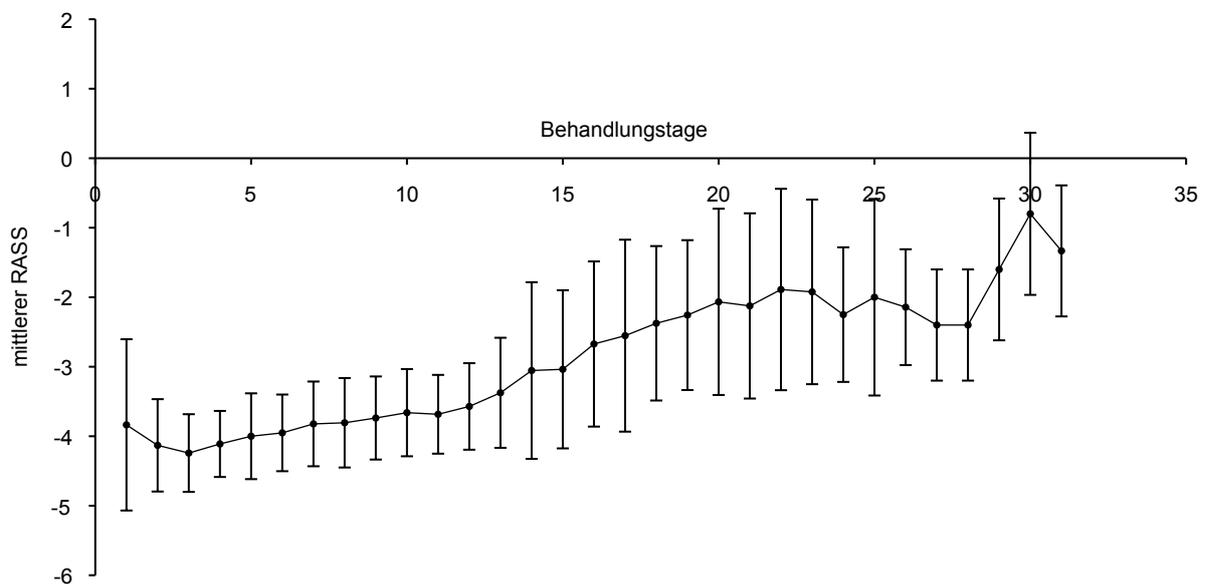
Ketamin als Kombinationspräparat der kontinuierlichen Analgosedierung wurde bei 41 Patienten (63 %) verwendet.

**Tabelle 12:** Schemata der Analgosedierung

<b>Analgosedierung</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>%</b>
Benzodiazepin und Opioid (B & O)	18	28
B & O + eine weitere Substanz	39	60
B & O + zwei weitere Substanzen	6	9,2
B & O + drei weitere Substanzen	2	3,1
inklusive Ketamin	41	63
inklusive Natrium-4-Hydroxybutyrat	6	9,2

Die Abbildung 2 zeigt das RASS-Niveau aller Patienten über die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung. In den ersten 10 bis 12 Therapietagen wurden die Patienten entsprechend einem RASS-Niveau von -4 bis -5 tief analgosediert. Anschließend wurde die Analgosedierung schrittweise reduziert, um die Patienten neurologisch beurteilen und im späteren Verlauf von der Beatmungstherapie entwöhnen zu können.

**Abbildung 2:** RASS-Niveau aller Patienten über die Behandlungsdauer



#### 4.6.2 Maschinelle Ventilation

Alle Patienten in dieser Untersuchung wurden beatmet. Die mittlere Dauer der maschinellen Ventilation betrug inklusive der vollständigen Respiratorentwöhnung 20,9 Tage. Aufgrund der Länge der Beatmungszeit wurden 60 Patienten (92 %) im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung vor dem Beginn der Respiratorentwöhnung plastisch tracheotomiert. Die übrigen fünf Patienten wurden extubiert.

### 4.6.3 Hämodynamisches Management

Eine induzierte Hypertonie im Sinne eines hochnormalen systolischen Blutdruckes von 160 mmHg erfolgte bei allen Patienten als institutioneller Standard im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie. Eine Erhöhung der arteriellen Flussgeschwindigkeit wurde mit der transkraniellen Dopplersonographie bei 30 Patienten (46 %) diagnostiziert. Bei 27 Patienten (42 %) wurde aufgrund dieser Befunde und/oder cCT-morphologisch nachweisbarer zerebraler Infarkte eine Zielwertanpassung des arteriellen systolischen Blutdruckes auf Werte über 180 mmHg im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie vorgenommen.

Bei 41 Patienten (63 %) wurde neben der Etablierung einer Hypertonie das klassische „Triple-H“-Konzept mit einer moderaten Hypervolämie und Hämodilution zum Erreichen der hämodynamischen Zielgrößen etabliert. Eine Therapie mit dem Kalziumkanal-Antagonisten Nimodipin wurde bei allen Patienten durchgeführt.

### 4.6.4 Komplikationen der Analgosedierung

Die potentiellen Komplikationen der Analgosedierung wurden erfasst und analysiert. Die Details sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13:** Komplikationen der Analgosedierung

Komplikationen	Patientenzahl	%
Pneumonie	45	69
tiefe Venenthrombose	3	4,6
Gastroparese	48	74
Dekubitalulzerationen	13	20
schwerwiegende Komplikationen	5	7,7

Schwerwiegende Komplikationen im Sinne der genannten Definition traten bei fünf Patienten (7,7 %) auf. Hierbei handelte es sich um einen Ileus mit konsekutiv erforderlicher Laparotomie, eine Gallenblasenperforation und eine nachfolgende sekundär sklerosierende Cholangitis, einen septischen Schock bei Pneumonie und zwei

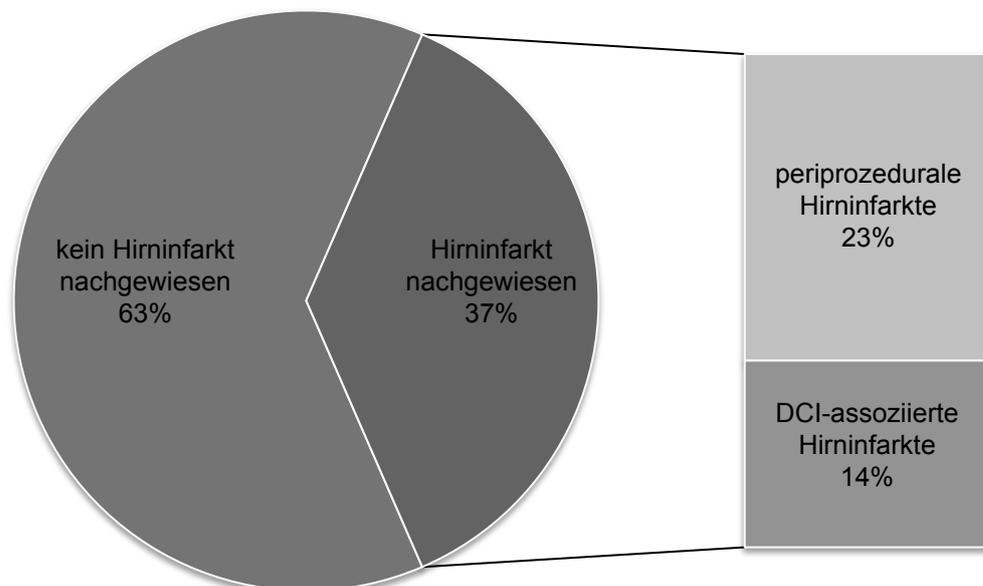
Lungenarterienembolien, wobei in einem Fall eine systemische Thrombolyse-Therapie durchgeführt werden musste, die konsekutiv zu einer intrazerebralen Blutung führte.

## 4.7 Auftreten DCI-assoziierter Hirninfarkte

### 4.7.1 Befunde der radiologischen Diagnostik

Bei 24 Patienten (37 %) wurden während des Krankenhausaufenthaltes in der kranialen Computertomographie zerebrale Infarkte diagnostiziert. Die Differenzierung dieser radiologischen Befunde in periprozedural bedingte Hirninfarkte und DCI-assozierte Infarkte ergab, dass bei neun Patienten (14 %) ein zerebraler Infarkt mit einer DCI-Assoziation vorlag. Die Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit der Hirninfarkte und die Aufteilung der verschiedenen Infarkttypen.

**Abbildung 3:** Häufigkeit und Differenzierung der Hirninfarkte

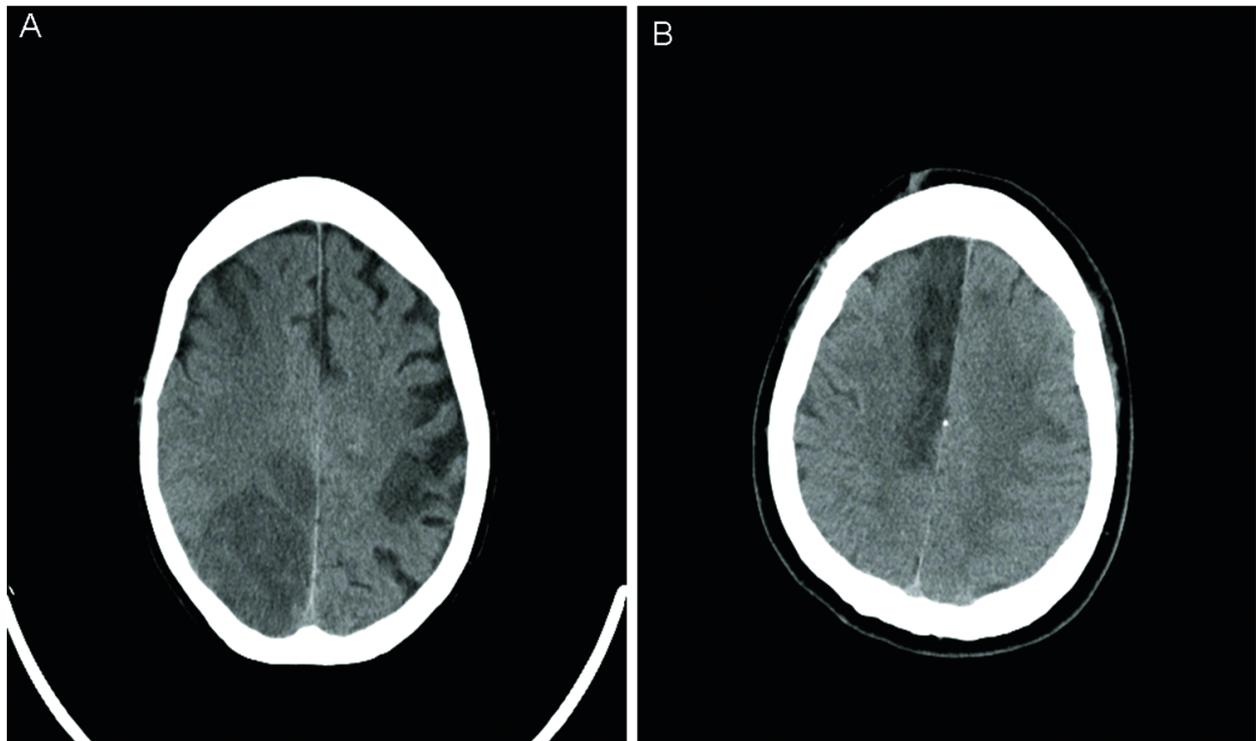


Ein Vasospasmus war bei 14 Patienten (22 %) bereits in der initialen Angiographie nachweisbar. Von den insgesamt neun Patienten mit einem DCI-assozierten zerebralen Infarkt wurde bei vier Patienten ein Vasospasmus in der ersten Angiographie nachgewiesen.

Eine cCT-Verlaufskontrolle erfolgte sechs bis zehn Stunden nach der chirurgischen oder interventionellen Ausschaltung des Aneurysmas bei allen Patienten. Alle weiteren cCT wurden nach klinischen Erfordernissen veranlasst. Die letzte Computertomographie wurde in einem Intervall von im Median 25 Tagen (Standardabweichung 35,12) nach der Blutung durchgeführt.

Die Abbildung 4 zeigt exemplarisch die beiden Typen zerebraler Infarkte nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung.

**Abbildung 4:** verschiedene Typen zerebraler Infarkte nach einer SAB



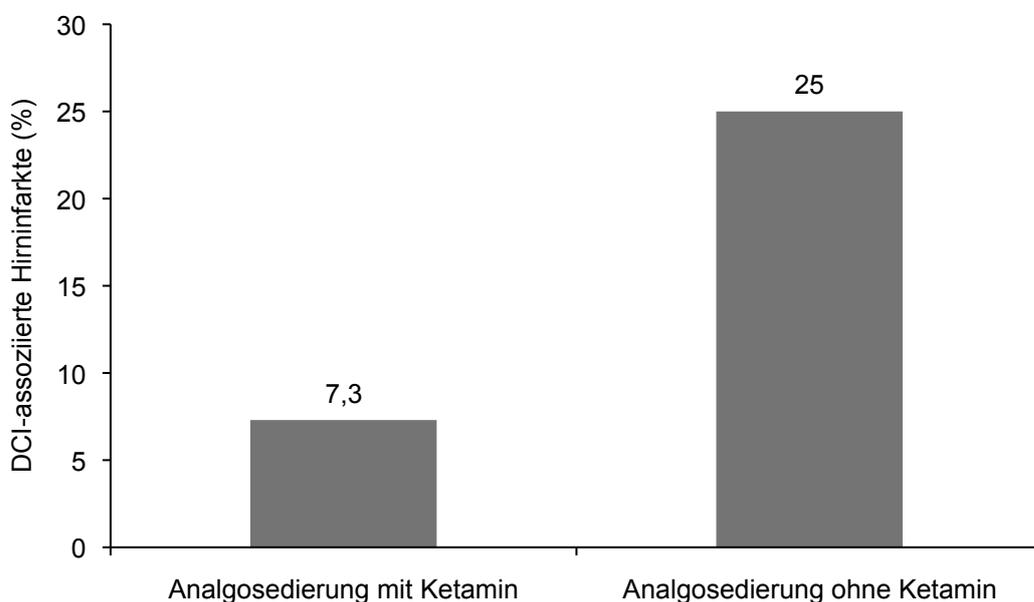
A) Kraniale Computertomographie mit einem Befund eines DCI-assoziierten Hirninfarkts zehn Tage nach dem angiographischen Coiling eines rupturierten Basilariskopfaneurysmas. Der Patient bot nach dem Beginn der Reduktion der Analgosedierung in der klinischen Untersuchung eine linksseitige Hemiparese, weswegen die kraniale Computertomographie erfolgte. B) Periprozeduraler Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der rechten Arteria cerebri anterior am ersten postoperativen Tag nach dem mikrochirurgischen Clipping eines rupturierten Aneurysmas der Arteria communicans anterior.

#### 4.7.2 Gruppenunterschiede

Das Auftreten eines DCI-assoziierten Hirninfarkts war mit der Verwendung von Ketamin als Bestandteil des Analgosedierungs-Managements korreliert (siehe Abbildung 5).

Wurde Ketamin verwendet, war die Inzidenz DCI-assoziierter Hirninfarkte signifikant geringer als in der Gruppe, bei der Ketamin nicht zur Analgosedierung verwendet wurde (7,3 versus 25 %, Chi-Quadrat-Test,  $p=0,046$ ). Das Patientenalter, das Geschlecht, der Hunt- und Hess-Grad beim Eintreffen im Krankenhaus und die Dauer der maschinellen Beatmung waren nicht verschieden. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden bei dem Grad nach der WFNS beim Eintreffen im Krankenhaus, der Dauer der Analgosedierung und dem Auftreten von gastrointestinalen Motilitätsstörungen (siehe Tabelle 16).

**Abbildung 5:** Häufigkeit DCI-assoziierter Hirninfarkte



#### 4.7.3 Fehlende Korrelationen

Das Auftreten eines DCI-assozierten Hirninfarktes nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung war nicht mit dem Grad nach Hunt und Hess bei der Einlieferung in das Krankenhaus korreliert (Two-way ANOVA;  $p=0,23$ ). Weiterhin bestanden keine Korrelationen zwischen dem Auftreten DCI-assoziierter Hirninfarkte und der Dauer der Analgosedierung, der Dauer der Beatmung, dem Patientenalter oder der Klassifikation nach Fisher in der initialen kranialen Computertomographie.

In der Tabelle 14 sind die relevanten Ergebnisse zum Auftreten DCI-assoziierter Hirninfarkte zusammengefasst.

**Tabelle 14:** periprozedurale und DCI-assoziierte zerebrale Infarkte

	Patientenzahl	%
<u>Zerebraler Blutfluss</u>		
Vasospasmus in der initialen Angiographie	14	22
<u>Zerebrale Infarkte</u>		
gesamt (DCI und periprozedurale Infarkte)	24	37
DCI-assoziiert	9	14
<u>Analgesedierung inklusive Ketamin</u>		
DCI-assoziierte Hirninfarkte	3/41	7,3*
keine DCI-assoziierten Hirninfarkte	38/41	93
<u>Analgesedierung ohne Ketamin</u>		
DCI-assoziierte Hirninfarkte	6/24	25
keine DCI-assoziierten Hirninfarkte	18/24	75

\* signifikant im Vergleich mit der Rate DCI-assoziiierter Infarkte in der Gruppe „Analgesedierung ohne Ketamin“; Chi-Quadrat-Test, p=0,046

## 4.8 Outcome

### 4.8.1 GOS bei Entlassung aus dem Krankenhaus

Ein Punktwert von vier oder fünf auf der Glasgow Outcome Scale (GOS) und damit ein günstiges neurologisches Ergebnis wurde von 23 % der Patienten bei der Entlassung aus dem Krankenhaus erreicht. Ein gutes neurologisches Ergebnis war statistisch signifikant mit den geringeren Graden in der Einteilung nach Hunt und Hess bei der Krankenhausaufnahme assoziiert.

Ein ungünstiges neurologisches Ergebnis (GOS-Punktwert 1 bis 3) war statistisch nicht mit der Länge der Analgesedierung, der Länge der intensivmedizinischen Therapie, dem Auftreten von zerebralen Infarkten (periprozedural und DCI-assoziiert) oder dem Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen der Analgesedierung assoziiert.

#### 4.8.2 GOS im Verlauf

Bei 55 Patienten (84,6 %) war eine Nachverfolgung ihres neurologischen Verlaufes im Median nach 149 Tagen möglich, da sich die Patienten erneut in unserem Krankenhaus vorstellten oder detaillierte Entlassungsberichte aus den übernehmenden Rehabilitationszentren vorlagen. Ein günstiges neurologisches Ergebnis mit einem Punktwert der GOS von vier und fünf lag nun bei 37 % der Patienten vor. Über die Zeit verbesserte sich der mittlere GOS-Punktwert von 2,8 zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung auf 3,2 zum letzten Nachuntersuchungs-Zeitpunkt.

Die Krankenhausmortalität betrug 6,2 % (vier Patienten). Die Tabelle 15 zeigt die prozentualen Anteile der Patienten an den GOS-Graden zum Zeitpunkt der Entlassung oder Verlegung aus dem Krankenhaus und zum letzten Termin der Nachuntersuchung.

**Tabelle 15:** GOS bei Entlassung und Nachuntersuchung

GOS	bei Krankenhausentlassung (%)	bei letzter Untersuchung (%)
1	7,6	7,2
2	32	11
3	37	46
4	22	27
5	1,5	9,1

#### 4.9 Gruppenvergleich: Sedierung mit und ohne Ketamin

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Daten zum Vergleich der Gruppe der Patienten, die Ketamin zur Analgosedierung erhalten haben („mit Ketamin“), mit der Gruppe der Patienten, bei denen Ketamin nicht Bestandteil der Analgosedierung war („ohne Ketamin“). Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Blutung unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Der WFNS-Grad war mit 3,2 in der Ketamin-Gruppe signifikant höher, als in der Nicht-Ketamin-Gruppe mit 2,3 (t-Test,  $p=0,02$ ). Die Patienten in der Ketamin-Gruppe waren mit im Median 21,2 Tagen signifikant länger sediert, als die Patienten, die kein Ketamin erhalten hatten (13,5 Tage, t-Test,  $p=0,001$ ). Eine Gastroparese trat in der Ketamingruppe signifikant häufiger auf, als in der Nicht-Ketamin-Gruppe (87,8 % versus 50 %, Chi-Quadrat-Test,  $p=0,008$ ). Die Häufigkeit der

übrigen Komplikationen unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden bei den Outcome-Daten und bei der Krankenhaus-Mortalität.

Statistisch signifikant war die bereits erwähnte geringere Häufigkeit DCI-assoziiertes Hirninfarkte in der Ketamin-Gruppe (7,3 % versus 25 % in der Nicht-Ketamin-Gruppe, Chi-Quadrat-Test,  $p=0,046$ ).

**Tabelle 16: Gruppenvergleich: Sedierung mit und ohne Ketamin**

		mit Ketamin	ohne Ketamin	p-Wert
Alter (Jahre)	Median (Range)	55,5 (38-74)	63,6 (33-88)	0,09 (t-Test)
WFNS-Grad	Median	3,2	2,3	0,02* (t-Test)
Sedierungsdauer	Median (SD)	21,2 (4,5)	13,5 (5,8)	0,001* (t-Test)
Komplikationen	Pneumonie	72,1 %	62,5 %	0,37 (Chi-Quadrat-Test)
	TVT	7,3 %	0	
	Gastroparese	87,8 %	50 %	0,008* (Chi-Quadrat-Test)
	Decubitus	24 %	12,5 %	0,24 (Chi-Quadrat-Test)
Hirninfarkte	gesamt	31,7 %	45,5 %	0,18 (Chi-Quadrat-Test)
	DCI-assoziiert	7,3 %	25 %	0,046* (Chi-Quadrat-Test)
GOS	Mittel (SD)	2,7 (0,9)	2,9 (0,9)	0,63 (t-Test)
Mortalität		7,3 % (n=3)	4,1 % (n=1)	0,61 (Chi-Quadrat-Test)

\* statistisch signifikant

## 5 Diskussion

Diese retrospektive Untersuchung sollte die Frage klären, welchen Einfluss eine RASS-basierte Analgosedierung nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung auf das Auftreten von zerebralen Infarkten im Rahmen einer verzögerten zerebralen Ischämie unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen der Analgosedierung hat.

### 5.1 DCI, Vasospasmus und DCI-assoziierte Hirninfarkte

Durch eine DCI bedingte zerebrale Infarkte traten in unserer Untersuchung bei neun Patienten (14 %) während der Beobachtungszeit auf. Ein Rückschluss auf die Gesamthäufigkeit der DCI bei unserer Patientenpopulation ist anhand dieser sich ausschließlich auf radiologische Befunde gründenden Infarkthäufigkeit problematisch, da gerade bei intensivmedizinisch behandelten und analgosedierten Patienten die klinischen Symptome einer DCI und der assoziierten Infarkte unentdeckt bleiben können. In den Fällen, wo aufgrund einer sedierenden Therapie oder wegen des schlechten klinischen Zustandes des Patienten Hinweise auf eine DCI fehlen und somit keine radiologische Diagnostik erfolgt, werden auch zerebrale Infarkte möglicherweise nicht detektiert. (Diringer et al. 2011) In dieser Arbeit erfolgten insbesondere zu einem späteren Zeitpunkt nach der initialen Blutung die cCT-Verlaufskontrollen nach klinischen Erfordernissen und nicht planmäßig.

Die letzte Verlaufskontrolle der kranialen Computertomographie wurde nach einem Intervall von im Median 25 Tagen veranlasst. Definitionsgemäß ist mit der Diagnose der DCI-assoziierten zerebralen Infarkte unter anderem eine zerebrale bildgebende Diagnostik mit der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie innerhalb von sechs Wochen nach der Subarachnoidalblutung verbunden. (Vergouwen et al. 2010) In unserer Untersuchung gingen wir analog zu anderen Untersuchungen davon aus, dass Patienten ohne neue neurologische Symptome keine DCI hatten. (Budohoski et al. 2012) Für diese Patienten ergab sich somit kein Grund, eine erneute zerebrale bildgebende Diagnostik zu veranlassen.

Bei Patienten, die infolge der neurologischen Schädigung nach der Subarachnoidalblutung oder im Rahmen der Therapie eingetretener Komplikationen in einem so schlechten klinischen Zustand sind, dass die Symptome einer DCI übersehen

werden könnten, müsste eine bildgebende Diagnostik erfolgen, wenn sich im Verlauf keine Verbesserung ihres neurologischen Zustandes ergibt und andere Ursachen für die ausbleibende neurologische Zustandverbesserung ausgeschlossen wurden. (Connolly et al. 2012; Vergouwen et al. 2010) Nach einer Studie sind ungefähr 20 % der DCI-Episoden nach einer SAB durch zerebrale Infarkte bei fehlenden klinischen Symptomen gekennzeichnet. Hiernach sind asymptomatische DCI-Verläufe bei komatösen Patienten besonders häufig und mit einem schlechten neurologischen Ergebnis assoziiert. (Schmidt et al. 2008)

Vereinzelt könnten in dieser Untersuchung Fälle einer späten Manifestation einer DCI oder eines DCI-assoziierten Hirninfarktes unerkannt geblieben sein, wenn diese bildgebende Diagnostik explizit bei den Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome im Anschluss an die intensivmedizinische Therapie nicht erfolgte.

Der Stellenwert des radiologischen Nachweises eines zerebralen Infarkts wird aktuell als so bedeutend gewertet, dass empfohlen wird, ihn zusammen mit dem funktionellen Outcome als primären Outcome-Parameter in klinischen SAB-Studien zu verwenden. (Diringer et al. 2011)

In der Literatur wird von einer Inzidenz der DCI zwischen 17 % (Roos et al. 2000) bis zu 30 % (Dorsch & King 1994) ausgegangen, ohne dabei besonders die Häufigkeit der zerebralen Infarkte hervorzuheben. Eine Studie zeigte, dass sich bei knapp 40 % der DCI-Patienten kein korrespondierender radiomorphologischer Befund für die beobachtete neurologische Zustandsverschlechterung fand. (Schmidt et al. 2008)

Verglichen mit diesen DCI-Inzidenzen und unter der kritischen Würdigung der vorangestellten Limitationen unserer Untersuchung wäre eine Häufigkeit der DCI-assoziierten Infarkte von 14 % in unserem Patientengut relativ niedrig. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Art der Aneurysmaauschaltung sein. Das Auftreten einer klinisch definierten DCI ist häufiger nach dem neurochirurgischen Clipping als nach dem endovaskulären Coiling. (Dorhout Mees et al. 2012) Bei der Mehrheit unserer Patienten (63 %) erfolgte die Aneurysma-Okklusion mit dem interventionellen Coiling, dagegen wurde nur bei 32 % der Patienten das mikrochirurgische Clipping als Methode der Aneurysma-Auschaltung gewählt. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass die Bandbreite der in der Literatur genannten Inzidenzen der DCI möglicherweise durch die nicht immer definitionsgemäße Anwendung des DCI-Begriffes zustande kommen. Insbesondere bei der Beschreibung von DCI und Vasospasmus als miteinander verbundene, aber nach aktuellen Erkenntnissen verschiedenartige

Entitäten, wird eine Vielzahl nicht standardisierter Definitionen verwendet, was die Vergleichbarkeit von Daten aus der Literatur schwierig macht. (Diringer et al. 2011)

Der Begriff Vasospasmus beschreibt eine arterielle Gefäßverengung nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung und ist ein Befund einer radiologischen Diagnostik, kein Symptom einer klinischen Zustandsveränderung. Infolge dieser Gefäßverengung kann es zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses und des Sauerstofftransportes kommen, was eine zerebrale Ischämie oder einen zerebralen Infarkt zur Folge haben kann. (Vergouwen et al. 2010) In dieser Untersuchung wurde bei 22 % der Patienten ein Vasospasmus in der primären Angiographie diagnostiziert. Von den Patienten, die später einen DCI-assoziierten Hirninfarkt entwickelten, war bei 44 % initial ein Vasospasmus angiographisch nachweisbar. In der Literatur wird von einer Inzidenz des Vasospasmus von bis zu 70 % in der zweiten Woche nach einer SAB ausgegangen. (Dorsch & King 1994) Wie bereits ausgeführt, ist die Inzidenz einer DCI deutlich niedriger. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Eine Reihe von Forschungsergebnissen verdeutlichen, dass der genaue Anteil eines Vasospasmus an der Entstehung einer DCI nicht vollständig geklärt ist. Beispielhaft für diese Problematik ist, dass das zur Prophylaxe des Vasospasmus und der DCI eingesetzte Nimodipin das neurologische Ergebnis nach einer SAB zwar verbessert, aber keine angiographisch nachweisbare Wirkung auf den zerebralen Vasospasmus hat. (Connolly et al. 2012)

Die diagnostischen Möglichkeiten, eine DCI oder einen zerebralen Vasospasmus insbesondere bei den intensivmedizinisch behandelten, analgosedierten und somit besonders von einer DCI oder einem Vasospasmus bedrohten Patienten mit den höheren Graden in der Einteilung nach Hunt und Hess zu detektieren, sind aufwändig. Die regelmäßige klinisch-neurologische Untersuchung ist hierbei als Monitoringverfahren bei diesen Patienten nur von begrenzter Aussagekraft, sollte aber trotzdem regelmäßig erfolgen, um insbesondere subtile Veränderungen des neurologischen Status zu detektieren, die zu einer weiteren Diagnostik und Therapie führen können. (Diringer et al. 2011) Wahrscheinlicher leitet sich der Verdacht auf eine DCI oder einen Vasospasmus aus Veränderungen der Messwerte der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) oder, sofern vorhanden, aus einem elektroenzephalographischen Monitoring oder einer invasiven Messung der Hirngeweboxygenierung ab, wenn nicht radiologische Verfahren wie die CT-Angiographie (CTA) oder die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Routine-

Screening-Verfahren etabliert sind. (Diringer et al. 2011) Die letztgenannten Verfahren sind zur Sicherung der Diagnose unverzichtbar. Bei Patienten, bei denen sich bereits im Rahmen eines derartigen Screenings Hinweise auf einen möglichen Vasospasmus ergeben haben und bei denen neurologische Defizite unverändert imponieren, sollte eine Therapie unverzüglich und ohne weitere Diagnostik eingeleitet werden, ebenso wenn ein Perfusionsdefizit als Hinweis auf eine DCI mit einer radiologischen Perfusionsbildgebung erbracht wurde, auch wenn sich noch kein mit dem neurologischen Defizit korrelierender zerebraler Infarkt darstellt. (Diringer et al. 2011) In dieser Arbeit wurden bei 46 % der Patienten Flussbeschleunigungen in der TCD detektiert, bei 90 % dieser Patienten erfolgte daraufhin eine Anpassung der hämodynamischen Zielparameter.

Diese Überlegungen verdeutlichen, dass speziell bei analgosedierten Patienten mit einer großen Gefahr für Vasospasmen und eine DCI intermittierende Screeningmethoden zur Anwendung kommen sollten. Deren Auswahl hängt in der Praxis allerdings von den technischen Möglichkeiten und der Expertise der Untersuchenden ab und wird im Fall der radiologischen Bildgebung auch durch die Problematik einer Strahlenexposition limitiert. Zusammenfassend bleibt festzustellen, das insbesondere bei den intensivmedizinisch behandelten Patienten in dieser Untersuchung aufgrund der Interferenzen zwischen der Wirkung einer Analgosedierung und dem neurologischen Bild gerade am Ende der akuten Phase nach einer Subarachnoidalblutung vereinzelt Fälle einer DCI oder auch eines zerebralen Infarkts unentdeckt geblieben sein könnten.

## **5.2 Ketamin als Bestandteil der Analgosedierung**

In dieser Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass in der Patientengruppe, die während der Phase der Analgosedierung Ketamin erhalten hatte, die Rate an DCI-assoziierten zerebralen Infarkten mit 7,3 % verhältnismäßig niedrig war. Die Rate an DCI-bedingten Infarkten in der Patientengruppe, bei der Ketamin nicht Bestandteil der Analgosedierung war, lag mit 25 % signifikant höher. Das ist die Haupteckdaten der vorliegenden Untersuchung.

Eine Analgosedierung als Bestandteil des intensivtherapeutischen Managements bei Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung schließt sich in der Regel an Maßnahmen zur Sicherung der Vitalfunktionen an, die infolge einer

Vigilanzminderung mit einer konsekutiven respiratorischen Insuffizienz oder einer hämodynamischen Instabilität im Rahmen des Akutereignisses eingeleitet wurden. Abhängig vom initialen klinischen Bild und vom Verlauf der Aneurysmaausschaltung wird die Analgosedierung bei bestimmten Patienten fortgeführt.

In diesen Fällen dient die Analgosedierung der Minimierung des sekundären Hirnschadens, der Optimierung des intrakraniellen Druckes bei einer gestörten zerebralen Autoregulation, der Stabilisierung der Hämodynamik und des pulmonalen Gasaustausches, der Reduktion der potentiell erhöhten Gefahr von Krampfanfällen und auch der Therapie eines deliranten Syndroms. (Schmutzhard et al. 2010; Kellner et al. 2012)

Bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist aus der Literatur bekannt, dass die zur Analgosedierung verwendeten Medikamente die zerebrale Metabolismusrate (CMR) reduzieren, was zu einer nachfolgenden Abnahme des zerebralen Sauerstoffbedarfs in potentiell von einer Ischämie bedrohten minderperfundierten Hirnarealen führt. Zudem führt diese Abnahme der CMR zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses in normal perfundierten Hirnarealen, woraus wiederum eine Reduktion des intrakraniellen Druckes resultieren kann. Die Wahl der zur Analgosedierung verwendeten Medikamente sollte sich an den Effekten auf zerebrale Parameter und der Wirkung auf die Hämodynamik mit dem Ziel der Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) orientieren. (Gremmelt & Braun 1995) Diese pathophysiologischen Therapieansätze beim Schädel-Hirn-Trauma sind im Wesentlichen auf die Situation der Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung übertragbar.

Ketamin, ein nicht-kompetitiver Antagonist am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA), wirkt überwiegend am thalamo-neokortikalen Projektionssystem. In der Vergangenheit wurde die Substanz bei Neurointensiv-Patienten zurückhaltend eingesetzt, da ältere Studien Hinweise auf hirndrucksteigernde Effekte sowie eine Steigerung des zerebralen Blutflusses und des zerebralen Sauerstoffverbrauchs gezeigt hatten. (Bourgoin et al. 2003)

In der Folge konnte in Studien jedoch gezeigt werden, dass sich dieser potentiell nachteilige Einfluss von Ketamin auf die genannten Parameter unter den kontrollierten Bedingungen einer Analgosedierung und kontrollierten Beatmung nicht auf den intensivmedizinischen Patienten übertragen ließ, da die Wirkung der neben Ketamin zur Analgosedierung verwendeten Substanzen und die Kontrolle des arteriellen

Kohlendioxidpartialdruckes durch die kontrollierte Ventilation einen Ketamin-induzierten ICP-Anstieg verhinderte. So wurde an beatmeten und mit Propofol sedierten Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) der hirndrucksenkende Effekt von Ketamin nachgewiesen. (Albanèse et al. 1997)

Weiterhin konnte für Ketamin neben der effektiven ICP-Senkung die Unterdrückung unerwünschter ICP-Anstiege während intensivmedizinischer Interventionen ohne den simultanen Abfall des arteriellen Mitteldruckes oder des zerebralen Perfusionsdruckes bei beatmeten pädiatrischen Patienten mit einer Hirndrucksteigerung gezeigt werden. (Bar-Joseph et al. 2009)

Für die Kombination des in der Intensivmedizin sehr häufig verwendeten Benzodiazepins Midazolam mit Ketamin bei Patienten mit einem SHT wurde der gleiche Effekt auf die Kontrolle des ICP und CPP festgestellt, wie für die Kombinationstherapie aus Midazolam mit Sufentanil, verbunden mit einem signifikant niedrigeren Volumenbedarf und einem Trend zu einem geringen Katecholaminbedarf in der Ketamingruppe. (Bourgoin et al. 2003)

Das Wirkspektrum von Ketamin umfasst die Analgesie, Amnesie, sympathomimetische und auffällige psychomimetische Eigenschaften. Diese Entkopplung von der Umwelt bei einer guten analgetischen und geringen hypnotischen Wirkung prägten den Begriff der „dissoziativen Anästhesie“ und führte zur obligatorischen Kombination der Ketamin-Therapie mit einem potenten Hypnotikum. (Kress, 1997)

Die Erklärung für eine geringere Inzidenz DCI-assoziiertes Hirninfarktes unter der Therapie mit Ketamin in dieser Untersuchung könnte der Einfluss dieser Substanz auf die kortikale Streudepolarisation (Cortical Spreading Depression, CSD) sein, die bei der Pathogenese der DCI eine bedeutende Rolle spielt.

Die hohe Inzidenz der CSD bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist durch Forschungsergebnisse belegt. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine rezidivierend nachgewiesene CSD mit prolongierten Phasen einer unterdrückten hirnelektrischen Aktivität bei SAB-Patienten ein früher Hinweis auf eine spätere verzögerte Hirnschädigung ist. (Dreier et al. 2006) Die Wirkung der in der Intensivmedizin zur Analgosedierung verwendeten Substanzen ist hinsichtlich der potentiellen Unterdrückung der CSD von besonderem Interesse. Die Mechanismen einer pharmakologischen Beeinflussung der CSD des menschlichen Gehirns waren bis vor kurzem weitgehend unbekannt. (Lauritzen et al. 2011; Hertle et al. 2012)

Nach zunächst nur tierexperimentellen Hinweisen konnte die Inhibition der CSD durch Ketamin als Nebenwirkung einer Analgosedierung zunächst in Kasuistiken auch an Patienten mit einem akuten Schädel-Hirn-Trauma nachgewiesen werden. Somit konnte angenommen werden, dass die speziell in der Intensivmedizin übliche hochdosierte Therapie mit Analgosedativa das Auftreten einer CSD beeinflusst. (Sakowitz et al. 2009)

Nach diesen Erkenntnissen wurde bei größeren Zahlen hirnerkrankter Patienten die Wirkung der gebräuchlichen Medikamente zur Analgosedierung auf die CSD geprüft. Auch hierbei konnte eine Reduktion der CSD durch die Applikation von Ketamin bei Patienten mit einem akuten Schädel-Hirn-Trauma, der aneurysmatischen SAB und dem malignen Hirninfarkt nachgewiesen werden. Diese Erkenntnisse zeigten, dass die CSD medikamentös beeinflusst werden konnte und somit ein mögliches Ziel einer neuroprotektiven Therapie, unter anderem auch durch den Einsatz von Ketamin darstellte. (Hertle et al. 2012)

Die Unterdrückung der CSD konnte in Studien für verschiedene Ketamin-Dosierungen gezeigt werden. Zudem wurde in experimentellen Untersuchungen am Gehirn des Schweins eine Dosisabhängigkeit der Wirkung von Ketamin auf die Entstehung und Unterdrückung der Cortical Spreading Depression nachgewiesen. Hierbei wurden bei einer niedrigen Ketamin-Dosierung die CSD-Ausbreitung und deren Amplituden reduziert, in einer höheren und auch in der Analgosedierung des Intensivpatienten durchaus gebräuchlichen Dosierung wurde bereits die Induktion einer CSD gehemmt. Die Dauer dieser Wirkungen war begrenzt. (Sánchez-Porras et al. 2014)

Genauere Angaben für die zur Unterdrückung einer CSD erforderliche Ketamin-Dosierung beim Menschen existieren in der Literatur aktuell nicht. Möglich ist, dass die Unterdosierung des NMDA-Rezeptorantagonisten keine ausreichende hemmende Wirkung auf die Streudepolarisation speziell in besonders gefährdeten, geschädigten Hirnregionen hervorruft, was für das diesbezügliche Versagen dieser Substanzen in Studien bei ischämischen Schlaganfällen und Hirntraumen verantwortlich sein könnte. (Hernández-Cáceres et al. 1987; Hertle et al. 2012)

Die vorliegende Arbeit hat Limitationen bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Studien zur Wirkung von Ketamin auf die CSD, da in unserer Untersuchung kein elektrophysiologisches Monitoring mit der Elektrokortikographie erfolgte. Wir erfassten also nicht die direkte Wirkung von Ketamin auf die CSD. Unter der Annahme, dass die Entstehung einer DCI und DCI-assoziiertes Hirninfarktes unter anderem vom

Auftreten der CSD beeinflusst wird, kann das geringere Auftreten von Hirninfarkten unter der Therapie mit Ketamin als mögliche plausible Folge einer Unterdrückung der CSD gewertet werden.

Diese Untersuchung bildete keine Ketamin-Kohorte wie unter experimentellen Bedingungen ab. Ketamin wurde nicht mit der Intention einer Suppression der CSD angewendet. Dies erschwert den Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen. Alle Patienten, bei denen kontinuierlich appliziertes Ketamin zur Analgosedierung verwendet wurde, erhielten auch andere Substanzen zur Analgosedierung. In der klinischen intensivmedizinischen Praxis ist Ketamin nicht die erste oder zweite der in einem Analgosedierungs-Algorithmus bei Neurointensivpatienten verwendeten Substanzen. Das war auch in unserer Untersuchung der Fall. Üblicherweise wurden die Patienten zunächst mit einem Benzodiazepin und einem Opioid analgosediert. Nur wenn unter diesem Therapieregime nicht das angestrebte und erforderliche Niveau der Analgosedierung etabliert werden konnte, kamen weitere Medikamente zum Einsatz, die in der Regel mit der bereits begonnenen Therapie kombiniert wurden. Somit kam eine Kombination von Ketamin mit Midazolam, Propofol, Thiopental, Natrium-4-Hydroxybutyrat und einem Opioid in Frage. Wie dargestellt, war bei der Mehrheit der Patienten unter den klinischen Bedingungen dieser Untersuchung eine Kombination zweier oder auch mehrerer Sedativa erforderlich. Die Patienten, die zur Analgosedierung Ketamin erhielten, wurden nahezu immer simultan mit dem Benzodiazepin Midazolam sediert.

Aus der Forschung ist bekannt, dass die CSD meist unter dem Einfluss von Analgosedativa detektiert wurden, zu denen neben den Antagonisten am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor wie Ketamin auch die Verstärker der Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) wie Benzodiazepine und Barbiturate oder die Agonisten an Opioid-Rezeptoren gehören. Die Ziel-Rezeptoren der genannten Medikamente regulieren die neuronale Aktivität und können das Auftreten und die Ausprägung der CSD beeinflussen. (Hertle et al. 2012)

Dem Benzodiazepin Midazolam kommt nach Forschungsergebnissen von Hertle et al. bei der Beeinflussung der Streudepolarisation offensichtlich eine besondere Bedeutung zu. Während die meisten der zur Analgosedierung verwendeten Substanzen nur einen geringen, aber hemmenden Einfluss auf die CSD ausüben, ist die Anwendung von Midazolam nach Hertle et al. mit dem erhöhten Auftreten einer Streudepolarisation assoziiert. Benzodiazepine verursachen über die Verstärkung der GABA-Aktivität eine

neuronale Hyperpolarisation, die zur Reduktion der neuronalen Erregbarkeit führt. Dieser Mechanismus müsste jedoch zu einem geringeren Auftreten von CSD führen. Die Erklärung für das häufigere Auftreten der CSD unter dem Einfluss von Midazolam kann nach Hertle et al. in der Reduktion der zerebralen Metabolismusrate liegen. Dieser Effekt ist genau gegensätzlich zur Wirkung von Ketamin, das den Energieverbrauch des Gehirns erhöht. Auf diesem Weg können Benzodiazepine am geschädigten Gehirn über eine Reduktion des zerebralen Metabolismus und der energieabhängigen Stoffwechselfvorgänge eine CSD induzieren. (Hertle et al. 2012)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in der vorliegenden Untersuchung eine signifikant niedrigere Rate an DCI-assoziierten Hirninfarkten bei Patienten festzustellen war, die Ketamin als Bestandteil einer Analgosedierung erhalten hatten. Da Ketamin nicht unter standardisierten Bedingungen angewendet, sondern in der klinischen Therapie immer mit anderen Analgosedativa kombiniert wurde, sind die statistischen Ergebnisse nicht problemlos auf andere Studien übertragbar. Hierzu wären weitere Untersuchungen und prospektive randomisierte Studien erforderlich.

### **5.3 Komplikationen der Analgosedierung**

Die Analgosedierung als Bestandteil der Therapie einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung kann durch Nebenwirkungen und Komplikationen den Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Die Auswahl der zur Analgosedierung verwendeten Substanzen erfolgt vor allem wegen ihrer gewünschten Effekte auf den zerebralen Metabolismus, den intrakraniellen Druck und den zerebralen Blutfluss und unter Berücksichtigung ihrer hämodynamischen Wirkungen, die für die Aufrechterhaltung eines ausreichenden zerebralen Perfusionsdruckes von Bedeutung sind. Der Einfluss dieser Medikamente auf andere Parameter und Organfunktionen wie der Lungenfunktion oder der Magen-Darm-Tätigkeit hat eine zusätzliche Bedeutung für das intensivmedizinische Management analgosedierter Neurointensiv-Patienten. (Gremmelt & Braun 1995)

Besonders bei den in dieser Arbeit untersuchten klinischen Fällen nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung mit den höheren Gradeinteilungen nach Hunt und Hess oder der WFNS erfolgte initial eine tiefe Analgosedierung, die im weiteren Verlauf länger aufrechterhalten und langsam reduziert wurde. Konsekutiv erfolgte länger eine kontrollierte und im Verlauf dann assistierte maschinelle Beatmung.

Die invasive Beatmung ist in der Literatur der Hauptrisikofaktor für die ventilator- oder beatmungsassoziierte Pneumonie. Vom Vorliegen einer beatmungsassoziierten Pneumonie wird definitionsgemäß dann ausgegangen, wenn diese nach mehr als 48 Stunden Beatmungsdauer auftritt. (Perl & Quintel 2011)

Wir stellten bei 69 % der in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten eine Pneumonie fest. Hierbei wurden ausschließlich nosokomiale und damit bezogen auf unser Patientenkollektiv beatmungsassoziierte Pneumonien erfasst. Die Pneumonie war somit die häufigste der in dieser Arbeit analysierten Komplikationen.

Die Auswertung europaweiter Surveillance-Daten zeigte eine Inzidenz der beatmungsassoziierten Pneumonie von 7,2 auf 1000 Patiententage (Perl & Quintel 2011), die Analyse deutscher Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) erbrachte eine durchschnittliche Pneumonierate von 5,4 auf 1000 invasive Beatmungstage. (Dalhoff et al. 2012) Die Inzidenz der beatmungsassoziierten Pneumonie ist abhängig von der Beatmungsdauer und liegt bei drei Prozent pro Beatmungstag in den ersten fünf Tagen der Beatmung und bei zwei Prozent pro Tag bis zum zehnten Beatmungstag. Für jeden weiteren Beatmungstag liegt die Inzidenz bei einem Prozent pro Tag. (Cook 1998) Die Pneumonieinzidenz ist bei invasiv beatmeten Patienten sechs bis 21-fach gegenüber nicht-beatmeten Patienten erhöht und beträgt ungefähr 17,5 %. Die in der Literatur angegebenen Inzidenzen unterscheiden sich jedoch in Abhängigkeit von den Diagnosekriterien und dem Patientenspektrum. (Krueger & Daschner 2003) Für beatmete Patienten mit einer SAB wurde in einer Studie eine Pneumonierate von 19 % festgestellt. (Lenhardt & Akca 2009) In anderen Studien wurde eine Inzidenz der beatmungsassoziierten Pneumonie von acht bis 28 % aller intensivmedizinisch behandelten Patienten angegeben. (Chastre & Fagon 2002) Ein Grund für die relativ hohe Zahl an beatmungsassoziierten Pneumonien in der vorliegenden Arbeit kann bereits in der erschwerten Diagnosestellung liegen.

Die klinische Diagnose einer beatmungsassoziierten Pneumonie ist schwierig, da hierfür keine universell akzeptierten Kriterien auf der Basis randomisierter Studien existieren, sondern nur prospektive Kohortenstudien. (Dalhoff et al. 2012) Übliche leitlinienkonforme Kriterien sind der Nachweis eines neuen oder progredienten Infiltrates im Röntgen des Thorax, eine Leukozytose mit Leukozytenzahlen größer als 10000/ $\mu$ l oder eine Leukopenie mit Leukozytenzahlen kleiner als 4000/ $\mu$ l, Fieber über 38,3 °C oder purulentes Trachealsekret. Bei der Diagnosestellung müssen differentialdiagnostisch Atelektasen, die Herzinsuffizienz, das Lungenödem und das

akute Lungenversagen von den genannten Symptomen abgegrenzt werden. (Dalhoff et al. 2012)

Diese differentialdiagnostisch zu berücksichtigenden Erkrankungen stellen das Problem bei Patienten mit einer aneurysmatischen SAB im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie auch in unserer Untersuchung dar, da die genannten klinischen Bilder einzeln oder auch in Kombination auftreten können, ohne dass tatsächlich eine Pneumonie vorliegen muss. Da bereits die Verdachtsdiagnose einer beatmungsassoziierten Pneumonie therapie-relevant ist (Dalhoff et al. 2012), wird mitunter auch eine Therapie nur aufgrund einer charakteristischen Befundkonstellation begonnen, ohne dass der klinische Nachweis einer Pneumonie mit letzter Sicherheit zu führen sein wird. Aus diesem Grund ist eine falsch-hohe Pneumonierate auch unter der Beachtung der üblichen Diagnosekriterien denkbar.

Besonders die SAB-Patienten der schwereren Grade nach Hunt und Hess oder der WFNS, die beim Eintreffen in der Klinik vigilanzgemindert oder bewusstlos waren, können im Vorfeld der notfallmedizinischen Therapie eine Aspiration von Mageninhalt erlitten haben. Der Anteil von Patienten an der Patientenpopulation mit einer primären Aspiration wurde nicht erfasst. Bei diesen Patienten können mit einer hohen Wahrscheinlichkeit im weiteren klinischen Verlauf pulmonale Infektionen auftreten, die von einer beatmungsassoziierten Pneumonie nur sehr schwer oder nicht abgegrenzt werden können. Die Anwendung der Definition der ventilator- oder beatmungsassoziierten Pneumonie bei diesen Patienten ist problematisch, obwohl sich deren Symptome im Verlauf des intensivmedizinischen Behandlungsprozesses nicht von denen der Patienten unterscheiden, die ohne eine Atemwegsinfektion aufgenommen wurden.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch-Institut definierte endogene und exogene Risikofaktoren für die Entstehung einer beatmungsassoziierten Pneumonie. Betrachtet man die patientenbezogenen, endogenen Risikofaktoren, so sind neben Faktoren wie dem Patientenalter, einer Immunsuppression und der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen auch schwerwiegende neurologische Beeinträchtigungen mit fehlenden Schutzreflexen und die Aspiration bedeutsam. Zu den interventionsbezogenen, exogenen Risikofaktoren für die beatmungsassoziierte Pneumonie gehören die Langzeitbeatmung und Intubation, eine eventuelle Reintubation, die Mikroaspiration, die Gabe von Sedativa und operative Eingriffe.

(“Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie, Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch-Institut”, 2013) Bei SAB-Patienten der höheren Hunt- und Hess- oder WFNS-Grade trifft die Mehrzahl der genannten endogenen und exogenen Risikofaktoren zu. Die Inzidenzdichte der beatmungsassoziierten Pneumonie ist zudem auf neurochirurgischen Intensivstationen nach KISS-Daten höher, als auf den Intensivstationen anderer Fachdisziplinen oder interdisziplinären Intensivstationen. (Dalhoff et al. 2012)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Kombination von typischen Risikofaktoren für die beatmungsassoziierte Pneumonie bei langzeitsedierten und -beatmeten SAB-Patienten mit den angeführten Problemen bei der Diagnosestellung eine hohe Rate an beatmungsassoziierten Pneumonien wie in unserer Arbeit möglich erscheinen lässt. Obwohl die Patienten, bei denen Ketamin zur Analgosedierung verwendet wurde, signifikant länger analgosediert waren, traten Pneumonien nicht signifikant häufiger auf. Die Inzidenz einer tiefen Venenthrombose bei einer aneurysmatischen SAB wird in der Literatur zwischen 1,5 und 18 % angegeben, wobei die Patienten der höheren Hunt- und Hess-Grade die höchsten Raten aufweisen. (Diringer et al. 2011) Die vergleichsweise niedrige Rate an tiefen Venenthrombosen von 4,6 % bei den Patienten in unserer Untersuchung dürfte auf die frühzeitige und konsequente Applikation einer Thromboseprophylaxe zurückzuführen sein, wenn dies nach sorgfältiger interdisziplinärer Abwägung eines eventuellen Blutungs- oder Nachblutungsrisikos und des Risikos einer Thrombose vertretbar erschien.

Für die Entstehung von Dekubitalulzerationen während der intensivmedizinischen Therapie konnten mit 7,2 versus einem Prozent signifikant höhere Raten bei analgosedierten Patienten im Vergleich zu nicht-analgosedierten Patienten nachgewiesen werden (Rodrigues Junior & Amaral 2004), in anderen Studien traten Dekubitalulzerationen bei bis zu 56 % der Intensiv-Patienten auf. (Keller et al. 2002) Wegen der erheblichen Gefahr der Entwicklung eines Dekubitus aufgrund der Analgosedierung und der konsekutiven Immobilisation mit in der Initialphase der Therapie zudem deutlich eingeschränkten Lagerungsmöglichkeiten erhielten nahezu alle Patienten in der vorliegenden Arbeit eine Druckentlastungsmatratze mit Beginn der intensivmedizinischen Behandlung. Vor diesem Hintergrund erscheint unsere Dekubitusrate von 20 % hoch, muss aber im Kontext der spezifischen Therapie bei SAB-Patienten mit einer teilweise erforderlichen hochdosierten Katecholamintherapie

und möglicherweise resultierenden Störungen der Mikroperfusion der Haut und über Tage bestehende Lagerungsverbote interpretiert werden.

Gastrointestinale Motilitätsstörungen sind ein häufiges Problem in der Intensivmedizin, dies gilt insbesondere bei analgosedierten und beatmeten Patienten. Gastrointestinale Dysfunktionen werden in der Literatur bei 30 bis 70 % der Patienten während der intensivmedizinischen Therapie beschrieben. (McClave et al. 2009) In der vorliegenden Untersuchung wurden bei 74 % der Patienten gastrointestinale Motilitätsstörungen diagnostiziert. Dies zeigte sich bei den meisten Patienten anhand erhöhter gastral Residualvolumina und führte neben der medikamentösen Therapie der gastral Hypomotilität bei vielen Patienten zur Anlage einer duodenalen Ernährungssonde, um die enterale Ernährung fortführen zu können.

Die zur Analgosedierung verwendeten Medikamente und insbesondere Opioide führen zu einer Reduktion der Magen-Darm-Tätigkeit. Eine Ausnahme stellt hierbei das Ketamin dar, das keine negativen Auswirkungen auf die gastrointestinale Motilität hat. (Kolenda et al. 1996) Diese Wirkung des Ketamins war in unseren Untersuchungen nicht nachweisbar, ist aber angesichts der Häufigkeit des klinischen Symptoms ein möglicherweise relevanter Aspekt. In der vorliegenden Arbeit war der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Motilitätsstörungen sogar signifikant höher, wenn Ketamin zur Analgosedierung verwendet wurde. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die höheren Dosierungen der neben dem Ketamin verwendeten Substanzen zur Analgosedierung sein, da Ketamin als Bestandteil des Analgosedierungs-Konzeptes üblicherweise erst dann zum Einsatz kam, wenn durch eine Dosiserhöhung des Benzodiazepins und des Opioids nicht die gewünschte Sedierungstiefe erreicht werden konnte.

Die schwerwiegenden Komplikationen der Analgosedierung, die bei 7,7 % der Patienten in der vorliegenden Arbeit auftraten, waren vor allem Folgezustände der bereits genannten abdominalen, pulmonalen und thrombotischen Komplikationen. Ein Zusammenhang mit der vorbestehenden Komorbidität der Patienten ist anzunehmen. Diesbezügliche Daten wurden in dieser Arbeit jedoch nicht erhoben.

In dieser Untersuchung wurde nur eine Auswahl der möglichen Komplikationen einer Langzeit-Analgosedierung analysiert, wobei die beatmungsassoziierte Pneumonie als häufigste nosokomiale Infektion in der Intensivmedizin von besonderer Bedeutung war. Weitere mögliche Komplikationen mit einem Bezug zu einer Analgosedierung sind infektiologischer Natur, wie zum Beispiel harnwegskatheterassoziierte

Harnwegsinfektionen und Infektionen mit einer Assoziation zu einem zentralen Venenkatheter oder das Auftreten eines deliranten Syndroms.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Langzeit-Analgesedierung wie bei den Patienten mit einer aneurysmatischen SAB in einem nicht unerheblichen Umfang mit typischen und in geringerem Umfang auch mit schwerwiegenden Komplikationen einhergeht, die auf den klinischen Behandlungsverlauf einen deutlichen Einfluss nehmen können. Dennoch unterschied sich das neurologische Outcome selbst der Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht von dem der Patienten, bei denen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten.

Die Ergebnisse in dieser Arbeit zu den unerwünschten Wirkungen einer Analgesedierung zeigen, dass die Indikation hierzu kritisch gestellt werden muss und ein klinisches Monitoring der Analgesedierung mit einer regelmäßigen und gründlichen Evaluation der Sedierungstiefe mit geeigneten Instrumenten wie der RASS unverzichtbar ist. Die Einhaltung der gültigen Leitlinien und Empfehlungen zur Vermeidung infektiologischer Komplikationen, die bei intensivmedizinisch behandelten Patienten zu einem großen Teil device-assoziiert sind, sollte sichergestellt sein.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 65 Patienten analysiert, die im Zeitraum zwischen 2011 und 2014 im Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) wegen einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung intensivmedizinisch behandelt und während dieser Therapie analgosediert und beatmet waren. Eine Analgosedierung ist ein elementarer Bestandteil der intensivmedizinischen Therapie der Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, die aufgrund ihres neurologischen Defizits eine Einschränkung der Vitalfunktionen aufweisen oder durch die Folgen der primären und sekundären Hirnsschädigung im klinischen Verlauf bedroht sind. Die zur Analgosedierung verwendeten Medikamente haben über ihre unmittelbaren analgosedierenden Eigenschaften hinaus unter anderem einen Einfluss auf wichtige zerebrale Parameter wie den intrakraniellen Druck, den zerebralen Perfusionsdruck und den zerebralen Metabolismus.

In dieser Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten, bei denen Ketamin als Bestandteil der Analgosedierung verwendet wurde, signifikant seltener Hirninfarkte mit einer Assoziation zu einer verzögert auftretenden zerebralen Ischämie aufwiesen. Die verzögerte zerebrale Ischämie ist eine prognostisch bedeutsame Komplikation einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung für jene Patienten, die die initiale Blutung und eine möglicherweise auftretende Nachblutung überlebt haben und betrifft daher den Abschnitt der klinischen Therapie, der für Patienten mit schwereren neurologischen Defiziten mit einer Analgosedierung im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie einhergehen kann. Daher ist der therapeutische Effekt von Medikamenten zur Analgosedierung zur Vermeidung einer verzögerten zerebralen Ischämie von besonderem Interesse. Die verzögerte zerebrale Ischämie ist eine klinische Diagnose oder wird anhand von Befunden der bildgebenden zerebralen Diagnostik gestellt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Befunde der kranialen Computertomographie ausgewertet und computertomographisch nachweisbare zerebrale Infarkte als Bestandteil einer verzögerten zerebralen Ischämie bei der Gruppe der Patienten, die Ketamin zur Analgosedierung erhalten hatten, signifikant seltener nachgewiesen.

Für Ketamin konnte in mehreren internationalen Studien eine Wirkung auf die Reduktion und Vermeidung der kortikalen Streudepolarisation gezeigt werden, die ein

wichtiger pathophysiologischer Einflussfaktor bei der Entstehung einer verzögerten zerebralen Ischämie ist. Nach den in der Literatur eindeutigen Hinweisen auf den experimentell oder auch in der klinischen Therapie nachweisbaren Effekt einer Ketamin-Applikation auf die Ausbildung einer kortikalen Streudepolarisation konnten wir erstmals eine mögliche Assoziation zwischen der Ketamin-Gabe und einer für das Outcome einer Subarachnoidalblutung relevanten Folge einer verzögerten zerebralen Ischämie in Form von Hirninfarkten nachweisen.

Die zur sicheren Suppression einer kortikalen Streudepolarisation erforderlichen Ketamin-Dosierungen beim neurointensivmedizinisch behandelten Patienten und der genaue Einfluss der gebräuchlichen Kombinationstherapie von Ketamin mit anderen zur Analgosedierung eingesetzten Substanzen auf die Streudepolarisation sollte Gegenstand weiterer prospektiver Untersuchungen sein.

Eine Analgosedierung führt insbesondere vor dem Hintergrund einer längeren Therapiedauer wie bei Neurointensiv-Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung unter Umständen zu einer Reihe von Komplikationen, von denen einige in der vorliegenden Arbeit analysiert wurden. Diese zum Teil typischen Komplikationen treten im Vergleich zu anderen intensivmedizinischen Patienten bei einer Langzeit-Analgosedierung aufgrund von neurologischen Krankheitsbildern wie einer Subarachnoidalblutung häufiger auf. Hierzu zählen insbesondere infektiologische Komplikationen wie die beatmungsassoziierte Pneumonie, die trotz einiger Probleme bei der Diagnosestellung zu den häufigeren Komplikationen zählt und die Dauer der intensivmedizinischen Therapie beeinflussen kann. Neben den Maßnahmen zur Vermeidung dieser Komplikationen sind eine genaue Prüfung der Indikationsstellung zur Analgosedierung und die ständige Reevaluation der Indikation und der Sedierungstiefe erforderlich.

## 7 Literaturverzeichnis

- Albanèse, J. et al., 1997. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology*, 87(6), pp.1328–34.
- Anon, 2013. Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie, Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl*, pp.56:1578–1590.
- Bar-Joseph, G. et al., 2009. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 4(1), pp.40–6.
- Bourgoin, A. et al., 2003. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Critical care medicine*, 31(3), pp.711–7.
- Broderick, J.P. et al., 1994. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25(7), pp.1342–1347.
- Budohoski, K.P. et al., 2012. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 43(12), pp.3230–7.
- Chastre, J. & Fagon, J.-Y., 2002. Ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 165(7), pp.867–903.
- Connolly, E.S. et al., 2012. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 43(6), pp.1711–37.
- Cook, D.J., 1998. Incidence of and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Annals of Internal Medicine*, 129(6), p.433.
- Dalhoff, K. et al., 2012. [Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbi. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 66(12), pp.707–65.

- Diringer, M.N. et al., 2011. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocritical care*, 15(2), pp.211–40.
- Diringer, M.N., 2009. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine*, 37(2), pp.432–40.
- Dorhout Mees, S.M. et al., 2012. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Journal of neurology*, 259(4), pp.679–83.
- Dorsch, N.W. & King, M.T., 1994. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 1(1), pp.19–26.
- Dreier, J.P. et al., 2009. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 7), pp.1866–81.
- Dreier, J.P. et al., 2006. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain : a journal of neurology*, 129(Pt 12), pp.3224–37.
- Dreier, J.P. et al., 1998. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K<sup>+</sup> is increased in the subarachnoid space. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18(9), pp.978–90.
- Ely, E.W. et al., 2003. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 289(22), pp.2983–91.
- Fisher, C.M., Kistler, J.P. & Davis, J.M., 1980. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1), pp.1–9.
- Van Gijn, J., Kerr, R.S. & Rinkel, G.J.E., 2007. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369(9558), pp.306–18.
- Gremmelt, A. & Braun, U., 1995. [Analgesia and sedation in patients with head-brain trauma]. *Der Anaesthetist*, 44 Suppl 3, pp.S559–65.

- Hernández-Cáceres, J. et al., 1987. Systemic ketamine blocks cortical spreading depression but does not delay the onset of terminal anoxic depolarization in rats. *Brain research*, 437(2), pp.360–4.
- Hertle, D.N. et al., 2012. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 8), pp.2390–8.
- Hop, J.W. et al., 1998. Quality of Life in Patients and Partners After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 29(4), pp.798–804.
- Hunt, W.E. & Hess, R.M., 1968. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*, 28(1), pp.14–20.
- Jennett, B. & Bond, M., 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1(7905), pp.480–4.
- Joffe, A.R. et al., 2000. Validation of a blind transpyloric feeding tube placement technique in pediatric intensive care: rapid, simple, and highly successful. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 1(2), pp.151–5.
- Keller, B.P.J.A. et al., 2002. Pressure ulcers in intensive care patients: a review of risks and prevention. *Intensive care medicine*, 28(10), pp.1379–88.
- Kellner, P. et al., 2012. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Der Anaesthetist*, 61(9), pp.792–814.
- Kolenda, H. et al., 1996. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochirurgica*, 138(10), pp.1193–1199.
- Kress, H.G., 1997. Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthetist*, 46(S1), pp.S8–S19.
- Kress, J.P. et al., 2000. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine*, 342(20), pp.1471–7.
- Krueger, W.A. & Daschner, F.D., 2003. [Pneumonias associated with artificial respiration. Diagnosis and therapy]. *Der Anaesthetist*, 52(3), pp.265–90; quiz 291–2.
- Lauritzen, M. et al., 2011. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *Journal of cerebral blood flow and*

- metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31(1), pp.17–35.
- Leao, A.A.P., 1944. SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *J Neurophysiol*, 7(6), pp.359–390.
- Lenhardt, R. & Akca, O., 2009. Outcomes of ventilator-associated pneumonia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Critical Care*, 13(Suppl 1), p.P105.
- Lindquist, L.A., Feinglass, J. & Martin, G.J., 2003. How sedative medication in older people affects patient risk factors for developing pressure ulcers. *Journal of wound care*, 12(7), pp.272–5.
- Lovelock, C.E., Rinkel, G.J.E. & Rothwell, P.M., 2010. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*, 74(19), pp.1494–501.
- McClave, S.A. et al., 2009. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 33(3), pp.277–316.
- Molyneux, A.J. et al., 2005. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and . *Lancet*, 366(9488), pp.809–17.
- Perl, T. & Quintel, M., 2011. [Nosocomial pneumonia. Prevention and diagnostic]. *Der Anaesthetist*, 60(3), pp.236–42.
- Pluta, R.M. et al., 2009. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurological research*, 31(2), pp.151–8.
- Rodrigues Junior, G.R. & Amaral, J.L.G. do, 2004. Influence of sedation on morbidity and mortality in the intensive care unit. *Sao Paulo Medical Journal*, 122(1), pp.8–11.
- Roos, Y.B. et al., 2000. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 68(3), pp.337–41.
- Rowland, M.J. et al., 2012. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British journal of anaesthesia*, 109(3), pp.315–29.

- Sakowitz, O.W. et al., 2009. Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 40(8), pp.e519–22.
- Sánchez-Porras, R. et al., 2014. The effect of ketamine on optical and electrical characteristics of spreading depolarizations in gyrencephalic swine cortex. *Neuropharmacology*, 84, pp.52–61.
- Schmidt, J.M. et al., 2008. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 109(6), pp.1052–9.
- Schmutzhard, E., Beer, R. & Vajkoczy, P., 2010. Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 47(3), pp.169–176.
- Sehba, F.A., Pluta, R.M. & Zhang, J.H., 2011. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Molecular neurobiology*, 43(1), pp.27–40.
- Sessler, C.N. et al., 2002. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(10), pp.1338–44.
- Sessler, C.N., Grap, M.J. & Brophy, G.M., 2001. Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 22(2), pp.211–26.
- Takagaki, M. et al., 2014. Isoflurane suppresses cortical spreading depolarizations compared to propofol—implications for sedation of neurocritical care patients. *Experimental neurology*, 252, pp.12–7.
- Teasdale, G. & Jennett, B., 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), pp.81–4.
- Teasdale, G.M. et al., 1988. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 51(11), p.1457.
- Vergouwen, M.D.I. et al., 2010. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 41(10), pp.2391–5.

Werner, C., Jantzen, J.P. & Spiss, C.K., 1997. [Cerebrovascular effects of analgosedation]. *Zentralblatt für Neurochirurgie*, 58(2), pp.90–3.

## Abkürzungsverzeichnis

CAT	Computer-assisted Tomography
CCT	kraniale Computertomographie
CSD	Cortical Spreading Depression
CPP	zerebraler Perfusionsdruck (Cerebral Perfusion Pressure)
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CMR	zerebrale Metabolismusrate
CTA	Computertomographie-Angiographie
DCI	Delayed Cerebral Ischemia
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
ICP	intrakranieller Druck (Intracranial Pressure)
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PDMS	Patienten-Daten-Management-System
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SAB	Subarachnoidalblutung
SAH	Subarachnoid Haemorrhage
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SDD	selektive Darmdekontamination
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SOD	selektive orale Dekontamination
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TVT	tiefe Venenthrombose
UKB	Unfallkrankenhaus Berlin
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale.....	14
Tabelle 2: Klassifikation der SAB nach WFNS .....	14
Tabelle 3: Klassifikation von SAB-Patienten in Bezug auf das chirurgische Risiko.....	15
Tabelle 4: Klassifikation der SAB in der kranialen Computertomographie .....	15
Tabelle 5: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).....	17
Tabelle 6: Definition der DCI und zerebraler Infarkte nach SAB .....	21
Tabelle 7: Glasgow Outcome Scale.....	23
Tabelle 8: Patientenverteilung nach Hunt und Hess.....	24
Tabelle 9: Patientenverteilung nach WFNS .....	25
Tabelle 10: Grad nach Fisher im initialen cCT .....	25
Tabelle 11: Verteilung der Aneurysmalokalisation.....	25
Tabelle 12: Schemata der Analgosedierung.....	27
Tabelle 13: Komplikationen der Analgosedierung .....	29
Tabelle 14: periprozedurale und DCI-assoziierte zerebrale Infarkte .....	33
Tabelle 15: GOS bei Entlassung und Nachuntersuchung .....	34
Tabelle 16: Gruppenvergleich: Sedierung mit und ohne Ketamin .....	35

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Methoden der Aneurysmaausschaltung .....	26
Abbildung 2: RASS-Niveau aller Patienten über die Behandlungsdauer .....	28
Abbildung 3: Häufigkeit und Differenzierung der Hirninfarkte .....	30
Abbildung 4: verschiedene Typen zerebraler Infarkte nach einer SAB .....	31
Abbildung 5: Häufigkeit DCI-assoziiertes Hirninfarkte.....	32

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michael Seifert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ketamin reduziert die Häufigkeit von Hirninfarkten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung“ 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](http://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

## **Lebenslauf**

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

