

Aus dem Institut für Neuroradiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Aneurysmatische Subarachnoidalblutung:
Blutungsausmaß in der initialen Computertomographie
und funktionelles Outcome
– eine neuroradiologische Risikoanalyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Bretz

aus Wiesbaden

Datum der Promotion: 25. Juni 2017

Für Mama

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	III
ABSTRACT	1
ZUSAMMENFASSUNG	2
1. EINLEITUNG	3
1.1 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung	3
1.1.1 Inzidenz der SAB	4
1.1.2 Ätiopathogenese und intrakranielle Aneurysmen	4
1.1.3 Klinische Symptomatik.....	6
1.1.4 Diagnostisches Vorgehen	7
1.1.5 Prognose	8
1.1.6 Klinisches Management der aSAB.....	9
1.1.6.1 Akutversorgung	9
1.1.6.2 Komplikationsmanagement.....	9
1.1.6.2.1 <i>Rezidivblutungen</i>	10
1.1.6.2.2 <i>Verzögert auftretende zerebrale Ischämien</i>	10
1.1.6.2.3 <i>Zerebrale Vasospasmen</i>	13
1.1.6.2.4 <i>Elektrolytstörungen</i>	13
1.1.6.2.5 <i>Intrakranielle Druckerhöhung</i>	14
1.1.6.2.6 <i>Hydrocephalus</i>	14
1.1.6.2.7 <i>Systemische Komplikationen</i>	15
1.2 Skalen zur Bewertung einer aSAB	16
1.2.1 Klinische Skalen	16
1.2.1.1 Die Klassifikation nach Hunt und Hess	16
1.2.1.2 Die Glasgow Coma Scale.....	17

1.2.1.3	Die World Federation of Neurological Surgeons Scale	18
1.2.1.4	Die modifizierte Rankin Skala	18
1.2.2	Computertomographische Skalen	19
1.2.2.1	Die Fisher Skala	19
1.2.2.2	Die modifizierte Fisher Skala	21
1.2.2.3	Die Hijdra Skala	21
1.2.2.4	Die Claassen Skala	24
1.2.2.5	Andere CT-gestützte Quantifizierungsmethoden des Blutungsausmaßes	25
1.3	Wissenschaftliche Fragestellung dieser Arbeit	26
2.	METHODEN	27
2.1	Die COSBID-Studie	27
2.2	Das Patientenkollektiv	27
2.3	Die neuroradiologische Auswertung	28
2.3.1	CT-Scans	28
2.3.2	Bewertung des Blutungsausmaßes	29
2.4	Bewertung des Outcomes	30
2.5	Statistische Analyse	30
3.	ERGEBNISSE	32
3.1	Das Patientenkollektiv	32
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	32
3.1.2	Charakteristika des Kollektivs	32
3.1.3	Funktionelles Outcome	34
3.1.4	Verteilung des HSS	34
3.2	Statistische Auswertung der Hypothesen	36
3.2.1	Hypothese 1	36
3.2.2	Hypothese 2	38

3.2.3 Hypothese 3	45
3.3 Explorative Fragestellungen	51
4. DISKUSSION.....	56
4.1 Diskussion der Ergebnisse	56
4.1.1 Hypothese 1	56
4.1.2 Hypothese 2	58
4.1.3 Hypothese 3	60
4.1.4 Explorative Fragestellungen	62
4.2 Diskussion der Limitationen	64
4.3 Ausblick	66
LITERATURVERZEICHNIS	68
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	80
TABELLENVERZEICHNIS	82
ANHANG	84
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	85
LEBENS LAUF	87
PUBLIKATIONS LISTE	89
DANKSAGUNG	90

ABSTRACT

Object: To prevent complications and to achieve a preferably favourable outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) early CT-based risk evaluation is of great importance. The aim of this study has been to investigate the relationship of an increasing amount of blood in the initial CT scan, including ventricular blood and space-occupying blood clots, and the outcome in patients with Fisher grade III aSAH in order to differentiate between varying extents of bleeding in reference to risk of unfavourable outcome in the Fisher grade III category.

Methods: This is a retrospective observational study based on prospectively enrolled patients. Initial CTs of 72 patients with Fisher grade III aSAH were analysed and cisternal, ventricular and total amount of blood were graded by using the Hijdra scale. Additionally, local space-occupying subarachnoid blood clots were assessed. Outcome was evaluated after 8 months according to the modified Rankin scale (mRS).

Results: Within the subgroup of Fisher grade 3, aSAH patients with an unfavourable outcome showed a significantly larger cisternal Hijdra sum score (mean HSS: 21.1 ± 5.2) in the initial CT scan than patients with a favourable outcome (mean HSS: 17.6 ± 5.9) ($p = 0.009$). However, the amount of ventricular blood appeared to have no prognostic relevance ($p = 0.165$). Likewise, space-occupying blood clots had no additional negative impact on outcome ($p = 0.206$). After adjusting for the patient's age, gender, clinical status at admission and presence of intracerebral hemorrhage (ICH), the cisternal and total HSS remained the only independent parameters included in multivariate logistic regression models to predict functional outcome ($p < 0.05$).

Conclusion: The amount of blood in the initial CT scan is an important predictor of functional outcome among patients with Fisher grade III hemorrhage and the present study indicates that the cisternal Hijdra score is of additional predictive value for this purpose. Altogether the Hijdra scale proved to be a practically useful and reliable prognostic instrument for risk evaluation after aSAH and should be applied more often in the clinical setting.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) ist es wichtig frühzeitig eine möglichst genaue CT-basierte Prognoseeinschätzung durchzuführen, um zu einem frühen Zeitpunkt eine an das individuelle Risikoprofil angepasste Therapie – einschließlich Prävention möglicher Komplikationen – einleiten zu können. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich ausschließlich auf die Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung, um den Zusammenhang des SAB Blutungsausmaßes und des Outcomes zu untersuchen. Dabei soll unter Berücksichtigung von lokalen raumfordernden Effekten und intraventrikulären Blutungen (IVB) das Blutungsausmaß hinsichtlich des Risikos für ein schlechtes Outcome in der Fisher Grad III Kategorie weiter differenziert werden.

Methoden: Im Rahmen einer prospektiv durchgeführten Studie wurden die initialen CTs von 72 Patienten mit Fisher Grad III aSAB untersucht und das zisternale, ventrikuläre und gesamte Blutungsausmaß unter Verwendung der Hijdra Skala (HS) bestimmt. Zusätzlich wurden lokale subarachnoidale Blutgerinnsel mit raumforderndem Effekt bewertet. Das klinische Outcome nach 8 Monaten wurde mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (mRS) erhoben.

Ergebnisse: Innerhalb der Fisher Grad III-Gruppe wiesen aSAB Patienten mit einem schlechten Outcome einen signifikant größeren zisternalen Hijdra Sum Score (mittlerer HSS: $21,1 \pm 5,2$) im initialen CT auf als Patienten mit einem guten Outcome (mittlerer HSS: $17,6 \pm 5,9$) ($p = 0,009$). Das Ausmaß einer ventrikulären Blutung zeigte jedoch keinen signifikanten prognostischen Nutzen ($p = 0,165$). Auch raumfordernde subarachnoidale Blutgerinnsel hatten keinen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome ($p = 0,206$). Nach Anpassung des subarachnoidalen Blutvolumens an Patientenalter, Geschlecht, klinischen Zustand bei Aufnahme und Präsenz einer intrazerebralen Blutung (ICB) erwiesen sich in multivariaten logistischen Regressionsmodellen einzig der HSS der Zisternen und Fissuren und der Gesamt-HSS als unabhängigen Parameter zur Vorhersage des funktionellen Outcomes ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Das Blutungsausmaß im initialen CT ist ein wichtiger Prädiktor für das Outcome auch innerhalb der Fisher Grad III-Patientengruppe. Die vorliegende Arbeit konnte außerdem zeigen, dass dabei insbesondere der zisternale Hijdra Score von zusätzlichem prädiktivem Wert ist. Insgesamt hat sich die Hijdra Skala als praktisches und zuverlässiges Prognoseinstrument zur Risikoanalyse nach einer aSAB erwiesen und sollte vermehrt im klinischen Alltag eingesetzt werden.

1. EINLEITUNG

1.1 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) gehört zum Formenkreis der Apoplexien und ist für ca. 5 % aller Schlaganfälle verantwortlich (Bederson et al. 2009).

Es handelt sich dabei um eine akute arterielle Blutung in den Subarachnoidalraum, den äußeren Liquorraum, der unterhalb der Arachnoidea liegt. Eine aSAB ist eine akute Notfallsituation (Abbildung 1.1). Bis zu 15% aller Patienten versterben bereits auf dem Weg in die Klinik (Kellner et al. 2012; Hop et al. 1997), weitere 5% überleben die folgenden 24 Stunden nach stationärer Aufnahme nicht (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Die weltweite Mortalität – ehemals bei 50% – liegt, dank verbesserter Erstversorgung und weiterer Behandlungsstrategien, aktuell bei etwa 33 - 45% (Le Roux and Wallace 2010; Hop et al. 1997). Dennoch tragen 20 bis 30% der Überlebenden zurückbleibende Behinderungen davon und weniger als 1/3 aller Patienten können zu ihrer früheren beruflichen Tätigkeit und ihrem Leben zurückkehren (Ferro, Canhão, and Peralta 2008).

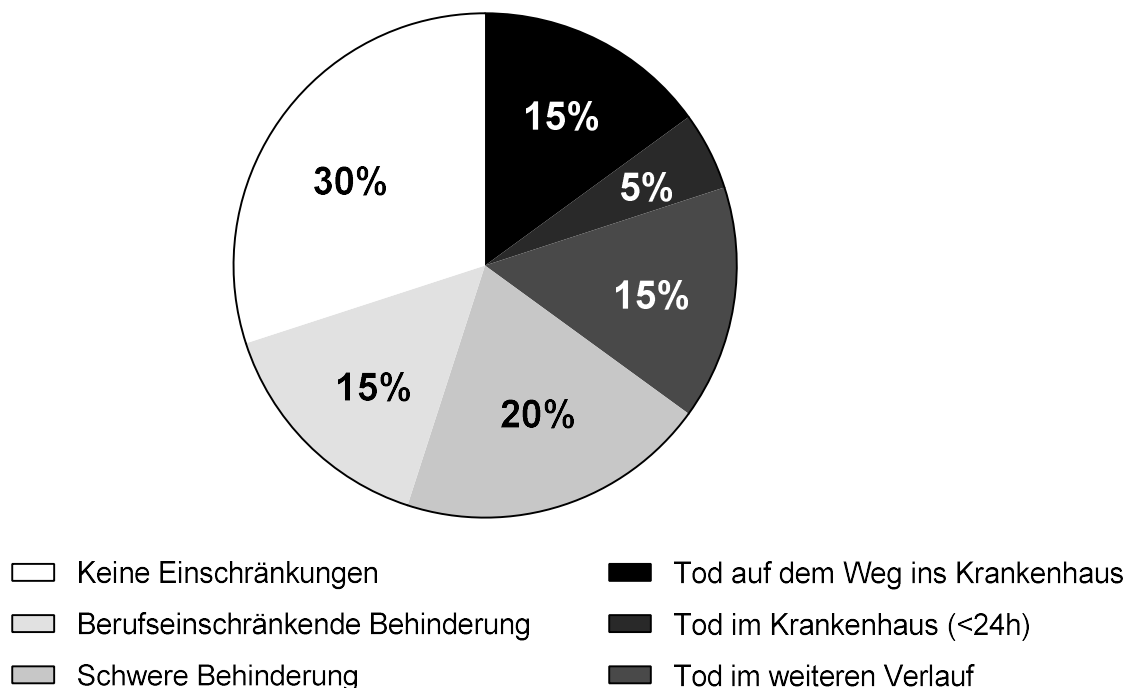


Abbildung 1.1: Verlauf und zurückbleibende Einschränkungen nach einer aSAB in der betroffenen Bevölkerungsgruppe (Kellner et al. 2012; Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010; le Roux and Wallace 2010; Ferro, Canhão, and Peralta 2008)

1.1.1 Inzidenz der SAB

Die Inzidenz der SAB beträgt etwa 9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner weltweit, allerdings liegen starke regionale Unterschiede vor. Die höchsten Inzidenzen sind in Japan (23/100.000) und Finnland (20/100.000) zu verzeichnen, während sich die Inzidenz in Süd- und Zentralamerika auf nur 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner beläuft (De Rooij et al. 2007).

Die Hälfte aller Patienten sind jünger als 55 Jahre (Cossu et al. 2014), allerdings steigt die Inzidenz der SAB mit dem Alter an. Hauptmanifestationsalter ist das 5. und 6. Lebensjahrzehnt (Zacharia et al. 2010). Danach nimmt die Zahl der Neuerkrankungen wieder leicht ab, wobei Frauen insgesamt etwas häufiger betroffen sind als Männer (Abbildung 1.2) (De Rooij et al. 2007; Zacharia et al. 2010).

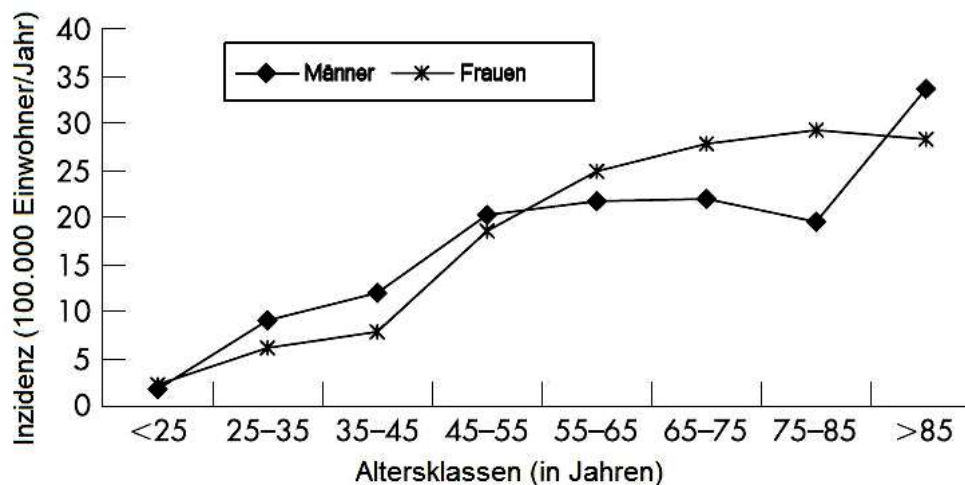


Abbildung 1.2: Vergleich der durchschnittlichen weltweiten aSAB Inzidenzenraten von Männern und Frauen nach Altersklassen (Abbildung entnommen aus: De Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, et al. 2007. "Incidence of Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Review with Emphasis on Region, Age, Gender and Time Trends." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 (12): 1365–72.).

1.1.2 Ätiopathogenese und intrakranielle Aneurysmen

75 – 85% aller spontanen Subarachnoidalblutungen sind durch die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas bedingt (Le Roux and Wallace 2010; Zacharia et al. 2010), wobei auch andere Pathologien, z.B. arteriovenöse Malformationen, Gerinnungsstörungen oder entzündliche Gefäßprozesse, für eine SAB verantwortlich sein können (van Gijn, Kerr, and Rinkel 2007).

Ein Aneurysma ist eine sakkuläre oder fusiforme Aussackung einer Arterie. Bekannt ist, dass verschiedene Risikofaktoren zur Bildung dieser Gefäßaussackung führen können. Dazu gehören vor allem arterielle Hypertonie, Rauchen und erheblicher Alkoholkonsum. Darüber hinaus sind weitere Einflussfaktoren bekannt, z.B. Alter, Geschlecht, eine positive Familienanamnese, Ethnizität und Kokainkonsum. Wie Aneurysmen entstehen, ist noch nicht vollständig geklärt, aber eine multifaktorielle Genese ist wahrscheinlich. Es wird angenommen, dass über einen erhöhten Blutdruck und hämodynamischen Stress Strukturdefekte der arteriellen Wandschichten, insbesondere der Tunica media, verursacht werden. Dadurch werden diese ausgedünnt und dilatiert (Penn, Komotar, and Connolly 2011; Brisman, Song, and Newell 2006). Dafür spricht, dass Aneurysmen bevorzugt an Gefäßgabelungen auftreten, da hier der Blutfluss verändert bzw. turbulent ist. Im Gehirn ist dies vor allem im Circulus arteriosus willisi der Fall (Abbildung 1.3) (Penn, Komotar, and Connolly 2011; Brisman, Song, and Newell 2006).

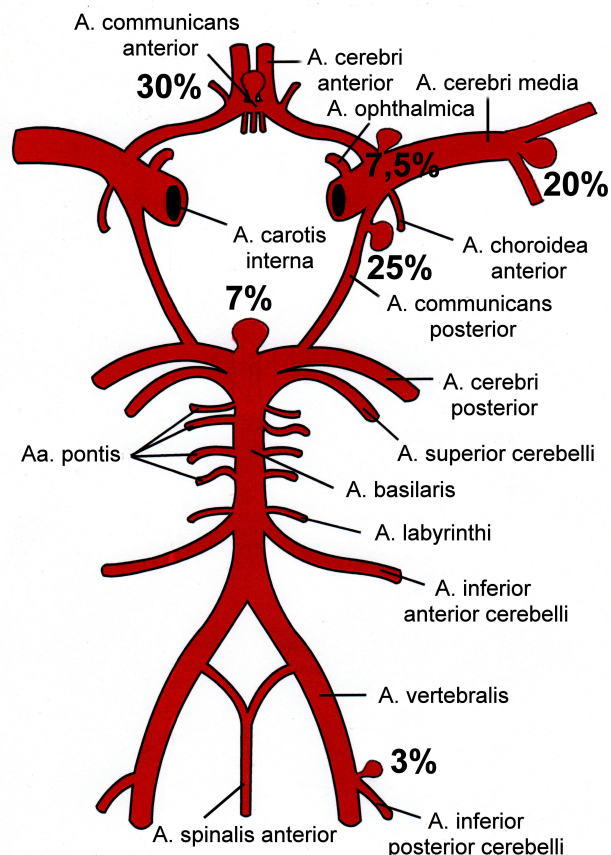


Abbildung 1.3: Circulus arteriosus willisi mit Lokalisationen häufig vorkommender intrakranieller Aneurysmen; nicht abgebildet sind Aneurysmen der A. pericallosa (4%) bzw. weitere Aneurysmen (3,5%) (Abbildung modifiziert nach: Brisman JL, Song JK, and Newell DW. 2006. "Cerebral Aneurysms." *N Engl J Med* 355 (9): 928–39. und „Circulus arteriosus cerebri“. 2014. Wikipedia. [Accessed June 10, 2015, at https://de.wikipedia.org/wiki/Circulus_arteriosus_cerebri.]).

Studien haben gezeigt, dass etwa 3,6 – 6,0% der erwachsenen Bevölkerung ein intrakranielles Aneurysma in sich tragen (Penn, Komotar, and Connolly 2011), 25% davon sogar multiple (Ferro, Canhão, and Peralta 2008). Die meisten sind jedoch sehr klein und schätzungsweise 50 – 80% von ihnen rupturieren nicht (Brisman, Song, and Newell 2006). Allerdings wachsen und verändern sich Aneurysmen auch. Man geht von einem durchschnittlichen Rupturrisiko von etwa 1% pro Jahr aus (Forget et al. 2001; UCAS Japan Investigators et al. 2012). Größe, Form und vor allem auch Lokalisation des Aneurysmas spielen für das Rupturrisiko eine entscheidende Rolle. Aneurysmen größer als 7 mm, lokalisiert an A. communicans anterior bzw. posterior und mit Tochteraneurysmen, sind mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert (UCAS Japan Investigators et al. 2012).

Die meisten intrakraniellen Aneurysmen bleiben bis zur Ruptur asymptomatisch. Nur gelegentlich treten bei raumfordernder Wirkung mit Kompression auf Hirnnerven neurologische Defizite oder unspezifische Symptome wie Schwindel oder Kopfschmerz auf (Brisman, Song, and Newell 2006). Auslöser einer Ruptur können körperliche Anstrengung oder Stress sein. Prinzipiell kann eine Ruptur jederzeit eintreten (Bederson et al. 2009). Neben einer Einblutung in den Subarachnoidalraum kommt es in 28 – 70% der Fälle auch zu einer intraventrikulären (Kramer et al. 2010; Rosen, Macdonald, et al. 2007; Mayfrank et al. 2001; Hayashi et al. 1989), in 22 – 43% (Güresir et al. 2008; Hauerberg, Eskesen, and Rosenørn 1994) zu einer intrazerebralen bzw. in 1 – 6% der Fälle zu einer subduralen Blutung (Biesbroek et al. 2012).

1.1.3 Klinische Symptomatik

In 80% der Fälle zeigt sich die SAB klinisch in einem plötzlich auftretenden stärksten Kopfschmerz – oft auch als Vernichtungskopfschmerz beschrieben – häufig begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Meningismus, Lichtempfindlichkeit und Bewusstseinsveränderungen unterschiedlichen Schweregrades, welche von leichter Benommenheit bis hin zum tiefen Koma reichen können. Darüber hinaus können Hirnnervenausfälle, epileptische Anfälle und intraokuläre Blutungen zu den Initialsymptomen gehören (Kellner et al. 2012). 20% der Patienten berichten von einem Warnkopfschmerz, der sich etwa 2 bis 8 Wochen vor dem Eintritt der Blutung bemerkbar machte.

Mit Hilfe von klinischen Skalen wird im Alltag der neurologische Zustand des Patienten eingeschätzt. Dafür wird in der Regel die Glasgow Coma Scale (GCS), die Hunt und Hess Scale oder die World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS) verwendet.

In 20% der Fälle wird eine SAB jedoch nicht gleich erkannt. Zu den häufigsten Fehldiagnosen zählen Migräne, Spannungskopfschmerz und Kopfschmerz im Zusammenhang mit einem Hypertonus (Ferro, Canhão, and Peralta 2008). Die diagnostische Schwierigkeit im Kontext einer SAB liegt darin, dass Kopfschmerz als Symptom häufig auftritt, aber oft eine harmlose Ursache hat und nur selten auf einen ernsthaften Zustand zurückzuführen ist.

1.1.4 Diagnostisches Vorgehen

Die native kraniale Computertomographie (cCT) ist die wichtigste Bildgebung bei Verdacht einer SAB. Innerhalb der ersten 12 h nach stattgefundenener SAB beträgt die Sensitivität der cCT 98 – 100%; nach 24 h 93% (Bederson et al. 2009). Allerdings sinkt die Sensitivität je später ein CT durchgeführt wird, da das Blut initial als hyperdenses Signal im CT erkennbar ist und dann zunehmend isodens und somit undetektierbar wird. 30% aller cCT-Bilder sind innerhalb von vier Tagen nach initialer Blutung negativ und nach einer Woche ist nur noch in 50% eine Blutung nachweisbar (Ferro, Canhão, and Peralta 2008).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird nur selten in der akuten Phase einer SAB eingesetzt. Sie hat sich jedoch im Gegensatz zur CT einige Tage nach Blutung als sensitiver gezeigt. Älteres Blut bzw. Blutabbauprodukte lassen sich beispielsweise mit den MRT-Sequenzen FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) und T2-Stern besonders gut darstellen (van Gijn, Kerr, and Rinkel 2007). Darüber hinaus hat die MRT auch in Hinblick auf die Infarkt-Diagnostik deutliche Vorteile in der diagnostischen Sicherheit (Neil-Dwyer et al. 1994; Shimoda et al. 2001; Dreier et al. 2002; Weidauer et al. 2008; Vergouwen et al. 2010).

In Fällen mit Verdacht auf eine SAB aber negativem CT-Bild muss eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Blutabbauprodukte sind noch mindestens zwei Wochen nach Blutung im Liquor nachweisbar (Ferro, Canhão, and Peralta 2008).

Handelt es sich um eine aneurysmatische SAB bzw. besteht dieser Verdacht, wird zur weiteren Diagnostik eine CT-Angiographie und in bestimmten Fällen auch eine intraarterielle cerebrale Angiographie, die digitale Subtraktionsangiographie, durchgeführt, um die Größe und die genaue Lokalisation des rupturierten Aneurysmas bzw. die Anwesenheit weiterer Aneurysmen zu überprüfen und die weitere Behandlung zu planen. Die CT-Angiographie ist im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie deutlich weniger invasiv, hat aber eine etwas geringere Sensitivität (Ferro, Canhão, and Peralta 2008).

1.1.5 Prognose

Die Mortalität nach einer stattgefundenen SAB ist hoch. Trotz verbesserter präklinischer und klinischer Versorgung beträgt das Letalitätsrisiko innerhalb der ersten 3 Monate immer noch bis zu 40% (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Zudem leidet etwa ein Drittel der Überlebenden unter schwerwiegenden und dauerhaften neurologischen Behinderungen mit nachfolgender Pflegebedürftigkeit (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Zu den Langzeitfolgen gehören hauptsächlich Bewegungsstörungen (z.B. Hemiparesen) aber auch neuropsychologische Einschränkungen (z.B. Gedächtnisdefizite). Weiterhin können neuroendokrine Störungen auftreten, in der Regel verbunden mit einer Hypophysenunterfunktion (Ferro, Canhão, and Peralta 2008). Nur ca. 30% der Patienten weisen eine gute Langzeiterholung auf (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010).

Die Langzeitprognose wird nicht nur durch das Ausmaß der primären Hirnschädigung durch die initiale Blutung bestimmt, sondern auch durch die Art und Häufigkeit der zahlreichen sekundären Komplikationen z.B. Rezidivblutungen, Liquorzirkulationsstörungen und verzögert auftretende Ischämien (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Weitere Prognosefaktoren lassen sich in patientenabhängige, aneurysmaabhängige und einrichtungsabhängige Faktoren einteilen (Tabelle 1.1) (Bederson et al. 2009).

Tabelle 1.1: Prognosefaktoren im Zusammenhang mit einer aSAB (Bederson et al. 2009; Cross et al. 2003)

Patientenabhängige Faktoren	Aneurysmaabhängige Faktoren	Einrichtungsabhängige Faktoren
<ul style="list-style-type: none">• Schwere bzw. Ausmaß der initialen Blutung• Alter• Geschlecht• Zeitpunkt der (Aneurysma-) Behandlung• Komorbiditäten (z.B. arterieller Hypertonus)	<ul style="list-style-type: none">• Größe• Lokalisation (im hinteren Stromgebiet)• Morphologie	<ul style="list-style-type: none">• Vorhandensein von endovaskulären Behandlungsoptionen• Erfahrung der Neurochirurgen und –radiologen• Jährliche Durchlaufrate an aSAB Patienten

Als Hauptprognosefaktoren einer SAB zählen dennoch weiterhin die Schwere der initialen Blutung und die daraus resultierenden Bewusstseinsstörungen, die entweder mit Hilfe verschiedener klinischer Skalen gemessen werden kann, oder radiologisch durch die Bestimmung der Blutmenge in Zisternen und Ventrikeln im CT erfolgt (Ferro, Canhão, and Peralta 2008; De Rooij et al. 2013).

1.1.6 Klinisches Management der aSAB

1.1.6.1 Akutversorgung

Insgesamt erfordert die Versorgung eines Patienten mit aSAB die Aufnahme in ein Schwerpunktkrankenhaus mit neurochirurgischem und neuroradiologischem Dienst sowie einer adäquat ausgestatteten Intensivstation mit Möglichkeit des multimodalen neurologischen Monitorings (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010).

In der notfallmedizinischen Situation steht die Sicherung der Vitalfunktionen im Vordergrund. Besondere Aufmerksamkeit sollte unter anderem der Vermeidung von Hypoxie und Hyperkapnie zukommen. Um eine suffiziente Oxygenierung und Ventilation zu gewährleisten, sollte die Indikation zur Intubation bei reduzierter Vigilanz (GCS < 8) daher großzügig gestellt werden. Außerdem sollte sowohl eine arterielle Hypotonie mit potenziell kritischer Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) als auch eine exzessive arterielle Hypertonie mit potenziellem Nachblutungsrisiko vermieden werden (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Es wird daher empfohlen, den arteriellen Mitteldruck zwischen 60 und 90 mmHg aufrechtzuerhalten und systolische Blutdruckwerte über 160 mmHg zu vermeiden (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Nach der Stabilisierung des Patienten sollte unmittelbar eine zielgerichtete Diagnostik erfolgen.

Insgesamt sollte auf eine ausreichende Analgesie und Sedierung, eventuell in Form einer Intubationsnarkose, geachtet werden. Kontinuierliche EKG-Messung und Überwachung von Blutdruck, arterieller Sauerstoffsättigung, Elektrolyten, Körpertemperatur und Wasserhaushalt sind unbedingt erforderlich. Um eine plötzliche Verschlechterung des Zustandes rechtzeitig zu erkennen, sollte der neurologische Zustand des Patienten mit Hilfe etablierter Skalen (GCS, WFNS) engmaschig überwacht werden. Die Aufnahme auf die Intensivstation ist bei Patienten mit WFNS ≥ 3 empfohlen (Coppadoro and Citerio 2011).

1.1.6.2 Komplikationsmanagement

Der Früherkennung und Behandlung von Komplikationen muss besondere Aufmerksamkeit zukommen, da diese häufig zu zerebralen Sekundärschäden führen und somit das Outcome der Patienten stark negativ beeinflussen (Kellner et al. 2012). Zu den Komplikationen zählen, wie in Kapitel 1.1.5 erwähnt, vor allem Rezidivblutungen, verzögert auftretende zerebrale Ischämien und ein Hydrocephalus. Zusätzlich können neben den neurologischen verschiedene systemische Komplikationen auftreten.

1.1.6.2.1 Rezidivblutungen

Rezidivblutungen sind eine der häufigsten Komplikationen nach einer SAB und treten gewöhnlich innerhalb der ersten Tage auf. Bleibt das rupturierte Aneurysma unbehandelt, erleiden dies etwa 40% aller Patienten (Coppadoro and Citerio 2011). 80% aller Patienten mit Rezidivblutungen sterben oder behalten schwere Behinderungen zurück (Dupont et al. 2010). Um dies zu verhindern, muss das Aneurysma möglichst zeitnah (<72h) (De Gans et al. 2002) einer Versorgung zugeführt werden.

Der Verschluss eines rupturierten Aneurysmas kann entweder operativ (Clipping) erfolgen oder endovaskulär, also minimal-invasiv durch das Einbringen von Platinspiralen in das Aneurysma mit anschließender Thrombosierung (Coiling) (Ferro, Canhão, and Peralta 2008). Die Entscheidung, welche Therapieoption zur Anwendung kommt, ist abhängig von verschiedenen Faktoren: der Größe, Morphologie und Lokalisation des Aneurysmas, dem Zustand und Alter des Patienten, dem Zeitpunkt der Behandlung und der Verfügbarkeit der Therapieoption im jeweiligen Krankenhaus. Basierend auf den Ergebnissen verschiedener Studien ist es jedoch empfohlen bei Patienten mit akuter aneurysmaler SAB, bei denen beide Behandlungen innerhalb von 72h nach Ereignis realisierbar wären, das Coiling als bevorzugte Option zu wählen (van der Schaaf et al. 2005; Molyneux et al. 2009). Es ist insgesamt mit einer geringeren periprozeduralen Letalität und einem besseren langfristigen Outcome assoziiert (Coppadoro and Citerio 2011). Allerdings ist das Risiko eines unvollständigen Verschlusses und erforderlichen Folgeeingriffs beim Coiling höher als beim Clipping (Coppadoro and Citerio 2011). Welche Behandlungsoption angewendet wird, sollte von einem interdisziplinären Team aus Neurochirurgie, Neuroradiologie und Neurologie entschieden werden.

1.1.6.2.2 Verzögert auftretende zerebrale Ischämien

Eine der wichtigsten Sekundärkomplikationen nach einer SAB sind verzögert auftretende zerebrale Ischämien (delayed cerebral ischemia, DCI). Als DCI werden Minderdurchblutungen von Gehirnarealen beschrieben, die in der Regel 4 – 14 Tage nach einer aSAB eintreten und etwa 30% der bis dahin Überlebenden betreffen (Vergouwen et al. 2010; Sarrafzadeh et al. 2014; Macdonald 2014). Klinisch zeigt sich die DCI als verzögertes ischämisches neurologisches Defizit mit einer über Stunden voranschreitenden Bewusstseinsabnahme und zunehmenden fokalen neurologischen Ausfällen (z.B. Aphasie, Hemiparese, Hemianopsie oder Neglect), die auf keine andere Ursache zurückzuführen sind (Dreier et al. 2006; van Gijn J, Kerr RS, and Rinkel 2007). Werden ischämische Veränderungen in CT oder MRT entdeckt, spricht

man schließlich von einem verzögerten ischämischen Infarkt (Vergouwen et al. 2010; Dreier et al. 2012). Als vorherrschendes pathomorphologisches Korrelat einer DCI konnten in Autopsie- und MRT-Studien multiple, verstreut liegende, kortikale Infarkte identifiziert werden (Neil-Dwyer et al. 1994; Dreier et al. 2002; Rabinstein et al. 2005).

Bis vor einigen Jahren wurden zerebrale Vasospasmen als Hauptursache einer DCI angesehen. Diese Hypothese wird in den letzten Jahren zunehmend kritisch diskutiert. In der steigenden Anzahl an Studien zu dieser Thematik wird deutlich, dass das Auftreten von Vasospasmen nicht immer der Entstehung von DCIs voraus geht (Neil-Dwyer et al. 1994; Macdonald, Pluta, and Zhang 2007; Vergouwen et al. 2008; Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010; Woitzik et al. 2012). Gemäß der Fachliteratur entwickeln 21% der Überlebenden eine DCI ohne Vasospasmen zu entwickeln, während nur 20-30% der Patienten mit Vasospasmen eine DCI erleiden (Cossu et al. 2014). Weiterhin zeigte eine medikamentöse Prävention angiografischer Vasospasmen keine Verbesserungen hinsichtlich Outcome und der Inzidenz von verzögerten ischämischen Infarkten (Etminan et al. 2011; Vergouwen, Algra, and Rinkel 2012). Vielmehr scheint die DCI also das Ergebnis der Interaktion verschiedener pathologischer Mechanismen zu sein (Abbildung 1.4) (Macdonald 2015; Cossu et al. 2014). Unter anderem ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP) bzw. verminderter zerebraler Perfusionsdruck (CPP), „Cortical Spreading Depolarizations“ (Dreier et al. 2006; Dreier et al. 2009), inflammatorische Prozesse (Vergouwen et al. 2008), eine gestörte Autoregulation zerebraler Blutgefäße (Ohkuma et al. 2000), Elektrolytstörungen, Blutabbauprodukte (Schatlo et al. 2010), Gerinnungsstörungen mit Bildung von Mikrothromben (Stein et al. 2006; Vergouwen et al. 2008) und ein veränderter zerebraler Metabolismus können dazu beitragen (Macdonald 2015; Macdonald 2014; Sarrafzadeh et al. 2014; Cossu et al. 2014).

Cortical Spreading Depolarizations sind ein zur Zeit intensiv beforschtes Phänomen, welches beim Patienten über einen Zeitraum von mindestens bis zu 14 Tagen nach SAB beobachtet wird (Dreier et al. 2006). Sie zeigen sich im Elektrokortikogramm, das am Patienten mit Hilfe einer subduralen Streifenelektrode gemessen wird, und weisen zwei Häufigkeitsgipfel nach SAB auf, den ersten initial und den zweiten um Tag 7 (Dreier et al. 2012). Aus pathophysiologischer Sicht kommt es während Spreading Depolarization aufgrund eines Versagens der Natrium-Kalium-Pumpen zu einem fast vollständigen Zusammenbruch der Ionengradienten und somit anhaltenden Depolarisation der Nervenzellen mit extremer Abnahme des Membranwiderstands. Ein Verlust der Nervenzellaktivität, Nervenzellschwellung und Verformung der dendritischen Dornen sind die Folge (Dreier 2011; Risher, Andrew, and Kirov 2009). Wichtig ist dabei, dass Spreading Depolarization nur dann zu einem bleibenden Schaden führt, wenn sie

stark verlängert ist, was in Risikogewebe nach einer SAB der Fall ist. In gesundem Gewebe hingegen wird bei Spreading Depolarization ein Schaden verhindert, indem ein massiver Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses induziert und so der massiv gesteigerte zelluläre Energiebedarf gedeckt wird (Dreier et al. 2006).

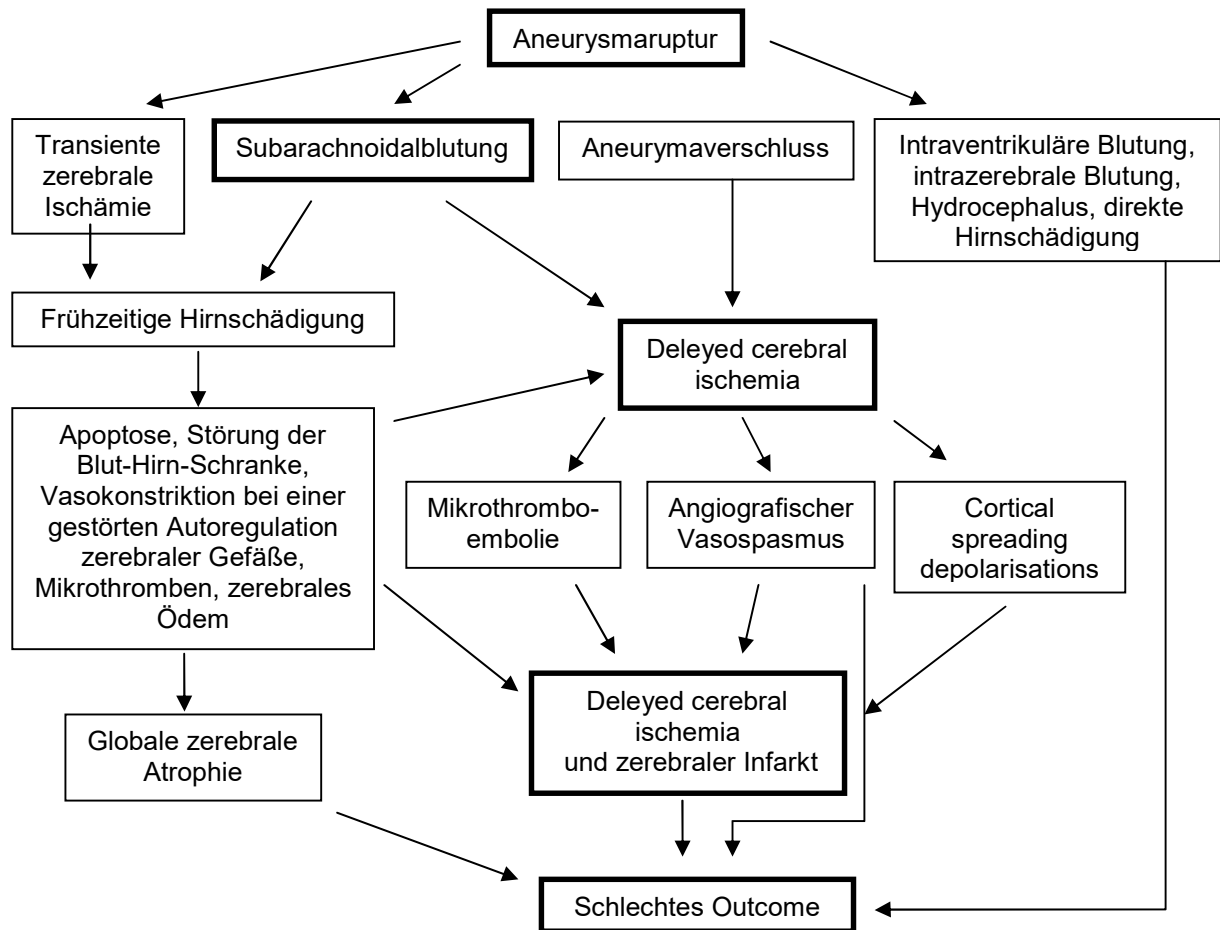


Abbildung 1.4: Interaktion verschiedener Pathomechanismen, die zu verzögerten zerebralen Ischämien und Infarkten und konsekutiv zu einem schlechten Outcome führen (Macdonald 2015) (Abbildung modifiziert nach Macdonald RL. 2015. "Vasospasm: my first 25 years-what worked? what didn't? what next?" *Acta Neurochir Suppl.* 120:1-10).

Therapeutische Strategien zur Verhinderung von DCIs sind trotz intensiver Forschung immer noch begrenzt. Als wirksam hat sich in erster Linie der Einsatz des Kalzium-Kanal-Blockers Nimodipin erwiesen (Young et al. 2015; Rowland et al. 2012). Eine orale Therapie mit 60mg alle 4h sollte sofort nach Diagnosestellung präventiv begonnen und für 21 Tage weitergeführt werden (Rowland et al. 2012). Dabei bleibt der genaue Wirkmechanismus von Nimodipin im Zusammenhang mit der Prävention von DCIs bislang unklar (Rowland et al. 2012).

Die Triple-H-Therapie (Hypertension, Hämodilution, Hypervolämie) bzw. hämodynamische Therapie wurde lange Zeit routinemäßig in den meisten Versorgungszentren zur Verbesserung des zerebralen Blutflusses durchgeführt, um einer DCI vorzubeugen. Gesicherte Beweise für deren Wirksamkeit gibt es nicht (Rowland et al. 2012; Feigin et al. 2000). Zusätzlich können als unerwünschte Nebenwirkungen begleitend zerebrale Ödeme, Nachblutungen, Hyponatriämie und Herzversagen mit Lungenödem auftreten (Rowland et al. 2012; Ferro, Canhão, and Peralta 2008). Daher kommt diese Therapie zunehmend zurückhaltender zum Einsatz. Vielmehr wird ein moderater zerebraler Perfusionsdruck von 80 – 120 mmHg in einem normovolämisch hämodilutierten Patienten angestrebt (Cossu et al. 2014). In der Akuttherapie der DCI kann sich die hämodynamische Therapie jedoch als wirksam erweisen (Macdonald 2014; Treggiari 2011).

1.1.6.2.3 Zerebrale Vasospasmen

Zerebrale Vasospasmen treten bei etwa der Hälfte der SAB Patienten im weiteren Therapieverlauf (in der Regel 3-14 Tage nach initialer Blutung) auf (Coppadoro and Citerio 2011). Dadurch bedingt kommt es regional zu einer Senkung des zerebralen Blutflusses. Dies kann konsekutiv zu neurologischen Ausfällen und zerebralen Infarkten beitragen (Coppadoro and Citerio 2011). Als Ursache dieser Vasospasmen werden unter anderem Blutabbauprodukte und Elektrolytveränderungen angenommen (Macdonald 2014; Coppadoro and Citerio 2011). Retrospektive Studien zeigen außerdem eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Vasospasmen und einem hohen WFNS Wert bzw. einer großen Blutungsmenge (Coppadoro and Citerio 2011; Dupont et al. 2009). Als zusätzlicher Risikofaktor wurde eine positive Raucheranamnese identifiziert (Dupont et al. 2009).

Verschiedene Verfahren existieren um das Auftreten von Vasospasmen zu monitoren. Im stationären Verlauf wird eine transkraniale Dopplersonographie durchgeführt, die die Blutflussgeschwindigkeit misst und anhand einer gesteigerten Flussgeschwindigkeit auf Vasospasmen testet. Weiterhin können Vasospasmen mit Hilfe der digitalen Subtraktionsangiographie oder der CT-Angiographie diagnostiziert werden (Coppadoro and Citerio 2011).

1.1.6.2.4 Elektrolytstörungen

Elektrolytverschiebungen aufgrund einer SAB oder ihrer Therapiemaßnahmen werden sehr häufig in den ersten Stunden nach Ereignis beobachtet und können zu weiteren Komplikationen führen. Bei ca. 20% der Patienten tritt eine Hyponatriämie auf und es wurde festgestellt, dass das Risiko, eine DCI zu entwickeln, bei diesen Patienten etwa dreifach höher ist als bei

Patienten mit normalen Natriumspiegeln (Cossu et al. 2014). Eine Hyperkalzämie, besonders in Kombination mit einer Hypomagnesiämie, kann, neben anderen Komplikationen, eine anhaltende Vasokonstriktion der zerebralen Arterien und somit eine Erhöhung des ICP und Verschlechterung des zerebralen Blutflusses bewirken (Cossu et al. 2014). Hohe Kaliumspiegel zusammen mit dem Hämoglobin der SAB können ähnlich schwere Folgen haben und in letzter Konsequenz DCIs verursachen. Ein Elektrolytmonitoring und -ausgleich ist daher empfohlen.

1.1.6.2.5 Intrakranielle Druckerhöhung

Durch Hirnödeme, Infarkte, Hydrocephalus, Elektrolytverschiebungen und Hämatome kann der intrakranielle Druck nach einer SAB erhöht sein (Coppadoro and Citerio 2011). Daher ist eine Überwachung des ICP empfehlenswert, um gegebenenfalls eine Drucksenkung auf Werte zwischen 15 und 20 mmHg einzuleiten (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Zur Senkung werden in erster Linie Maßnahmen zur Erhöhung der Sedierung und Stabilisierung der Vitalparameter und Elektrolyte eingesetzt. Unter Umständen kann auch eine externe Ventrikeldrainage zur Ableitung von Flüssigkeit aus den Ventrikeln indiziert sein, sollte ein Hydrocephalus oder eine intraventrikuläre Blutung vorliegen (Coppadoro and Citerio 2011). Weitere Therapieoptionen schließen Hypothermie, hoch dosierte Barbiturate und dekompressive Hemikraniektomie mit ein.

1.1.6.2.6 Hydrocephalus

Ein akuter Verschlusshydrocephalus (Hydrocephalus occlusus) tritt bei etwa 20 – 30% der Patienten auf und kann mitunter zu einer lebensbedrohlichen Steigerung des ICP führen (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). Der Hydrocephalus basiert hierbei auf einer Liquorzirkulations- bzw. -abflussstörung, bedingt durch Blutgerinnsel in den liquorabführenden Wegen oder durch Störungen der physiologischen Liquorabsorption (Kellner et al. 2012). Typische Symptome sind verstärkte Kopfschmerzen mit Erbrechen und progredienter Vigilanzminderung. Auch Hirnnervenausfälle und Einklemmungszeichen können auftreten (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010).

Auch noch Wochen und Monate nach einer SAB kann sich auf Grund eines Missverhältnisses zwischen Liquorproduktion und -resorption ein Hydrocephalus entwickeln mit teils subtiler Symptomatik in Form von Gang- und Blasenentleerungsstörungen (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010). In diesem Fall spricht man von einem sekundären Hydrocephalus.

1.1.6.2.7 Systemische Komplikationen

Bis zu 67% der Patienten weisen nach akuter SAB pathologische EKG-Veränderungen auf, darunter 30% kardiale Arrhythmien mit in 5% lebensbedrohlichem Ausmaß (Sakr et al. 2004; Solenski et al. 1995). Häufig findet sich ebenfalls eine geringe bis mäßige Erhöhung von Troponin I und (NT-pro-)BNP im Serum als Ausdruck einer Myokardschädigung (Kopelnik and Zaroff 2006). Auch kann es zu einer sogenannten neurogenen Kardiomyopathie mit teils ausgeprägten Wandbewegungsstörungen und Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock kommen (Lee et al. 2006; Malik et al. 2015).

Unter der Triple-H-Therapie entwickeln ca. 23% der Patienten ein Lungenödem, speziell bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzinsuffizienz (Solenski et al. 1995). Zu weiteren gefürchteten pulmonalen Komplikationen gehören die Aspirationspneumonie und nosokomiale Pneumonien (Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010).

Neben kardialen und pulmonalen Komplikationen können aber auch Fieber, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts (siehe oben) und Hyperglykämien auftreten. Fieber ($>38,3^{\circ}\text{C}$), in Folge einer Dysregulation der im Hypothalamus gelegenen Temperaturzentren, ist mit bis zu 50% eine der häufigsten Begleiterscheinungen der SAB, in dessen Verlauf es zu einer Ausweitung zerebraler Ödeme und konsekutiv des Hirndrucks kommen kann und die zerebrale Schädigung verschärft wird (Coppadoro and Citerio 2011; Rabinstein and Sandhu 2007). Eine Hyperglykämie ($>200\text{ mg/dl}$), welche mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert ist, weisen etwa 30% der Patienten nach Blutungsereignis auf (Wartenberg and Mayer 2006).

1.2 Skalen zur Bewertung einer aSAB

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedenste klinische und radiologische Klassifikationssysteme entwickelt, um einerseits die Schwere der initialen SAB und ihren weiteren Verlauf besser einschätzen und andererseits Behandlungsoptionen individuell einsetzen zu können (Rosen and MacDonald 2005). Klinisch werden gegenwärtig vor allem die Glasgow Coma Scale (GCS), die Klassifikation nach Hunt und Hess und die World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS) verwendet (Rosen and MacDonald 2005). Das klinisch-neurologische Outcome wird in der Regel mit der modifizierten Rankin Skala (mRS) beschrieben.

Die Vielfalt an neuroradiologischen Skalen zur Quali- bzw. Quantifizierung einer SAB ist sehr groß. Im klinischen Alltag wird jedoch hauptsächlich die Fisher Skala genutzt.

Auf Klassifikationssysteme, die Komponenten aus klinischen und radiologischen Einteilungssystemen miteinander kombinieren, wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

1.2.1 Klinische Skalen

1.2.1.1 Die Klassifikation nach Hunt und Hess

Die Klassifikation nach Hunt und Hess (Hunt and Hess 1968) wurde 1968 entwickelt, um anhand der klinischen Symptomatik bei Patienten mit rupturierten intrakraniellen Aneurysmen das perioperative Risiko abzuschätzen. Dies soll den Neurochirurgen die Entscheidung erleichtern, zu welchem Zeitpunkt nach der SAB ein chirurgischer Eingriff am Sichersten durchzuführen sei. Die Klassifikation basiert dabei auf der Intensität der meningealen Reizung, der Schwere des neurologischen Defizits und der Vigilanz des Patienten (Tabelle 1.2).

Tabelle 1.2: Die Klassifikation nach Hunt und Hess (Hunt and Hess 1968)

Schweregrad	Symptom
1	Asymptomatisch oder geringe Kopf- und Nackenschmerzen
2	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenlähmungen
3	Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leichte fokale Ausfälle
4	Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, eventuell Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen
5	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen

Ein Vorteil dieser Graduierung ist die einfache Anwendung. Allerdings sind die Bedingungen, die die einzelnen Grade definieren, auch sehr vage. Jeder Grad enthält bis zu drei verschiedene Einschlusskriterien und mitunter muss der Behandler bei Patienten, die Kriterien aus verschiedenen Graden mit sich bringen, selber entscheiden, welches Kriterium nun überwiegt (Rosen and MacDonald 2005).

1.2.1.2 Die Glasgow Coma Scale

Die Glasgow Coma Scale wurde 1974 von Teasdale und Jennett (Teasdale and Jennett 1974) beschrieben und kam ursprünglich bei traumatischen Kopfverletzungen zum Einsatz. Erst später wurde sie für die Beurteilung von Patienten nach SAB verwendet und ist seitdem ein allgemein akzeptiertes und genutztes System, um den Grad der Bewusstseinsstörung eines Patienten einzuschätzen. Mit ihrer Hilfe lassen sich neurologische Zustände, einschließlich Schädel-Hirn-Traumata, intrazerebrale Blutungen, nicht-traumatisches Koma und SAB einstufen (Rosen and MacDonald 2005).

Die GCS setzt sich aus den drei voneinander getrennten Rubriken motorische Reaktion, verbale Reaktion und Augenöffnung zusammen (Tabelle 1.3), in denen der Behandler den Patienten einstuft und schließlich die vergebenen Punkte addiert. Dies macht diese Skala objektiver als die Hunt und Hess Klassifikation, da dem Behandler die subjektive Entscheidung, welches Kriterium überwiegt, abgenommen wird.

Tabelle 1.3: Die Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennett 1974)

Motorische Reaktion	Verbale Reaktion	Augen offen	Punkte
Befolgt Anweisungen	-	-	6 Punkte
Gezielte Schmerzabwehr	Orientiert konversationsfähig	-	5 Punkte
Ungezielte Schmerzabwehr	Desorientiert konversationsfähig	Spontan	4 Punkte
Auf Schmerzreiz Beugesynergismen	Unzusammenhängende Worte	Auf Aufforderung	3 Punkte
Auf Schmerzreiz Streckesynergismen	Unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz	2 Punkte
Keine Reaktion auf Schmerzreiz	Keine verbale Reaktion	Keine Reaktion	1 Punkt

Im Zusammenhang mit der SAB hat es sich jedoch als nachteilig erwiesen, dass die verbale Reaktion des Patienten stark in das Ergebnis miteinfließt, da SAB Patienten oft initial intubiert und so in ihrer verbalen Kommunikation eingeschränkt sind (Rosen and MacDonald 2005).

1.2.1.3 Die World Federation of Neurological Surgeons Scale

Im Jahre 1988 wurde im Rahmen eines neurochirurgischen Komitees unter dem Vorsitz von Charles Drake die World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS) definiert (Rosen and MacDonald 2005). Sie ist an die GCS angelehnt und beinhaltet als einzigen zusätzlichen Faktor das Vorhandensein eines fokalen motorischen Defizites (Tabelle 1.4) (Teasdale et al. 1988). Damit beschreibt sie, unter Berücksichtigung des Bewusstseinszustandes, einzelne Schweregrade und ist gleichzeitig objektiver anwendbar als die Hunt und Hess Klassifikation.

Tabelle 1.4: Die World Federation of Neurological Surgeons Scale (Teasdale et al. 1988)

Schweregrad	GCS	Motorisches Defizit
1	15	Kein Defizit
2	13 – 14	Kein Defizit
3	13 – 14	Motorisches Defizit
4	7 – 12	Mit oder ohne motorisches Defizit
5	3 – 6	Mit oder ohne motorisches Defizit

1.2.1.4 Die modifizierte Rankin Skala

Die derzeit allgemein verwendete Modifikation der Rankin Skala (mRS), welche in ihrer ursprünglichen Form erstmals 1957 von Rankin (Rankin 1957) beschrieben wurde, wurde 1988 von van Swieten et al. (van Swieten et al. 1988) eingeführt (Tabelle 1.5).

Die modifizierte Rankin Skala wird heutzutage im klinischen Alltag, und häufig auch in Studien, zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach einem Schlaganfall bzw. SAB genutzt. Der initiale Schweregrad muss jedoch keineswegs dauerhaft bestehen bleiben. So zeigten Hop et al. (Hop et al. 2001), dass sich der neurologische Zustand 4 bis 18 Monate nach SAB noch deutlich zum Positiven verändern kann. Bei etwa 50% der SAB Patienten verbesserte sich der mRS um 1 bis 2 Punkte.

Tabelle 1.5: Die modifizierte Rankin Skala (van Swieten et al. 1988)

Schweregrad	Neurologisches Defizit
0	Keine Symptome.
1	Keine relevante Beeinträchtigung trotz gewisser Symptome. Kann alle Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Unfähig alle Alltagsaktivitäten zu verrichten, aber kann sich selbstständig versorgen.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, aber kann ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege und beim Gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Apoplex mit tödlichem Ausgang.

1.2.2 Computertomographische Skalen

Um hinsichtlich der Prognosestellung ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, sollten nur CT-Scans, die innerhalb von 24h nach Blutung durchgeführt wurden, mit CT-basierten Skalen beurteilt werden (Dupont et al. 2010; Dupont et al. 2009).

Die vorliegende Arbeit befasst sich neben der Fisher Skala hauptsächlich mit der sogenannten Hijdra Skala. Weitere radiologische Skalen sind der Vollständigkeit halber im Folgenden dargestellt.

1.2.2.1 Die Fisher Skala

Die Fisher Skala ist die am häufigsten genutzte Methode zur Bewertung einer SAB auf einem CT-Bild. Die Blutungsmenge in Zisternen und Fissuren und das Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung (IVB) oder intrazerebralen Blutung (ICB) wird dabei semiquantitativ beurteilt (Abbildung 1.5). Daraus ergeben sich vier Schweregrade (Tabelle 1.6).

Ursprünglich wurde die Skala 1980 im Rahmen einer Studie von Fisher et al. (Fisher, Kistler, and Davis 1980) entwickelt, um den Zusammenhang von Blutungsmenge und dem Auftreten von Vasospasmen zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass bei einer SAB mit Fisher Grad III die Inzidenz schwerer Vasospasmen stark erhöht war (in 23 von 24 Fällen traten Spasmen auf).

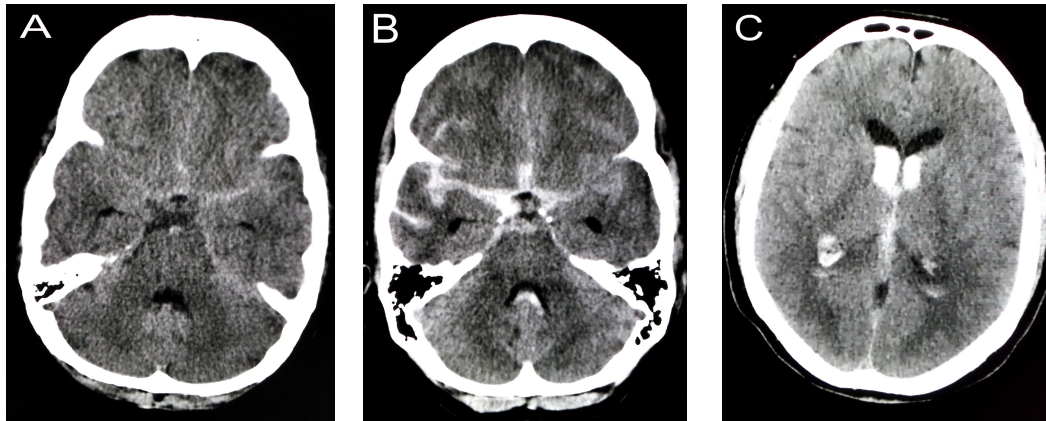


Abbildung 1.5: Die Fisher Skala: CT-Scans von aSAB Patienten mit Schweregrad 2 (A), Schweregrad 3 (B) und Schweregrad 4 (C).

Tabelle 1.6: Die Fisher Skala (Fisher, Kistler, and Davis 1980)

Schweregrad	CT-Befund
1	Kein Blut sichtbar
2	Diffus verteiltes Blut oder geringe Blutauflagerungen; Schichtdicke < 1mm
3	Lokalisierte Blutgerinnsel und/oder Blutauflagerungen; Schichtdicke > 1mm
4	Diffus verteiltes oder kein Blut, aber mit intrakranieller oder intraventrikulärer Blutung

In den folgenden Jahren wurde die Fisher Skala jedoch als ungeeignet kritisiert, Patienten mit dem höchsten Risiko zu identifizieren. Ursächlich dafür ist zum einen, dass die Skala im klinischen Alltag häufig falsch angewendet wird. Das Scoring-System, insbesondere Fisher Grad IV betreffend, ist nicht intuitiv. So werden in der Fisher Grad IV Kategorie nur diffuse Blutungen mit intrakranieller bzw. intraventrikulärer Komponente berücksichtigt, nicht aber massive Blutungen. Dies erscheint unlogisch, da Grad III und nicht Grad IV so die schwerste Form einer SAB darstellt (Frontera et al. 2006). Zum anderen differenziert die Fisher Skala auch nur begrenzt zwischen einer zunehmenden subarachnoidalen Blutmenge, da sie alle Blutungen mit Schichtdicke > 1mm in der Gruppe Fisher Grad III zusammenfasst. Dieser Schweregrad stellt jedoch die häufigste Variante mit allerdings unterschiedlich schweren Verläufen dar. Hinzu kommt, dass die Fisher Skala eine hohe Interobserver-Variabilität zeigt und somit schwer reproduzierbar ist (Kramer et al. 2008; van Norden et al. 2006). Folglich wurde die Fisher Skala bereits mehrfach hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz und Anwendbarkeit in Frage gestellt (Dupont et al. 2009; Claassen et al. 2001; Frontera et al. 2006; Smith et al. 2005; Wilson et al. 2012; Hijdra et al. 1990).

Entsprechend wurden neue Skalen und Graduierungssysteme vorgeschlagen, unter anderem die modifizierte Fisher Skala (mFS), die Hijdra Skala (HS) und die Claassen Skala (Frontera et al. 2006; Hijdra et al. 1990; Claassen et al. 2001). Aber auch quantitative Messmethoden mit Bestimmung des extravasalen Blutvolumens wurden entwickelt (Ko et al. 2011).

1.2.2.2 Die modifizierte Fisher Skala

Die modifizierte Fisher Skala, die 2005 von Frontera et al. (Frontera et al. 2006) dargestellt wurde, berücksichtigt im Gegensatz zur ursprünglichen Fisher Skala zusätzlich intraventrikuläre Blutungen in Kombination mit einer massiven SAB. In ihrer Studie zeigten Frontera et al., dass das Risiko, durch massive SAB und IVB symptomatische Vasospasmen zu entwickeln, gleichwertig relevant und additiv ist. So wird Schweregrad IV durch eine massive SAB mit zusätzlicher IVB definiert (Tabelle 1.7) und weist als höchster Grad auch das größte Risiko für Vasospasmen auf. Dass mit zunehmendem Schweregrad auch das Risiko für Komplikationen ansteigt, macht diese modifizierte Variante gegenüber der ursprünglichen sehr intuitiv (Kramer et al. 2008). Ein großer Nachteil der modifizierten Fisher Skala ist jedoch, dass die Begriffe „geringe SAB“ und „massive SAB“ von den Autoren nicht genauer spezifiziert wurden und somit sehr vage und der Einschätzung des jeweiligen Untersuchers überlassen bleiben. Des Weiteren kann die Benennung als modifizierte Fisher Skala zu Unklarheiten führen.

Tabelle 1.7: Die modifizierte Fisher Skala (Frontera et al. 2006)

Schweregrad	CT-Befund
0	Keine SAB oder IVB
1	Fokale oder diffus verteilte geringe SAB, keine IVB
2	Fokale oder diffus verteilte geringe SAB, mit IVB
3	Fokale oder diffus verteilte massive SAB, keine IVB
4	Fokale oder diffus verteilte massive SAB, mit IVB

1.2.2.3 Die Hijdra Skala

1990 veröffentlichten Hijdra et al. (Hijdra et al. 1990) eine semiquantitative Skala zur Bestimmung der Gesamtblutmenge im CT-Scan. Die Hijdra Skala bewertet die Blutmenge in 10 basalen Zisternen und Fissuren unabhängig voneinander nach folgenden Kriterien: 0 = kein Blut, 1 = etwas Blut, 2 = mäßig viel Blut und 3 = komplett mit Blut gefüllt. Blutgerinnsel, die zusätzlich Gewebe verdrängend wirken, werden auch als 3 eingestuft. Zu den untersuchten

Zisternen und Fissuren gehören der frontale Interhemisphärenspalt, die lateralen und basalen Teile der Sylvischen Fissur (Sulcus lateralis), die Cisterna suprasellaris, die Cisterna ambiens und die Cisterna quadrigeminalis (Abbildung 1.6). Die Gesamtmenge an Blut wird durch die Summe der einzelnen vergebenen Punkte (0 – 3) angegeben und bildet so den Hijdra Scale Sum Score (HSS) der einen Bereich von 0 bis 30 Punkten abdeckt (Hijdra et al. 1990; Hijdra et al. 1988).

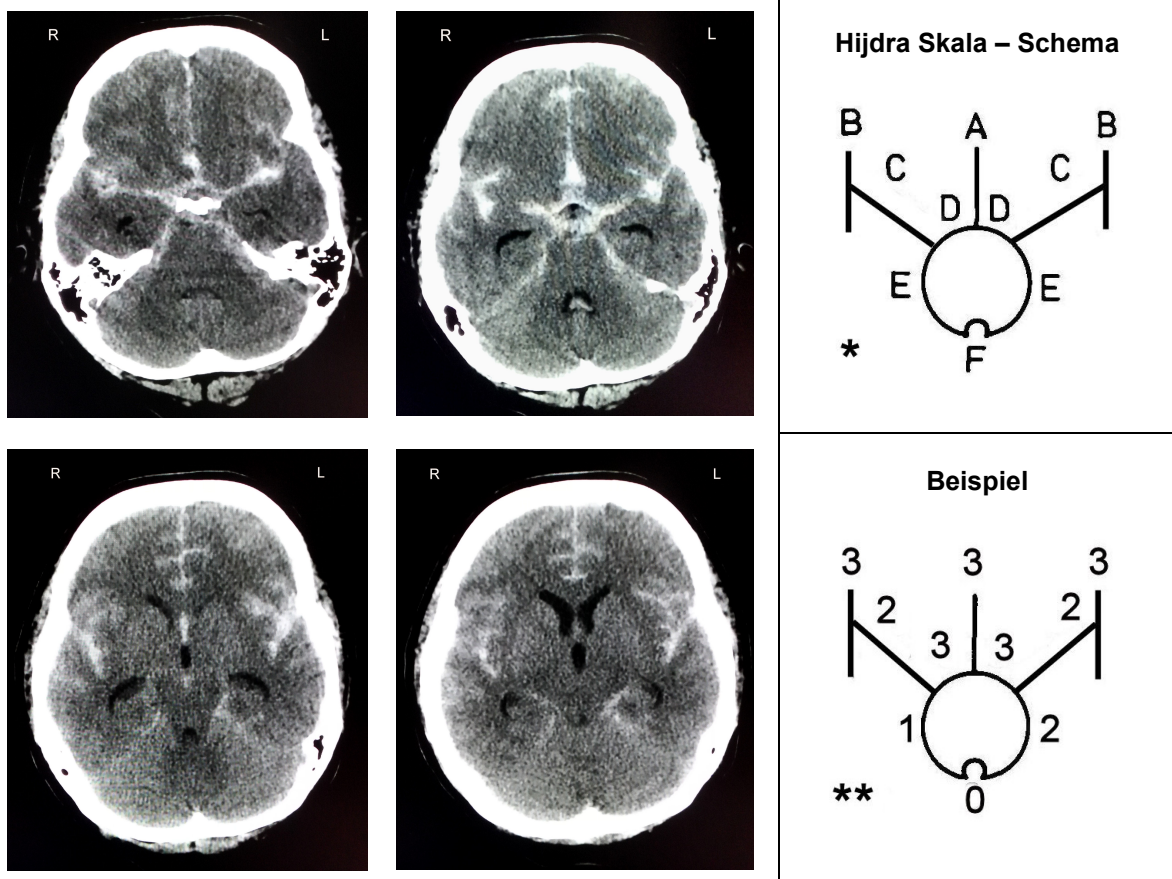


Abbildung 1.6: Die Hijdra Skala mit dem Sum Score System der Zisternen und Fissuren: CT-Scan einer 50-jährigen Patientin etwa 6 Stunden nach SAB durch ein rupturiertes Aneurysma der Arteria communicans anterior (Abbildung modifiziert nach: Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, et al. 1990. "Grading the Amount of Blood on Computed Tomograms after Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 21 (8): 1156–61.).

* Die 10 basalen Zisternen und Fissuren: A = frontaler Interhemisphärenspalt; B = laterale Sylvische Fissuren; C = basale Sylvische Fissuren; D = Cisterna suprasellaris; E = Cisterna ambiens; F = Cisterna quadrigeminalis.

** Bestimmung der Blutmenge aus der Summe aller Zisternen und Fissuren; der HSS beträgt hier 22 Punkte.

Zusätzlich wird die Blutmenge in allen vier Ventrikeln nach ähnlichem Schema bestimmt: 0 = kein Blut, 1 = Blutablagerungen im hinteren Teil des Ventrikels, 2 = teilweise mit Blut gefüllt und 3 = komplett mit Blut gefüllt (Abbildung 1.7). Die Gesamtmenge an intraventrikulärem Blut wird auch hier wieder aus der Summe der Blutmenge in den einzelnen vier Ventrikeln gebildet. Der Score kann Werte zwischen 0 bis 12 Punkten annehmen (Hijdra et al. 1990).

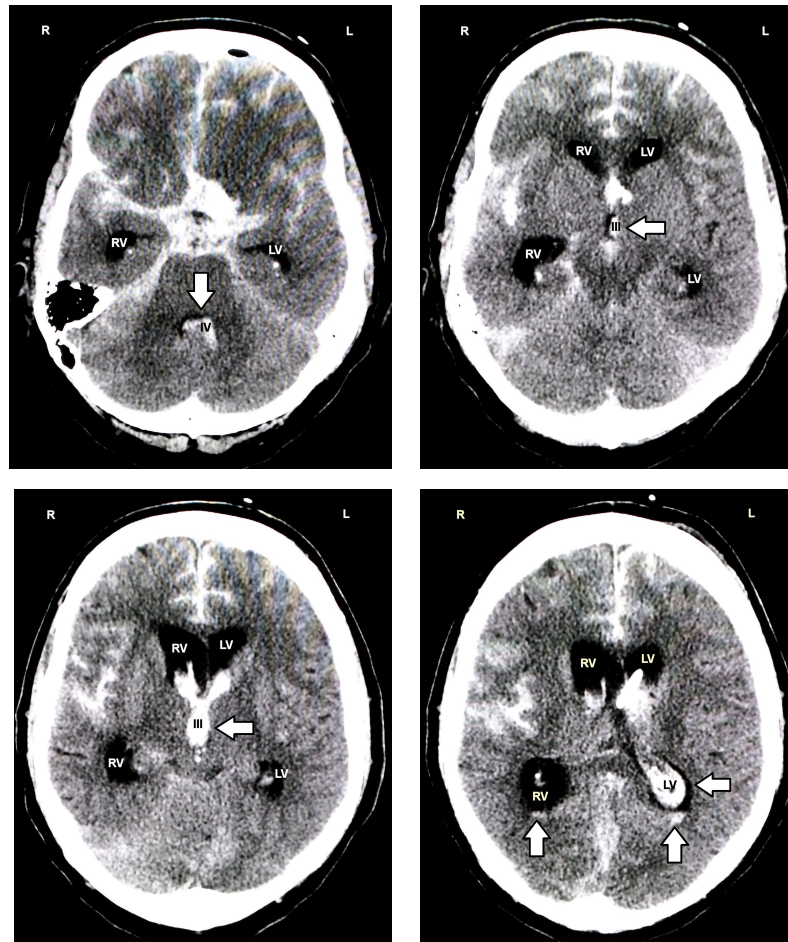


Abbildung 1.7: Die Hijdra Skala mit dem Sum Score System der Ventrikel: CT-Scan eines 60-jährigen Patienten etwa 4 Stunden nach SAB durch ein rupturiertes Aneurysma der Arteria communicans anterior.

RV = rechter Seitenventrikel; LV = linker Seitenventrikel; III = 3. Ventrikel; IV = 4. Ventrikel; Pfeil = Blut.

Bestimmung der Blutmenge aus der Summe aller Ventrikel: RV = 1 Punkt; LV = 2 Punkte; III = 3 Punkte; IV = 2 Punkte. Der HSS der Ventrikel beträgt hier also 8 Punkte.

Aus der Summe der Scores der Zisternen und Fissuren und der Ventrikel kann auch ein Gesamtscore mit einer Höchstpunktzahl von 42 Punkten gebildet werden. Diese Methode wurde unter anderem von van Norden et al. (van Norden et al. 2006) angewendet, hat sich aber

nicht weiter durchgesetzt. Ein Grund dafür ist, dass die getrennte Betrachtung und Beurteilung von SAB und IVB durchaus von Hijdra et al. beabsichtigt war.

Die Hijdra Skala zeichnet sich durch eine deutlich geringere Interobserver-Variabilität und einen höheren prognostischen Wert bezüglich DCIs und Outcome im Vergleich zur Fisher Skala aus (Hijdra et al. 1990; van Norden et al. 2006; Dupont et al. 2009). Allerdings wurde ihre recht mühsame Anwendung kritisiert und die Hijdra Skala konnte sich im klinischen Alltag bis heute trotz der Vorteile in Hinblick auf die prognostische Aussagekraft nicht durchsetzen (Friedman et al. 2002; van der Jagt et al. 2000).

1.2.2.4 Die Claassen Skala

In Anlehnung an die Fisher Skala untersuchten Claassen et al. (Claassen et al. 2001) den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der SAB, dem Auftreten einer IVB und der Entstehung von DCIs. Ihren Studien zufolge scheint insbesondere die Kombination aus mindestens einer komplett mit Blut gefüllten Zisterne bzw. Fissur und Blut in beiden lateralen Ventrikeln ein stark erhöhtes Risiko für DCIs darzustellen (Claassen et al. 2001). Dabei zeigte das Ausmaß fokaler Blutansammlungen eine höhere Aussagekraft als die Gesamtmenge an subarachnoidalem Blut, wie sie beispielsweise mit dem Hijdra Sum Score bestimmt wird. Basierend auf diesen Ergebnissen schlugen Claassen et al. 2001 die Claassen Skala (Tabelle 1.8) vor, die IVBs stärker berücksichtigt und somit von größerem prädiktiven Wert bezüglich dem Auftreten von DCIs und Infarkten sein soll. Andere Studien hingegen widerlegen diese Überlegenheit der Claassen Skala gegenüber der Fisher Skala, da sie keine neuen Informationen hinsichtlich der Entstehung von DCIs bietet (Woertgen et al. 2003).

Tabelle 1.8: Die Claassen Skala (Claassen et al. 2001)

Schweregrad	CT-Befund
0	Keine SAB oder IVB
1	Minimale oder diffuse SAB, keine IVB in beiden lateralen Ventrikeln
2	Minimale oder diffuse SAB, mit IVB in beiden lateralen Ventrikeln
3	Starke SAB*, keine IVB in beiden lateralen Ventrikeln
4	Starke SAB*, mit IVB in beiden lateralen Ventrikeln

* ≥ 1 Zisterne oder Fissur komplett mit Blut gefüllt

1.2.2.5 Andere CT-gestützte Quantifizierungsmethoden des Blutungsausmaßes

Eine sehr genaue Methode das Ausmaß einer Blutung zu bestimmen, ist die präzise Messung des Blutvolumens in den verschiedenen intrakraniellen Kompartimenten. Dies versuchten unter anderem Friedman et al. (Friedman et al. 2002) anhand eines Kollektivs aus 40 Patienten mit Fisher Grad 3 SAB und folgerten, so einen einfachen, objektiven und genauen, da Software basierten, Weg gefunden zu haben, das Ausmaß einer SAB zu quantifizieren und bezüglich des Risikos einer DCI einzuschätzen. Nach diesen Ergebnissen ist bei einem Schwellenwert von $> 20 \text{ cm}^3$ Blutvolumen in den Zisternen die Entstehung einer DCI stark erhöht (Friedman et al. 2002).

Diese quantitative Analyse des Blutungsausmaßes einer SAB wurde von Ko et al. (Ko et al. 2011) mit einer größeren Kohorte von 160 Patienten wiederholt. Hier wurden im Gegensatz zur Studie von Friedman et al. Patienten unabhängig vom Schweregrad ihrer Blutung eingeschlossen und auch intraventrikuläre Blutvolumina berücksichtigt. Ko et al. bestätigten die quantitative Blutvolumenbestimmung als geeignete Methode zur Vorhersage von DCIs.

1.3 Wissenschaftliche Fragestellung dieser Arbeit

Wie oben dargestellt, ist es für die weitere Therapie von Vorteil bei Patienten mit aSAB frühzeitig eine möglichst genaue CT-basierte Prognoseeinschätzung durchzuführen. Ziel ist eine an das individuelle Risikoprofil angepasste Therapie einschließlich Prävention möglicher Komplikationen.

Ein Problem der weit verbreiteten Fisher-Skala ist, dass der Großteil der aSAB Patienten der Kategorie Fisher Grad III zuzuordnen ist, obwohl Patienten dieser Gruppe in Hinblick auf die Langzeitprognose sehr unterschiedliche Verläufe zeigen. Aufgrund dieser Tatsache konzentriert sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf diese Subgruppe. Ziel ist es, den Zusammenhang zwischen subarachnoidalem Blutungsmaß und Outcome unter Berücksichtigung von lokalen raumfordernden Effekten und IVBs zu untersuchen und so Blutungsmengen hinsichtlich ihres Risikos für ein schlechtes Outcome in der Fisher Grad III Kategorie weiter zu differenzieren.

Trotz ihrer vergleichsweise aufwendigen Anwendung scheint das Hijdra Scale Sum Scoring System ein geeignetes Instrument zur Bearbeitung der Fragestellung zu sein. Als semiquantitative Methode überzeugt ihre recht präzise Bestimmung der Gesamtblutungsmenge einer SAB und ihre gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

In Hinblick auf den Einfluss von raumfordernden Blutgerinnseln wurde die Hijdra-Skala modifiziert und um Punkt 4 „Blutgerinnsel mit raumforderndem Effekt“ als Steigerungsform von Punkt 3 „komplett mit Blut gefüllt“ ergänzt. Von besonderem Interesse war der Vergleich des prognostischen Wertes dieser modifizierten Variante mit dem ursprünglichen HSS.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Hypothesen überprüft:

1. Die Blutungsmenge im initialen CT korreliert mit dem funktionellen Outcome (mRS), auch innerhalb der SAB Fisher Grad III-Patientengruppe.
2. Ventrikuläres Blut hat im Kontext einer aSAB einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome (mRS).
3. Raumfordernde Blutgerinnsel im Subarachnoidalraum haben einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome (mRS) und verbessern als zusätzlich erhobener Faktor den prognostischen Wert der Hijdra Skala.

Als zusätzliche explorative Fragestellungen sollen auch Zusammenhänge von Alter und Raucherstatus mit dem funktionellen Outcome nach einer aSAB und dem Blutungsmaß untersucht werden.

2. METHODEN

2.1 Die COSBID-Studie

Die klinischen Daten wurden aus der Datenbank der Cooperative Study on Brain Injury Depolarisations Studie (COSBID-Studie), einer Multicenterstudie zum Thema Spreading Depolarizations im Zusammenhang mit schwerer traumatischer Schädel-Hirn-Verletzung, Subarachnoidalblutung oder raumforderndem ischämischem Infarkt, entnommen ("COSBID" 2015). Zu den teilnehmenden Zentren gehören das King's College in London (UK), das Medical College of Virginia in Richmond (USA), die University of Cincinnati in Cincinnati (USA), die University of Miami in Miami (USA), die University of Pittsburgh in Pittsburgh (USA), das Glostrup Hospital and University of Copenhagen in Glostrup (Dänemark), das Vall D'Hebron Hospital in Barcelona (Spanien) und die deutschen Zentren Charité – Universitätsmedizin Berlin, das MPI für neurologische Forschung in Köln, die Universität zu Köln und die Universität Heidelberg. Eine COSBID-Teilstudie beschäftigt sich speziell mit der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Sitz des Hauptzentrums dieser Teilstudie ist an der Charité Berlin unter der Leitung von Professor Dr. med. Jens P. Dreier mit zusätzlichen Patientenrekrutierungszentren in Dänemark (University of Copenhagen), England (King's College London) und Deutschland (Universität Heidelberg, Universität zu Köln und Universität Frankfurt am Main). Speziell für diese aSAB COSBID-Teilstudie wurde im Jahre 2010 eine Datenbank entwickelt, um den klinischen Verlauf und Komplikationen nach einer aSAB patientenzentriert zu dokumentieren (Drenckhahn et al. 2013). Die Patientenrekrutierung und Dokumentation reicht bis ins Jahr 2005 zurück und wird weiterhin fortgeführt. Derzeit umfasst die Datenbank 310 Patienten (Stand: 17. Juni 2015). Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat das Studienprotokoll der COSBID-Studie für das Zentrum Charité befürwortet (Dreier et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurden nur COSBID-Daten des Zentrums Charité – Universitätsmedizin Berlin verwendet. Von den insgesamt 72 Patienten kamen 28 Datensätze aus dem Campus Benjamin Franklin und 44 Datensätze aus dem Campus Virchow Klinikum.

2.2 Das Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser beobachtenden, retrospektiven Studie prospektiv eingeschlossener Patienten wurden die klinischen und neuroradiologischen Daten von insgesamt 118 Patienten mit aSAB ausgewertet, die im Campus Benjamin Franklin und im Campus Virchow Klinikum der

Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von April 2005 bis Mai 2014 auf der Intensivstation oder der Neurochirurgie aufgenommen und behandelt wurden. Alle Patienten wurden im Rahmen der COSBID-Studie behandelt.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose einer aSAB, die dem Fisher Grad III zugeteilt werden konnten und deren Einverständnis zur Erfassung und Weiterverwendung ihrer klinischen Daten vorlag. Ausgeschlossen wurden insgesamt 46 Patienten. Davon entsprachen 18 Patienten dem Fisher Grad II bzw. IV; bei 17 Patienten wurde das initiale CT später als 24 h nach Blutung durchgeführt und bei 11 Patienten wurden keine Daten zum „General Follow-up“ und somit zum Outcome dokumentiert. Das endgültige Patientenkollektiv umfasst dementsprechend 72 Patienten.

Die folgenden demographischen, klinischen und radiologischen Daten wurden für die weitere Auswertung und Bearbeitung der Hypothesen und explorative Fragestellungen verwendet: Alter, Geschlecht, Raucherstatus einschließlich der Rauchdosis in Packyears, klinischer Zustand bei Aufnahme (gemessen mit Hilfe des WFNS), Fisher-Grad, Blutungsausmaß in Zisternen und Ventrikeln (gemessen mit Hilfe des HSS und einer modifizierten Version), Präsenz bzw. Absenz von ICBs und das Outcome bewertet mit der mRS.

2.3 Die neuroradiologische Auswertung

Das bildmorphologische Ausmaß der aSAB wurde anhand der initial durchgeführten nativen kranialen Computertomographie beurteilt und nach der Fisher und der Hijdra Skala bewertet.

2.3.1 CT-Scans

Die CT-Scans wurden auf den Geräten der Charité der Campus Benjamin Franklin, Virchow Klinikum und Charité Mitte durchgeführt („Somatom Definition 64“ und „Somatom Definition AS 64“ der Firma Siemens, „Light Speed VCT 64“, „Light Speed Power 16“ und „Light Speed Ultra 8“ der Firma General Electric und „Aquilion Prime“, „Aquilion ONE Vision“ und „Aquilion 64“ der Firma Toshiba). Die Schichtdicke betrug 4 bzw. 5 mm. Dies entspricht im Durchschnitt etwa 28 Bildern pro Scan.

Die initiale native kraniale Computertomographie erfolgte innerhalb 24 Stunden nach Blutung. Scans, die nach diesem Zeitraum erfolgten, wurden nicht ausgewertet.

2.3.2 Bewertung des Blutungsausmaßes

Die Bewertung des Blutungsausmaßes der CT-Scans wurde von einem einzelnen Untersucher durchgeführt.

In die vorliegende Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit Fisher Grad III-Blutung (siehe Kapitel 1.2.2.1, Abbildung 1.5). Die weitere Bewertung des Blutungsausmaßes erfolgte mit der Hijra Skala (siehe Kapitel 1.2.2.3, Abbildung 1.6 und 1.7). Dabei wurden Zisternen/Fissuren und Ventrikel getrennt bewertet und zusätzlich ein Gesamtscore, der Gesamt-HSS, aus der Summe der Scores von Zisternen/Fissuren und Ventrikel aufgestellt.

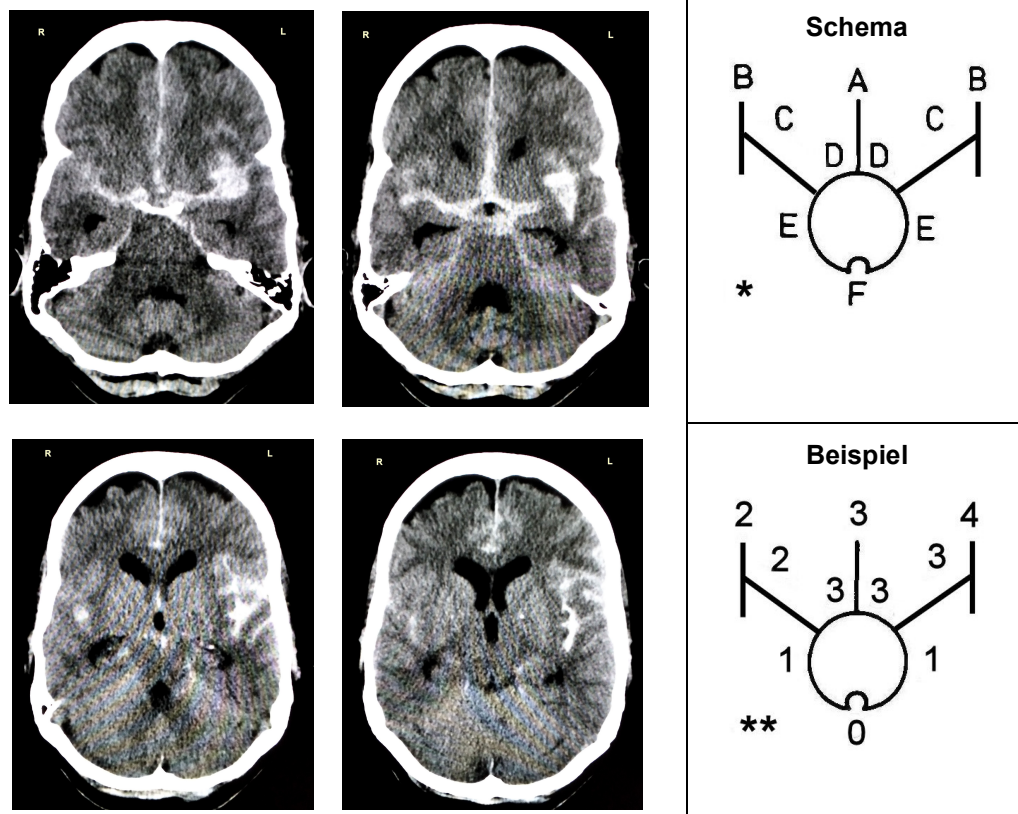


Abbildung 2.1: Die modifizierte Hijra Skala mit dem Sum Score System der Zisternen und Fissuren: CT-Scan einer 56-jährigen Patientin etwa 4 Stunden nach SAB durch ein rupturiertes Aneurysma der linken Arteria cerebri media (Abbildung modifiziert nach: Hijra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, et al. 1990. "Grading the Amount of Blood on Computed Tomograms after Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 21(8):1156–61.).

* A = frontaler Interhemispherenspalt; B = laterale Sylvische Fissuren; C = basale Sylvische Fissuren; D = Cisterna suprasellaris; E = Cisterna ambiens; F = Cisterna quadrigeminalis.

** Bestimmung der Blutmenge aus der Summe aller Zisternen/Fissuren: der HSS beträgt hier 22 Punkte.

Als zusätzliches Kriterium wurde das Vorhandensein von Blutgerinnseln mit raumforderndem Effekt erfasst und in einer modifizierten Version der Hijdra Skala ergänzt. Mit Hilfe dieser modifizierten Hijdra Skala wurde das Blutungsausmaß auf den CT-Scans erneut in den 10 basalen Zisternen und Fissuren nach nun folgenden Kriterien bewertet: 0 = kein Blut, 1 = etwas Blut, 2 = mäßig viel Blut, 3 = komplett mit Blut gefüllt und 4 = Blutgerinnsel mit raumforderndem Effekt (Abbildung 2.1). Der Maximalwert der modifizierten Skala beträgt demzufolge 40 Punkte. ICBs wurden als präsent bzw. absent erfasst.

2.4 Bewertung des Outcomes

Alle Patienten wurden klinisch im Rahmen eines „General Follow-ups“ nachuntersucht. Dieses Follow-up fand im Mittel etwa 8 Monate nach Eintritt der SAB statt. Die tatsächliche Zeitspanne betrug für das gesamte Kollektiv 5,5 bis 15 Monaten.

Das funktionelle Outcome der Patienten wurde mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (mRS) (siehe Einleitung, Tabelle 1.5) bewertet. Ein mRS < 3 wurde insgesamt als gutes Outcome gewertet, während ein mRS \geq 3 mit einem schlechten Outcome gleichgesetzt wurde. Die Zuteilung der Patienten erfolgte somit in die Gruppen „gutes“ bzw. „schlechtes Outcome“.

2.5 Statistische Analyse

Bei allen Patienten wurden Häufigkeitsanalysen bezüglich Geschlecht, Raucherstatus, arterieller Hypertonie, anderer bekannter Komorbiditäten, ungünstigem WFNS Score (4-5), dem Auftreten von ICBs, Hydrocephali, Vasospasmen und Infarkten und der gewählten Therapieoption ausgeführt.

Das Vorliegen einer Normalverteilung der untersuchten Werte im Patientenkollektiv wurde mit dem D'Agostino & Pearson Omnibus Normality Test überprüft. Der HSS der Zisternen und Fissuren der ursprünglichen und der modifizierten Skala zeigte sich normalverteilt, während der HSS der Ventrikel und der Gesamt-HSS im untersuchten Kollektiv nicht-normalverteilt war. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden alle Hijdra Scores mit Hilfe nicht-parametrischer Tests ausgewertet.

Um signifikante Assoziationen zwischen dem HSS und dem funktionellen Outcome zu testen, wurden die Mittelwerte des HSS bzw. seiner Untergruppen (HSS der Zisternen und Fissuren, der Ventrikel bzw. des Gesamt-HSS) zwischen den Patienten mit gutem Outcome (mRS < 3) und mit schlechtem Outcome (mRS \geq 3) mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Zur Bearbeitung der explorativen Fragestellungen wurden der doppelte zweiseitige T-Test für die

normalverteilten und der Mann-Whitney-U-Test für die nicht-normalverteilten kontinuierlichen Variablen verwendet. Mögliche Korrelationen kontinuierlicher Variablen wurden mit Hilfe der Pearson-Korrelation bei normalverteilten bzw. der Spearman-Korrelation bei nicht-normalverteilten Variablen untersucht.

Der Chi-Quadrat-Kontingenztest wurde benutzt, um Assoziationen zwischen den kategorisierten Variablen zu testen. Weiterhin wurde das Risiko eines schlechten Outcomes in der Gruppe mit höheren HSS-Werten mit der Vergleichsgruppe mit geringeren HSS-Werten untersucht, indem die Odds Ratio (OR) ermittelt wurde. Zusätzlich wurden die positiven (PPV) und negativen prädiktiven Werte (NPV) der Variablen berechnet.

Um auszuschließen, dass Assoziationen zwischen HSS und funktionellem Outcome nur aufgrund Korrelationen des HSS mit anderen Variablen, die wiederum mit dem Outcome korrelieren, zustande kommen, wurden binäre logistische Regressionsanalysen für jede HSS Untergruppe durchgeführt, die signifikante Unterschiede in der univariaten Analyse zwischen den Gruppen mit gutem und mit schlechtem Outcome zeigte. Dabei stellte das dichotomisierte Outcome die abhängige Variable dar. Als unabhängige Variablen wurden neben der betreffenden HSS Untergruppe das Alter, das Geschlecht, der WFNS Score und Präsenz bzw. Absenz einer ICB mit eingeschlossen.

Zum direkten Vergleich des prognostischen Nutzens der HSS Untergruppen (HSS der Zisternen und Fissuren, der Ventrikel bzw. des Gesamt-HSS) bzw. zum Vergleich der ursprünglichen mit der modifizierten Skala wurden Receiver Operating Characteristic-Analysen (ROC-Analyse) durchgeführt, die jeweilige „Area under the curve“ (ROC AUC) berechnet und miteinander verglichen. Mit Hilfe des maximalen Youden-Indexes ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) wurden anschließend die HSS-Werte mit der optimalen Kombination aus Sensitivität und Spezifität ermittelt und als Grenzwerte für eine Unterteilung des HSS in zwei Gruppen gewählt.

Für die binären logistischen Regressionsanalysen wurde eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant gewertet. Das Signifikanzniveau der univariaten Analysen wurde aufgrund multiplen Testens auf $p < 0,01$ angepasst. Alle univariaten statistischen Analysen wurden mit der GraphPad Prism 6 Software (Version 6.07) für Windows, GraphPad Software, La Jolla, California, USA (<http://www.graphpad.com>), und alle multivariaten Analysen mit IBM SPSS Statistics (Version 21.0) ebenfalls für Windows, IBM Corp. Released 2012, Armonk, NY, USA, berechnet.

Die Satzung der Charité zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis wurde beachtet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Das Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 72 aSAB Patienten von ursprünglich 118 Patienten, die über einen Zeitraum von 9 Jahren in der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, in die aktuelle Studie eingeschlossen.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug das Durchschnittsalter der Patienten 54 Jahre. Der jüngste Patient war 31 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. In den Altersgruppen 46 – 55 Jahre und 56 – 65 Jahre waren mit $n = 24$ bzw. $n = 28$ die meisten Patienten vertreten (Abbildung 3.1). Das Alter zeigte sich normalverteilt im untersuchten Kollektiv.

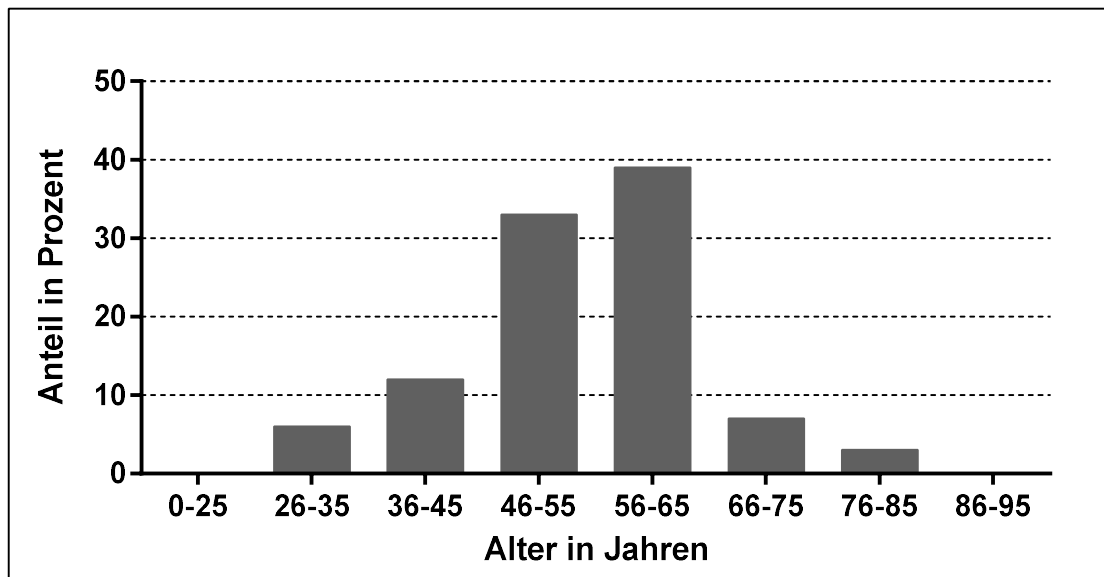


Abbildung 3.1: Altersverteilung des Patientenkollektivs in Prozent ($n = 72$).

Von den insgesamt 72 Patienten des Kollektivs waren 47 (65,3%) weiblichen und 25 (34,7%) männlichen Geschlechts. Dies entspricht etwa einem Frauen-/Männerverhältnis von 2:1.

3.1.2 Charakteristika des Kollektivs

Weitere Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1: Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs mit Fisher Grad III-aSAB

Charakteristika	Anzahl der Patienten	in %
Patienten	72	100
Geschlecht		
Männlich	25	34,7
Weiblich	47	65,3
Klinischer Zustand bei Aufnahme		
Ungünstiger WFNS Score (4-5)	44	61,1
Weitere radiologische Befunde		
ICB	25	34,7
Hydrocephalus	25	34,7
Vasospasmus	56	77,8
leicht	19	26,4
moderat	26	36,1
schwer	11	15,3
Infarkt	51	70,8
Territorialinfarkt	44	61,1
Grenzzoneninfarkt	5	6,9
Lakunärer Infarkt	14	19,4
Therapieoption		
Clipping	56	77,8
Coiling	16	22,2
Zusätzliche Risikofaktoren		
Raucher	45	62,5
Art. Hypertonus	35	48,6
Andere bekannte Komorbiditäten*	4	5,6

* TIA, ischämischer Schlaganfall, ICB, Vorhofflimmern, Venenthrombose, KHK, COPD

3.1.3 Funktionelles Outcome

Ein gutes Outcome (mRS 0-2) wurde retrospektiv betrachtet in 40,3% aller Patienten beobachtet, ein schlechtes Outcome (mRS 3-6) in 59,7% der Patienten. 33,3% aller Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums (mRS 6), während 22,2% zum Zeitpunkt des General Follow-ups keine funktionellen Beeinträchtigungen (mRS 0) mehr aufwiesen.

Der durchschnittliche mRS betrug im Gesamtkollektiv 3,5 Punkte (\pm SD 2,4 Punkte). In der Gruppe der Frauen betrug er im Mittel 3,4 Punkte (\pm SD 2,5 Punkte). Bei den Männern lag der mRS etwas höher, bei 3,7 Punkten (\pm SD 2,4 Punkte). Die genaue Verteilung des mRS im Kollektiv ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Der mRS erwies sich als nicht-normalverteilt.

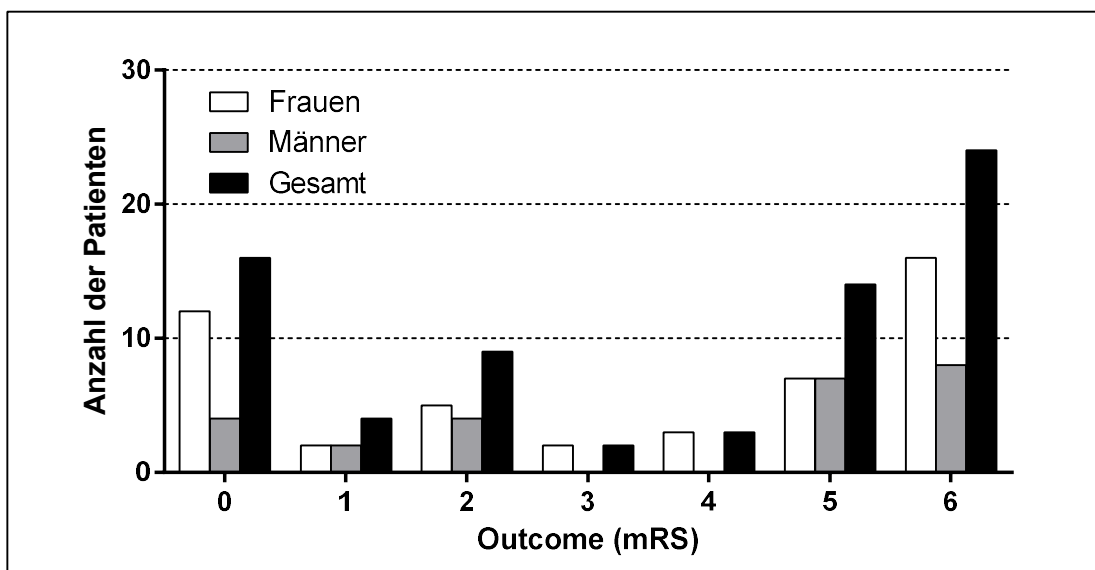


Abbildung 3.2: Verteilung des mRS im Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlecht.

3.1.4 Verteilung des HSS

Im Gesamtkollektiv betrug der durchschnittliche HSS-Wert der Zisternen und Fissuren 19,7 Punkte (\pm SD 5,7 Punkte). Der Minimalwert lag bei 3, der Maximalwert bei 30 Punkten. Der HSS war annähernd normalverteilt. In der Gruppe der Frauen lag der HSS-Mittelwert mit 19,3 Punkten (\pm SD 5,3 Punkte) etwas unter dem Mittelwert der Männer mit 20,4 Punkten (\pm SD 6,5 Punkte). Die genaue Verteilung des HSS ist in Abbildung 3.3 dargestellt.

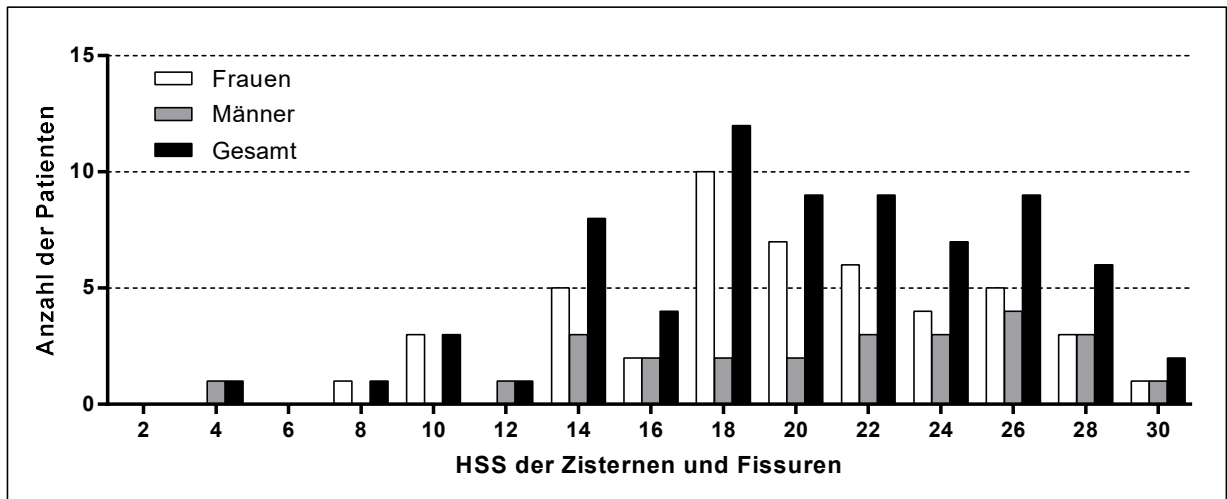


Abbildung 3.3: Verteilung des HSS der Zisternen und Fissuren im Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlecht in der initialen kranialen Computertomographie.

Der durchschnittliche HSS-Wert der Ventrikel betrug 3,5 Punkte (\pm SD 3,3 Punkte). Der Mittelwert des Gesamt-HSS lag bei 23,2 Punkten (\pm SD 7,0 Punkte) und der Mittelwert der modifizierten Skala bei 20,5 Punkten (\pm SD 6,0 Punkte). Während der HSS der Zisternen und Fissuren der modifizierten Skala annähernd normalverteilt war, zeigt sich der HSS der Ventrikel und der Gesamt-HSS nicht-normalverteilt.

3.2 Statistische Auswertung der Hypothesen

3.2.1 Hypothese 1: Die Blutungsmenge im initialen CT korreliert mit dem funktionellen Outcome (mRS), auch innerhalb der SAB Fisher Grad III-Patientengruppe

In Tabelle 3.2 sind die HSS-Mittelwerte einschließlich Standardabweichung der Zisternen und Fissuren, der Ventrikel und des Gesamtscores nach den einzelnen Outcome-Gruppen (mRS 0-6) aufgeschlüsselt.

Tabelle 3.2: Mittelwerte des HSS der Zisternen/Fissuren, Ventrikel und des Gesamtscores in den einzelnen Outcome-Gruppen

Outcome	Anzahl der Patienten	HSS Zisternen/Fissuren	HSS Ventrikel	Gesamt-HSS
mRS 0	16	17,8 ± 4,9	2,4 ± 2,4	20,1 ± 5,0
mRS 1	4	18,3 ± 3,8	4,8 ± 4,6	23,0 ± 5,7
mRS 2	9	16,9 ± 8,3	3,1 ± 4,0	20,0 ± 8,5
mRS 3	2	23,5 ± 3,5	3,0 ± 0,0	26,5 ± 3,5
mRS 4	3	19,7 ± 8,4	3,0 ± 4,4	22,7 ± 11,7
mRS 5	14	21,6 ± 4,7	4,7 ± 3,8	26,3 ± 7,3
mRS 6	24	20,8 ± 5,3	3,7 ± 3,3	24,5 ± 6,8

mRS = modifizierte Rankin Skala, HSS = Hijdra Scale Sum Score (Mittelwert ± SD)

Grafisch ließ sich eine Zunahme des durchschnittlichen Blutungsausmaßes, sowohl beim HSS der Zisternen und Fissuren als auch beim Gesamtscore, bei ansteigendem mRS erkennen (Abbildung 3.4). Die Verteilung der HSS-Werte der Ventrikel bezogen auf die einzelnen mRS Gruppen war grafisch weniger eindeutig.

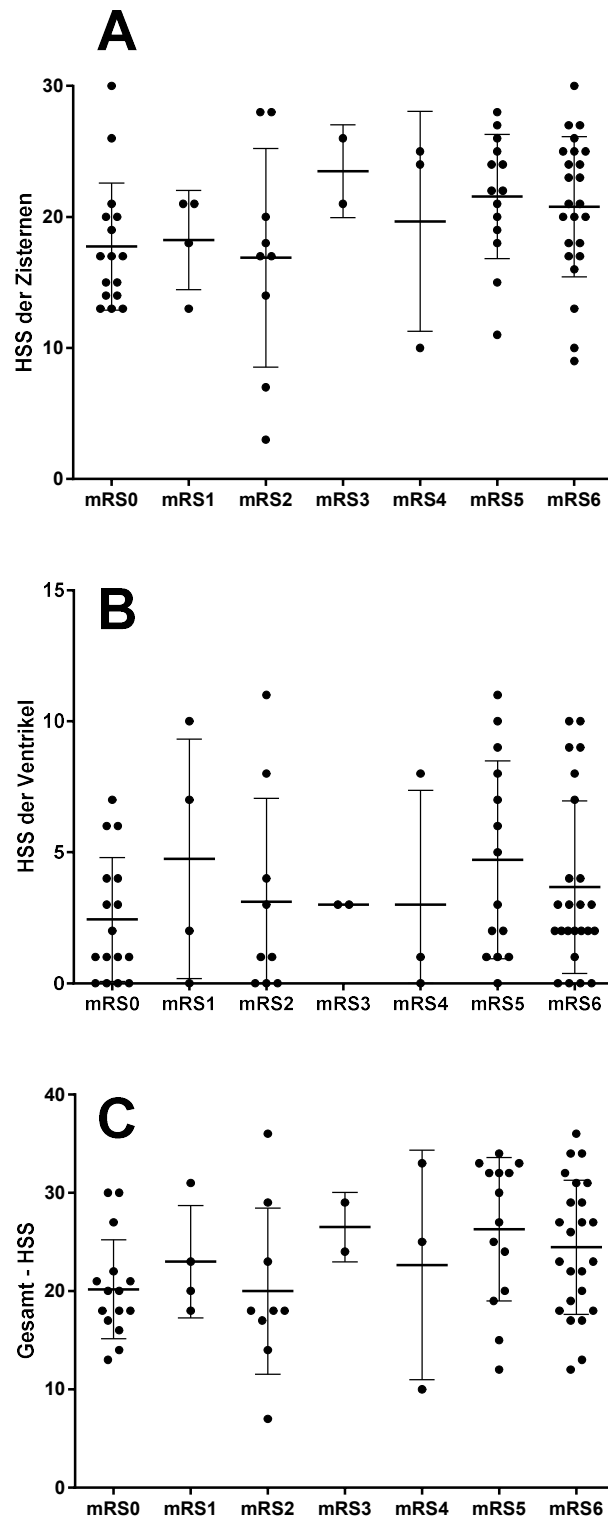


Abbildung 3.4: Hijdra Scale Sum Score der ursprünglichen Skala bezogen auf das funktionelle Outcome (mRS) im Trend: A = HSS der Zisternen/Fissuren, B = HSS der Ventrikel, C = Gesamt-HSS.

Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerte des Hijdra Scale Sum Scores.

Zwischen dem Blutungsausmaß in Zisternen und Fissuren und dem funktionellen Outcome konnte eine positive, allerdings unter Anwendung des korrigierten Signifikanzniveaus für multiples Testen statistisch nicht signifikante Korrelation (Spearman: 0,269; $p = 0,022$) beobachtet werden. Auch der HSS-Gesamtscore korrelierte demnach nicht signifikant (Spearman: 0,258; $p = 0,029$) mit dem funktionellen Outcome. Zwischen dem Blutungsausmaß in den Ventrikeln und dem funktionellen Outcome konnte keine Korrelation hergestellt werden (Spearman: 0,144; $p = 0,228$).

3.2.2 Hypothese 2: Ventrikuläres Blut hat im Kontext einer aSAB einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome (mRS)

Abbildung 3.5 stellt die Verteilung der HSS-Werte der einzelnen Skalen in den Gruppen mit gutem (mRS 0-2) und mit schlechtem Outcome (mRS 3-6) einander gegenüber. Der HSS der Zisternen und Fissuren weist insbesondere in der Gruppe mit gutem Outcome Ausreißer der Werte nach oben und unten auf. Ähnlich verhält sich die Verteilung der Werte beim Gesamt-HSS. Beim HSS der Ventrikel lässt sich in der Gruppe mit schlechtem Outcome ein bimodaler Verlauf erkennen.

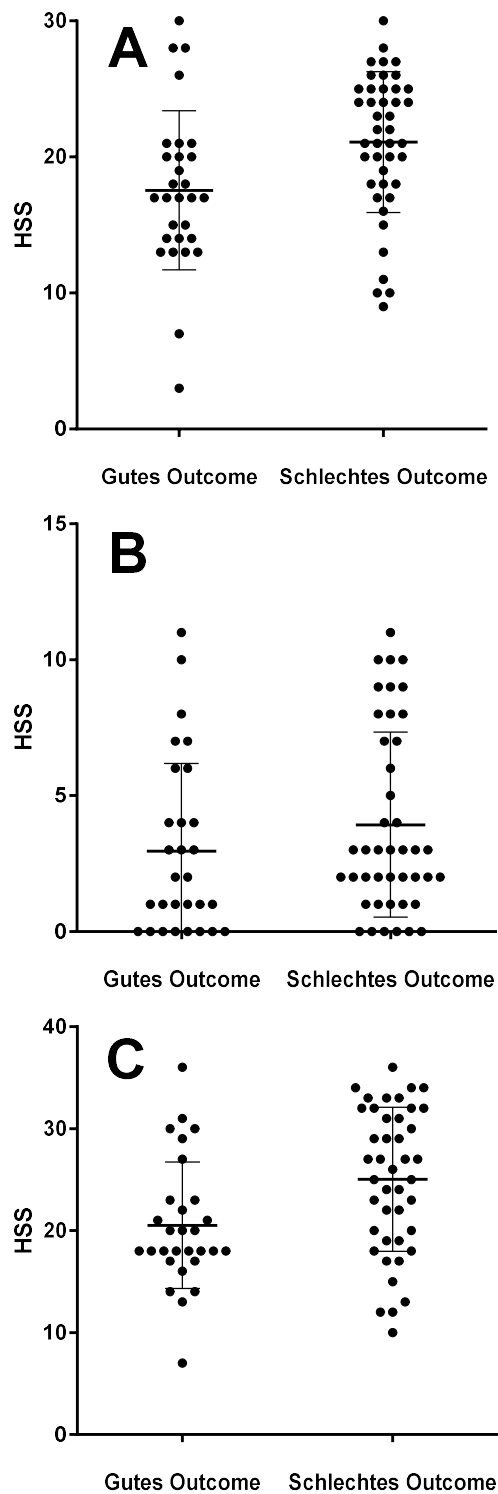


Abbildung 3.5: Hijdra Scale Sum Score der Zisternen/Fissuren (A), der Ventrikel (B) und der Gesamt-HSS (C) bezogen auf ein gutes bzw. schlechtes Outcome.

Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerte des Hijdra Scale Sum Scores.

Die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichung und Konfidenzintervallen der einzelnen HSS Kategorien sind in Tabelle 3.3 ersichtlich. Der HSS der Zisternen und Fissuren wies statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Blutungsausmaßes zwischen den Gruppen mit gutem Outcome und mit schlechtem Outcome auf ($p = 0,005$, Mann-Whitney-U-Test). Auch beim Gesamt-HSS zeigten sich zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede ($p = 0,006$, Mann-Whitney-U-Test). Im Vergleich dazu konnten beim HSS der Ventrikel keine statistisch signifikanten Unterschiede des Blutungsausmaßes zwischen den Gruppen beobachtet werden ($p = 0,165$, Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 3.3: Charakteristika des HSS der ursprünglichen Skala bezogen auf das Outcome mit Mittelwert, Standardabweichung und Konfidenzintervall

HSS	Gutes Outcome (n = 29)			Schlechtes Outcome (n = 43)			P-Wert*
	Mittelwert	SD	95%-CI	Mittelwert	SD	95%-CI	
Zisternen/ Fissuren	17,55	5,85	15,33 - 19,78	21,09	5,18	19,50 - 22,69	0,005
Ventrikel	2,97	3,21	1,74 - 4,19	3,93	3,40	2,88 - 4,98	0,165
Gesamt	20,52	6,21	18,16 - 22,88	25,02	7,07	22,85 - 27,20	0,006

* Mann-Whitney-U-Test

HSS = Hijdra Scale Sum Score, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall

In einer größeren Anzahl von Patienten mit schlechtem Outcome konnten niedrige HSS Ventrikel-Werte beobachtet werden. Gleichzeitig aber wiesen auch viele Patienten mit schlechtem Outcome hohe HSS Ventrikel-Werte auf (Abbildung 3.5). Um den bimodalen Verlauf des HSS der Ventrikel in der Patientengruppe mit schlechtem Outcome hinsichtlich der Verteilung der HSS-Werte der Zisternen und Fissuren genauer zu untersuchen, wurde diese Gruppe in die zwei Teilgruppen HSS der Ventrikel < 5 Punkte und HSS der Ventrikel ≥ 5 Punkte unterteilt. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede des HSS-Zisternen Scores zwischen den Gruppen feststellen (Tabelle 3.4). Beide Gruppen wiesen einen ähnlich hohen HSS-Wert der Zisternen und Fissuren auf. Demnach hatte der HSS-Ventrikel Score innerhalb der Gruppe mit schlechtem Outcome keinen relevanten Einfluss.

Tabelle 3.4: Verteilung des HSS der Zisternen und Fissuren innerhalb der Patientengruppe mit schlechem Outcome (n = 43) bezogen auf den HSS der Ventrikel in den Gruppen HSS < 5 bzw. ≥ 5

	HSS der Ventrikel < 5 (n = 29)			HSS der Ventrikel ≥ 5 (n = 14)			P-Wert*
	Mittelwert	SD	95%-CI	Mittelwert	SD	95%-CI	
HSS Zisternen/ Fissuren	20,38	5,36	18,34 – 22,42	22,57	4,62	19,90 – 25,24	0,145

* Mann-Whitney-U-Test

HSS = Hijdra Scale Sum Score, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall

In binären logistischen Regressionsmodellen, die neben dem HSS der Zisternen und Fissuren bzw. dem Gesamt-HSS auch HSS der Ventrikel, Alter, Geschlecht, WFNS Score und Präsenz/Absenz einer ICB berücksichtigten, erwiesen sich einzig der HSS der Zisternen und Fissuren und der Gesamt-HSS als unabhängige Parameter zur Vorhersage des funktionellen Outcomes ($p < 0,05$; binäre logistische Regressionsanalyse; Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalysen zur Testung des unabhängigen prognostischen Nutzens der Variablen HSS der Zisternen und Fissuren und Gesamt-HSS zur Vorhersage des (dichotomisierten) Outcomes unter Ausschluss anderer Einflussvariablen

Modelle mit Einflussvariablen	X ²	R ²	P-Wert	B	SE	Wald	P-Wert	OR (95% CI)
Modell 1 (ausgeschlossene Einflussvariablen: HSS Ventrikel, WFNS, Geschlecht)*								
Gesamtmodell	13,12	0,23	0,004					
HSS Zisternen				0,13	0,05	6,03	0,014	1,13 (1,03 – 1,25)
Alter				0,05	0,03	3,76	0,053	1,06 (1,00 – 1,11)
ICB				0,96	0,59	2,69	0,101	2,62 (0,83 – 8,31)
Modell 2 (ausgeschlossene Einflussvariablen: WFNS, Geschlecht)*								
Gesamtmodell	13,74	0,24	0,003					
Gesamt-HSS				0,11	0,04	6,55	0,010	1,11 (1,03 – 1,20)
Alter				0,05	0,03	3,56	0,059	1,05 (1,00 – 1,11)
ICB				1,03	0,60	2,95	0,086	2,79 (0,87 – 9,02)

* Einflussvariablen mit $p > 0,15$ wurden aus dem Modell ausgeschlossen, darauf basierend, dass alle anderen Variablen dieser Tabelle in das Modell eingeschlossen wurden

X² = Chi-Quadrat-Test, R² = R-Quadrat nach Nagelkerke, B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, OR = Odds Ratio, CI = Konfidenzintervall

Die Receiver Operating Characteristic (ROC) – Analyse zur Evaluation des prognostischen Wertes der einzelnen Hijdra Skalen (Abbildung 3.6) ergab für den HSS der Zisternen und Fissuren einen statistisch signifikanten AUC ROC von 0,69 (95% CI: 0,56-0,82; $p = 0,006$) und für den Gesamt-HSS ebenfalls einen AUC ROC von 0,69 (95% CI: 0,57-0,82; $p = 0,006$). Im Vergleich dazu ergab die ROC-Analyse für den HSS der Ventrikel lediglich einen nicht signifikanten AUC ROC von 0,60 (95% CI: 0,46-0,73; $p = 0,167$).

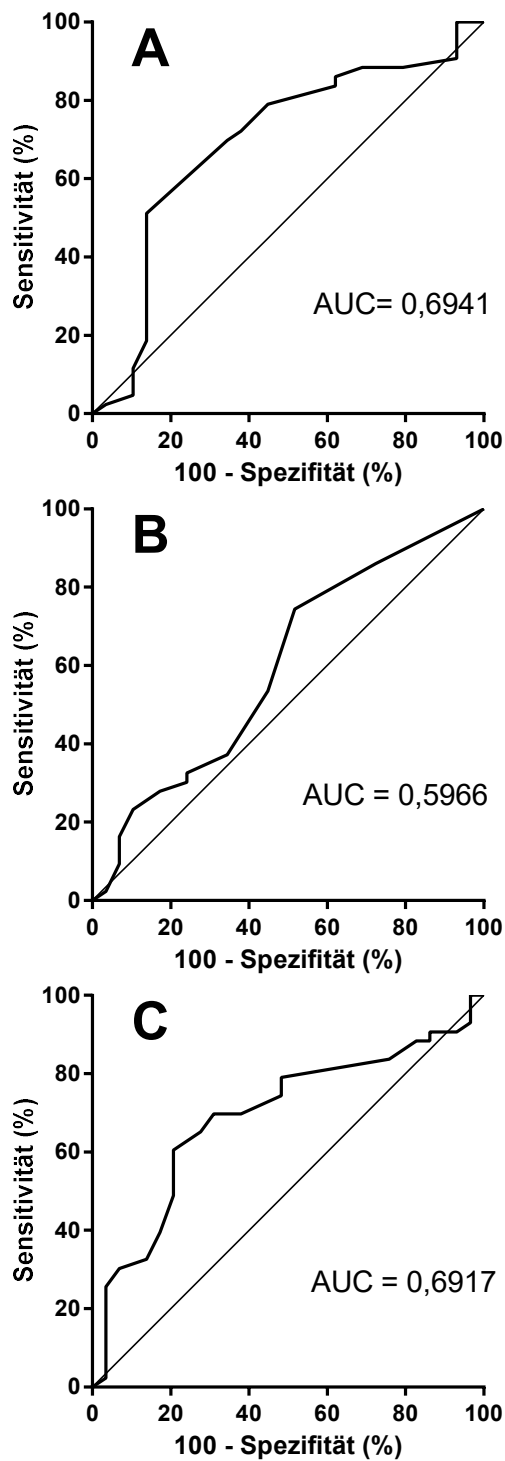


Abbildung 3.6: ROC-Kurven mit AUC-Werten des Hijdra Scale Sum Scores der Zisternen/Fissuren (A), der Ventrikel (B) und des Gesamt-Scores (C) zur Prognose eines guten oder schlechten Outcomes im direkten Vergleich.

Die Diagonale beschreibt die ROC-Werte mit gleicher Richtigpositiv- und Falschpositivrate.

Geeignete Grenzwerte zur Prognose eines schlechten Outcomes wurden mit Hilfe des maximalen Youden-Indexes bestimmt und sind in Tabelle 3.6 abgebildet.

Tabelle 3.6: Geeignete Grenzwerte der ursprünglichen Hijdra Skala zur Prognose eines schlechten Outcomes ermittelt mit dem maximalen Youden-Index

	Grenzwerte	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Youden-Index
HSS Zisternen/ Fissuren	21,5	51,16	86,21	0,374
HSS Ventrikel	1,5	74,42	48,28	0,227
Gesamt-HSS	23,5	60,47	79,31	0,398

HSS = Hijdra Scale Sum Score

Der prädiktive Nutzen der dichotomisierten Hijdra Skala ist in Tabelle 3.7 zusammengefasst. Dabei waren bei den gewählten optimalen Grenzwerten des HSS der Zisternen und Fissuren und des Gesamt-HSS die Unterschiede bezüglich des Outcomes zwischen der Gruppe mit Werten unterhalb des jeweiligen Grenzwertes und der Gruppe mit Werten oberhalb des jeweiligen Grenzwertes statistisch signifikant. HSS Zisternen/Fissuren-Werte > 21 Punkten bzw. Gesamt-HSS-Werte > 23 Punkten waren mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein schlechtes Outcome assoziiert. HSS Ventrikel-Werte > 1 Punkt ließen auf ein mäßig erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome schließen. Unter Berücksichtigung des korrigierten Signifikanzniveaus für multiples Testen konnte dieser Unterschied nicht als statistisch signifikant gewertet werden.

Tabelle 3.7: Prädiktiver Nutzen des dichotomisierten Hijdra Scale Sum Scores als diagnostischer Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach aneurysmatische Subarachnoidalblutung

HSS	Anteil am Gesamt- kollektiv (n/Gesamt n)	Schlechtes Outcome (n/Gesamt n)	PPV	NPV	OR	95%-CI	P-Wert*
Zisternen/ Fissuren > 21	36,1% (26/72)	84,6% (22/26)	0,85	0,54	6,55	1,95 – 22,03	0,001
Ventrikel > 1	65,3% (47/72)	68,1% (32/47)	0,68	0,56	2,72	1,00 – 7,38	0,047
Gesamt > 23	44,4% (32/72)	81,3% (26/32)	0,81	0,58	5,86	2,00 – 17,39	0,001

* Chi-Quadrat-Test

HSS = Hijdra Scale Sum Score, PPV = Positiver prädiktiver Wert, NPV = Negativer prädiktiver Wert, OR = Odds ratio, CI = Konfidenzintervall

3.2.3 Hypothese 3: Raumfordernde Blutgerinnsel im Subarachnoidalraum haben einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome (mRS) und verbessern als zusätzlich erhobener Faktor den prognostischen Wert der Hijdra Skala

Die Verteilung des modifizierten HSS (mHSS) der Zisternen und Fissuren in den einzelnen mRS Gruppen ist in Abbildung 3.7 dargestellt. Patienten bei denen die Modifikation zur Anwendung kam, d.h. die Blutgerinnsel mit raumforderndem Effekt aufwiesen, sind hervorgehoben.

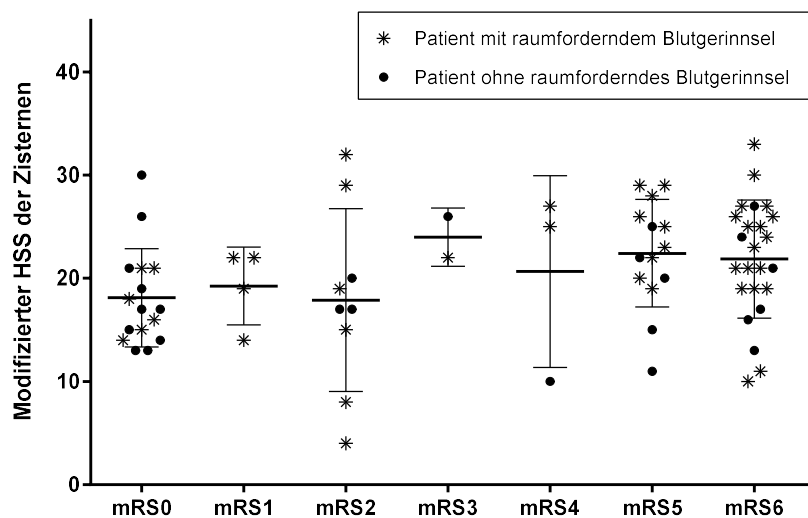


Abbildung 3.7: Der modifizierte Hijdra Scale Sum Score der Zisternen/Fissuren bezogen auf das funktionelle Outcome (mRS) im Trend.

Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerte des Hijdra Scale Sum Scores.

Bei insgesamt 46 von 72 Patienten kam die Modifikation zur Anwendung. Davon erlitten 65,2% ein schlechtes Outcome (Tabelle 3.8). Zwischen der Patientengruppe mit raumfordernden Blutgerinnseln und der Patientengruppe ohne raumfordernde Blutgerinnsel ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcomes beobachten ($p = 0,206$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 3.8: Prädiktiver Nutzen des Faktors „Blutgerinnsel mit raumforderndem Effekt“ der modifizierten Hijdra Skala als diagnostischer Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

	Anteil am Gesamt-kollektiv	Häufigkeit eines schlechten Outcomes (n/Gesamt n)	PPV	NPV	OR	95%-CI	P-Wert*
Blutgerinnsel	63,9%	65,2% (30/46)	0,65	0,50	1,88	0,70 – 4,99	0,206

* Chi-Quadrat-Test

PPV = Positiver prädiktiver Wert, NPV = Negativer prädiktiver Wert, OR = Odds ratio, CI = Konfidenzintervall

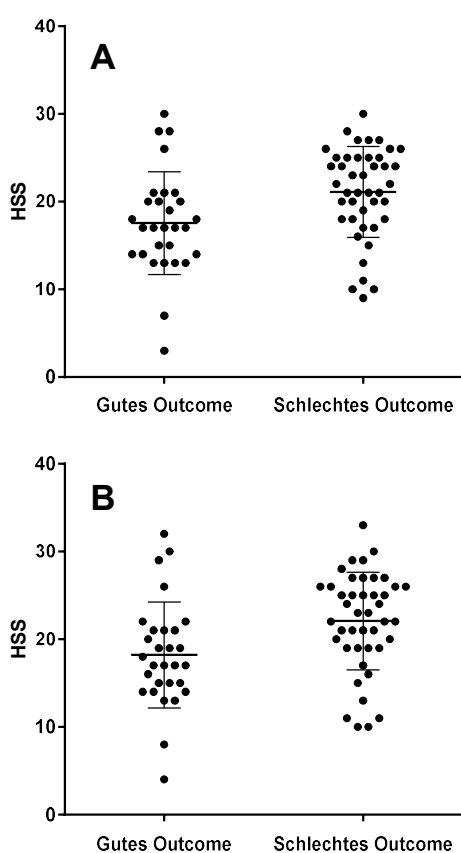


Abbildung 3.8: Hijdra Scale Sum Score der Zisternen/Fissuren der ursprünglichen (A) und der modifizierten Skala (B) bezogen auf ein gutes bzw. schlechtes Outcome.

Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerte des Hijdra Scale Sum Scores.

Abbildung 3.8 vergleicht die Verteilung der HSS-Werte in den Gruppen gutes (mRS 0-2) und schlechtes Outcome (mRS 3-6) zwischen der ursprünglichen und der modifizierten Skala. Die

Verteilung verhält sich bei beiden Skalen sehr ähnlich. Auch der modifizierte HSS der Zisternen und Fissuren weist in der Gruppe mit gutem Outcome deutliche Ausreißer der Werte nach oben und unten auf.

Die Mittelwerte mit Standardabweichung und Konfidenzintervallen beider Skalen sind in Tabelle 3.9 ersichtlich. Auch beim modifizierten HSS der Zisternen und Fissuren konnten bezüglich des Blutungsausmaßes zwischen den Gruppen mit gutem und schlechtem Outcome statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden ($p = 0,003$, Mann-Whitney-U-Test). Der P -Wert des Mann-Whitney-U-Tests des mHSS lag dabei unter dem P -Wert des Mann-Whitney-U-Tests des HSS. Auch korrelierte der modifizierte HSS nach Anwendung des korrigierten Signifikanzniveaus für multiples Testen nicht signifikant mit dem funktionellen Outcome (Spearman: 0,290; $p = 0,013$).

Tabelle 3.9: Charakteristika des ursprünglichen HSS der Zisternen/Fissuren bezogen auf das Outcome im Vergleich mit dem modifizierten HSS

	Gutes Outcome (n = 29)			Schlechtes Outcome (n = 43)			P-Wert*
	Mittelwert	SD	95%-CI	Mittelwert	SD	95%-CI	
HSS	17,55	5,85	15,33 – 19,78	21,09	5,18	19,50 – 22,69	0,005
mHSS	18,21	6,03	15,91 – 20,50	22,07	5,58	20,35 – 23,79	0,003

* Mann-Whitney-U-Test

HSS = Hijdra Scale Sum Score, mHSS = modifizierter Hijdra Scale Sum Score, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall

In der binären logistischen Regressionsanalyse erwies sich der modifizierte HSS der Zisternen und Fissuren, entsprechend dem ursprünglichen HSS der Zisternen und Fissuren bzw. dem Gesamt-HSS, neben Alter, Geschlecht, WFNS Score und Präsenz/Absenz einer ICB als einziger unabhängiger Parameter zur Vorhersage des funktionellen Outcomes nach eine aSAB ($p < 0,05$; binäre logistische Regressionsanalyse; Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10 Ergebnis der binären logistischen Regressionsanalyse zur Testung des unabhängigen prognostischen Nutzens der Variable modifizierter HSS der Zisternen und Fissuren zur Vorhersage des (dichotomisierten) Outcomes unter Ausschluss anderer Einflussvariablen

Modell mit Einflussvariablen	χ^2	R^2	P-Wert	B	SE	Wald	P-Wert	OR (95% CI)
Modell 3 (ausgeschlossene Einflussvariablen: mHSS Ventrikel, WFNS, Geschlecht)*								
Gesamtmodell	13,36	0,23	0,004					
mHSS Zisternen				0,12	0,05	6,26	0,012	1,13 (1,03 – 1,24)
Alter				0,05	0,03	3,66	0,056	1,05 (1,00 – 1,11)
ICB				0,94	0,59	2,56	0,109	2,55 (0,81 – 8,05)

* Einflussvariablen mit $p > 0,15$ wurden aus dem Modell ausgeschlossen, darauf basierend, dass alle anderen Variablen dieser Tabelle in das Modell eingeschlossen wurden

χ^2 = Chi-Quadrat-Test, R^2 = R-Quadrat nach Nagelkerke, B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, OR = Odds Ratio, CI = Konfidenzintervall

Die ROC – Analyse des mHSS zum Vergleich des prognostischen Wertes dieses mit dem ursprünglichen HSS der Zisternen und Fissuren (Abbildung 3.9) ergab einen statistisch signifikanten AUC ROC von 0,70 (95% CI: 0,57-0,83; $p = 0,004$). Damit liegt der ermittelte AUC-Wert des mHSS etwas über dem AUC-Wert des HSS.

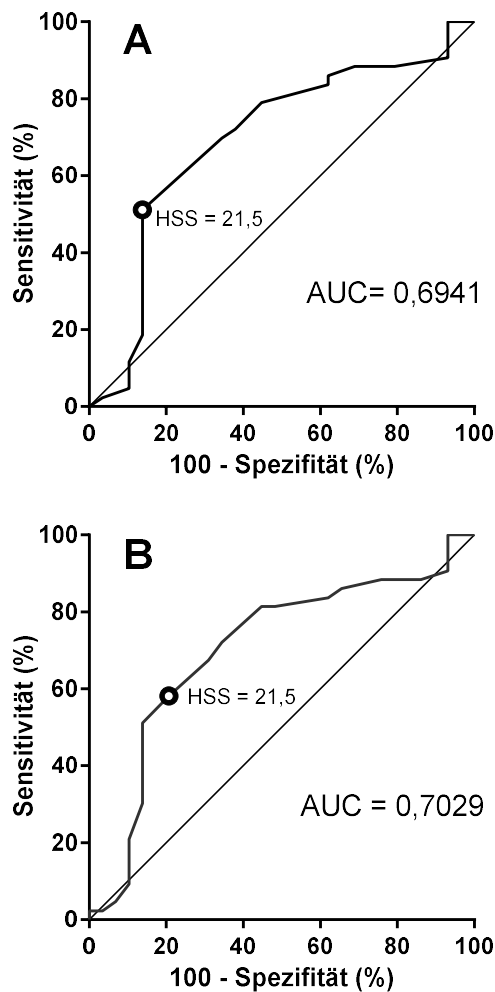


Abbildung 3.9: ROC-Kurven mit AUC-Werten des Hijdra Scale Sum Scores der Zisternen/Fissuren der ursprünglichen (A) und der modifizierten Skala (B) zur Prognose eines guten oder schlechten Outcomes im direkten Vergleich.

Die Diagonale beschreibt die ROC-Werte mit gleicher Richtigpositiv- und Falschpositivrate.

- Theoretisches Optimum des HSS bzw. mHSS als Grenzwert zur Prognose eines schlechten Outcomes.

Der maximale Youden-Index der ROC-Analyse ergab einen HSS-Wert der Zisternen und Fissuren von 21,5 Punkten als theoretisches Optimum und somit geeignetsten Grenzwert zur Prognose eines schlechten Outcomes. Für die modifizierte Skala wurde ebenfalls der Wert 21,5 Punkte als Optimum ermittelt. Die dazugehörigen Werte für Sensitivität und Spezifität und der maximale Youden-Index sind in Tabelle 3.11 zu finden.

Tabelle 3.11: Geeignete Grenzwerte des ursprünglichen und modifizierten HSS der Zisternen/Fissuren zur Prognose eines schlechten Outcomes ermittelt mit dem maximalen Youden-Index

	Grenzwerte	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Youden-Index
HSS	21,5	51,16	86,21	0,374
mHSS	21,5	58,14	79,31	0,375

HSS = Hijdra Scale Sum Score, mHSS = modifizierter Hijdra Scale Sum Score

Der prädiktive Nutzen der dichotomisierten ursprünglichen und modifizierten Hijdra Skala ist in Tabelle 3.12 zusammengefasst. Dabei waren bei beiden gewählten Grenzwerten die Unterschiede bezüglich des Outcomes zwischen der Gruppe mit Werten unterhalb des jeweiligen Grenzwertes und der Gruppe mit Werten oberhalb des jeweiligen Grenzwertes statistisch signifikant.

Tabelle 3.12: Prädiktiver Nutzen des dichotomisierten ursprünglichen und modifizierten Hijdra Scale Sum Scores als diagnostischer Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

	Anteil am Gesamt-kollektiv (n/Gesamt n)	Häufigkeit eines schlechten Outcomes (n/Gesamt n)	PPV	NPV	OR	95%-CI	P-Wert*
HSS > 21,5	36,1% (26/72)	84,6% (22/26)	0,85	0,54	6,55	1,95 – 22,03	0,001
mHSS > 21,5	43,1% (31/72)	80,6% (25/31)	0,81	0,56	5,32	1,80 – 15,74	0,002

* Chi-Quadrat-Test

HSS = Hijdra Scale Sum Score, mHSS = modifizierter Hijdra Scale Sum Score, PPV = Positiver prädiktiver Wert, NPV = Negativer prädiktiver Wert, OR = Odds ratio, CI = Konfidenzintervall

3.3 Explorative Fragestellungen

3.3.1 Besteht ein Zusammenhang zwischen Alter und funktionellem Outcome in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

Das mittlere Alter in der Patientengruppe mit gutem Outcome betrug 50,8 Jahre (\pm SD 10,8 Jahre). Der jüngste Patient dieser Gruppe war 31 und der älteste 70 Jahre alt. Im Vergleich dazu lag der Mittelwert in der Gruppe mit schlechtem Outcome bei 56,0 Jahren (\pm SD 9,6 Jahre) mit einem minimalen Alter von 35 und einem maximalen Alter von 77 Jahren (Abbildung 3.10). Patienten der Gruppe mit schlechtem Outcome waren zwar im Einzeltest statistisch signifikant älter als Patienten der Gruppe mit gutem Outcome ($p = 0,038$, T-Test). Dieses Ergebnis kann jedoch aufgrund multiplen Testens insgesamt nicht als signifikant gewertet werden.

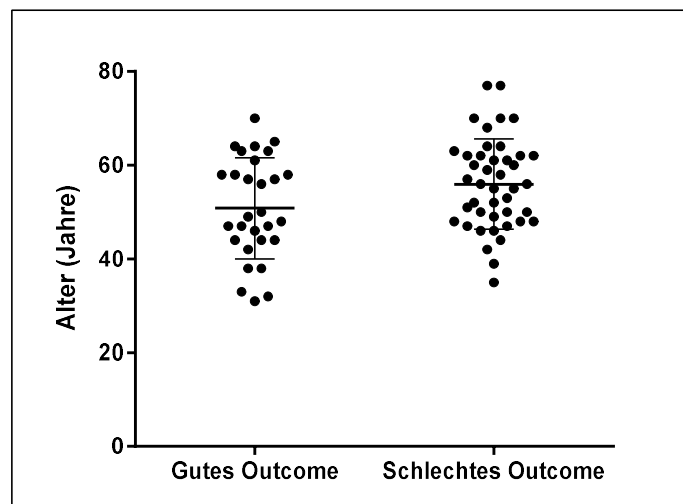


Abbildung 3.10: Outcome bezogen auf das Alter im Gesamtkollektiv mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.

Die Altersverteilung in den einzelnen mRS Gruppen ist in Abbildung 3.11 dargestellt. In der Gruppe mit mRS 0 betrug das mittlere Alter 50,0 Jahre (\pm SD 11,0 Jahre). Im Vergleich dazu lag der Mittelwert in der Gruppe mit mRS 6 bei 54,0 Jahren (\pm SD 10,2 Jahre). In der Gruppe mit mRS 3 war der Altersdurchschnitt mit 73,5 Jahren (\pm SD 5,0 Jahre) am höchsten. Es konnte eine positive, aber statistisch nicht signifikante Korrelation (Pearson: 0,199; $p = 0,095$) zwischen Alter und mRS beobachtet werden.

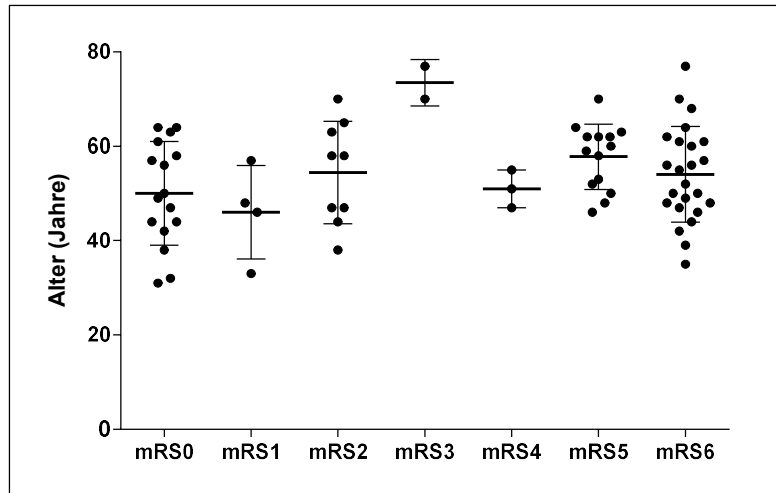


Abbildung 3.11: Altersverteilung in den einzelnen mRS Gruppen des Gesamtkollektivs mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.

3.3.2 Besteht ein Zusammenhang zwischen Alter und Blutungsmenge in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

Zwischen Alter und Blutungsausmaß konnte eine positive, aber statistisch nicht signifikante Korrelation (Pearson: 0,150; $p = 0,208$) beobachtet werden. Die Verteilung des zisternalen HSS bezogen auf das Alter in Jahren ist in Form einer linearen Regression grafisch in Abbildung 3.12 dargestellt.

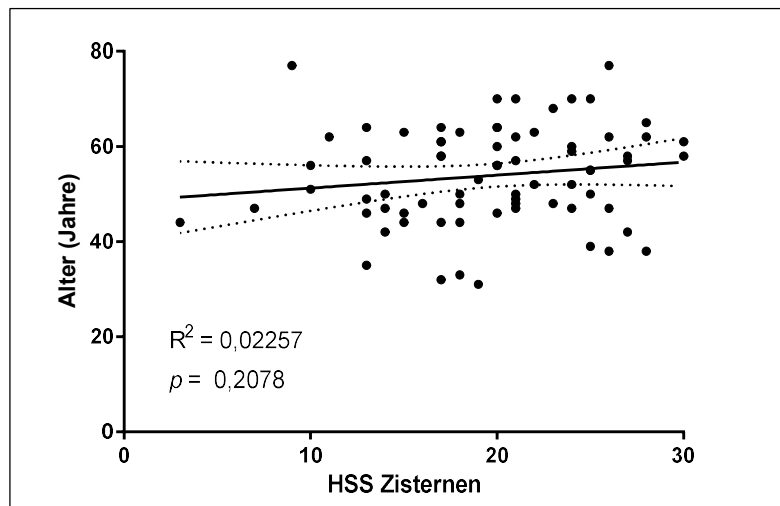


Abbildung 3.12: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Alter und Blutungsausmaß von 72 aSAB Patienten mit Fisher Grad III Blutung mit Mittelwert (durchgängige Linie) und Standardabweichung (gepunktete Linie).

3.3.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen Raucherstatus und funktionellem Outcome in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

Insgesamt waren 62,5% der Patienten des Kollektivs Raucher und 25% Nichtraucher. Bei 12,5% war der Raucherstatus unbekannt. In der Patientengruppe mit gutem Outcome (mRS 0-2) waren 27,8% Raucher zu finden. Im Vergleich dazu lag der prozentuale Anteil an Rauchern in der Gruppe mit schlechtem Outcome (mRS 3-6) mit 34,7% etwas höher. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p = 0,352$, Chi-Quadrat-Test). Der mittlere mRS der Raucher betrug 3,3 Punkte (\pm SD 2,6 Punkte). Im Vergleich dazu lag der Mittelwert der Nichtraucher bei 3,6 Punkten (\pm SD 2,4 Punkte) (Abbildung 3.13). Zwischen den Gruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des mRS beobachtet werden ($p = 0,879$, Mann-Whitney-U-Test).

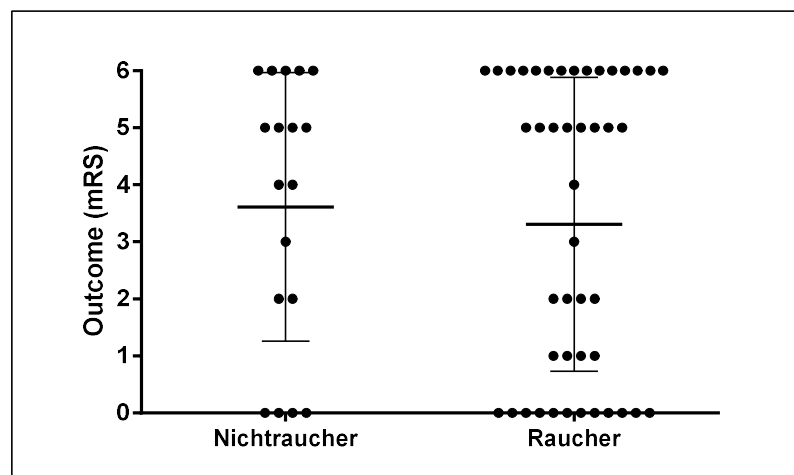


Abbildung 3.13: Funktionelles Outcome bezogen auf den Raucherstatus (n = 63) mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.

Bei 37 Patienten (51,4%) des Gesamtkollektivs waren Angaben zur jeweiligen Rauchdosis in Packyears (pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen \times Anzahl Raucherjahre) dokumentiert. Die durchschnittliche Rauchdosis betrug 32 Packyears. Der niedrigste Wert lag bei 2, der höchste bei 90 Packyears. In der Gruppe mit mRS 0 betrug die mittlere Rauchdosis 37 Packyears (\pm SD 31 Packyears). Im Vergleich dazu lag der Mittelwert in der Gruppe mit mRS 6 bei 30 Packyears (\pm SD 19 Packyears). Grafisch ließen sich keine Unterschiede der Rauchdosis bezogen auf den mRS erkennen (Abbildung 3.14).

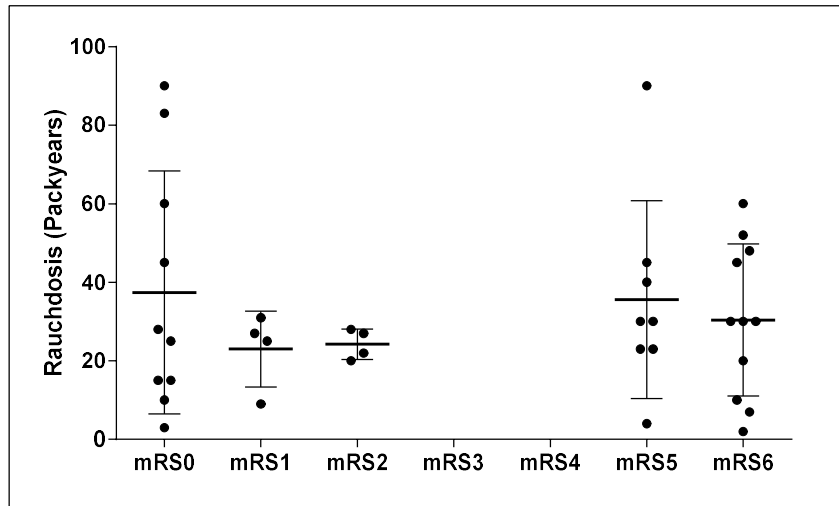


Abbildung 3.14: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Rauchdosis und funktionellem Outcome (mRS) bei 37 aSAB Patienten mit Fisher Grad III Blutung und positiver Raucheranamnese. Mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.

Eine Korrelation zwischen Rauchdosis und mRS war statistisch nicht signifikant (Spearman: 0,052; $p = 0,759$). Des Weiteren bestanden zwischen den Gruppen mit gutem Outcome (mRS 0-2) und schlechtem Outcome (mRS 3-6) keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Rauchdosis ($p = 0,474$, Mann-Whitney-U-Test).

3.3.4 Besteht ein Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Blutungsmenge in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

In der Gruppe der Nichtraucher lag der HSS-Mittelwert bei 22,3 Punkten (\pm SD 4,4 Punkte) mit einem Minimum von 13 Punkten und einem Maximum von 28 Punkten. Im Vergleich dazu betrug der mittlere HSS in der Gruppe der Raucher 18,7 Punkte (\pm SD 5,6 Punkte) mit einem Minimum von 3 Punkten und einem Maximum von 30 Punkten (Abbildung 3.15). Die HSS-Werte waren in der Gruppe der Raucher zwar statistisch signifikant niedriger ($p = 0,016$, T-Test) als in der Gruppe der Nichtraucher, können jedoch aufgrund multiplen Testens insgesamt nicht als signifikant gewertet werden.

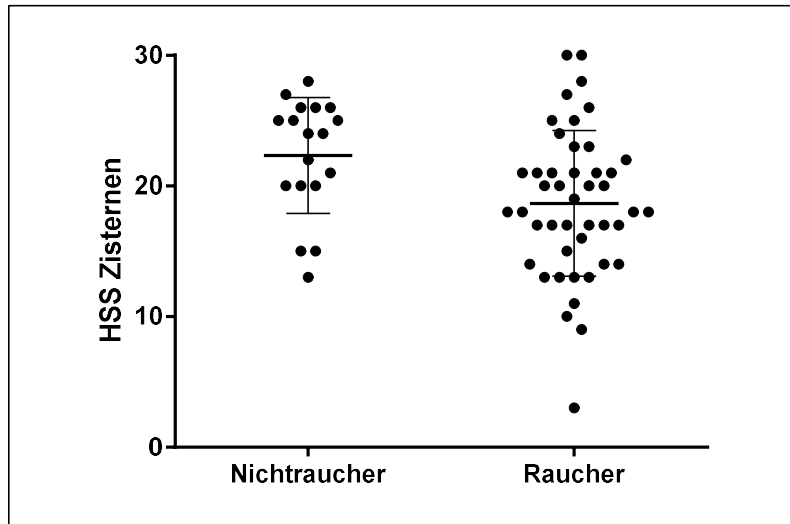


Abbildung 3.15: HSS der Zisternen/Fissuren bezogen auf den Raucherstatus (n = 63) mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.

Zwischen Rauchdosis und Blutungsausmaß konnte eine negative, aber statistisch nicht signifikante Korrelation (Spearman: $-0,137$; $p = 0,419$) beobachtet werden. Die Verteilung des HSS bezogen auf die Rauchdosis in Packyears ist grafisch in Abbildung 3.16 dargestellt.

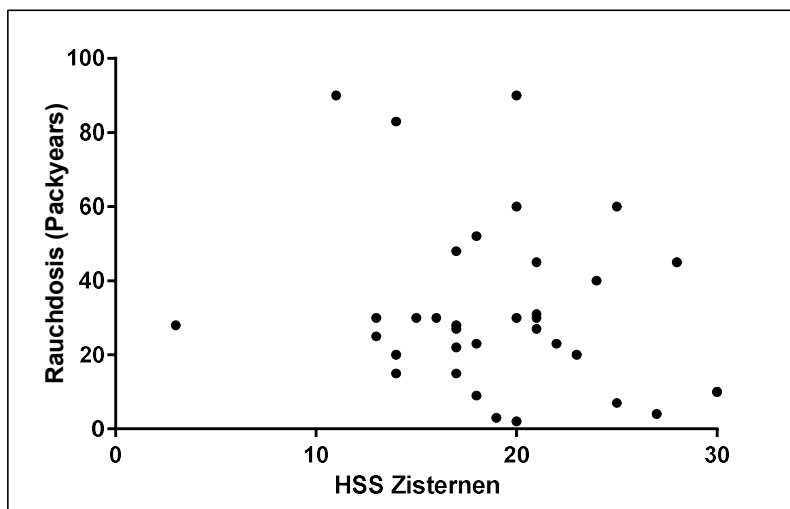


Abbildung 3.16: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Rauchdosis und Blutungsausmaß bei 37 aSAB Patienten mit Fisher Grad III Blutung und positiver Raucheranamnese.

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv an 72 Patienten mit einer aSAB Fisher Grad III-Blutung ein Zusammenhang von initialer Blutungsmenge und funktionellem Outcome nach einem halben bis ganzen Jahr später untersucht. Weiterhin wurde die Relevanz von ventrikulärem Blut und raumfordernden subarachnoidalen Blutgerinnseln für ein schlechtes Outcome nach einer aSAB geprüft.

Patienten mit einem schlechten Outcome wiesen im initialen CT eine signifikant größere Blutungsmenge in den Zisternen und Fissuren auf als Patienten mit einem guten Outcome. Das Ausmaß einer ventrikulären Blutung zeigte keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen. Die Erfassung von raumfordernden Blutgerinnseln bei der Erhebung des Hijdra Scale Sum Scores der Zisternen und Fissuren verbesserte den prognostischen Wert dieser Skala nicht. Die von uns untersuchte modifizierte Hijdra Skala ist demnach der ursprünglichen nicht überlegen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Hypothese 1: Die Blutungsmenge im initialen CT korreliert mit dem funktionellen Outcome (mRS), auch innerhalb der SAB Fisher Grad III-Patientengruppe

Die Hypothese, dass die Blutungsmenge im initialen CT mit dem funktionellen Outcome innerhalb der aSAB Fisher Grad III-Patientengruppe korreliert, konnte in dieser Arbeit teilweise bestätigt werden. Mit zunehmenden HSS-Werten verschlechterte sich auch das Outcome der Patienten. Diese Beobachtung musste jedoch nach Korrektur des Signifikanzniveaus für multiples Testen wieder verlassen werden, da sie sich nun als nicht mehr signifikant erwies. Ergebnisse aus der Literatur können diese Beobachtung dennoch bestätigen. Van Norden et al. zeigten in einer Kohorte von 132 aSAB Patienten, dass ein Anstieg der HSS Werte mit einer signifikanten Risikoerhöhung bezüglich eines schlechten Outcomes einher geht (van Norden et al. 2006). Mit Hilfe einer Software basierten volumetrischen Messung der Blutungsmenge konnten Jiménez-Roldán et al. an 150 aSAB Patienten eine direkte Korrelation von subarachnoidalem Blutvolumen und Outcome nachweisen (Jiménez-Roldán et al. 2013).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte zusätzlich gezeigt werden, dass innerhalb der SAB Fisher Grad III-Patientengruppe ab einem HSS-Wert der Zisternen und Fissuren von über 21 Punkten das Risiko eines schlechten Outcomes etwa 6,5-fach größer war als in der Gruppe mit HSS-Werten ≤ 21 Punkten. In der Literatur finden sich deutlich geringere Odds Ratios bezüglich eines schlechten Outcomes. Brouwers et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein HSS der Zisternen

> 14 Punkte mit einem 1,4-fach erhöhten Risiko für ein schlechtes Outcome einher ging (Brouwers et al. 1993). Claassen et al. gaben für einen HSS der Zisternen > 14 Punkte ein 1,9-faches Risiko für DCIs und ein 2,3-faches Risiko für Infarkte an (Claassen et al. 2001). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, in der der Grenzwert aus der optimalen Kombination von Sensitivität und Spezifität resultiert, wurde in beiden Studien der Median aller gemessenen HSS-Werte als Grenzwert für den HSS gewählt. Auch in einer Studie von Dupont et al. wurde der HSS Median der Kohorte als Grenzwert verwendet. Hier lag dieser jedoch deutlich höher und ging in der Gruppe mit HSS Werten ≥ 23 Punkten mit einem 3,7-fach erhöhten Risiko für Vasospasmen einher (Dupont et al. 2009).

Gemäß der Fachliteratur zeichnet sich die Fisher Grad III-Patientengruppe im Vergleich zu den Patientengruppen mit den Fisher Graden I, II und IV durch ein signifikant höheres Risiko für angiografische bzw. symptomatisch Vasospasmen, DCIs und schlechtes Outcome aus (Dupont et al. 2009; Kramer et al. 2008; Friedman et al. 2002; Claassen et al. 2001; Fisher, Kistler, and Davis 1980). Das Blutungsausmaß innerhalb der Fisher Grad III-Gruppe schwankt dabei jedoch massiv. Gleichzeitig wird zwischen Patienten mit bzw. ohne IVB und ICB nicht differenziert, wodurch eine genauere Risikostratifizierung verwehrt bleibt. Zusätzlich stellt die Fisher Grad III-Gruppe jedoch auch die größte Gruppe der aSAB Patienten dar. In der ursprünglichen Studie von Fisher et al. wurden die initialen CTs von 51% der 47 aSAB Patienten mit einem Fisher Grad III bewertet (Fisher, Kistler, and Davis 1980). Eine sehr große retrospektive Studie mit 1355 aSAB Patienten zeigte eine Prävalenz der Fisher Grad III-Blutung von 68% (Frontera et al. 2006). Andere in der Literatur beschriebene Häufigkeiten einer Grad III-Blutung in Gesamtkohorten von über 100 Patienten schwanken zwischen 26% (Woertgen et al. 2003), 64% (Kramer et al. 2008) und bis zu 83% (Dupont et al. 2009).

Trotz der hohen Prävalenz an Fisher Grad III-Patienten gibt es aktuell kaum Studien, die sich ausschließlich auf diese Patientengruppe konzentrieren. Dabei variieren gerade in dieser Gruppe die klinischen Verläufe und Ausgänge erheblich. Die wenigen vorhandenen Studien zur Fisher Grad III-Gruppe behandeln vor allem therapeutische Optionen im Zusammenhang mit einer schweren aSAB. Die derzeit einzige Studie, die sich mit der radiologischen Diagnostik und Prognosestellung nach einer aSAB beschäftigt, ist eine Studie von Friedman et al., die die Prognose von symptomatischen Vasospasmen anhand einer volumetrischen Messung des subarachnoidalen Blutvolumens thematisiert (Friedman et al. 2002). Weitere Studien, die diese spezielle Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung detaillierter untersuchen und mit Hilfe zusätzlicher Charakteristika, wie das genaue Ausmaß der Blutung, hinsichtlich ihres Outcomes genauer differenzieren, werden benötigt.

4.1.2 Hypothese 2: Ventrikuläres Blut hat im Kontext einer aSAB einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome (mRS)

Die Hypothese, dass ventrikuläres Blut im Kontext einer aSAB einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome hat, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren auf das Outcome nach einer aSAB konnte ein signifikanter prognostischer Nutzen des ventrikulären HSS gezeigt werden.

In der Fachliteratur ist die diagnostische Relevanz einer IVB im Rahmen einer aSAB eindeutig belegt (Ein Überblick relevanter Studien zum Thema Blutungsausmaß und Outcome nach aSAB mit sekundärer IVB ist im Anhang zusammengestellt). Die Mehrzahl an Studien bestätigen die Präsenz einer IVB als unabhängigen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome nach einer aSAB (Kramer et al. 2008; Rosen, Macdonald, et al. 2007; Rosengart et al. 2007; Frontera et al. 2006; Woertgen et al. 2003; Claassen et al. 2001; Mayfrank et al. 2001; Brouwers et al. 1993; Hijdra et al. 1988). Rosen et al. fanden in einer Kohorte von über 3.500 aSAB Patienten bei gleichzeitigem Auftreten einer IVB ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für ein schlechtes Gesamtoutcome, ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für eine neurologische Verschlechterung und ein 3,6-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Hydrocephalus (Rosen, Macdonald, et al. 2007). Im Gegensatz dazu ergab eine Studie von Grosset et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer IVB und einem neurologischen Defizit im Rahmen eines schlechten Outcomes (Grosset et al. 1994).

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der IVB und dem Outcome hergestellt werden. Ein ansteigendes intraventrikuläres Blutvolumen ging in der untersuchten Studienpopulation der Fisher Grad III-Patienten nicht mit einem verschlechterten Outcome einher. Basierend allein auf dieser Beobachtung lässt sich der prädiktive Nutzen des HSS der Ventrikel in Frage stellen. Hijdra et al., die die Hijdra Skala zur semiquantitativen Messung des extravasalen Blutvolumens im Kontext einer SAB entwickelten, lieferten in ihren Studien keine genaueren Details bezüglich der tatsächlichen Relevanz des Ventrikel Scores (Hijdra et al. 1990; Hijdra et al. 1988). Andere Arbeiten in der Literatur berichten allerdings, dass nicht nur die Präsenz sondern auch das Volumen einer IVB prädiktiv für ein schlechtes Outcome sei (Czorlich et al. 2015; Kramer et al. 2010; Mayfrank et al. 2001; Hijdra et al. 1988). So zeigten Kramer et al. in einer Studie mit 152 aSAB Patienten, dass auch nach Anpassung des subarachnoidalen Blutungsausmaßes eine signifikante Assoziation zwischen dem Volumen der IVB, gemessen mit Hilfe der Hijdra Skala, und einem schlechten Outcome bestand. Dabei

hatten Patienten mit einer massiven IVB ein 4-fach erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome als Patienten mit keiner bzw. sehr geringer IVB (Kramer et al. 2010). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Weiterhin berichteten Czorlich et al. im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 206 aSAB Patienten von einer signifikanten Korrelation des Blutungsausmaßes aller vier Ventrikel mit der Mortalitätsrate und dem Auftreten eines akuten Hydrocephalus (Czorlich et al. 2015). Jedoch scheint das Ausmaß der SAB hinsichtlich der Prognose insgesamt einen größeren Stellenwert zu haben, als das Ausmaß der IVB. So ergab eine Studie von Roos et al., dass Patienten mit einer primären IVB trotz insgesamt größerer intraventrikulärer Blutvolumina signifikant bessere klinische Ausgänge aufwiesen als aSAB Patienten mit sekundärer IVB (Roos, Hasan, and Vermeulen 1995). Roos et al. folgerten, dass demnach weniger das intraventrikuläre Blutungsausmaß, als vielmehr die Ursache der IVB ausschlaggebend für ein schlechtes Outcome sei.

Versuche, das Volumen einer IVB in Skalen zur Bewertung und Quantifizierung einer SAB zu integrieren, wurden bereits mehrfach unternommen (Jiménez-Roldán et al. 2013; Ko et al. 2011; van Norden et al. 2006; Friedman et al. 2002). Während die Forschungsgruppen um Fisher et al. und Claassen et al. eine sekundäre IVB nur in Form von Präsenz berücksichtigten, unternahm Van Norden et al. den Versuch, den HSS der Zisternen und den HSS der Ventrikel zu einem Gesamtscore zu kombinieren (van Norden et al. 2006). Dabei erwies sich der Gesamtscore bezüglich der Prognose von DCIs gegenüber den Einzelscores als überlegen. Bezüglich der Prognose des Outcomes konnten keine Unterschiede zwischen Gesamt- und Einzelscore beobachtet werden (van Norden et al. 2006). Dieser Ansatz wurde von Ko et al. und Jiménez-Roldán et al. mit Hilfe Software basierter, computertomografischer Messungen der aSAB Gesamtvolumina, bestehend aus subarachnoidalem und ventrikulärem Blut, weiter verfolgt (Jiménez-Roldán et al. 2013; Ko et al. 2011). Dabei erreichte die Diskriminierungsfähigkeit des Parameters Gesamtvolumen in der Studie von Ko et al. einen AUC-Wert von 0,72 bezüglich der Entwicklung von DCIs (Ko et al. 2011) und in der Studie von Jiménez-Roldán et al. einen AUC-Wert von 0,79 bezüglich eines schlechten Outcomes (Jiménez-Roldán et al. 2013). Zusätzlich ermittelten Jiménez-Roldán et al. für den Hijdra Gesamtscore einen AUC-Wert von 0,75 bezüglich eines schlechten Outcomes. Vergleichbare AUC-Werte für das zisternale bzw. ventrikuläre Blutvolumen waren nicht angegeben.

In der vorliegenden Arbeit erwies sich im Vergleich zu den oben beschriebenen Studien die Aussagekraft eines Hijdra Gesamtscores gegenüber des HSS der Zisternen als nicht

überlegen. Beide Skalen erreichten einen AUC-Wert von 0,7. Somit kann der Vorteil eines Gesamtscores mit Hilfe der aktuellen Literatur und der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden und bedarf gegebenenfalls weiterer Studien.

4.1.3 Hypothese 3: Raumfordernde Blutgerinnsel im Subarachnoidalraum haben einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome (mRS) und verbessern als zusätzlich erhobener Faktor den prognostischen Wert der Hijra Skala

Die Hypothese, dass raumfordernde Blutgerinnsel einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome haben, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die Präsenz eines raumfordernden Blutgerinnsels zeigte in der untersuchten Studienpopulation keinen Einfluss auf das Outcome.

Die aktuelle Literatur bietet derzeit keine Studien, die die Auswirkungen eines zisternalen, verdrängend wirkenden Blutgerinnsels im Rahmen einer aSAB untersuchen und als möglichen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome diskutieren. In einer Studie zu raumfordernden Hämatomen in der Sylvischen Fissur, ausgelöst durch ein rupturiertes Aneurysma der Arteria cerebri media, konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Hämatome häufig zu zerebralen Ödemen führen, welche mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind (Niikawa et al. 1998). Dabei korrelierte das Volumen der sylvischen Hämatome signifikant mit einer zunehmenden Ausbildung und Schwere der Ödeme.

Weitere vergleichbare Studien analysierten den Einfluss der ebenfalls raumfordernd wirkenden ICB im Zusammenhang mit einer aSAB und zeigten, dass ein zusätzliches Auftreten einer ICB üblicherweise in einem schlechteren Outcome resultiert (Güresir et al. 2008; Rosengart et al. 2007; Hauerberg, Eskesen, and Rosenørn 1994; Brouwers et al. 1993). Eine Studie von Hauerberg et al. mit einer Kohorte von 815 aSAB Patienten ergab in der Gruppe mit ICB ein signifikant schlechteres Gesamtergebn und eine höhere Mortalitätsrate gegenüber der Gruppe ohne ICB (Hauerberg, Eskesen, and Rosenørn 1994). Darüber hinaus korreliert auch das Volumen einer ICB und somit ihre raumverdrängende Wirkung signifikant mit dem Outcome (Bruder et al. 2014; Güresir et al. 2008). Güresir et al. beobachteten bei aSAB Patienten mit einer ICB $> 50 \text{ cm}^3$ eine signifikant höhere Mortalitätsrate als bei Patienten ohne ICB. Des Weiteren traten Rezidivblutungen in der Gruppe mit ICB etwa dreimal so häufig auf wie in der Vergleichsgruppe (Güresir et al. 2008). In einer ähnlichen Studie von Bruder et al. erreichten Patienten mit einer geringen ICB signifikant häufiger ein gutes Outcome als Patienten mit einer größeren ICB (Bruder et al. 2014).

Trotz der belegten Relevanz von ICBs im Kontext einer Prognoseabschätzung nach einer aSAB, existieren derzeit kaum radiologische Skalen, die das Volumen einer sekundären ICB berücksichtigen. Fisher et al. unternahmen ursprünglich den Versuch IVBs und ICBs in dem Fisher Grad IV zusammenzufassen, doch nur – wie bereits erwähnt – im Zusammenhang mit einer geringen SAB (Fisher, Kistler, and Davis 1980). Weder das Ausmaß der IVB bzw. ICB noch die Kombination massive SAB plus IVB/ICB wurden mit einbezogen. Im Gegensatz dazu ignorieren die Hijdra Skala, die modifizierte Fisher Skala und die Claassen Skala zusätzliche ICBs und ihre jeweiligen Volumina komplett (Hijdra et al. 1990; Frontera et al. 2006; Claassen et al. 2001). Einzig in den volumetrischen Messungen der extravasalen Gesamtblutvolumina von Friedman et al. und Jiménez-Roldán et al. wurden Präsenz und Ausmaß von ICBs berücksichtigt, jedoch nicht als separate Variable sondern als Teil des extravasalen Gesamtblutvolumens nach einer aSAB (Friedman et al. 2002; Jiménez-Roldán et al. 2013). Die Präsenz einer ICB im Kontext einer aSAB wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nur nebensächlich untersucht und stellte sich in der multivariaten logistischen Regessionsanalyse nicht als unabhängiger Parameter zur Prognose des Outcomes heraus. Das Ausmaß der jeweiligen ICBs wurde dabei vernachlässigt. Eine Erfassung und Integration intrazerebraler Blutvolumina in radiologische SAB Skalen könnte dennoch weiterhin erwogen und ein prognostischer Nutzen untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte die zusätzliche Bewertung raumfordernder Blutgerinnsel im Kontext einer aSAB den prognostischen Wert der Hijdra Skala verbessern. Diese modifizierte Hijdra Skala zeigte jedoch keine genauere Prognose-Abschätzung im Vergleich zur ursprünglichen Skala. Die AUC-Werte beider Skalen unterschieden sich nicht relevant und für beide Skalen wurde ein identischer optimaler Grenzwert von 21,5 HSS-Punkten ermittelt. Aufgrund dieser Ergebnisse kann nicht davon ausgegangen werden, dass die modifizierte Skala der ursprünglichen Skala überlegen ist.

Basierend auf der aktuellen Literatur – insbesondere auch im Vergleich mit der Wirkung raumfordernder intrazerebraler Hämatoome – und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann eine prognostische Relevanz subarachnoidaler Blutansammlungen mit massiven raumfordernden Effekten nicht komplett ausgeschlossen werden. Es bleibt offen, ob raumfordernde subarachnoidale Blutgerinnsel in einer größeren Studienpopulation als der hier untersuchten den klinischen Verlauf, Komplikationen und das Outcome nach einer aSAB negativ beeinflussen würden. Dies wäre ein Ansatzpunkt zukünftiger Studien.

4.1.4 Explorative Fragestellungen

4.1.4.1 Besteht ein Zusammenhang zwischen Alter und funktionellem Outcome in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

Patienten mit einem schlechten Outcome waren in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich 5 Jahre älter als Patienten mit einem guten Outcome. Dieser Unterschied konnte jedoch aufgrund multiplen Testens nicht als statistisch signifikant gewertet werden. Damit stehen die Ergebnisse nur teilweise in Übereinkunft mit den Literaturergebnissen (De Rooij et al. 2013; Mocco et al. 2006; Lanzino et al. 1996; Brouwers et al. 1993; Muizelaar et al. 1988). Alter ist ein allgemein anerkannter Risikofaktor für ein schlechtes Outcome. Lanzino et al. untersuchten an 906 aSAB Patienten die Beziehung zwischen Alter, klinischen Charakteristika zum Aufnahmezeitpunkt, assoziierter medizinischer Vorgeschichte und Outcome und befanden ein Alter von über 60 Jahren als signifikanten unabhängigen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome (Lanzino et al. 1996). Diese Beobachtung geht einher mit den Ergebnissen einer Studie von Mocco et al., in der sich bei 545 Patienten mit aSAB ein Alter von über 65 Jahren als prädiktiv für ein schlechtes Outcome zeigte (Mocco et al. 2006) und einer 471 Patienten umfassenden Studie von Brouwers et al., in der sich ein Alter über 52 Jahre als signifikanter Prädiktor erwies (Brouwers et al. 1993).

4.1.4.2 Besteht ein Zusammenhang zwischen Alter und Blutungsmenge in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

In der untersuchten Studienpopulation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Blutungsmenge beobachtet werden. Einige Veröffentlichungen deuten allerdings darauf hin, dass ältere Patienten mit aSAB stärker bluten als jüngere. In einer Kohorte von 211 aSAB Patienten war die im initialen CT sichtbare Blutungsmenge in der Gruppe der Patienten älter als 70 Jahre signifikant größer als in den jüngeren Gruppen (Inagawa et al. 1988). Sakaki et al. untersuchten 261 aSAB Patienten und fanden in der Gruppe mit Alter über 65 Jahre eine höhere Prävalenz an Fisher Grad III-Blutungen als in der Vergleichsgruppe, allerdings erwies sich dieser Unterschied hier als nicht signifikant (Sakaki et al. 1989). Mit Hilfe einer retrospektiven Datenanalyse von 3028 aSAB Patienten verschiedener Studien weltweit konnten Rosen et al. zeigen, dass das Alter signifikant mit dem subarachnoidalen Blutvolumen korreliert (Rosen, Amidei, et al. 2007).

4.1.4.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen Raucherstatus und funktionellem Outcome in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Raucherstatus bzw. Rauchdosis und funktionellem Outcome hergestellt werden.

Die aktuell veröffentlichte Literatur liefert einen klaren Konsens, dass Rauchen das Risiko eine aSAB zu erleiden erhöht (Lee, Zuckerman, and Mocco 2013; Krishnamurthy et al. 2007; Juvela 2001; Weir et al. 1998; Juvela et al. 1993). Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Rauchen und dem Outcome nach einer aSAB lässt sich jedoch keine Übereinstimmung finden. Rauchen scheint mit einem erhöhten Risiko von symptomatischen Vasospasmen und DCIs nach einer aSAB einherzugehen (Lee, Zuckerman, and Mocco 2013; Dupont et al. 2009; Weir et al. 1998; Lasner et al. 1997). Folglich ging man davon aus, dass das Rauchen das Risiko für ein schlechtes Outcomes erhöht. Eine neuere Studie von Pobereskin et al. stellte dies jedoch in Frage. Pobereskin et al. fanden in einer Kohorte von über 800 aSAB Patienten unter den Rauchern eine geringere Rate an schlechtem Outcome als unter den Nichtrauchern und folgerten, dass Rauchen das Risiko eines schlechten Outcomes senkt (Pobereskin 2001). In einer Studie von Krishnamurthy et al. wurde an 320 aSAB Patienten ein möglicher Zusammenhang zwischen der Rauchdosis und dem Outcome bzw. dem Auftreten von neurologischen Defiziten untersucht. Eine Korrelation konnte jedoch nicht beobachtet werden (Krishnamurthy et al. 2007). Andere Studien konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und Outcome herstellen (Juvela 1992), was auch mit der Beobachtung in der vorliegenden Arbeit übereinstimmt.

4.1.4.4 Besteht ein Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Blutungsmenge in der aSAB Patientengruppe mit Fisher Grad III-Blutung?

In der untersuchten Studienpopulation wurde in der Gruppe der Raucher eine geringere Blutungsmenge beobachtet als in der Gruppe der Nichtraucher. Der HSS der Raucher lag dabei durchschnittlich 3,6 Punkte unter dem mittleren HSS der Nichtraucher. Aufgrund multiplen Testens konnte dieser Unterschied jedoch nicht als statistisch signifikant gewertet werden. Ebenfalls konnte keine signifikante Korrelation zwischen Rauchdosis und Blutungsmenge hergestellt werden. Da die untersuchte Population jedoch nur aus Patienten mit Fisher Grad III-Blutungen bestand, musste man tendenziell von höheren HSS-Werten ausgehen. Geringere Blutungsmengen, die den Fisher Graden I, II und IV zuzuordnen gewesen wären, wurden vernachlässigt.

Die aktuelle Literatur lässt derzeit keinen Vergleich mit anderen Studien hinsichtlich einer Korrelation von Raucherstatus bzw. Rauchdosis und Blutungsausmaß einer aSAB zu. Pobereskin et al. stellten jedoch im Kontext ihrer oben erwähnten Studie die Theorie auf, dass bei Rauchern die erhöhte Inzidenz an Vasospasmen nach einer aSAB das Ausmaß der initialen subarachnoidalen Blutung reduzieren und Rauchen möglicherweise einen protektiven Effekt haben könnte (Pobereskin 2001). Tiermodelle (Brawley, Strandness, and Kelly 1968) und klinische Studien (Taneda et al. 1990) deuten darauf hin, dass Vasospasmen unmittelbar im Anschluss einer aSAB auftreten können und so möglicherweise eine größere Blutung verhindern. Diese Theorie könnte auch die Beobachtung, dass in der untersuchten Studienpopulation der vorliegenden Arbeit Raucher ein geringeres Blutungsausmaß aufwiesen als Nichtraucher, erklären. Allerdings konnte diese Beobachtung wie oben beschrieben insgesamt nicht als statistisch signifikant gewertet werden.

Weitere Studien, die alle aSAB Fisher Grade miteinschließen, wären erforderlich, einen Zusammenhang zwischen Raucherstatus bzw. Rauchdosis und Blutungsausmaß genauer zu untersuchen.

4.2 Diskussion der Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf einer bereits etablierten Datenbank. Aufgrund des gewählten Studientyps unterliegt diese Arbeit einigen Limitationen. Der Beobachtungszeitraum beläuft sich über neun Jahre. Während dieser Zeit können Änderungen in Datenerhebung und -dokumentation, Diagnostik und Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Selbst minimale Änderungen in der Qualität der CT-Scans oder in den Behandlungsstrategien der aSAB könnten zu statistischen Verzerrungen der Ergebnisse in Form von Blutungsausmaß und Outcome führen. Die Erhebung der Anamnese und die klinische Untersuchung der Patienten erfolgten durch verschiedene an der COSBID-Studie teilnehmende Ärzte vor Ort. Abweichungen in der Beurteilung der Patienten sind dementsprechend sehr wahrscheinlich. Die Qualität der Anamnese war stark abhängig vom Zustand des Patienten und dem Wissen von Angehörigen bzw. der Ehrlichkeit der jeweiligen Antworten. Diese Limitation ist in der vorliegenden Arbeit vor allem in Bezug auf Raucherstatus und Rauchdosis relevant.

Es wurden ausschließlich neuroradiologische Daten bzw. zusätzliche demografische Informationen, Raucheranamnese, klinischer Zustand bei Aufnahme (WFNS) und das funktionelle Outcome nach einem halben Jahr in Form der modifizierten Rankin Skala

ausgewertet. Informationen bezüglich durchgeführter interventioneller und pharmakologischer Therapie, Intensivmedizin, klinischem Verlauf einschließlich Komplikationen und die genauere Patientenvorgeschichte wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Jedoch ist insbesondere der Einfluss von Komplikationen, die durch Therapie oder Intensivmedizin verursacht wurden, auf das Outcome unumstritten. Die im Kontext der aSABs aufgetretenen ICBs wurden nur in Form von Präsenz/Absenz im Rahmen der multivariaten Analysen in die Auswertung miteinbezogen. Dabei wurde das jeweilige Ausmaß der ICBs komplett vernachlässigt und könnte zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben.

Die ältesten CT-Scans dieser Studie sind aus dem Jahre 2005. Somit lässt sich insgesamt von einer guten Qualität der verwendeten Scans ausgehen. Die Fisher Skala wurde im Jahre 1980, die Hijdra Skala 1990 eingeführt, was die Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse mit den Resultaten älterer Studien beeinträchtigen könnte. Hinzu kommt, dass in einigen älteren Studien initiale CT-Scans verwendet wurden, die erst einige Tage nach Blutungsereignis aufgenommen wurden. Mitunter wurden Intervalle von 48 h (van Norden et al. 2006), 72 h (Friedman et al. 2002; Brouwers et al. 1993; Hijdra et al. 1990) und bis zu 120 h (Fisher, Kistler, and Davis 1980) beschrieben. Um diese mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch zu große Zeitabstände zu umgehen wurde für die vorliegende Arbeit ein von neueren Studien empfohlenes Intervall von < 24h zwischen SAB Event und initialem CT gewählt. Dadurch können jedoch die Blutungsmengen der untersuchten Studienpopulation tendenziell größer ausgefallen sein als in älteren Studien.

Studien zufolge kann die Interobserver-Variabilität der Hijdra Skala im Vergleich zu anderen qualitativen Skalen, wie der Fisher Skala, der modifizierten Fisher Skala und der Claassen Skala, als geringer eingestuft und insgesamt mit gut bewertet werden (Jiménez-Roldán et al. 2013; van Norden et al. 2006; Hijdra et al. 1990). Dennoch bleibt die Beurteilung der Blutungsmenge sehr subjektiv. Unklarheiten, die dennoch auftreten können, betreffen dabei vor allem die Unterscheidung zwischen subarachnoidalem und intrazerebralem Blut. In dieser Arbeit spielte die Interobserver-Variabilität jedoch eine untergeordnete Rolle, da die Bewertung des Blutungsausmaßes in den CT-Scans nur von einem einzelnen Untersucher durchgeführt wurde. Eine Untersuchung der Intraobserver-Variabilität hingegen war nicht Teil dieser Arbeit.

Schwierigkeiten bereitete in der vorliegenden Arbeit vor allem die Unterscheidung zwischen raumfordernden subarachnoidalen Blutgerinnseln und ICB bzw. einer Kombination aus subarachnoidalem und intrazerebralem Blut. Die hohe Prävalenz (63,9%) an raumfordernden Blutgerinnseln im untersuchten Patientenkollektiv der Fisher Grad III-Patienten kann auf

Missinterpretationen von Blutgerinnseln hindeuten, sodass die tatsächliche Prävalenz überschätzt wurde. Die Prävalenz der ICBs im untersuchten Kollektiv liegt jedoch mit 34,7% im Trend mit der Literatur.

Die Beurteilung des Outcomes ist selbst mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala insgesamt recht subjektiv (van Swieten et al. 1988). Als weitere Einschränkung kommt hinzu, dass die Beurteilung von unterschiedlichen Untersuchern vorgenommen wurde. Anhand der vorliegenden mRS-Werte konnte beobachtet werden, dass nur sehr wenige Patienten Werte im mittleren Bereich der Skala aufwiesen. Die Scores von 0 bis 2 bzw. 5 bis 6 hingegen waren häufig vertreten, was eine Tendenz der Untersucher zu den Extremwerten der Skala zeigen könnte.

Trotz der geplanten Beurteilung des Outcomes im Rahmen des General Follow-ups jeweils ein halbes Jahr nach aSAB, erfolgte sie tatsächlich an unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb einer Zeitspanne von 5,5 bis 15 Monaten. Innerhalb dieser Zeitspanne kann es noch zu erheblichen Verbesserungen des individuellen Outcomes kommen. Gemäß der Literatur treten neurologische Besserungen tendenziell 4 bis 18 Monate nach der aSAB auf. Doch auch noch Jahre danach konnten Verbesserungen beobachtet werden (Greebe et al. 2010). Bezogen auf diese Arbeit hatten Patienten, deren Outcome 5,5 Monate nach Event beurteilt wurde, weniger Zeit zur neurologischen Erholung als Patienten, die erst 15 Monate später untersucht wurden.

Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der beschriebenen limitierenden Aspekte bei der Bewertung des Outcomes ist daher nicht auszuschließen.

4.3 Ausblick

In Konsequenz an die Analysen dieser Arbeit und der aktuellen Literatur ergibt sich, dass die Blutungsmenge im initialen CT ein wichtiger Prädiktor für das Outcome innerhalb der Fisher Grad III-Patientengruppe ist. Dabei hat sich die Hijdra Skala als zuverlässiges Prognoseinstrument erwiesen. Insbesondere der zisternale Hijdra Score überzeugte von seinem hohen prädiktiven Wert. Der ventrikuläre Score zeigte keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen. Auch raumverdrängende subarachnoidale Blutgerinnsel scheinen keinen Einfluss auf das Outcome zu haben. Dennoch könnte eine Wiederholung der vorliegenden Studie in größerem Umfang erwogen werden. Ebenso würde die genauere Untersuchung der Patienten, die trotz eines sehr großen Blutungsausmaßes ein gutes Outcome erzielten bzw. trotz einer geringen Blutung schwere Behinderungen davontrugen oder verstarben, möglicherweise neue Erkenntnisse liefern. Was für zusätzliche Faktoren könnten bei diesen Patienten zum jeweiligen Outcome geführt haben?

Bereits seit geraumer Zeit wird die Fisher Skala aufgrund ihrer oben beschriebenen Nachteile kritisiert. Im klinischen Alltag ist sie als Prognoseinstrument zu ungenau und nicht intuitiv (Dupont et al. 2009; Claassen et al. 2001; Frontera et al. 2006; Smith et al. 2005; Wilson et al. 2012; Hijdra et al. 1990; Friedman et al. 2002; Jiménez-Roldán et al. 2013). Die Hijdra Skala könnte eine praktikable und präzisere Möglichkeit bieten das Blutungsausmaß nach einer aSAB zu bestimmen und eine recht zuverlässige Prognose aufzustellen. Anderen radiologischen Prognose-Skalen gegenüber scheint sie überlegen. Einzig die volumetrische Messung der extravasalen Gesamtblutvolumina einer SAB erreichte noch bessere Testergebnisse hinsichtlich ihres prognostischen Wertes (Jiménez-Roldán et al. 2013; Ko et al. 2011).

In der aktuellen Literatur finden sich jedoch gegenwärtig kaum Studien, die die Hijdra Skala anstelle der Fisher Skala bzw. modifizierten Fisher Skala zur Bestimmung der Blutungsmenge einer aSAB im initialen CT nutzen. Auch im klinischen Alltag wird sie aufgrund des geringeren Bekanntheitsgrades, der größeren Komplexität und des höheren Zeitaufwandes kaum verwendet (Jiménez-Roldán et al. 2013; van Norden et al. 2006). Zusätzliche Studien zur aSAB mit der Hijdra Skala als Messinstrument würden ihre Reliabilität stärken und könnten dazu beitragen, sie stärker im klinischen Alltag zu etablieren. Des Weiteren könnte eine Erweiterung der Skala mit Berücksichtigung intrazerebraler Blutungen und ihrer Volumina hinsichtlich einer Optimierung des prognostischen Wertes getestet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE, Harbaugh RE, Patel AB, and Rosenwasser RH. 2009. "Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association." *Stroke* 40 (3): 994–1025.
- Biesbroek JM, Rinkel GJE, Algra A, and van der Sprenkel JWB. 2012. "Risk Factors for Acute Subdural Hematoma from Intracranial Aneurysm Rupture." *Neurosurgery* 71 (2): 264–69.
- Brawley BW, Strandness DE, and Kelly WA. 1968. "The Biphasic Response of Cerebral Vasospasm in Experimental Subarachnoid Hemorrhage." *Journal of Neurosurgery* 28 (1): 1–8.
- Brisman JL, Song JK, and Newell DW. 2006. "Cerebral Aneurysms." *N Engl J Med* 355 (9): 928–39.
- Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M, Lindsay KW, Hasan D, and van Gijn J. 1993. "Amount of Blood on Computed Tomography as an Independent Predictor after Aneurysm Rupture." *Stroke* 24 (6): 809–14.
- Bruder M, Schuss P, Berkefeld J, Wagner M, Vatter H, Seifert V, and Güresir E. 2014. "Subarachnoid Hemorrhage and Intracerebral Hematoma Caused by Aneurysms of the Anterior Circulation: Influence of Hematoma Localization on Outcome." *Neurosurg Rev* 37 (4): 653–59.
- Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, Connolly ES, and Mayer SA. 2001. "Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: The Fisher Scale Revisited." *Stroke* 32 (9): 2012–20.
- Coppadoro A and Citerio G. 2011. "Subarachnoid Hemorrhage: An Update for the Intensivist." *Minerva Anestesiol* 77 (1): 74–84.

- "COSBID." 2015. *COSBID | Co-Operative Study on Brain Injury Depolarizations*. Accessed June 16. <http://www.cosbid.org/>.
- Cossu G, Messerer M, Oddo M, and Daniel RT. 2014. "To Look Beyond Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *Biomed Res Int* 2014.
- Cross DT, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, and Dacey RG. 2003. "Mortality Rates after Subarachnoid Hemorrhage: Variations according to Hospital Case Volume in 18 States." *Journal of Neurosurgery* 99 (5): 810–17.
- Czorlich P, Ricklefs F, Reitz M, Vettorazzi E, Abboud T, Regelsberger J, Westphal M, and Schmidt NO. 2015. "Impact of Intraventricular Hemorrhage Measured by Graeb and LeRoux Score on Case Fatality Risk and Chronic Hydrocephalus in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Acta Neurochir (Wien)* 157 (3): 409–15.
- De Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJE, and Algra A. 2002. "Timing of Aneurysm Surgery in Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review of the Literature." *Neurosurgery* 50 (2): 336–42.
- De Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJE, and Frijns CJM. 2013. "Early Prediction of Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Development and Validation of a Practical Risk Chart." *Stroke* 44 (5): 1288–94.
- De Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, and Rinkel GJE. 2007. "Incidence of Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Review with Emphasis on Region, Age, Gender and Time Trends." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 (12): 1365–72.
- DI, Graham with Stein SC, Browne KD, Chen XH, and Smith DH. 2006. "Thromboembolism and Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: An Autopsy Study." *Neurosurgery* 59 (4): 781–88.
- Dreier JP. 2011. "The Role of Spreading Depression, Spreading Depolarization and Spreading Ischemia in Neurological Disease." *Nat. Med.* 17 (4): 439–47.
- Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, Tolias C, et al. 2009. "Cortical Spreading Ischaemia Is a Novel Process Involved in Ischaemic Damage in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *Brain* 132 (7): 1866–81.

- Dreier JP, Major S, Pannek HW, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, Martus P, et al. 2012. "Spreading Convulsions, Spreading Depolarization and Epileptogenesis in Human Cerebral Cortex." *Brain* 135 (Pt 1): 259–75.
- Dreier JP, Sakowitz OW, Harder A, Zimmer C, Dirnagl U, Valdueza JM, and Unterberg AW. 2002. "Focal Laminar Cortical MR Signal Abnormalities after Subarachnoid Hemorrhage." *Annals of Neurology* 52 (6): 825–29.
- Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, Lehmann TN, et al. 2006. "Delayed Ischaemic Neurological Deficits after Subarachnoid Haemorrhage Are Associated with Clusters of Spreading Depolarizations." *Brain* 129 (Pt 12): 3224–37.
- Drenckhahn C, Brabetz C, Major S, Wiesenthal D, Woitzik J, Dreier JP, and COSBID Study Group. 2013. "Criteria for the Diagnosis of Noninfectious and Infectious Complications after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in DISCHARGE-1." *Acta Neurochir. Suppl.* 115: 153–59.
- Dupont SA, Wijdicks EFM, Manno EM, Lanzino G, and Rabinstein AA. 2009. "Prediction of Angiographic Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Value of the Hijdra Sum Scoring System." *Neurocrit Care* 11 (2): 172–76.
- Dupont SA, Wijdicks EFM, Manno EM, Lanzino G, Brown Jr RD, and Rabinstein AA. 2009. "Timing of Computed Tomography and Prediction of Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Neurocrit Care* 11 (1): 71–75.
- Dupont SA, Wijdicks E, Lanzino G, and Rabinstein A. 2010. "Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Overview for the Practicing Neurologist." *Seminars in Neurology* 30 (05): 545–54.
- Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, and Macdonald RL. 2011. "Effect of Pharmaceutical Treatment on Vasospasm, Delayed Cerebral Ischemia, and Clinical Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis." *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31 (6): 1443–51.

- Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, and van Gijn J. 2000. "Circulatory Volume Expansion for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2: CD000483.
- Ferro JM, Canhão P, and Peralta R. 2008. "Update on Subarachnoid Haemorrhage." *J Neurol* 255 (4): 465–79.
- Fisher CM, Kistler JP, and Davis JM. 1980. "Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning." *Neurosurgery* 6 (1): 1–9.
- Forget TR, Benitez R, Veznedaroglu E, Sharan A, Mitchell W, Silva M, and Rosenwasser RH. 2001. "A Review of Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms." *Neurosurgery* 49 (6): 1322–26.
- Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piegras DG, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG, et al. 2002. "Volumetric Quantification of Fisher Grade 3 Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Novel Approach to Predict Symptomatic Vasospasm on Admission Computerized Tomography Scans." *Journal of Neurosurgery* 97 (2): 401–7.
- Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly Jr. ES, MacDonald RL, and Mayer SA. 2006. "Prediction of Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Modified Fisher Scale." *Neurosurgery* 59 (1): 21–27.
- Greebe P, Rinkel GJE, Hop JW, Visser-Meily JMA, and Algra A. 2010. "Functional Outcome and Quality of Life 5 and 12.5 Years after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *J. Neurol.* 257 (12): 2059–64.
- Grosset DG, McDonald I, Cockburn M, Straiton J, and Bullock RR. 1994. "Prediction of Delayed Neurological Deficit after Subarachnoid Haemorrhage: A CT Blood Load and Doppler Velocity Approach." *Neuroradiology* 36 (6): 418–21.
- Güresir E, Beck J, Vatter H, Setzer M, Gerlach R, Seifert V, and Raabe A. 2008. "Subarachnoid Hemorrhage and Intracerebral Hematoma: Incidence, Prognostic Factors, and Outcome." *Neurosurgery* 63 (6): 1088–94.

- Hauerberg J, Eskesen V, and Rosenørn J. 1994. "The Prognostic Significance of Intracerebral Haematoma as Shown on CT Scanning after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *Br J Neurosurg* 8 (3): 333–39.
- Hayashi M, Handa Y, Kobayashi H, Kawano H, Nozaki J, and Noguchi Y. 1989. "Prognosis of Intraventricular Hemorrhage due to Rupture of Intracranial Aneurysm." *Zentralbl. Neurochir.* 50 (3-4): 132–37.
- Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, and van Gijn J. 1990. "Grading the Amount of Blood on Computed Tomograms after Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 21 (8): 1156–61.
- Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, and Crevel H. 1988. "Prediction of Delayed Cerebral Ischemia, Rebleeding, and Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 19 (10): 1250–56.
- Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, and van Gijn J. 1997. "Case-Fatality Rates and Functional Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review." *Stroke* 28 (3): 660–64.
- Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, and van Gijn J. 2001. "Changes in Functional Outcome and Quality of Life in Patients and Caregivers after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Journal of Neurosurgery* 95 (6): 957–63.
- Hunt WE and Hess RM. 1968. "Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms." *Journal of Neurosurgery* 28 (1): 14–20.
- Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K, and Ogasawara H. 1988. "Management of Elderly Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Journal of Neurosurgery* 69 (3): 332–39.
- Jiménez-Roldán L, Alén JF, Gómez PA, Lobato RD, Ramos A, Munarriz PM, and Lagares A. 2013. "Volumetric Analysis of Subarachnoid Hemorrhage: Assessment of the Reliability of Two Computerized Methods and Their Comparison with Other Radiographic Scales." *Journal of Neurosurgery* 118 (1): 84–93.
- Juvela S. 1992. "Alcohol Consumption as a Risk Factor for Poor Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *BMJ* 304 (6843): 1663–67.

- Juvela S. 2001. "Cigarette Smoking and Death Following Subarachnoid Hemorrhage." *Journal of Neurosurgery* 95 (4): 551–54.
- Juvela S, Hillbom M, Numminen H, and Koskinen P. 1993. "Cigarette Smoking and Alcohol Consumption as Risk Factors for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 24 (5): 639–46.
- Kellner P, Stoevesandt D, Soukup J, Bucher M, and Raspé C. 2012. "Aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung." *Anaesthetist* 61 (9): 792–814.
- Kopelnik A and Zaroff JG. 2006. "Neurocardiogenic Injury in Neurovascular Disorders." *Crit Care Clin* 22 (4): 733–52.
- Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA, and Lee K. 2011. "Quantitative Analysis of Hemorrhage Volume for Predicting Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 42 (3): 669–74.
- Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, and Bleck TP. 2008. "A Comparison of 3 Radiographic Scales for the Prediction of Delayed Ischemia and Prognosis Following Subarachnoid Hemorrhage." *Journal of Neurosurgery* 109 (2): 199–207.
- Kramer AH, Mikolaenko I, Deis N, Dumont AS, Kassell N, Bleck TP, and Nathan BA. 2010. "Intraventricular Hemorrhage Volume Predicts Poor Outcomes but Not Delayed Ischemic Neurological Deficits among Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms." *Neurosurgery* 67 (4): 1044–53.
- Krishnamurthy S, Kelleher JP, Lehman EB, and Cockroft KM. 2007. "Effects of Tobacco Dose and Length of Exposure on Delayed Neurological Deterioration and Overall Clinical Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Neurosurgery* 61 (3): 475–81.
- Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, and Jane JA. 1996. "Age and Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Why Do Older Patients Fare Worse?" *Journal of Neurosurgery* 85 (3): 410–18.

- Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT, Zager EL, Raps EC, and Flamm ES. 1997. "Cigarette Smoking-Induced Increase in the Risk of Symptomatic Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Journal of Neurosurgery* 87 (3): 381–84.
- Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, and Wijdicks EFM. 2006. "Mechanisms in Neurogenic Stress Cardiomyopathy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Neurocrit Care* 5 (3): 243–49.
- Lee Y, Zuckerman SL, and Mocco J. 2013. "Current Controversies in the Prediction, Diagnosis, and Management of Cerebral Vasospasm: Where Do We Stand?" *Neurol Res Int* 2013.
- Le Roux AA and Wallace MC. 2010. "Outcome and Cost of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Neurosurg. Clin. N. Am.* 21 (2): 235–46.
- Macdonald RL. 2014. "Delayed Neurological Deterioration after Subarachnoid Haemorrhage." *Nat Rev Neurol* 10 (1): 44–58.
- Macdonald RL. 2015. "Vasospasm: My First 25 Years-What Worked? What Didn't? What Next?" *Acta Neurochirurgica. Supplement* 120: 1–10.
- Macdonald RL, Pluta RM, and Zhang JH. 2007. "Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Emerging Revolution." *Nat Clin Pract Neurol* 3 (5): 256–63.
- Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, and Du R. 2015. "Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *World Neurosurg*, February.
- Mayfrank L, Hütter BO, Kohorst Y, Kreitschmann-Andermahr I, Rohde V, Thron A, and Gilsbach JM. 2001. "Influence of Intraventricular Hemorrhage on Outcome after Rupture of Intracranial Aneurysm." *Neurosurg Rev* 24 (4): 185–91.
- Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA, and Connolly ES. 2006. "Preoperative Prediction of Long-Term Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Neurosurgery* 59 (3): 529–38.
- Molyneux AJ, Kerr RSC, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, and Rischmiller J. 2009. "Risk of Recurrent Subarachnoid Haemorrhage, Death, or Dependence and Standardised

- Mortality Ratios after Clipping or Coiling of an Intracranial Aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): Long-Term Follow-Up." *Lancet Neurol* 8 (5): 427–33.
- Muizelaar JP, Vermeulen M, van Crevel H, Hijdra A, van Gijn J, Teasdale GM, Lindsay KW, and Murray GD. 1988. "Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Patients 66 Years of Age and Older." *Clin Neurol Neurosurg* 90 (3): 203–7.
- Neil-Dwyer G, Lang DA, Doshi B, Gerber CJ, and Smith PW. 1994. "Delayed Cerebral Ischaemia: The Pathological Substrate." *Acta Neurochirurgica* 131 (1-2): 137–45.
- Niikawa S, Kitajima H, Ohe N, Miwa Y, and Ohkuma A. 1998. "Significance of Acute Cerebral Swelling in Patients with Sylvian Hematoma due to Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysm, and Its Management." *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 38 (12): 844–50.
- Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, and Suzuki S. 2000. "Impact of Cerebral Microcirculatory Changes on Cerebral Blood Flow during Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 31 (7): 1621–27.
- Penn DL, Komotar RJ, and Connolly ES. 2011. "Hemodynamic Mechanisms Underlying Cerebral Aneurysm Pathogenesis." *Journal of Clinical Neuroscience* 18 (11): 1435–38.
- Pobereskin LH. 2001. "Influence of Premorbid Factors on Survival Following Subarachnoid Hemorrhage." *Journal of Neurosurgery* 95 (4): 555–59.
- Rabinstein AA and Sandhu K. 2007. "Non-Infectious Fever in the Neurological Intensive Care Unit: Incidence, Causes and Predictors." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 78 (11): 1278–80.
- Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JLD, and Wijidicks EFM. 2005. "Patterns of Cerebral Infarction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 36 (5): 992–97.
- Rankin J. 1957. "Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60. II. Prognosis." *Scott Med J* 2 (5): 200–215.

- Risher WC, Andrew RD, and Kirov SA. 2009. "Real-Time Passive Volume Responses of Astrocytes to Acute Osmotic and Ischemic Stress in Cortical Slices and in Vivo Revealed by Two-Photon Microscopy." *Glia* 57 (2): 207–21.
- Roos YB, Hasan D, and Vermeulen M. 1995. "Outcome in Patients with Large Intraventricular Haemorrhages: A Volumetric Study." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 58 (5): 622–24.
- Rosen DS, Amidei C, Tolentino J, Reilly C, and Macdonald RL. 2007. "Subarachnoid Clot Volume Correlates with Age, Neurological Grade, and Blood Pressure." *Neurosurgery* 60 (2): 259–67.
- Rosen DS and MacDonald RL. 2005. "Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales." *Neurocrit Care* 2 (2): 110–18.
- Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, Goldenberg FD, Novakovic RL, Frank JI, and Rosengart AJ. 2007. "Intraventricular Hemorrhage from Ruptured Aneurysm: Clinical Characteristics, Complications, and Outcomes in a Large, Prospective, Multicenter Study Population." *Journal of Neurosurgery* 107 (2): 261–65.
- Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, and Macdonald RL. 2007. "Prognostic Factors for Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Stroke* 38 (8): 2315–21.
- Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, and Pattinson KTS. 2012. "Delayed Cerebral Ischaemia after Subarachnoid Haemorrhage: Looking beyond Vasospasm." *British Journal of Anaesthesia* 109 (3): 315–29.
- Sakaki S, Ohta S, Ohue S, Kohno K, and Matsuoka K. 1989. "Outcome in Elderly Patients with Ruptured Intracranial Aneurysm." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 91 (1): 21–27.
- Sakr YL, Lim N, Amaral ACKB, Ghosn I, Carvalho FB, Renard M, and Vincent JL. 2004. "Relation of ECG Changes to Neurological Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Int. J. Cardiol.* 96 (3): 369–73.
- Sarrafzadeh AS, Vajkoczy P, Bijlenga P, and Schaller K. 2014. "Monitoring in Neurointensive Care – The Challenge to Detect Delayed Cerebral Ischemia in High-Grade Aneurysmal SAH." *Front Neurol* 5 (July).

- Schatlo B, Dreier JP, Gläsker S, Fathi A, Moncrief T, Oldfield EH, Vortmeyer AO, and Pluta RM. 2010. "Report of Selective Cortical Infarcts in the Primate Clot Model of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage." *Neurosurgery* 67 (3): 721–29.
- Schmutzhard E, Beer R, and Vajkoczy P. 2010. "Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung." *Intensivmed* 47 (3): 169–76.
- Shimoda M, Takeuchi M, Tominaga J, Oda S, Kumasaka A, and Tsugane R. 2001. "Asymptomatic versus Symptomatic Infarcts from Vasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: Serial Magnetic Resonance Imaging." *Neurosurgery* 49 (6): 1341–50.
- Smith ML, Abrahams JM, Chandela S, Smith MJ, Hurst RW, and Le Roux PD. 2005. "Subarachnoid Hemorrhage on Computed Tomography Scanning and the Development of Cerebral Vasospasm: The Fisher Grade Revisited." *Surgical Neurology* 63 (3): 229–34.
- Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, and Torner JC. 1995. "Medical Complications of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Report of the Multicenter, Cooperative Aneurysm Study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study." *Crit. Care Med.* 23 (6): 1007–17.
- Taneda M, Otsuki H, Kumura E, and Sakaguchi T. 1990. "Angiographic Demonstration of Acute Phase of Intracranial Arterial Spasm Following Aneurysm Rupture. Case Report." *Journal of Neurosurgery* 73 (6): 958–61.
- Teasdale G and Jennett B. 1974. "ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale." *The Lancet*, Originally published as Volume 2, Issue 7872, 304 (7872): 81–84.
- Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, and De Villiers JC. 1988. "A Universal Subarachnoid Hemorrhage Scale: Report of a Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 (11): 1457.

- Treggiari MM and Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. 2011. "Hemodynamic Management of Subarachnoid Hemorrhage." *Neurocritical Care* 15 (2): 329–35.
- UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al. 2012. "The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort." *N. Engl. J. Med.* 366 (26): 2474–82.
- van der Jagt M, Hasan D, Bijvoet HWC, Pieterman H, Koudstaal PJ, and Avezaat CJJ. 2000. "Interobserver Variability of Cisternal Blood on CT after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Neurology* 54 (11): 2156–58.
- van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, van Gijn J, and Rinkel G. 2005. "Endovascular Coiling versus Neurosurgical Clipping for Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *Cochrane Database Syst Rev*, no. 4.
- van Gijn J, Kerr RS, and Rinkel GJE. 2007. "Subarachnoid Haemorrhage." *The Lancet* 369 (9558): 306–18.
- van Norden AGW, van Dijk GW, van Huizen MD, Algra A, and Rinkel GJE. 2006. "Interobserver Agreement and Predictive Value for Outcome of Two Rating Scales for the Amount of Extravasated Blood after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *J. Neurol.* 253 (9): 1217–20.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, and van Gijn J. 1988. "Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients." *Stroke* 19 (5): 604–7.
- Vergouwen MDI, Algra A, and Rinkel GJE. 2012. "Endothelin Receptor Antagonists for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis Update." *Stroke* 43 (10): 2671–76.
- Vergouwen MDI, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ESG, and Roos YBWEM. 2008. "Microthrombosis after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Additional Explanation for Delayed Cerebral Ischemia." *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 28 (11): 1761–70.

- Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, 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* 41 (10): 2391–95.
- Wartenberg KE and Mayer SA. 2006. "Medical Complications after Subarachnoid Hemorrhage: New Strategies for Prevention and Management." *Curr Opin Crit Care* 12 (2): 78–84.
- Weidauer S, Vatter H, Beck J, Raabe A, Lanfermann H, Seifert V, and Zanella F. 2008. "Focal Laminar Cortical Infarcts Following Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage." *Neuroradiology* 50 (1): 1–8.
- Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, and Sigrest A. 1998. "Cigarette Smoking as a Cause of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Risk for Vasospasm: A Report of the Cooperative Aneurysm Study." *Journal of Neurosurgery* 89 (3): 405–11.
- Wilson DA, Nakaji P, Abila AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, and Spetzler RF. 2012. "A Simple and Quantitative Method to Predict Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage Based on Computed Tomography: Beyond the Fisher Scale." *Neurosurgery* 71 (4): 869–75.
- Woertgen C, Ullrich OW, Rothoerl RD, and Brawanski A. 2003. "Comparison of the Claassen and Fisher CT Classification Scale to Predict Ischemia after Aneurysmal SAH?" *Zentralbl. Neurochir.* 64 (3): 104–8.
- Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, Winkler M, et al. 2012. "Delayed Cerebral Ischemia and Spreading Depolarization in Absence of Angiographic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage." *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 32 (2): 203–12.
- Young AMH, Karri SK, Helmy A, Budohoski KP, Kirollos RW, Bulters DO, Kirkpatrick PJ, Ogilvy CS, and Trivedi RA. 2015. "Pharmacologic Management of Subarachnoid Hemorrhage." *World Neurosurgery* 84 (1): 28–35.

Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, and Connolly ES. 2010. "Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." *Neurosurgery Clinics of North America*, Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, 21 (2): 221–33.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.1: Verlauf und zurückbleibende Einschränkungen nach einer aSAB in der betroffenen Bevölkerungsgruppe (Kellner et al. 2012; Schmutzhard, Beer, and Vajkoczy 2010; le Roux and Wallace 2010; Ferro, Canhã, and Peralta 2008).....	3
Abbildung 1.2: Vergleich der durchschnittlichen weltweiten aSAB Inzidenzenraten von Männern und Frauen nach Altersklassen (Abbildung entnommen aus: De Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, et al. 2007. "Incidence of Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Review with Emphasis on Region, Age, Gender and Time Trends." <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 78 (12): 1365–72.).	4
Abbildung 1.3: Circulus arteriosus willisi mit Lokalisationen häufig vorkommender intrakranieller Aneurysmen; nicht abgebildet sind Aneurysmen der A. pericallosa (4%) bzw. weitere Aneurysmen (3,5%) (Abbildung modifiziert nach: Brisman JL, Song JK, and Newell DW. 2006. "Cerebral Aneurysms." <i>N Engl J Med</i> 355 (9): 928–39. und „Circulus arteriosus cerebri“. 2014. Wikipedia. [Accessed June 10, 2015, at https://de.wikipedia.org/wiki/Circulus_arteriosus_cerebri .])	5
Abbildung 1.4: Interaktion verschiedener Pathomechanismen, die zu verzögerten zerebralen Ischämien und Infarkten und konsekutiv zu einem schlechten Outcome führen (Macdonald 2015) (Abbildung modifiziert nach Macdonald RL. 2015. "Vasospasm: my first 25 years-what worked? what didn't? what next?" <i>Acta Neurochir Suppl.</i> 120:1-10).....	12
Abbildung 1.5: Die Fisher Skala: CT-Scans von aSAB Patienten mit Schweregrad 2 (A), Schweregrad 3 (B) und Schweregrad 4 (C).....	20
Abbildung 1.6: Die Hijdra Skala mit dem Sum Score System der Zisternen und Fissuren: CT-Scan einer 50-jährigen Patientin etwa 6 Stunden nach SAB durch ein rupturiertes Aneurysma der Arteria communicans anterior (Abbildung modifiziert nach: Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, et al. 1990. "Grading the Amount of Blood on Computed Tomograms after Subarachnoid Hemorrhage." <i>Stroke</i> 21 (8): 1156–61.).	22
Abbildung 1.7: Die Hijdra Skala mit dem Sum Score System der Ventrikel: CT-Scan eines 60-jährigen Patienten etwa 4 Stunden nach SAB durch ein rupturiertes Aneurysma der Arteria communicans anterior.	23

Abbildung 2.1: Die modifizierte Hijdra Skala mit dem Sum Score System der Zisternen und Fissuren: CT-Scan einer 56-jährigen Patientin etwa 4 Stunden nach SAB durch ein rupturiertes Aneurysma der linken Arteria cerebri media (Abbildung modifiziert nach: Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, et al. 1990. "Grading the Amount of Blood on Computed Tomograms after Subarachnoid Hemorrhage." <i>Stroke</i> 21(8):1156–61.).....	29
Abbildung 3.1: Altersverteilung des Patientenkollektivs in Prozent (n = 72).....	32
Abbildung 3.2: Verteilung des mRS im Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlecht.....	34
Abbildung 3.3: Verteilung des HSS der Zisternen und Fissuren im Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlecht in der initialen kranialen Computertomographie.....	35
Abbildung 3.4: Hijdra Scale Sum Score der ursprünglichen Skala bezogen auf das funktionelle Outcome (mRS) im Trend: A = HSS der Zisternen/Fissuren, B = HSS der Ventrikel, C = Gesamt-HSS.	37
Abbildung 3.5: Hijdra Scale Sum Score der Zisternen/Fissuren (A), der Ventrikel (B) und der Gesamt-HSS (C) bezogen auf ein gutes bzw. schlechtes Outcome.	39
Abbildung 3.6: ROC-Kurven mit AUC-Werten des Hijdra Scale Sum Scores der Zisternen/Fissuren (A), der Ventrikel (B) und des Gesamt-Scores (C) zur Prognose eines guten oder schlechten Outcomes im direkten Vergleich.....	43
Abbildung 3.7: Der modifizierte Hijdra Scale Sum Score der Zisternen/Fissuren bezogen auf das funktionelle Outcome (mRS) im Trend.....	45
Abbildung 3.8: Hijdra Scale Sum Score der Zisternen/Fissuren der ursprünglichen (A) und der modifizierten Skala (B) bezogen auf ein gutes bzw. schlechtes Outcome.	46
Abbildung 3.9: ROC-Kurven mit AUC-Werten des Hijdra Scale Sum Scores der Zisternen/Fissuren der ursprünglichen (A) und der modifizierten Skala (B) zur Prognose eines guten oder schlechten Outcomes im direkten Vergleich.....	49
Abbildung 3.10: Outcome bezogen auf das Alter im Gesamtkollektiv mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.....	51
Abbildung 3.11: Altersverteilung in den einzelnen mRS Gruppen des Gesamtkollektivs mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.....	52

Abbildung 3.12: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Alter und Blutungsausmaß von 72 aSAB Patienten mit Fisher Grad III Blutung mit Mittelwert (durchgängige Linie) und Standardabweichung (gepunktete Linie).....	52
Abbildung 3.13: Funktionelles Outcome bezogen auf den Raucherstatus (n = 63) mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.	53
Abbildung 3.14: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Rauchdosis und funktionellem Outcome (mRS) bei 37 aSAB Patienten mit Fisher Grad III Blutung und positiver Raucheranamnese. Mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.	54
Abbildung 3.15: HSS der Zisternen/Fissuren bezogen auf den Raucherstatus (n = 63) mit Mittelwert, Standardabweichung und Einzelwerten.	55
Abbildung 3.16: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Rauchdosis und Blutungsausmaß bei 37 aSAB Patienten mit Fisher Grad III Blutung und positiver Raucheranamnese.	55

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.1: Prognosefaktoren im Zusammenhang mit einer aSAB (Bederson et al. 2009; Cross et al. 2003).....	8
Tabelle 1.2: Die Klassifikation nach Hunt und Hess (Hunt and Hess 1968).....	16
Tabelle 1.3: Die Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennett 1974).....	17
Tabelle 1.4: Die World Federation of Neurological Surgeons Scale (Teasdale et al. 1988).....	18
Tabelle 1.5: Die modifizierte Rankin Skala (van Swieten et al. 1988).....	19
Tabelle 1.6: Die Fisher Skala (Fisher, Kistler, and Davis 1980).....	20
Tabelle 1.7: Die modifizierte Fisher Skala (Frontera et al. 2006).....	21
Tabelle 1.8: Die Claassen Skala (Claassen et al. 2001).....	24
Tabelle 3.1: Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs mit Fisher Grad III-aSAB.....	33
Tabelle 3.2: Mittelwerte des HSS der Zisternen/Fissuren, Ventrikel und des Gesamtscores in den einzelnen Outcome-Gruppen.....	36

Tabelle 3.3: Charakteristika des HSS der ursprünglichen Skala bezogen auf das Outcome mit Mittelwert, Standardabweichung und Konfidenzintervall	40
Tabelle 3.4: Verteilung des HSS der Zisternen und Fissuren innerhalb der Patientengruppe mit schlechem Outcome (n = 43) bezogen auf den HSS der Ventrikel in den Gruppen HSS < 5 bzw. ≥ 5	41
Tabelle 3.5 Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalysen zur Testung des unabhängigen prognostischen Nutzens der Variablen HSS der Zisternen und Fissuren und Gesamt-HSS zur Vorhersage des (dichotomisierten) Outcomes unter Ausschluss anderer Einflussvariablen	41
Tabelle 3.6: Geeignete Grenzwerte der ursprünglichen Hijdra Skala zur Prognose eines schlechten Outcomes ermittelt mit dem maximalen Youden-Index.....	44
Tabelle 3.7: Prädiktiver Nutzen des dichotomisierten Hijdra Scale Sum Scores als diagnostischer Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach aneurysmatische Subarachnoidalblutung	44
Tabelle 3.8: Prädiktiver Nutzen des Faktors „Blutgerinnsel mit raumforderndem Effekt“ der modifizierten Hijdra Skala als diagnostischer Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.....	46
Tabelle 3.9: Charakteristika des ursprünglichen HSS der Zisternen/Fissuren bezogen auf das Outcome im Vergleich mit dem modifizierten HSS	47
Tabelle 3.10 Ergebniss der binären logistischen Regressionsanalyse zur Testung des unabhängigen prognostischen Nutzens der Variable modifizierter HSS der Zisternen und Fissuren zur Vorhersage des (dichotomisierten) Outcomes unter Ausschluss anderer Einflussvariablen	48
Tabelle 3.11: Geeignete Grenzwerte des ursprünglichen und modifizierten HSS der Zisternen/Fissuren zur Prognose eines schlechten Outcomes ermittelt mit dem maximalen Youden-Index	50
Tabelle 3.12: Prädiktiver Nutzen des dichotomisierten ursprünglichen und modifizierten Hijdra Scale Sum Scores als diagnostischer Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.....	50

ANHANG

Relevante Studien zum Thema Blutungsausmaß und Outcome nach aSAB mit sekundärer IVB

Studie	Anzahl an Patienten	SAB			IVB		
		Fisher	HSS	Volumen	Präsenz	HSS	Volumen
Fisher et al. (Fisher, Kistler, and Davis 1980)	47	✓ [°]	x	x	✓	x	x
Hijdra et al. (Hijdra et al. 1988)	176	x	✓ ^{**}	x	✓ ^{**}	✓ ^{**}	x
Brouwers et al. (Brouwers et al. 1993)	471	x	✓ ^{**}	x	x	✓ [*]	x
Claassen et al. (Claassen et al. 2001)	276	✓	✓ ⁺	x	x	✓ ⁺	x
Van Norden et al. (van Norden et al. 2006)	132	✓	✓ [*]	x	x	✓ [*]	x
Rosen et al. (Rosen, Macdonald, et al. 2007)	3539	x	x	x	✓ ^{*o+}	x	x
Kramer et al. (Kramer et al. 2010)	152	x	✓ ^{**}	x	x	x	✓ ^{**}
Friedman et al. (Friedman et al. 2002)	40	Fisher III	x	✓ [°]	✓	x	x
Ko et al. (Ko et al. 2011)	160	☑ ^{**}	x	✓ ^{**}	x	x	✓ ^{**}
Jiménez-Roldán et al. (Jiménez-Roldán et al. 2013)	150	✓	✓ ^{**}	✓ ^{**}	x	✓ ^{**}	✓ ^{**}
Vorliegende Arbeit	72	Fisher III	✓ [*]	x	✓ [*]	✓	x

✓ Skala wurde angewendet x Skala wurde nicht angewendet

☑ modifizierte Fisher Skala wurde angewendet

* signifikante Assoziation/Korrelation mit einem schlechtem Outcome

° signifikante Assoziation/Korrelation mit dem Auftreten von Vasospasmen

+ signifikante Assoziation/Korrelation mit dem Auftreten von DCIs/Infarkten

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Julia Bretz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Blutungsausmaß in der initialen Computertomographie und funktionelles Outcome – eine neuroradiologische Risikoanalyse* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Julia Bretz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikationen:

- Bretz JS, von Dincklage F, Woitzik J, Winkler MKL, Major S, Dreier JP, Bohner G, Scheel M. "The Hijdra Scale Has Significant Prognostic Value for the Functional Outcome of Fisher Grade 3 Patients with Subarachnoid Hemorrhage." *Clinical Neuroradiology*, April 2016, 1–9. doi:10.1007/s00062-016-0509-0.

Beitrag im Einzelnen: Erstautor (Erheben und Analysieren der Daten, Verfassen des Textes, Erstellen der Grafiken und Tabellen, Kontaktperson)

- Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz O, Shuttleworth CW, Dohmen C, Graf R, Vajkoczy P, Helbok R, Suzuki M, Schiefecker AJ, Major S, Winkler MKL, Kang E, Milakara D, Oliveira-Ferreira AI, Reiffurth C, Revankar GS, Sugimoto K, Dengler N, Hecht N, Foreman B, Feyen B, Kondziella D, Friberg CK, Piilgaard H, Rosenthal ES, Westover MB, Maslarova A, Santos E, Hertle D, Sánchez-Porrás R, Jewell S, Balança B, Platz J, Hinzman JM, Lückl J, Schoknecht K, Schöll M, Drenckhahn C, Feuerstein D, Eriksen N, Hübel N, Horst V, Bretz JS, Jahnke P, Scheel M, Bohner G, Rostrup E, Pakkenberg B, Heinemann U, Claassen J, Carlson AP, Kowoll CM, Lublinsky S, Chasidim Y, Shelef I, Friedman A, Brinker G, Reiner M, Kirov S, Andrew D, Farkas E, Güresir E, Vatter H, Brennan KC, Lieutaud T, Marinesco S, Maas AIR, Sahuquillo J, Dahlem MA, Richter F, Herreras O, Boutelle M, Okonkwo DO, Bullock MR, Witte OW, Martus P, van den Magdenberg AMJM, Dijkhuizen RM, MacVicar B, Woitzik J, Lauritzen M, Strong AJ, Hartings JA. "Recommendations of the COSBID study group on recording and analysis of spreading depolarizations in neurointensive care." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Jan 2016. doi:10.1177/0271678X16654496.

Beitrag im Einzelnen: Coautor (Mitarbeit an der COSBID Datenbank und am Manuscript)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

Bretz JS, von Dincklage F, Woitzik J, Winkler MKL, Major S, Dreier JP, Bohner G, Scheel M. "The Hijdra Scale Has Significant Prognostic Value for the Functional Outcome of Fisher Grade 3 Patients with Subarachnoid Hemorrhage." *Clinical Neuroradiology*, April 2016, 1–9. doi:10.1007/s00062-016-0509-0.

Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz O, Shuttleworth CW, Dohmen C, Graf R, Vajkoczy P, Helbok R, Suzuki M, Schiefecker AJ, Major S, Winkler MKL, Kang E, Milakara D, Oliveira-Ferreira AI, Reiffurth C, Revankar GS, Sugimoto K, Dengler N, Hecht N, Foreman B, Feyen B, Kondziella D, Friberg CK, Piilgaard H, Rosenthal ES, Westover MB, Maslarova A, Santos E, Hertle D, Sánchez-Porras R, Jewell S, Balança B, Platz J, Hinzman JM, Lückl J, Schoknecht K, Schöll M, Drenckhahn C, Feuerstein D, Eriksen N, Hübel N, Horst V, Bretz JS, Jahnke P, Scheel M, Bohner G, Rostrup E, Pakkenberg B, Heinemann U, Claassen J, Carlson AP, Kowoll CM, Lublinsky S, Chasidim Y, Shelef I, Friedman A, Brinker G, Reiner M, Kirov S, Andrew D, Farkas E, Güresir E, Vatter H, Brennan KC, Lieutaud T, Marinesco S, Maas AIR, Sahuquillo J, Dahlem MA, Richter F, Herreras O, Boutelle M, Okonkwo DO, Bullock MR, Witte OW, Martus P, van den Magdenberg AMJM, Dijkhuizen RM, MacVicar B, Woitzik J, Lauritzen M, Strong AJ, Hartings JA. "Recommendations of the COSBID study group on recording and analysis of spreading depolarizations in neurointensive care." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Jan 2016. doi:10.1177/0271678X16654496.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Michael Scheel für die sehr gute Betreuung während der gesamten Arbeit an dieser Dissertation und seine geduldige Anleitung danken. Stets stand er mir mit kritischen Anregungen, einer andauernden Förderung und Motivation hilfsbereit zur Seite.

Des Weiteren danke ich Professor Dr. med. Jens Dreier für die freundliche Einbeziehung in die COSBID-Studiengruppe und Datenbank und das wertvolle Feedback insbesondere bezüglich der Themengebiete „Spreading Depolarization“ und „DCI“.

Auch möchte ich Herrn PD Dr. med. Falk von Dincklage für seine großartige statistische Beratung und Hilfe insbesondere im Hinblick auf die multivariaten logistischen Regressionsanalysen danken.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter, die immer für mich da war und ist, mich von Anfang an auf allen Ebenen voll unterstützt und mir überhaupt erst dieses Studium ermöglicht hat.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden, meinen beiden lieben Mitbewohnerinnen und meinem Freund bedanken, die mich auch in schwierigeren Phasen meiner Promotion geduldig ertragen, mir viel Verständnis und aufmunternde Worte entgegengebracht und stets sehr bemüht waren mir bestmöglich zu helfen.