
Therapie und Outcome bei älteren Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Maike Maßmann-Krapp



München 2016

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

Therapie und Outcome bei älteren Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maike Maßmann-Krapp
aus
München
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Karsten Schöller

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Hamburger

Prof. Dr.med. Hartmut Brückmann

Prof. Dr. med. Martin Dichgans

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2016

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Verzeichnis der Abkürzungen..... | VII |
| Abbildungsverzeichnis | IX |
| Tabellenverzeichnis..... | X |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Demographische Entwicklung in Deutschland: Altersstruktur, Krankheitsfälle, Pflegebedürftigkeit | 1 |
| 1.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung – Definition und Epidemiologie | 4 |
| 1.3 Ätiologie und Pathogenese intrakranieller Aneurysmen, Aneurysmalokalisation, Größe und Rupturgefahr | 5 |
| 1.4 Pathophysiologie der SAB | 6 |
| 1.5 Klinik und Symptomatik | 7 |
| 1.6 Diagnostik der aneurysmatischen SAB..... | 7 |
| 1.7 Therapieoptionen..... | 9 |
| 1.8 Verlauf | 10 |
| 1.9 SAB beim älteren Patienten: Therapie und Outcome | 13 |
| 1.10 Ziel der Studie..... | 14 |
| 2 Methoden | 16 |
| 2.1 Einschlusskriterien..... | 16 |
| 2.2 Datenerhebung | 16 |
| 2.3 Untersuchungsparameter | 17 |
| 1.1.1 Präklinische Parameter..... | 17 |
| 1.1.2 Klinische Parameter..... | 18 |
| 1.1.3 Behandlungsassoziierte Parameter..... | 22 |
| 2.4 Outcome-Parameter | 23 |
| 2.5 Fragebogen | 24 |
| 2.6 Statistische Auswertung | 27 |
| 3 Ergebnisse | 28 |
| 3.1 Präklinische Parameter..... | 28 |
| 3.2 Klinische Parameter..... | 30 |
| 3.3 Ergebnisse - Aneurysmabehandlung..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 4 Behandlungsergebnis und Alter | 40 |
| 4.1 Ergebnisse – Outcome bei Entlassung..... | 43 |
| 4.2 Ergebnisse - Follow-Up | 49 |
| 1.1.4 Fragebogen/Anruf..... | 49 |
| 4.3 Ergebnisse – Gesamt-Outcome..... | 51 |
| 4.4 Korrelationen | 54 |
| 4.5 Überlebenszeiten und Todesursachen | 56 |
| 1.1.5 Überlebenszeiten..... | 56 |
| 1.1.6 Überlebensraten | 57 |
| 1.1.7 Cox-Modell | 57 |
| 1.1.8 Todesursachen | 57 |
| 4.6 Prädiktoren für schlechtes Outcome und Mortalität | 59 |
| 5 Diskussion | 62 |
| 5.1 Patientenkollektiv..... | 62 |
| 5.2 Einfluß des prämorbiden Zustandes | 63 |
| 5.3 Klinische Faktoren | 63 |
| 5.4 Aneurysma-spezifische Parameter | 64 |
| 5.5 Aneurysmabehandlung | 65 |
| 5.6 Komplikationen | 68 |
| 5.7 Outcome allgemein..... | 70 |
| 5.8 Alter und Outcome..... | 72 |
| 5.9 WFNS und Outcome | 73 |
| 6 Zusammenfassung..... | 74 |
| 7 Literaturverzeichnis | 76 |
| 8 Danksagung | 84 |
| 9 Anhang..... | 85 |
| 10Lebenslauf..... | 94 |

Verzeichnis der Abkürzungen:

| | |
|--------|---|
| A. | Arteria |
| a | anno |
| Abb. | Abbildung |
| ADL | activities of daily life |
| ant. | anterior |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CT | Computertomographie |
| cCT | craniale Computertomographie |
| d | dies (Tage) |
| DSA | digitale Subtraktionsangiographie |
| etc. | et cetera |
| EVD | externe Ventrikeldrainage |
| et al. | et aliter |
| GCS | Glasgow Coma Scale |
| GDC | Guglielmi detachable coils |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GOS | Glasgow Outcome Scale |
| ICB | intrakranielle Blutung |
| ICD | international Classification of Diseases |
| int. | Interna |
| ISAT | International Subarachnoid Aneurysm Trial |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität München |
| mm | Millimeter |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| OP | Operation |
| post. | posterior |
| SAB | Subarachnoidalblutung |
| SDH | Subduralhämatom |
| sup. | superior |
| Tab. | Tabelle |

v.a. vor allem
TCD transkranieller Doppler
u.U. unter Umständen
WFNS World Federation of Neurological Surgeons
vs versus
z.B. zum Beispiel
Z.n. Zustand nach
z.T. zum Teil

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Demographische Entwicklung der Altersgruppe der über 60-jährigen.. | 2 |
| Abbildung 2: Demographische Entwicklung der altersbezogenen Krankenhausfälle..... | 3 |
| Abbildung 3: Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand mit Zuordnung zur GOS | 26 |
| Abbildung 4: WFNS-Score altersbezogen..... | 30 |
| Abbildung 5: WFNS "gut"/"schlecht" altersbezogen | 31 |
| Abbildung 6: Fisher-Score - Gesamtpopulation..... | 32 |
| Abbildung 7: Aneurysmalokalisation - Gesamtpopulation | 33 |
| Abbildung 8: Behandlung-Gesamtpopulation | 36 |
| Abbildung 9: Behandlung-Alterskohorten | 37 |
| Abbildung 10: Aneurysmabehandlung und WFNS | 38 |
| Abbildung 11: Aneurysmabehandlung und Lokalisation..... | 39 |
| Abbildung 12: Behandlungsergebnis und Therapie..... | 41 |
| Abbildung 13: GOS bei Entlassung..... | 43 |
| Abbildung 14: GOS bei Entlassung - altersbezogen dichotomisiert | 44 |
| Abbildung 15: GOS bei Entlassung - altersbezogen | 44 |
| Abbildung 16: GOS bei Entlassung und WFNS „schlecht“ | 45 |
| Abbildung 17: GOS bei Entlassung und WFNS „gut“ | 45 |
| Abbildung 18: GOS „gut“/“schlecht“ bei Entlassung - Therapie..... | 46 |
| Abbildung 19: GOS bei Entlassung - Therapie..... | 47 |
| Abbildung 20: GOS "gut"/"schlecht" bei Entlassung - intraprozedurale Komplikationen..... | 48 |
| Abbildung 21: GOS "gut"/"schlecht" bei Entlassung - intensivmedizinische Komplikationen..... | 48 |
| Abbildung 22: GOS gesamt - Score der Gesamtpopulation | 51 |
| Abbildung 23: GOS gesamt altersbezogen | 52 |
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve | 56 |
| Abbildung 25: Todesursachen primärer Klinikaufenthalt | 58 |
| Abbildung 26: Todesursachen gesamt..... | 59 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: klinische Einteilung der SAB nach WFNS | 19 |
| Tabelle 2: radiologische Einteilung der SAB nach Fisher..... | 20 |
| Tabelle 3: Darstellung des klinischen Outcomes mittels GOS | 23 |
| Tabelle 4: Vorerkrankungen und Risikofaktoren | 29 |
| Tabelle 5: Übersicht intraprozedurale Komplikationen | 42 |
| Tabelle 6: Korrelationen Outcome..... | 54 |
| Tabelle 7: Korrelationen Alter..... | 55 |
| Tabelle 8: Univariate Analyse..... | 60 |
| Tabelle 9: Multivariate Analyse | 61 |

1 Einleitung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine schwere, mit hoher Mortalität einhergehende Erkrankung. Wird die Blutung primär überlebt, verbleiben häufig Residuen unterschiedlichen Schweregrads, aus denen oft eine Pflegebedürftigkeit resultiert.

Zwar sind zumeist Menschen des mittleren Lebensalters betroffen, jedoch steigt aufgrund des demographischen Wandels auch der Anteil von älteren Patienten. Trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung der SAB in den vergangenen 20 Jahren hat die Patientengruppe der alten Menschen immer noch ein erhöhtes Risiko für schlechtes Outcome (74), was eine besondere medizinische Herausforderung für die Therapieentscheidung darstellt. Und obwohl gezeigt wurde, dass die Inzidenz der aneurysmatischen SAB mit fortgeschrittenem Alter steigt (79), sind die älteren Patienten in den meisten Studien über Behandlung und Outcome der aneurysmatischen SAB naturgemäß unterrepräsentiert (54). Zwar sind zwischenzeitlich mehrere Studien publiziert, die sich mit den Besonderheiten der Therapie der aneurysmatischen SAB bei älteren Patienten befassen, es konnte aber bis heute kein übereinstimmender Behandlungsalgorithmus erstellt werden (56,78).

1.1 Demographische Entwicklung in Deutschland: Altersstruktur, Krankheitsfälle, Pflegebedürftigkeit

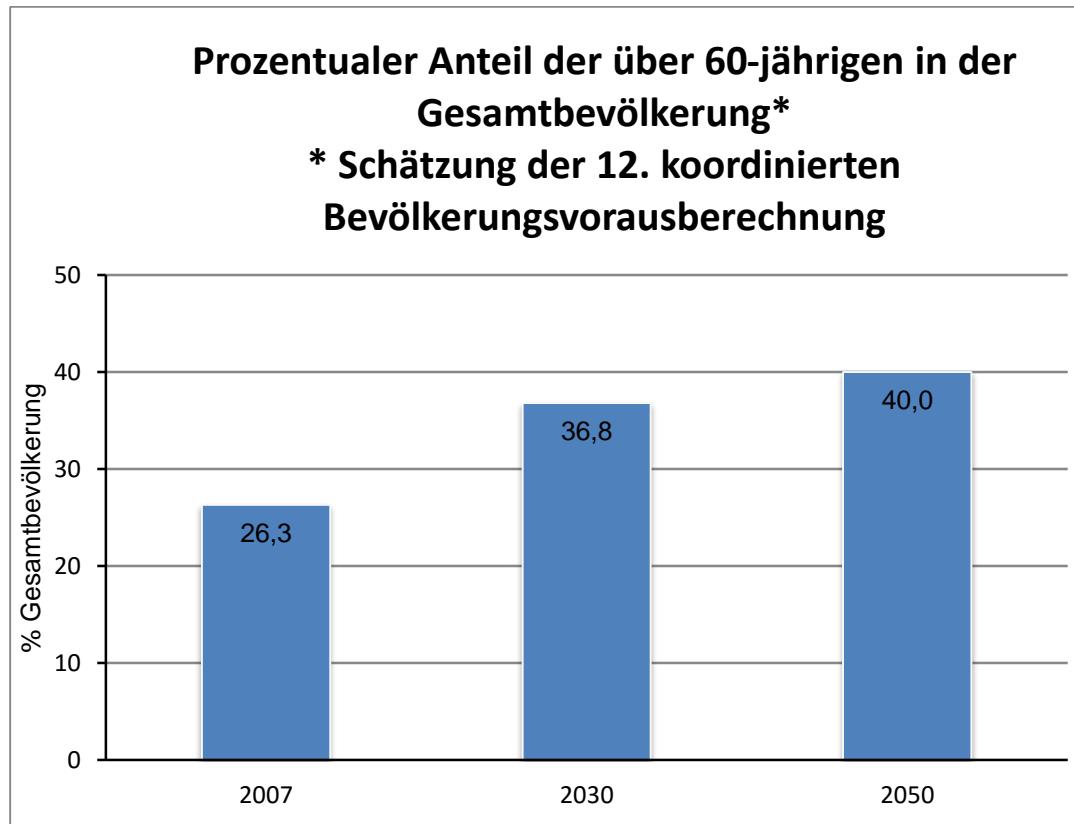
Der Anteil von älteren Menschen in Deutschland wie in der gesamten westlichen Welt steigt. So waren am 31.12.2007 in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt 21,6 Millionen Personen 60 Jahre oder älter. Dies entspricht einem Bevölkerungsanteil von 26,3% (88). Hierbei lag der Anteil der Personen im Alter von 60-70 Jahren bei 11,6% der Gesamtbevölkerung, die Altersgruppe der 70 bis 80-jährigen stellte einen Anteil von 8,8%, und 5,8% der Bevölkerung waren 80 Jahre oder älter.

Die 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zeigt die weitere demographische Entwicklung wie folgend auf:

Im Jahr 2030 werden aufgrund der ständig steigenden Lebenserwartung bereits 28,5 Millionen Bürger 60 Jahre oder älter sein, das sind 7,3 Millionen Personen mehr als im Jahr 2009 und entspricht bei gleichzeitig sinkender Gesamtbevölkerung einem Anteil von 36,8%. Jeder 3. Bundesbürger wird somit 60 Jahre oder älter sein. Bis

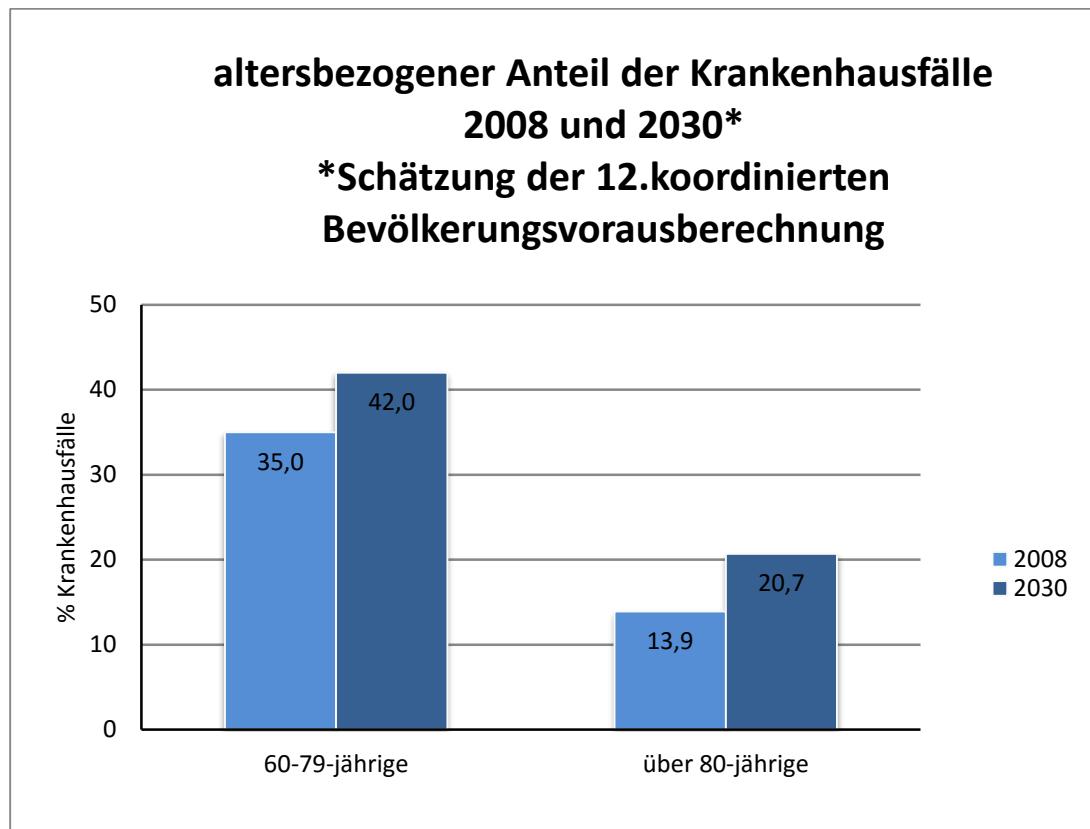
zum Jahr 2050 wird sich der Anteil dieser Bevölkerungsgruppe sogar auf 40% erhöhen. Besonders ausgeprägt ist hierbei der stark steigende Anteil von Menschen über dem 80.Lebensjahr. Im Jahr 2050 würden gemäß der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung mehr als 10 Millionen Bürger über 80 Jahre in Deutschland leben, während dies im Jahr 2009 nur rund 4 Millionen waren. Der Anteil der Personen im Alter von 60-80 Jahre würde dagegen von 22 Millionen im Jahr 2030 auf 17,7 Millionen im Jahr 2050 zurückgehen (87).

Abbildung 1: Demographische Entwicklung der Altersgruppe der über 60-jährigen



Zusätzlich ist die Anzahl der Krankenhausfälle sehr eng mit dem Alter der Patienten verknüpft. Ab etwa dem 60. Lebensjahr ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, der sich mit steigendem Alter fortsetzt (86). Schon im Jahr 2008 war jeder zweite Krankehauspatient 60 Jahre oder älter, wobei die Gruppe der 60-79-jährigen einen Anteil von 35%, die ab 80-jährigen einen Anteil von 13,9% ausmachte, während der Bevölkerungsanteil nur 21% bzw. 5% betrug. Bis 2030 steigen diese Anteile in der Vorausberechnung von 35% auf fast 42% bei den 60-80-jährigen und sogar von 13,9% auf 20,7% bei den ab 80-jährigen.

Abbildung 2: Demographische Entwicklung der altersbezogenen Krankenhausfälle



Auch die Zahl der Pflegebedürftigen wird aufgrund des Alters zunehmen. Schon Ende 2007 waren in Deutschland 2,25 Millionen Menschen im Sinne des Pflegeversicherungsgesetzes pflegebedürftig, wobei mit 83% der Pflegebedürftigen die Mehrzahl 65 Jahre oder älter war. 35% der Pflegebedürftigen waren 85 Jahre oder älter. Bis zum Jahr 2030 wird die Zahl der pflegebedürftigen Bevölkerung 3,37 Millionen betragen, was einem Anteil von 4,4% der Gesamtbevölkerung entsprechen würde, der aktuell 2,7% beträgt. Selbst in optimistischen Modellberechnungen, die von einer sinkenden Pflegequote aufgrund verbesserten Gesundheitszustands ausgehen, würde die Zahl der pflegebedürftigen Menschen in Deutschland im Jahr 2030 immer noch 3,0 Millionen betragen (3,9% der Gesamtbevölkerung) gegenüber 3,37 Millionen bei Status-Quo-Berechnungen. Der Anteil der 85-Jährigen und Älteren würde sich aber bei den Modellberechnungen mit insgesamt sinkender Pflegequote für das Jahr 2030 auf 50% versus 48% im Status-Quo-Szenario erhöhen. Besonders drastisch sind die Vorausberechnungen des Status-Quo-Modells für die Gesamtpopulation im Jahr 2050: Hier hätte sich die Zahl der Pflegebedürftigen sogar verdoppelt, entspräche also einem Anstieg um 100% auf insgesamt 4,50 Millionen Pflegebedürftigen.

tige (86). Dass dies neben der gesellschaftlichen auch eine ökonomische Herausforderung darstellt, ist plausibel.

Aufgrund dieser demographischen Entwicklung ist also zukünftig mit einem deutlichen Anstieg der älteren Patienten zu rechnen. Allerdings ist durch den gestiegenen Wohlstand, einer gesünderen Ernährung, geringerer schwerer körperliche Arbeit und verbesserter Gesundheitsversorgung auch mit einem nicht unerheblichen Anteil sehr alter Menschen mit guter Gesundheit zu rechnen, die sich potentiell auch von schweren, akut einsetzenden Erkrankungen wie einer Subarachnoidalblutung gut erholen können. Dieser sehr inhomogenen Bevölkerungsgruppe dann ein individuelles und optimales Behandlungskonzepts anbieten zu können, sollte ein übergeordnetes Ziel zukünftiger Forschung sein und verdeutlicht die große Relevanz von altersbezogenen Studien.

1.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung – Definition und Epidemiologie

Bei der aneurysmatischen SAB kommt es durch die spontane Ruptur eines vorbestehenden intrakraniellen Aneurysmas der basalen Hirnarterien zur akuten arteriellen Blutung in den Subarachnoidalraum. Das Hauptmanifestationsalter liegt zumeist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, Frauen sind mit 60% insgesamt häufiger betroffen als Männer (10,103). Die Inzidenz der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wird in diversen Studien mit 6-10/100 000 Fällen pro Jahr angegeben (10). Mit zunehmenden Alter steigt jedoch die Inzidenz bis auf 78/100 000 Patienten pro Jahr (79), wobei scheinbar insbesondere Frauen über dem 70. Lebensjahr eine besonders hohe Inzidenz der aneurysmatischen SAB aufweisen (45).

Insgesamt werden 5-10% der Schlaganfälle durch eine spontane Subarachnoidalblutung verursacht, diese stellt mit 20-25% eine wichtige Ursache für zerebrovaskulär bedingte Todesfälle dar (46). Die Gesamt mortalität der SAB wird in der Literatur mit etwa 50% angegeben, bereits 10-15% der Patienten versterben vor Erreichen der Klinik (2,37).

1.3 Ätiologie und Pathogenese intrakranieller Aneurysmen, Aneurysmalokalisation, Größe und Rupturgefahr

Prädilektionsstellen für die Ausbildung von Aneursymen sind aufgrund der Hämodynamik die Abgänge der Hirngefäße des Circulus arteriosus Willisii. Dort kommt es durch die Entstehung von turbulenter Strömung zu besonders hoher Belastung der Gefäßwand, wodurch, insbesondere bei vorbestehenden Schwachstellen der Tunica media, Anteile der Tunica intima nach außen prolabieren und zur Ausbildung eines sakkulären Aneurysmas (Aneurysma sacciforme) führen.

Die Ursachen für eine Wandschwäche der Tunica media sind vielfältig und zumeist Folge eines multifaktoriellen Geschehens. Hierbei werden erbliche Prädispositionen und äußere Faktoren wie arterielle Hypertension und Arteriosklerose diskutiert. Der Zusammenhang mit zahlreichen fibromuskulären Erkrankungen wie dem Marfan-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Syndrom, dem Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom, der fibromuskulären Dysplasie und besonders mit der autosomal-dominanten polyzystischen Nierendegeneration ist inzwischen gesichert (72). Von den modifizierbaren Risikofaktoren sind besonders die arterielle Hypertonie sowie Nikotin- und exzessiver Alkoholabusus von Relevanz (19).

Die häufigste Lokalisation der Aneurysmen stellt mit bis zu 85% der vordere Kreislauf des Circulus arteriosus Willisii dar. Hierbei ist mit 40% die A. communicans anterior und die A. cerebri anterior betroffen, gefolgt von der A. carotis interna mit 30% und der A. cerebri media mit 20%. In 10%-15% der Fälle findet sich ein Aneurysma im Bereich des hinteren Kreislaufs mit Lokalisation an der A. basilaris oder A. vertebralis (68).

Die Inzidenz für multiple Aneurysmen wird mit 15-31% angegeben, wobei mit 60-81% deutlich mehr Frauen betroffen sind. Am häufigsten findet sich eine Assoziation zwischen Carotis- und Mediaaneurysmen (52).

Die Größeneinteilung erfolgt an Hand des Fundusdurchmessers. In der Literatur hat sich folgende Einteilung etabliert (99,101):

- kleiner 7mm (klein)
- 7-12 mm (mittel)
- 13-24 mm (groß)
- 25 mm und größer (sog. „Giant-Aneurysma“)

Die Größe und insbesondere die Größenprogredienz sind signifikante Risikofaktoren für die Ruptur eines Aneurysmas (2,78).

Weitere Risikofaktoren für eine Ruptur des Aneurysma sind die Lokalisationen im Bereich der A. communicans anterior, A. pericallosa, A. carotis interna und der A. basilaris sowie multiple Aneurysmen (9,44,73). Auch Komorbiditäten sowie Alkohol- und Nikotinabusus haben Einfluß auf die Ruptur eines Aneurysmas. So erhöhen arterielle Hypertonie und Alkoholabusus die Rupturrate, während Nikotinabusus das Aneurysmawachstum und so indirekt die Rupturgefahr triggert (49,50,73).

1.4 Pathophysiologie der SAB

Bei der Ruptur eines Aneurysmas kommt es unmittelbar nach dem Blutaustritt zu einem Anstieg des Hirndrucks. Übersteigt der intrakranielle Druck den systolischen Blutdruck, kommt es zu einer primären Tamponade und zum Sistieren der Blutung. Anschließend führt die Anlagerung von Thrombozyten und später Fibrin zur ‚Abdichtung‘ der Rupturstelle. Der erhöhte intrakranielle Druck normalisiert sich in der Regel innerhalb von 24 Stunden.

Die durch den erhöhten Hirndruck hervorgerufene Verminderung der zerebralen Perfusion führt häufig zu einer initialen Bewusstlosigkeit und kann in eine globale zerebrale Ischämie münden, die einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome der Patienten zu haben scheint. In Folge dieser globalen zerebralen Ischämie kommt es zum sekundären Hirnschaden, der sich u.a. in einer Hirnödementstehung, Inflammation oder Produktion freier Radikale manifestiert (77).

Studien zeigten, dass ältere Patienten im Vergleich zu Jüngeren eine massive Blutung erleiden und häufiger bei Klinikaufnahme stuporös oder bewußtlos sind (56,80). Je nach Lage des Aneurysmas können auch intraventrikuläre und /oder intracerebrale Blutungen auftreten. Ab dem 3. Tag nach SAB kann es zu sogenannten verzögerten neurologischen Defiziten und Ischämien kommen, die traditionell einem Vasoconasmus der großen basalen Hirnarterien zugeschrieben werden.

1.5 Klinik und Symptomatik

Das Leitsymptom der SAB ist der sogenannte „Vernichtungskopfschmerz“. Er bezeichnet einen schlagartig einsetzenden Kopfschmerz in einer nie zuvor erlebten Intensität, häufig begleitet von vegetativen Symptomen wie Übelkeit oder Erbrechen, Nackensteifigkeit und Bewußtseinstrübungen bis hin zum Koma. Zusätzlich kann es zum Auftreten von exogenen Psychosen sowie zu generalisierten und fokalen epileptischen Anfällen kommen. Initiale Krampfanfälle und auch die initiale Bewußtlosigkeit konnten als Prädiktoren für ein schlechtes Langzeit-Outcome identifiziert werden (5,81).

In der Mehrzahl der Fälle ereignet sich die SAB während körperlicher Anstrengung, Stress oder Tätigkeiten, die mit einer Erhöhung des Blutdrucks einhergehen. Sie kann jedoch ebenso spontan und aus völliger Ruhe heraus auftreten. In einer Studie mit 500 Patienten, die eine SAB erlitten, trat diese bei 34% während nicht anstrengender Aktivitäten, bei 12% der Patienten sogar im Schlaf auf (18).

Etwa 25% der Patienten mit schwerer SAB hatten anamnestisch bereits sogenannte Warnblutungen („warning headache“). Diese Prodromalcephalgien treten innerhalb von Sekunden auf, erreichen meist innerhalb von wenigen Minuten ihre maximale Intensität und gehen anschließend in einen dumpfen Dauerkopfschmerz mit geringer Nackensteife über. Pathophysiologisch wird vermutet, dass es sich hierbei um den Austritt kleinstter Blutmengen aus dem Aneurysma handelt, der eine meningeale Reizung zu Folge hat.

Leider werden diese Warnblutungen häufig nicht korrekt diagnostiziert, und somit eine adäquate Behandlung mit Verhinderung einer folgenschwereren SAB versäumt (47).

1.6 Diagnostik der aneurysmatischen SAB

Computertomographie

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist bei Verdacht auf eine SAB neben Anamnese und sorgfältiger klinischer Untersuchung die cranielle Computertomographie ohne Kontrastmittel (cCT nativ), da sie ein sehr sensitives und spezifisches Verfahren ist, das in der Regel ohne großen Aufwand und in kurzer Zeit durchgeführt werden kann. Bis zu 24 Stunden nach dem Blutungsergebnis beträgt die Sensitivität der

Computertomographie bis zu 95% (53), verringert sich jedoch durch die rasche Resorption und durch die Auswaschung des Liquors auf 80% innerhalb von drei Tagen. Nach 5 Tagen beträgt die Sensitivität noch 70%, nach einer Woche nur noch etwa 50%.

Typischerweise finden sich hyperdense extravasale Signale in den hypodensen Arealen der Liquorräume. Die Verteilung des Blutes gibt erste Hinweise auf die Lokalisation des rupturierten Aneurysmas. Ein zusätzlicher Vorteil der Computertomographie ist die Möglichkeit, einen Frühhydrocephalus, eine assoziierte intracerebrale oder intraventrikuläre Blutung und ein begleitendes subdurales Hämatom frühzeitig zu detektieren. Schließlich kann durch die CT- Aufnahmen der weitere Krankheitsverlauf mit möglichen Nachblutungen, der Entstehung eines Hydrocephalus aresorptivus oder neu aufgetretenen Ischämien dokumentiert werden. Zur Einteilung des Ausmaßes einer SAB im cCT wird häufig die Einteilung nach Fisher (siehe Methodik) verwendet.

Angiographie

Bei allen Patienten mit nicht-traumatischer SAB sollte zusätzlich zur CT-Untersuchung eine zerebrale Panangiographie durchgeführt werden, um einen möglichst exakten Befund des rupturierten Aneurysmas bezüglich Größe, Form, Lokalisation und Lagebeziehung zu erhalten und weitere Aneurysmen auszuschließen. Zusätzlich können entscheidende anatomische Informationen über das Verhältnis zwischen Aneurysmahals und Aneurysmadom erfasst werden, die für die Therapieentscheidung von großer Bedeutung sind.

Heutzutage wird die Angiographie in Form einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt. Auch weniger invasive Untersuchungstechniken wie die CT- oder MRT-Angiographie erlangen für die Diagnosesicherung zunehmend an Bedeutung.

Lumbalpunktion

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Lumbalpunktion. Im Fall eines dringenden klinischen Verdachts auf eine akute SAB und fehlendem Nachweis im cCT ist die Durchführung einer diagnostischen Lumbalpunktion zwingend indiziert. Hierbei kann mit Hilfe der Spectrophotometrie (Xanthochromie-Nachweis) auch der Nachweis von länger zurückliegenden SABs gelingen (96).

1.7 Therapieoptionen

Ein wesentliches therapeutisches Ziel nach stattgehabter SAB ist die dauerhafte und sichere Ausschaltung des Aneurysmas zur Verhinderung einer Rezidivblutung.

Hierbei können im Wesentlichen unterschieden werden: die Behandlung des Aneurysmas mittels endovaskulärem Coiling oder das neurochirurgische Clipping. Sollte das invasive Ausschalten des Aneurysmas nicht indiziert sein, beispielsweise bei äußerst schlechtem klinischen Zustand des Patienten und hoher Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Erholung, so kann (zunächst) eine konservative Behandlung durchgeführt werden.

Clipping

Bei der neurochirurgischen Behandlung (Clipping) erfolgt der Zugang abhängig von Lage und Größe des Aneurysmas durch eine Kraniotomie.

Es schließt sich die möglichst schonende mikrochirurgische Präparation durch die Hirnbasiszisternen bis zur Freilegung des Aneurysmas an. Nach vollständiger Darstellung und Schonung des aneurysmatragenden Gefäßes sowie dessen Abgängen und Begleitgefäßen, wird ein Titan-Clip parallel zum Gefäßverlauf appliziert, der das Aneurysma möglichst vollständig ausschaltet ohne das Trägergefäß selbst einzuziehen. Je nach Form und Größe des Aneurysmas stehen verschiedenartige Clips zur Verfügung. Läßt sich aufgrund der Morphologie des Aneurysmas kein Clip applizieren, beispielsweise bei fehlendem Aneurysmehals oder schlechter Darstellbarkeit, kann ein sogenanntes Wrapping erfolgen. Hierbei wird durch Ummantelung des Aneurysmas mit Muskulatur oder Kunstmateriel eine Fibrosierung hervorgerufen, welche einen gewissen Schutz vor einer Reruptur darstellt.

Die Erfolgsrate, ein Aneurysma so aus dem Hirnkreislauf auszuschliessen, wird in der Literatur mit 92-96% angegeben (57).

Coiling

Bei der 1990 durch G. Guglielmi entwickelten Methode der Spiralembolisation werden über einen transfemoralen Katheter unter Bildwandler-Kontrolle ein oder mehrere elektrolytisch ablösbare GDC-Spiralen (Guglielmi detachable coils) aus Platin in das Aneurysmalumen eingebracht (32). Durch die veränderte Hämodynamik innerhalb des Aneurysmas kommt es zur Induktion einer Thrombose, die eine erneute Ruptur und Blutung verhindern soll. Voraussetzung für diese Technik ist jedoch eine

geeignete Aneurysmamorphologie und -lokalisation. Hierbei eignen sich besonders Aneurysmen der hinteren Zirkulation, da sie endovaskulär gut zu erreichen sind, während der neurochirurgische Zugang dieser Aneurysmen in der Regel risikoreich ist. Die vollständige Verschlußrate durch Coiling wird mit 40-55% angegeben und ist damit geringer als die der neurochirurgisch versorgten Aneurysmen (64). Ein bedeutender Vorteil des Coilings besteht in der geringeren Invasivität.

Da dies auch mit einer geringeren Komplikationsrate und kürzerem Krankenhausaufenthalt assoziiert ist, eignet sich diese Methode bei entsprechender Aneurysmalokalisation besonders auch für ältere Patienten (78).

Konservative Behandlung

Bei schlechtem klinischen Zustand, ungünstiger Prognose oder Vorliegen einer entsprechenden Patientenverfügung, wird auf invasive Maßnahmen verzichtet und versucht, eine bestmögliche Stabilisierung des Patienten z.B. über medikamentöse Maßnahmen zu erreichen.

Welches Therapieverfahren gewählt wird, hängt von der Anatomie, dem präoperativen Zustand des Patienten, den strukturellen Voraussetzungen sowie der Erfahrung des behandelnden Zentrums und nicht zuletzt auch von dem Wunsch des Betroffenen oder seiner Angehörigen ab.

1.8 Verlauf

In Folge der SAB können unterschiedliche pathophysiologische Phänomene auftreten, die den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen und zu einem sekundären Gehirnschaden führen können.

Dies sind besonders Vasospasmen, die Entstehung eines Hydrocephalus sowie das Auftreten einer Rezidivblutung.

Hydrocephalus

20-25% der Patienten mit aneurysmatischer SAB entwickeln innerhalb weniger Stunden einen akuten Hydrocephalus aufgrund von Liquorabflußstörungen (33). Risikofaktoren hierfür sind begleitende intraventrikuläre Hämatome, Aneurysmen des hinteren Kreislaufs, hohes Lebensalter und ein initial schlechter WFNS-Score (46,82,89,95).

Sowohl der akute Hydrocephalus als auch die intraventrikuläre Blutung finden sich bei älteren Patienten häufiger (56,89).

Die Inzidenz eines chronischen Hydrocephalus nach SAB liegt zwischen 20-30% und ist häufig die Ursache für eine Verschlechterung oder fehlende Rekonvaleszenz der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf (8,29,83). Pathophysiologisch entstehen durch den Blutaustritt arachnoidale Verklebungen, wodurch die Liquorresorption behindert wird und es zu der Ausbildung eines Hydrocephalus aresorptivus kommt (89). Die Häufigkeit eines Hydrocephalus aresorptivus in Abhängigkeit des gewählten Therapieverfahrens wird kontrovers diskutiert (14). Dehdashti et al. und Sethi et al. konnten in ihren Studien keine Unterschied in der Häufigkeit der Hydrocephalusentwicklung zwischen Clipping und endovaskulärer Aneurysmaausschaltung feststellen, während Vanninen et al. ein häufigeres Auftreten eines shuntpflichtigen Hydrocephalus nach offener operativer Versorgung des Aneurysmas beschreibt (13,14,82,97).

Die Therapie des Hydrocephalus kann temporär durch Lumbalpunktionen oder externe Ventrikeldrainagen (EVD) erfolgen, in 6-16% der Fälle ist jedoch eine dauerhafte Drainage, zumeist in Form eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunt) nötig (13,14). Temporäre oder dauerhafte Liquordrainage können das Outcome der betroffenen Patienten verbessern (83).

Rezidivblutung

Die Rezidivblutung ist neben dem Vasospasmus die führende Komplikation bei aneurysmatischer SAB. Insbesondere bei konservativ behandelten Aneurysmen ist die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung gegeben, die mit Mortalitätsraten von bis zu 80% einhergeht (54). Die Inzidenz der Rezidivblutungen ist mit 9,6-17,3% innerhalb der ersten 24h am höchsten (25,34,67,75), hiervon ereignen sich ca. 90% innerhalb der ersten sechs Stunden nach der initialen Ruptur (25,67,75). Das Risiko einer Re-Blutung steigt bei Patienten mit einem initial schlechten Allgemeinzustand, einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie, einem großen Aneurysma-Durchmesser und begleitender ICB oder intraventrikulären Blutung (25,67). Auch fortgeschrittenes Alter ist mit einer erhöhten Rate an Rezidivblutungen assoziiert (56). Das Auftreten einer Rezidivblutung führt zu einer sekundären Hirnschädigung und somit zu einer signifikanten Verschlechterung des Langzeit-Outcomes (54,67). Übergeordnetes Ziel der Behandlung einer SAB ist daher die möglichst frühzeitige und vollständige Ausschal-

tung des Aneurysmas, um das Risiko einer Reruptur und erneuten Blutung zu minimieren.

Vasospasmus

Neben der Rezidivblutung ist der zerebrale Vasospasmus die wichtigste und häufigste Komplikation nach einer aneurysmatischen SAB.

Die exakte Ätiologie des Vasospasmus ist unklar, es wird jedoch vermutet, dass mit dem durch die Ruptur ausgetretenen Blut vasoaktive Substanzen in den Subarachnoidalraum gelangen, die zu einer Kontraktion der basalen Hirnarterien mit hämodynamisch relevanter Stenosierung des Gefäßlumens führen können. Aufgrund des zur initialen Blutung zeitverzögerten Auftretens werden vor allem enzymatische Abbauprodukte der Erythrozyten sowie Entzündungsmediatoren oder Produkte der Gerinnungskaskade vermutet (100). Als Folge des reduzierten Gefäßdurchmessers kommt es nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz zu einer Erhöhung der Flussgeschwindigkeit des Blutes mit gleichzeitiger Reduktion des cerebralen Blutflusses bis hin zur Ischämie mit Infarzierung. Klinisch führen diese Vasospasmus-bedingten Ischämien verzögert zu neurologischen Defiziten, die in der Literatur als DIND (delayed ischemic neurological deficits) bezeichnet werden. Insgesamt entwickeln 62% der Patienten nach einer SAB fokale, segmentale oder diffuse Vasospasmen im Bereich des Circulus arteriosus Willisii, die meist um den dritten Tag nach der SAB beginnen und ihr Maximum zwischen dem vierten und siebten Tag erreichen (17). In 70% der SAB-Patienten sind Vasospasmen angiographisch nachweisbar, allerdings treten nur bei 20 bis 30% der Patienten klinisch Symptome wie Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustands auf (100). Daher ist, um eine mögliche Entstehung eines Vasospasmus zu detektieren und frühzeitig behandeln zu können, die tägliche Kontrolle mittels der transkranialen Dopplersonographie (TCD) nach einer SAB inzwischen Routine. Hierbei wird die erhöhte Flussgeschwindigkeit dargestellt. Die Therapie des Vasospasmus erfolgt in der Regel durch die Gabe des Calciumkanalantagonisten Nimodipin, welcher häufig auch prophylaktisch eingesetzt wird und in Studien das Risiko für eine sekundäre Ischämie und schlechtes Outcome reduzieren konnte (15).

Zusätzlich kann der Vasospasmus mit der sogenannten Triple-H-Therapie (Hypertonie, Hypervolämie, Hämodilution) behandelt werden (70). Durch eine arterielle Hypertonie, eine Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks und die Optimierung der

rheologischen Eigenschaften des Bluts soll der zerebrale Blutfluß in den ischämischen Bereichen erhöht werden. Hierfür werden primär Kolloidlösungen infundiert, um den Hämatokrit auf einen Zielwert von 33-35% zu senken. Bei Bedarf werden zusätzlich vasoaktive, positiv inotrope Medikamente verabreicht. In klinisch kontrollierten Studien konnte durch die Triple-H-Therapie das Risiko für einen Vasospasmus gesenkt, und das Outcome verbessert werden (98). Eine weitere Therapieoption ist die interventionelle Ballondilatation, die meist aber nur bei therapierefraktären Fällen zum Einsatz kommt (16).

Intensivmedizinische Komplikationen

Intensivmedizinische Komplikationen sind für mehr als 20% der Gesamletalität der SAB-Patienten verantwortlich und somit für das Outcome von großer Bedeutung. Hier sind zerebrale Komplikationen, pulmonale Insuffizienz und Sepsis die Hauptursachen (84).

1.9 SAB beim älteren Patienten: Therapie und Outcome

Im Vergleich zu jüngeren haben ältere Patienten ein höheres Risiko, die SAB mit einem schlechten Outcome zu überleben oder daran zu versterben. Die Faktoren, die hierfür verantwortlich gemacht werden sind vielfältig: So zeigten mehrere Studien, dass allein das Alter ein negativer Prädiktor für schlechtes Outcome ist (45,52,56). Als weitere Faktoren werden u.a. ein schlechter initialer klinischer Zustand (45), ein zurückhaltendes Therapieregime (74), eine höhere Inzidenz an Vorerkrankungen (56) und häufigere schwere Komplikationen (56) diskutiert. Wie diese schwierige Patientengruppe am optimalsten behandelt werden sollte, ist Gegenstand aktueller Forschung.

In den letzten Jahren hat sich durch erste Studienergebnisse das Therapieregime von älteren Patienten mit SAB erheblich gewandelt. So wurde früher angenommen, dass eine neurochirurgische Versorgung dieser Patientengruppe zumeist mit schlechten Outcome vergesellschaftet ist. Dies hatte häufig zur Folge, dass schon allein aufgrund des Alters von einer aktiven Therapie Abstand genommen wurde, was wiederum oft zu einem desaströsen Outcome führte (61). Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass auch ältere Patienten von einer aktiven Ausschaltung des Aneurysmas profitieren (38,58). Voraussetzung für ein gutes Outcome ist jedoch

eine sorgfältige Auswahl geeigneter Patienten, hier scheint insbesondere der initiale Zustand der Patienten eine wichtige Rolle zu spielen.

Mit der Einführung des endovaskulären Aneurysmacoilings eröffnete sich eine vergleichsweise wenig invasive Therapieoption, insbesondere für ältere Patienten. Studien (3,76) zeigten, dass durch Coiling rupturierte Aneurysmen bei älteren Patienten sicher und mit einem guten Outcome behandelt werden können. Allerdings ist die intraprozedurale Komplikationsrate im Vergleich zu jüngeren Patienten höher.

Die 2008 veröffentlichte Subgruppenanalyse der ISAT-Studie, die randomisiert Coiling mit Clipping verglich, zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Therapieoptionen bei älteren Patienten.

Neben den technischen Verbesserungen hat möglicherweise auch die Zunahme an Neuro- Intensivstationen zu einer Verbesserung des Outcomes der älteren Patienten geführt (48).

Diese Erkenntnisse führten zu einem differenzierten Management der SAB des älteren Patienten, und Alter per se ist mittlerweile keine Kontraindikation mehr für eine aktive Aneurysmabehandlung. Allerdings ist nach wie vor das Outcome, insbesondere der hochbetagten Patienten, häufig schlecht und die Prädiktoren für gutes bzw. schlechtes Outcome sind weiterhin unklar.

1.10 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist es, einen Überblick über die Therapie und das Outcome von älteren Patienten mit aneurysmatischer SAB zu erlangen. Zudem sollen Prädiktoren identifiziert werden, die das kurz- und längerfristige Outcome in dieser Patientengruppe beeinflussen, da weiterhin unklar ist, welche Faktoren hierfür entscheidend sind. Auch die Häufigkeit und Art behandlungsassozierter Komplikationen und Todesursachen sollen analysiert werden.

Von besonderem Interesse ist zusätzlich, ob es Patientengruppen gibt, bei denen ein konservatives Vorgehen hinsichtlich Aneurysmaausschaltung gerechtfertigt ist - insbesondere bei initial schlechtem klinischen Zustand von sehr alten Patienten ist die therapeutische Vorgehensweise nach wie vor unsicher. Hier spielen neben medizinischen und ökonomischen auch soziale und ethische Aspekte eine große Rolle. Die Therapieentscheidung sollte daher individuell und interdisziplinär getroffen werden.

Es ist ein wesentliches Ziel dieser Arbeit, den Betroffenen, ihren Angehörigen und dem behandelnden medizinischen Personal durch die gewonnenen Erkenntnisse mehr Sicherheit bei der Therapieempfehlung bzw. -entscheidung zu geben.

2 Methoden

2.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 30.06.2007 aufgrund einer Subarachnoidalblutung aneurysmatischen Ursprungs (oder, falls keine Untersuchung zum Aneurysmanachweis durchgeführt wurde, bei hochgradigem Verdacht auf aneurysmatische SAB) in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik oder der Neurologischen Klinik und Poliklinik am Campus Großhadern des Klinikums der Universität München behandelt wurden. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Erkrankung 60 Jahre oder älter sein.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Untersuchungsparameter wurden aus Krankenakten und elektronischen Datenbanken extrahiert. Das Follow-up wurde über Fragebögen/ Telefoninterviews ergänzt. Mit Hilfe des Controllings des Klinikums der Universität und der klinikeigenen Datenbank „Codiaq“ wurden sämtliche Patienten mit der ICD-10 60* im genannten Zeitraum erfasst und auf Vorhandensein einer aneurysmatischen SAB überprüft. In der Datenbank „Codiaq“ werden die Patientendaten mit der patienteneigenen Fallnummer erfasst und alle klinikinternen stationären Aufenthalte, Arztbriefe und Nachuntersuchungen gespeichert. Relevante Informationen für die vorliegende Studie aus dem „Codiaq“ waren OP-Berichte, Entlassungs- und Verlegungsbriebe sowie Briefe zu Nachuntersuchungen.

Es erfolgte anschließend ein Abgleich der ermittelten Patienten von Controlling und Codiaq-Suche. Patienten mit SAB ohne aneurysmatischen Ursprung wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Datenakquise erfolgte an Hand der Patientenakte (Notarzt- und Schockraumprotokolle), OP-Berichten und intensivmedizinischen Unterlagen. Die radiologischen Befunde, die von der Abteilung für Neuroradiologie am Institut für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern, erstellt wurden, konnten über das klinikeigene Intranet eingesehen und übernommen werden. Weiterhin wurden Daten aus Arztbriefen und Ergebnismitteilungen von Rehabilitationsmaßnahmen und Nachuntersuchungen extrahiert.

Um einen möglichst umfassenden Überblick über das Outcome der Studienpopulation im Langzeitverlauf zu bekommen, wurden alle Patienten, die den primären Krankenhausaufenthalt überlebt hatten, angeschrieben und gebeten, einen beiliegenden Fragebogen auszufüllen. Die Patienten wurden im Anschreiben über Inhalt und Ziel der Studie informiert und darauf hingewiesen, dass eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen würde, falls innerhalb eines definierten Zeitraums von zwei Wochen keine schriftliche Rückantwort eingegangen sei. Hierbei wurde nach Einholung des Einverständnisses ein strukturiertes Patienten-Interview durchgeführt, das inhaltlich dem Fragebogen entsprach. Auch Informationen durch Angehörige bei zwischenzeitlichem Tod des Patienten wurden verwertet.

Als letztes Follow-up wurden die Information aus dem Fragebogen oder dem Telefoninterview gewertet bzw., falls eine Kontaktaufnahme nicht möglich war, die Daten der aktuellsten Nachuntersuchung oder des aktuellsten Entlassungs-/Verlegungsberichtes.

Insgesamt wurden 204 Patienten (80% der Gesamtpopulation) angeschrieben. 102 Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgesendet, weitere 65 Patienten oder deren Angehörige konnten telefonisch befragt werden. Somit konnte das Follow-up bei 65,2% der Gesamtpopulation durch Fragebögen/ Telefoninterviews aktualisiert werden.

2.3 Untersuchungsparameter

Die Untersuchungsparameter, auf die im Folgenden im Detail eingegangen wird, wurden in präklinische Parameter (Parameter vor Eintritt in die Klinik), klinische Parameter (während der stationären Behandlung), behandlungsassoziierte Parameter (Aneurysmabehandlung inkl. Behandlungsergebnis und –komplikationen) und Outcome-Parameter (lt. Nachuntersuchungen/ Fragebögen/ Telefoninterviews) eingeteilt.

1.1.1 Präklinische Parameter

Datum der SAB, von Aufnahme und Entlassung

Als Datum der SAB wurde der Tag des ersten maximalen Kopfschmerzereignisses gewertet, als Aufnahme- bzw. Entlassungstag die Aufnahme in das Klinikum der Universität München und die Entlassung oder Verlegung von dort.

Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Antikoagulation

Folgende Vorerkrankungen und Risikofaktoren des Patienten wurden mit in die Studie aufgenommen:

- Arterielle Hypertonie
- Herzerkrankungen (KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz etc.)
- zerebrovaskuläre Erkrankungen wie Z.n. SAB, Z.n. Apoplex, Z.n. intrazerebraler Blutung
- Lungenerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Nierenerkrankungen
- Lebererkrankungen
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus

Bezüglich der Antikoagulation erfolgte eine Unterteilung in „Phenprocoumone (Marcumar und ähnliche Vitamin-K-Antagonisten)“, „Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure bzw. Clopidogrel)“ und „Heparin“.

Initiale Bewußtlosigkeit, initialer Krampfanfall

Es wurden die Parameter „initiale Bewußtlosigkeit“ und „initialer Krampfanfall“ erhoben. Als „initial“ wurde das Symptom der Erstmanifestation der Erkrankung bezeichnet.

1.1.2 Klinische Parameter

WFNS-Score

Zur klinischen Klassifikation der SAB wurde die Einteilung der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (93) verwendet. Der WFNS-Score basiert auf der Einteilung der Vigilanz nach Glasgow Coma Scale (92) und dem Nachweis fokal-neurologischer Defizite (siehe Tabelle 1). Da sich die Vigilanz/ der neurologische Zustand eines SAB-Patienten rasch ändern kann, ist der WFNS Score als dynamisch zu betrachten. Für die aktuelle Studie wurde jeweils der zuletzt erhobene Score vor der Behandlung, meist vor der Intubation, herangezogen.

Zur besseren Übersicht wurden zudem folgende Kohorten gebildet:

WFNS „gut“= WFNS I-III

WFNS „schlecht“= WFNS IV-V

Tabelle 1: klinische Einteilung der SAB nach WFNS

| WFNS-Score | Glasgow-Coma-Scale (GCS) | Neurologisches Defizit | WFNS gut/schlecht |
|------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|
| WFNS I | GCS: 15 | keine Hemiparese/ Aphasie | WFNS „gut“ |
| WFNS II | GCS: 14-13 | keine Hemiparese/ Aphasie | WFNS „gut“ |
| WFNS III | GCS: 14-13 | mit Hemiparese/ Aphasie | WFNS „gut“ |
| WFNS IV | GCS: 12-7 | mit /ohne Hemiparese/ Aphasie | WFNS „schlecht“ |
| WFNS V | GCS: 6-3 | mit/ohne Hemiparese/ Aphasie | WFNS „schlecht“ |

Fisher-Score, radiologische Diagnostik

Bei sämtlichen Studienpatienten wurde als erste bildgebende Diagnostik eine Computertomographie des Neurocraniums (cCT) durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung erfolgte die radiologische Einteilung der SAB nach Fisher (21) (Tabelle 2). Hierbei fließen neben der Größe der subarachnoidalen Blutungskomponente auch intraventrikuläre und intracerebrale Blutungsanteile mit ein.

Zur besseren Übersicht erfolgte eine Unterteilung in die Kohorten „Fisher 1 + 2“ und „Fisher 3+4“ im Sinne einer radiomorphologisch „leichten“ respektive „schweren“ SAB.

Tabelle 2: radiologische Einteilung der SAB nach Fisher

| Fisher-Score | Radiologischer Befund | Schwere der SAB |
|--------------|---|-----------------|
| Fisher 1 | kein Blut sichtbar | „leichte SAB“ |
| Fisher 2 | diffuse SAB oder vertikale Schicht < 1mm | „leichte SAB“ |
| Fisher 3 | lokaler Clot und /oder vertikale Schicht $\geq 1\text{mm}$, auch intraventrikuläre Hämorrhagie möglich | „schwere SAB“ |
| Fisher 4 | intracerebrale Blutung, intraventrikuläre Blutung mit keiner oder dünner SAB | „schwere SAB“ |

Das zusätzliche Vorhandensein einer intraventrikulären, intrazerebralen und/oder subduralen Blutung sowie eines Frühhydrocephalus wurde ebenfalls dokumentiert.

Zur bestmöglichen Darstellung des Aneurysmas (der Aneurysmen) wurde bei entsprechender Verdachtsdiagnose standardmäßig eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt. Dies geschah routinemäßig bei allen Patienten mit Ausnahme von klinisch instabilen Patienten.

Da die Größe einen signifikanten Risikofaktor für die Ruptur eines Aneurysmas darstellt (101), wurde der größte radiologisch gemessene Durchmesser in Millimetern erfasst.

Bezüglich der Aneurysmagröße erfolgte eine Einteilung in Aneurysma

- kleiner 7 mm
- 7-12 mm
- 13-24 mm
- 25 mm und größer

Vasospasmus

Da der Vasospasmus eine häufige Komplikation nach aneurysmatischer SAB ist und schwerwiegende Folgen wie neurologische Defizite aufgrund der resultierenden Ischämie haben kann, werden alle Patienten in unserer Klinik täglich routinemäßig mittels transkraniellem Doppler (TCD) kontrolliert, um auch klinisch inapparente Fälle zu erfassen und eine frühzeitige Therapie einzuleiten. Die entsprechenden Untersuchungsergebnisse und ggf. eine erfolgte Therapie wurden mit Hilfe der Patientenkurven, Intensivüberwachungsbögen und Arztbriefe ermittelt.

Für diese Studie wurde folgende Einteilung des Vasospasmus vorgenommen:

- kein Vasospasmus
- asymptomatischer Vasospasmus (erhöhte Flußwerte im TCD oder Kaliberreduktion der zerebralen Arterien in der Angiographie)
- symptomatischer Vasospasmus (bei Vorhandensein neurologischer Defizite)

Intensivmedizinischer Verlauf

Das Auftreten weiterer Komplikationen, die nicht mit der Aneurysmabehandlung assoziiert waren, wurde ebenfalls erfasst. Hierbei erfolgte eine Zuordnung in folgende Kategorien:

- zerebrale Komplikationen (erhöhter intrakranieller Druck, zerebrale Ischämie, Ventrikulitis, intrakranielle Blutung bei EVD-Anlage oder Entfernung etc.)
- pulmonale Insuffizienz (ARDS=adult respiratory distress syndrome/ Pneumonie)
- dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Sepsis
- Lungenembolie oder Thrombose (nicht in direkter Folge der Operation)
- Myokardinfarkt (nicht in direkter Folge der Operation)

Hydrozephalus-Behandlung und Aneurysma-Rezidiv

Sowohl die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) zur Behandlung des Frühhydrozephalus als auch die Anlage eines Ventrikelschunts bei dauerhaftem Hydrozephalus/ erfolgloser Abdrainage der EVD und Rezidive nach Behandlung des rupturierten Aneurysmas mit etwaiger erneuter Behandlung wurden dokumentiert. Zusätzlich wurde im Rahmen des Follow-up erfragt, ob sich der Allgemeinzustand durch eine Shuntanlage verbessert oder verschlechtert hat.

1.1.3 Behandlungsassoziierte Parameter

Behandlung des rupturierten Aneurysmas

Die Therapieentscheidung erfolgte interdisziplinär in einem Team aus Neurochirurgen, Neurologen sowie interventionell erfahrenen Neuroradiologen. Alle Entscheidungen wurden unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes, der radiomorphologischen und insbesondere Aneurysma-spezifischen Gegebenheiten aber auch unter Berücksichtigung von schriftlich fixiertem (Patientenverfügung) oder mutmaßlichem Patientenwunsch (Gespräch mit Familie etc.) getroffen.

Die Therapieoptionen bestanden im mikroneurochirurgischen Clipping (oder ausnahmsweise im Wrapping), in der interventionellen neuroradiologischen Therapie, dem so genannten Coiling, sowie der konservativen Therapie, bei der die Blutungsursache nicht angegangen wurde. Bei der konservativen Therapie wurden invasive Maßnahmen wie die Anlage einer EVD/ einer Hirndrucksonde nicht ausgeschlossen.

Behandlungsergebnis und Komplikationen

Für die Beurteilung des Operations-/ Interventionsverlaufs, des Auftretens von behandlungsassoziierten Komplikationen, eines möglichen Verfahrenswechsels und des endgültigen Therapieergebnisses mit vollständiger/ unvollständiger Versorgung des Aneurysmas wurden die entsprechenden OP-/Eingriffsberichte sowie die klinischen und radiologischen Nachkontrollen ausgewertet.

Die behandlungsassoziierten Komplikationen wurden in folgende Kategorien unterteilt:

- Reruptur des Aneurysmas während des Eingriffs
- operationspflichtige Nachblutung ((Re-)Kraniotomie)
- Gefäßverschluß /Thrombose /Stenose
- Dissektion
- Lungenembolie während/ in direkter Folge des Eingriffes
- weitere medizinische Komplikationen während/ in direkter Folge des Eingriffs (z.B. Kammerflimmern)
- Infektion
- Aneurysma spurium

2.4 Outcome-Parameter

Glasgow Outcome Scale (GOS)

Das klinische Outcome der Patienten wurde in dieser Studie durch die Verwendung der Glasgow Outcome Scale (GOS) erfasst (102).

Zur besseren Übersicht erfolgte eine Unterteilung in die Kohorten GOS „gut“ (=GOS 4 und 5) und GOS „schlecht“ (=GOS 1-3)

Tabelle 3: Darstellung des klinischen Outcomes mittels GOS

| GOS-Score | Beschreibung | GOS gut/schlecht |
|-----------|---|-----------------------|
| GOS 1 | Tod | GOS „schlecht“ |
| GOS 2 | apallisches Syndrom | GOS „schlecht“ |
| GOS 3 | sehr schwere Behinderung/ körperliche/geistige Behinderung - Patienten sind auf tägliche Unterstützung angewiesen | GOS „schlecht“ |
| GOS 4 | schwere Behinderung – Patienten sind in den Alltagsverrichtungen weitgehend unabhängig, weisen aber psychische/neurologische Störungen auf (z.B. Hemiparese, Ataxie, Persönlichkeitsveränderungen, Gedächtnisstörungen) | GOS „gut“ |
| GOS 5 | keine/leichte Behinderung, normale Lebensführung möglich - eventuell geringe neurologische oder psychische Defizite | GOS „gut“ |

Mit Hilfe der Informationen zum neurologischen Zustand und Allgemeinzustand der Patienten aus Entlassungs-/ Verlegungsbriefen bzw. Dokumentationen der Nachuntersuchungen wurde eine Zuordnung zum GOS vorgenommen. Auch die Fragebögen zur Ergänzung des Follow-up waren so konzipiert, dass eine Zuordnung des aktuellen Zustandes des Patienten zum GOS problemlos möglich war.

Als „GOS gesamt“ wurde der GOS herangezogen, der als letzter von dem betreffenden Patienten erhoben werden konnte. Dies kann der GOS aus dem Fragebogen oder dem Anruf, der letzten Kontrolluntersuchung oder auch der GOS bei Entlas-

sung/Verlegung sein, falls der Patient keine Kontrollen wahrgenommen hat und weder schriftlich noch telefonisch kontaktierbar war.

Todesursache

War der Patient im Untersuchungszeitraum verstorben, wurde neben dem Todesdatum die möglichst genaue Todesursache ermittelt, die zu einer Einteilung in folgende Kategorien führte:

- primäre Blutung
- Reblutung
- sekundäre Ischämie
- andere zerebrale Ursachen
- intensivmedizinische Komplikationen
- Malignome
- weitere Todesursachen

Die Kategorie „weitere Todesursachen“ beinhaltete alle Todesursachen, die keiner anderen Kategorie zugeordnet werden konnte.

2.5 Fragebogen

Der Fragebogen wurde selbstständig entworfen und umfasst 16 Fragen. Ziel war es, einen Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten vor und nach der SAB zu gewinnen, sowie fehlende Informationen zu ergänzen und Auskunft über den weiteren Krankheitsverlauf zu bekommen. Der Fragebogen wurde bewusst kurz gefasst, um eine möglichst hohe Compliance zu erreichen. Mit Hilfe der Fragen konnte eine Einstufung in die Glasgow Outcome Scale vorgenommen werden.

Im Fragebogen wurden nach Hinweis auf die Schweigepflicht folgende Punkte abgefragt:

- Einverständnis zur Studienteilnahme
- Angabe, wer den Fragebogen ausfüllt: Betroffener persönlich, Ehepartner/Lebensgefährte/Verwandte 1. Grades/ Freunde/Nachbarn/ betreuendes Pflegepersonal
- subjektive Angabe des aktuellen, allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zur Entlassung bzw. Verlegung („gleich“, „besser“ oder „schlechter“)

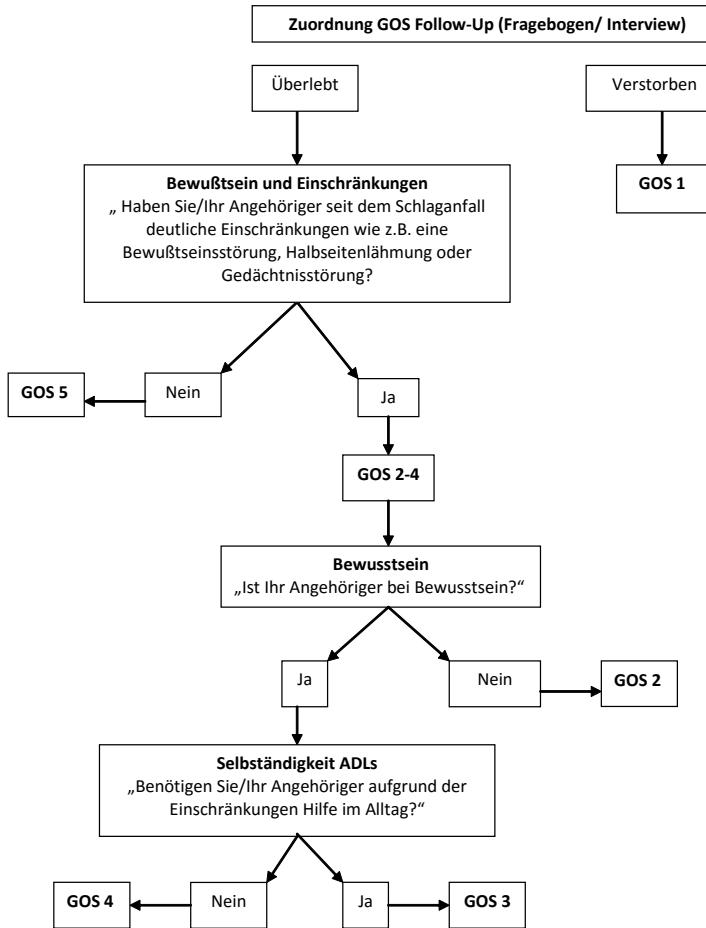
- falls verstorben: Todesdatum und Todesursache
- Vorhandensein von deutlichen Einschränkungen bzw. Behinderungen und deren genaue Beschreibung
- Bedarf von Hilfe im Alltag aufgrund von verbliebenen Einschränkungen seit der SAB
- Bedarf von Hilfe im Alltag vor der SAB
- Fragen zum allgemeinen Zustand vor der SAB bezüglich Wohnsituation, Berufstätigkeit, Vorerkrankungen, Alkohol- und Nikotinabusus, Einnahme von Antikoagulantien
- weiterer Krankheitsverlauf bezüglich Notwendigkeit weiterer Behandlungen wie Anlage eines Shunts und Auftreten von Rezidiven
- Vorhandensein von aktuellen schweren Erkrankungen

Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand

Die Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand wurden so formuliert, dass eine Zuordnung zur GOS problemlos möglich war (Abb. 3). Hier wurden folgende Fragen gestellt:

- Bewusstseinslage (Ist der Patient bei Bewußtsein? „Ja“ oder „Nein“)
- bestehende Residuen („Haben Sie/Ihr Angehöriger deutliche Einschränkungen seit dem Schlaganfall?“) mit Vorschlägen wie Hemiparese, kognitive Defizite, Vigilanzstörungen mit Antwortmöglichkeit „Ja“ oder „Nein“ und Möglichkeit der Beschreibung der Defizite
- Bedarf von Hilfe im Alltag aufgrund verbliebenen Einschränkungen seit der SAB

Abbildung 3: Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand mit Zuordnung zur GOS



Fragen zur Lebenssituation vor der SAB

Da es gerade bei älteren Menschen häufig deutliche Unterschiede bezüglich des Gesundheitszustands gibt und erst mit Kenntnis der prämorbidien Situation ein Vergleich mit der aktuellen Situation vorgenommen werden kann, wurde neben der Wohnsituation, Berufstätigkeit und bereits vorbestehender Hilfsbedürftigkeit auch nach dem Vorhandensein schwerer Vorerkrankungen gefragt.

Bezüglich der Wohnsituation vor der SAB war besonders das Wohnen und die Selbstständigkeit im eigenen Haushalt oder das Leben in einem Pflegeheim oder betreuten Wohnen von Interesse.

Fragen zu Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Medikation

Diese Fragen dienten zur Ergänzung/ Verifizierung der bereits vorhandenen Daten.

Fragen zum weiteren Krankheitsverlauf

Um einen Überblick über den weiteren klinischen Verlauf der Patienten zu gewinnen, wurden diese gebeten, weitere stationäre und ambulante Behandlungen mit Ort und

Grund der Behandlung aufzuführen. Diese Fragen wurden offen gestellt. Als Unterfragen folgten Fragen nach einer Shuntanlage und einer dadurch erfolgten Veränderung des Allgemeinzustands und Fragen nach einem Rezidiv des behandelten Aneurysmas.

2.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten des Klinikaufenthalts sowie des Fragebogens bzw. des Patienteninterviews wurden die Statistikprogramme Microsoft Excel 2007® (Microsoft Corporation, Redmond, USA) sowie SPSS 15.0® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Die Berechnung der Kaplan-Meier-Kurve sowie uni- und multivariate Analysen erfolgten mittels SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie der Universität München (IBE). Für die Auswertung wurde die Gesamtpopulation betrachtet und zusätzlich in folgende drei Alterskohorten aufgeteilt:

- 60-69 Jahre
- 70-79 Jahre
- 80 Jahre und älter

Für die multivariaten Analysen bezüglich des Outcomes wurde das Cumulative-Logit-Model verwendet, welches Übergangswahrscheinlichkeiten in die nächst höhere GOS-Stufe angibt.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden an Hand des Cox-Modells berechnet.

Zunächst wurden Häufigkeiten dargestellt, anschliessend wurden nahezu alle Parameter auf signifikante Unterschiede in Bezug auf die Alterskohorten mittels Chi-Quadrat-Test untersucht, wobei als Signifikanzniveau 5% ($p<0,05$) festgelegt wurde. Weiterhin wurden die Parameter auf mögliche nichtparametrische Korrelationen mittels Spearman-Rho-Test überprüft. Signifikante Ergebnisse wurden in die uni- und multivariaten Analysen aufgenommen, um mögliche Prädiktoren für Outcome und Überleben zu identifizieren.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Microsoft Excel 2007 ®.

3 Ergebnisse

3.1 Präklinische Parameter

Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 256 Patienten in die Studie eingeschlossen (=Gesamtpopulation). Hierbei stellte die Altersgruppe 60-69a mit 138 Patienten (53,9%) den größten Anteil, gefolgt von 93 Patienten der Altersgruppe 70-79a (36,3%) und der Altersgruppe ≥ 80 a mit 25 Patienten (9,8%). Nachfolgend wird die Altersgruppe 60-69 Jahre als Gruppe 1, die Altersgruppe 70-79 Jahre als Gruppe 2 und die Altersgruppe der 80-jährigen und älter als Gruppe 3 bezeichnet.

Das mediane Alter betrug 67,6 Jahre mit einer Spannweite (range) von 60 – 97 Jahren.

169 (66%) Patienten waren weiblichen Geschlechts. In allen Alterskohorten fanden sich mehr Frauen als Männer, dieser Trend steigerte sich mit zunehmendem Alter.

Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Antikoagulantien

Es zeigte sich, dass mit 231 Personen (90,2%) nahezu alle Patienten dieser Studie Vorerkrankungen hatten. 53 Patienten (21,2%) litten unter einer, 85 Patienten (34,0%) unter zwei und 95 Patienten (37,2%) unter drei oder mehr Vorerkrankungen. Die zwei häufigsten Vorerkrankungen waren arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit (KHK). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Vorerkrankungen zwischen den drei Alterskohorten. Insgesamt waren mit 77 Patienten 31% der Gesamtpopulation Raucher, hier ergab sich mit 41%, 22% und 8% ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Alterskohorten ($p=0,001$, Chi-Square-Test). Auch bei dem chronischen Alkoholabusus, unter dem 11% der Gesamtpopulation litt, stellten sich mit 18%, 3% und 0% signifikante Unterschiede zwischen den Alterskohorten dar ($p<0,001$, Chi-Square-Test). Das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie stand weder mit dem WFNS-Score ($p=0,162$, Chi-Square-Test) noch mit dem kurz- oder längerfristigen Outcome ($p=0,256$ bzw. $p=0,990$, Chi-Square-Test) in einem Zusammenhang.

Bei der Antikoagulation wurde zwischen Thrombozytenaggregationshemmern, Phenprocoumonen wie Marcumar und Heparin unterschieden. Insgesamt wurden von 69 Patienten (28,9%) Antikoagulantien eingenommen, hierbei vor allem Thrombozy-

tenaggregationshemmer in 55 Fällen (23,0%); 10 Patienten (4,2%) nahmen Phenprocoumone ein und 4 Patienten (1,7%) erhielten Heparin. Ein signifikanter Unterschied in den Altersgruppen bestand nicht ($p=0,506$, Chi-Square-Test). Es konnte auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antikoagulantien und dem Fisher-Score ($p=0,395$, Chi-Square-Test), dem WFNS-Score ($p=0,705$, Chi-Square-Test) und dem kurz- und längerfristigen Outcome festgestellt werden ($p=0,177$ bzw. $p= 0,635$, Chi-Square-Test).

Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der erhobenen Vorerkrankungen und Risikofaktoren.

Tabelle 4: Vorerkrankungen und Risikofaktoren

| Vorerkrankungen | Anzahl (n) | % Gesamtpopulation |
|-----------------------------|------------|--------------------|
| art. Hypertonie | 187 | 75% |
| KHK | 87 | 35% |
| zerebrovaskuläre Erkrankung | 46 | 18% |
| Lungenerkrankung | 32 | 13% |
| Diabetes mellitus | 31 | 12% |
| Nierenerkrankung | 32 | 13% |
| Lebererkrankung | 14 | 6% |
| Gefäßerkrankung | 15 | 6% |
| Malignom | 16 | 6% |
| Risikofaktoren | | |
| Nikotinabusus | 77 | 31% |
| Alkoholabusus | 27 | 11% |

Initiale Bewußtlosigkeit und initialer Krampfanfall

95 Patienten (37,8%) waren direkt nach dem Ictus ohne Bewusstsein, bei 30 Patienten (12,0%) ereignete sich initial ein Krampfanfall. Hierbei lagen jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen vor.

3.2 Klinische Parameter

Stationärer Aufenthalt

Die Dauer des stationären Aufenthalts der Gesamtpopulation betrug im Median 18,0 Tage (range: <1-74).

In Gruppe 1 betrug die mediane Aufenthaltsdauer 18 Tage (range: 1-74). Patienten der Gruppe 2 waren im Median ebenfalls 18 Tage in der Klinik (range: 1-74), während Patienten über 80 Jahre mit einem Median von 12 Tagen (range:< 1-42) den kürzesten Aufenthalt hatten. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied der Aufenthaltsdauern zwischen den Alterskohorten.

WFNS-Score

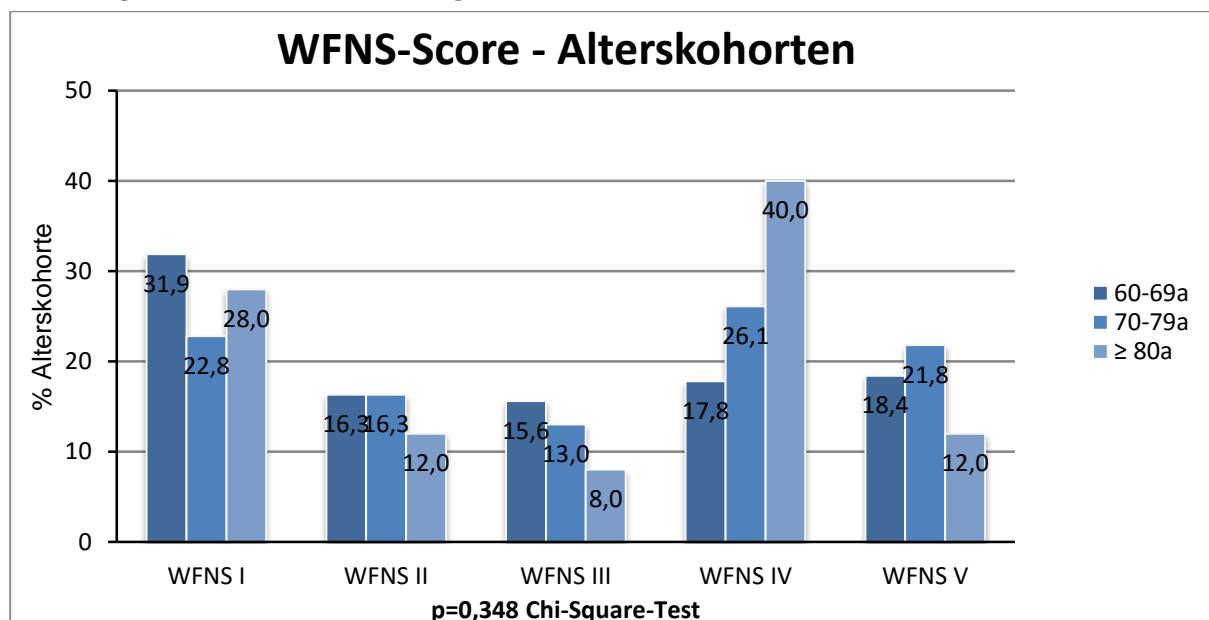
Zur klinischen Klassifikation der SAB wurde die Einteilung der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) verwendet.

Insgesamt konnte bei 252 Patienten (98%) ein WFNS-Score erhoben werden.

Mit 71 Patienten (28%) hatte fast ein Drittel der Patienten einen WFNS-Score von I, 40 Patienten (16%) den WFNS-Score II und 35 Patienten (14%) einen WFNS-Score von III. Mit 58 Patienten (23%) stellte der WFNS-Score IV die zweitgrößte Gruppe dar, 48 Patienten (19%) hatten einen WFNS-Score von V.

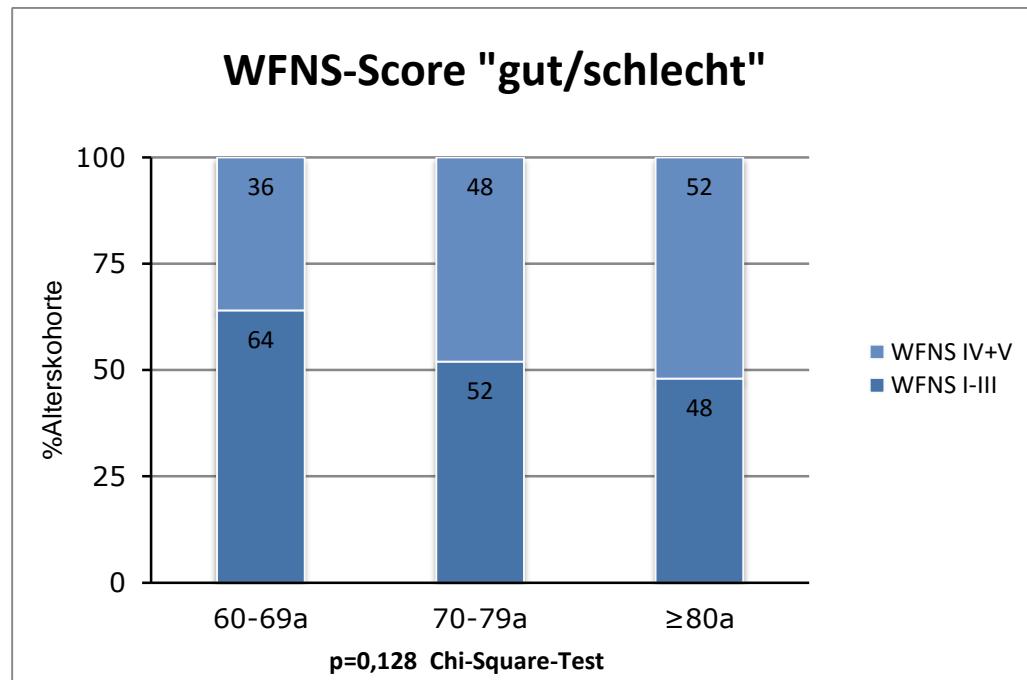
Folgendes Diagramm zeigt die Verteilung der Altersgruppen innerhalb des WFNS-Scores:

Abbildung 4: WFNS-Score altersbezogen



Über die Hälfte der Patienten, nämlich 146 Patienten (57,9%) hatten somit einen guten Score von WFNS I-III, 106 Patienten einen schlechten WFNS-Score von IV oder V.

Abbildung 5: WFNS "gut"/"schlecht" altersbezogen

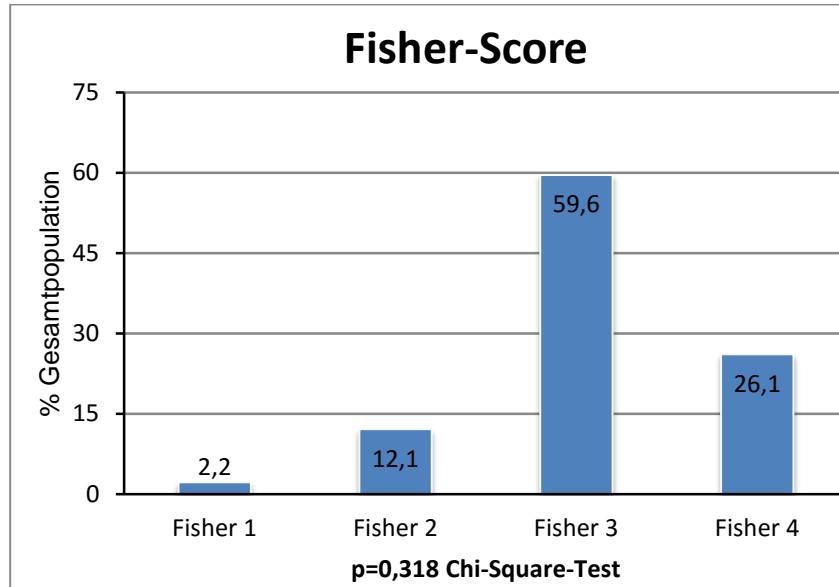


Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem WFNS-Score und dem Ausmaß der Blutung im Sinne des Fisher-Scores ($p=0,0731$, Chi-Square-Test) festgestellt werden. Hinsichtlich der Vorerkrankungen bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang.

Fisher-Score

Die radiologische Einteilung der Ausprägung der SAB mittels Fisher-Score zeigte, dass bei 197 Patienten eine ausgeprägte Blutung im Sinne eines Fisher-Scores von 3 und 4 diagnostiziert wurde, hierbei stellte die Kategorie Fisher 3 mit 137 Patienten (59,6%) den größten Anteil. Innerhalb der Altersgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,318$, Chi-Square-Test, Abb.6).

Abbildung 6: Fisher-Score - Gesamtpopulation



Initiale Angiographie, Aneurysmcharakterisierung

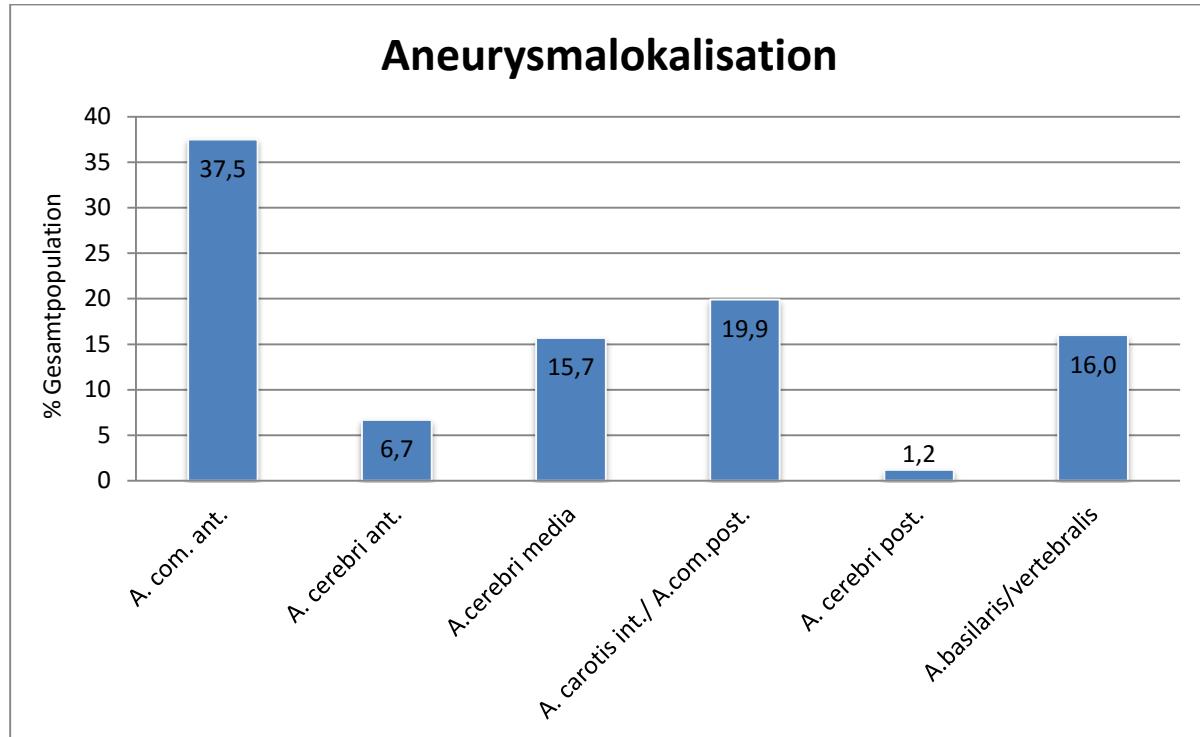
Für den Nachweis des aneurysmatischen Ursprungs der SAB wurde bei 245 Patienten (95,7%) initial eine diagnostische Angiographie durchgeführt, in der zeitgleich die genaue Lokalisation und Größe des rupturierten Aneurysmas bestimmt und nach weiteren Aneurysmen gesucht wurde.

Aneurysmalokalisation

Die radiologische Diagnostik zeigte bei 204 Patienten (79,7%) ein Aneurysma im vorderen Kreislauf. Hierbei war in 96 Fällen (37,5%) die A. communicans anterior betroffen, gefolgt von der A. carotis interna /A. communicans posterior in 51 Fällen (19,9%). Die Gefäße des hinteren Kreislauf waren bei 41 Patienten betroffen (16,0%), überwiegend im Bereich der A. basilaris und A. vertebralis (Abb. 7). Die Aneurysmalokalisation unterschied sich in den Altersgruppen nicht signifikant ($p=0,734$, Chi-Square-Test). Auch nach Unterteilung in Aneurysmen des vorderen und hinteren Kreislaufs fanden sich keine altersspezifischen Unterschiede ($p= 0,568$, Chi-Square-Test).

Folgendes Diagramm zeigt die genaue radiologische Lokalisation in der Gesamtpopulation:

Abbildung 7: Aneurysmalokalisation - Gesamtpopulation



Aneurysmagröße

Die Größe des Aneurysmas betrug in 99 Fällen (55%) weniger als 7 mm, gefolgt von Aneurysmen mit einer Größe von 7-12 mm bei 59 Patienten (32,8%). Große Aneurysmen mit 13-24 mm Durchmesser wurden bei 19 Patienten (11%) gefunden, drei Patienten (2%) hatten ein Giant-Aneurysma. Im Mittel betrug die Aneurysmagröße in der Gesamtpopulation $7,55 \pm 5,21$ mm.

Auch hier konnten keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede festgestellt werden ($p=0,965$, Chi-Square-Test).

Aneurysmaanzahl

Bei 184 Patienten (74,5%) fand sich 1 Aneurysma, 38 Patienten (15,4%) hatten 2 Aneurysmen, bei 16 Patienten (6,5%) fanden sich 3 oder mehr Aneurysmen. Somit hatten 54 Patienten (22%) multiple Aneurysmen. Es zeigten sich weder bei Anzahl noch bei der Lokalisation der Aneurysmen signifikante Unterschiede in den Altersgruppen ($p=0,480$, Chi-Square-Test; $p=0,734$, Chi-Square-Test).

Hydrozephalus und externe Ventrikeldrainage (EVD)

Unter einem CT-morphologisch nachweisbaren Frühhydrozephalus litten 171 Patienten (70%), hierbei war kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festzustellen ($p=0,074$, Chi-Square-Test).

Bei 172 Patienten (67,7%) wurde eine EVD angelegt. 83 Personen der 60-69-Jährigen (60,6%), 71 Patienten im Alter von 70-79 Jahren (77,2%) und 18 Patienten, die 80 Jahre oder älter waren (72,0%), wurden dementsprechend behandelt. Hier konnte ein signifikanter Unterschied zuungunsten der höheren Altersgruppen festgestellt werden ($p=0,028$, Chi-Square-Test).

Intraventrikuläre Blutung, intrazerebrale Blutung, subdurales Hämatom

Neben der eigentlichen SAB wurden in der initialen Computertomographie weitere intrakranielle Hämatome nachgewiesen. Am häufigsten war die intraventrikuläre Blutung: 169 Patienten der Gesamtpopulation (66,0%) hatten eine begleitende intraventrikuläre Blutung, hierbei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Alterskohorten ($p= 0,710$, Chi-Square-Test).

Eine intrazerebrale Blutung wurde bei 92 Patienten (35,9%) festgestellt. Es gab hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Alterskohorten ($p=0,895$, Chi-Square-Test).

Subdurale Hämatome waren mit 13 Fällen (5,1% der Gesamtpopulation) selten, auch hier waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der einzelnen Altersgruppen zu verzeichnen ($p=0,756$, Chi-Square-Test).

Vasospasmus

Bei insgesamt 95 Patienten (37,1%) wurde mittels transkraniellem Doppler (pathologisch erhöhte Flussgeschwindigkeiten) oder mittels Angiographie ein Vasospasmus der großen Hirnarterien diagnostiziert. Hiervon waren 62 Patienten (24,2% der Gesamtpopulation) asymptomatisch, bei 33 Patienten (12,9% der Gesamtpopulation) zeigten sich neurologische Symptome. Ein Unterschied zwischen den Alterskohorten bestand nicht ($p=0,443$, Chi-Square-Test)

Shuntpflichtiger Hydrozephalus malresorptivus

Bis zum Zeitpunkt der Entlassung oder Verlegung entwickelten 39 Patienten (15,2% der Gesamtpopulation) einen shuntpflichtigen Hydrozephalus malresorptivus, wäh-

rend des weiteren Follow-up erhöhte sich diese Zahl auf insgesamt 70 Patienten (27,3%), die mit einem Shunt versorgt werden mussten. Signifikante altersbezogene Unterschiede bestanden nicht ($p=0,093$, Chi-Square-Test).

Die Shuntversorgung fand im Median 21 Tage (range: 4-204 Tage) nach der SAB statt.

Intensivmedizinische Komplikationen

Erfasst wurden Komplikationen, die sich im weiteren Krankheitsverlauf ereigneten und nicht unmittelbaren Bezug zum operativen bzw. endovaskulären Eingriff hatten. Insgesamt kam es bei 97 Patienten (37,8% der Gesamtpopulation) zu weiteren Komplikationen. Mit 55 Fällen (21,5%) überwogen zerebrale Ursachen wie Ventrikulitis oder therapierefraktärer erhöhter intrakranieller Druck, gefolgt von 28 Patienten (10,9%) mit pulmonaler Insuffizienz, Pneumonie oder adult respiratory distress syndrome (ARDS). Eine Sepsis trat bei 15 Patienten (5,8%) auf, 13 Patienten (5%) entwickelten eine dialysepflichtige, 20 Patienten (7,8%) eine nicht-dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Eine Lungenembolie erlitten 3 Patienten (1%), Myokardinfarkte traten bei 5 Patienten (2%) auf. Mit 58 Patienten (59,7% der Patienten mit Komplikationen) litt die überwiegende Mehrheit an einer Komplikation, zwei oder mehr Komplikationen waren mit insgesamt 39 Fällen (40,2%) seltener.

Das Auftreten von intensivmedizinischen Komplikationen während des stationären Aufenthalts zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter ($p= 0,378$, Chi-Square-Test).

3.3 Ergebnisse - Aneurysmabehandlung

Zeitintervall von der SAB bis zur Therapie

Die mittlere Zeitspanne von der SAB bis zur Behandlung betrug in der Gesamtpopulation 2 Tage, in der Gruppe 1 4 Tage (range: 0-54 Tage), bei Patienten der Gruppe 2 3 Tage (range: 0-24 Tage) und bei Gruppe 3 5 Tage (range: 0-25 Tage) ohne signifikanten Unterschiede in den Alterskohorten ($p=0,450$, Chi-Square-Test).

Behandlung - Gesamtpopulation

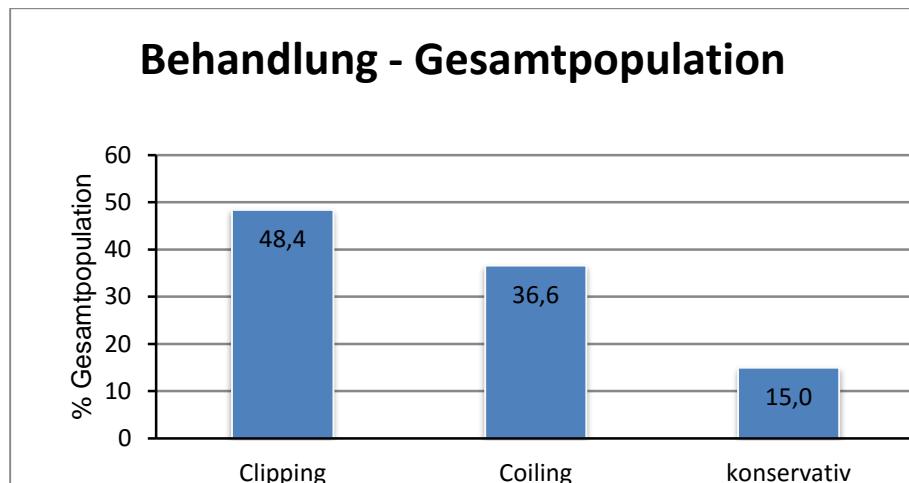
Bei der Behandlung des die SAB auslösenden rupturierten Aneurysmas wurde zwischen folgenden Möglichkeiten unterschieden: Die operative Versorgung, die das Aneurysma-Clipping und Wrapping beinhaltet (im Folgenden zur einfacheren Darstel-

lung unter „Clipping“ zusammengefasst), die endovaskuläre Versorgung (Coiling) und das konservative Vorgehen. Die konservative Behandlung konnte jedoch Eingriffe wie eine EVD-Anlage oder eine invasive Hirndruck-Messung einschließen.

Insgesamt wurden 123 Patienten (48,4%) chirurgisch versorgt, bei 93 Patienten (36,6%) wurde ein Coiling durchgeführt, während 38 Patienten (15,0%) konservativ behandelt wurden (Abb.8).

Bei 8 Patienten wurde zunächst ein Coiling-Versuch unternommen, der jedoch nicht erfolgreich war. Anschließend wurde das Aneurysma chirurgisch ausgeschaltet. Diese Fälle wurden der Clipping-Kohorte zugeordnet.

Abbildung 8: Behandlung-Gesamtpopulation



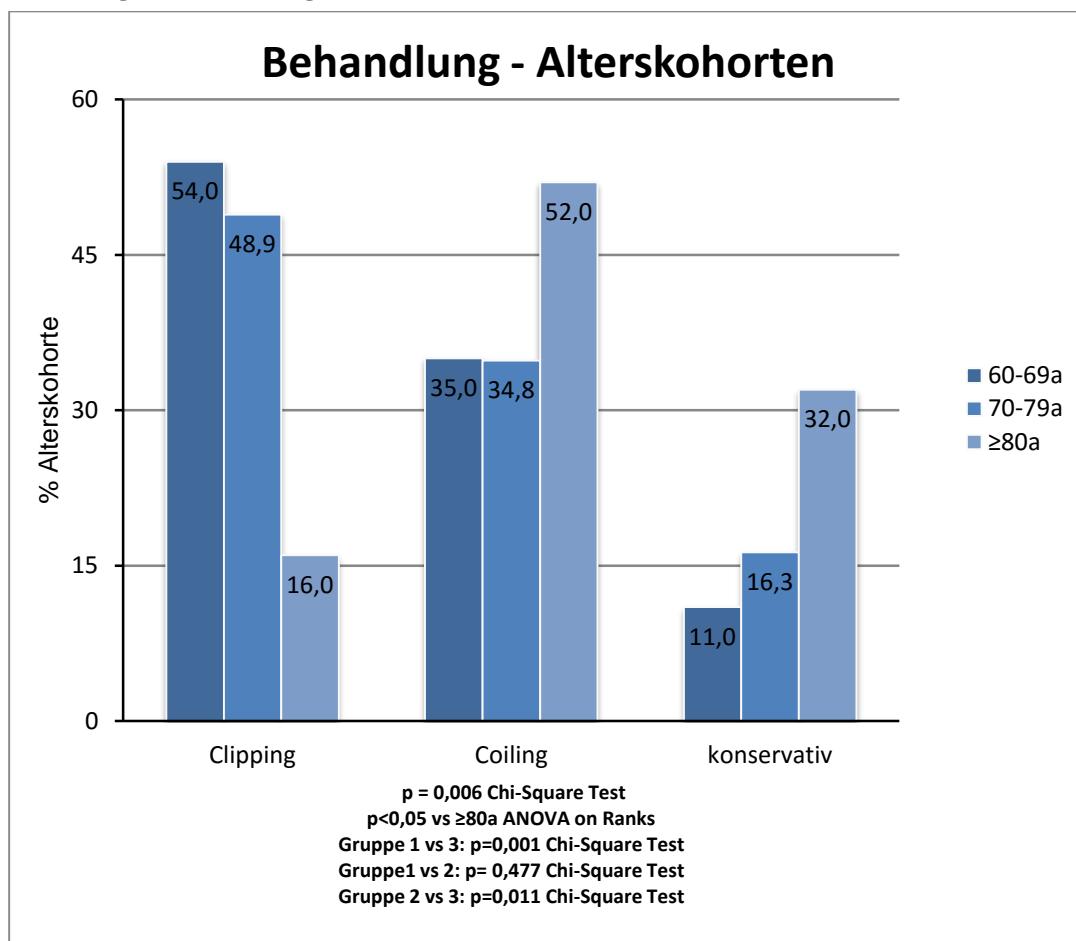
Behandlung - Altersgruppen

Im altersbezogenen Vergleich der Therapiemodalitäten zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,006$, Chi-Square-Test, Abb. 9). Insbesondere in der Altersgruppe der über 80-jährigen sind deutliche Unterschiede zwischen konservativem Vorgehen und der invasiven Behandlung (Clipping oder Coiling) zu verzeichnen. Es wurde bei 32,0% der Patienten in Altersgruppe 3 auf eine invasive Behandlung verzichtet, während der Anteil von konservativ behandelten Patienten in Gruppe 1 mit 11,0% bzw. 16,3% in Gruppe 2 deutlich geringer war.

Bei der weiteren Unterscheidung der invasiven Verfahren (Clipping versus Coiling) konnte festgestellt werden, dass mit 52% ($n=13$) sehr alte Patienten der Gruppe 3 bevorzugt mittels endovaskulärem Vorgehen behandelt wurden. Der Anteil der endovaskulär behandelten Patienten lag in der Altersgruppe 1 mit 35% in und 34,8% in

der Altersgruppe 2 wesentlich niedriger. Hier konnten signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen 1 und 3 ($p=0,001$, Chi-Square-Test) und zwischen den Gruppen 2 und 3 ($p=0,011$, Chi-Square-Test) verzeichnet werden, während sich die Behandlung der Gruppen 1 und 2 nicht signifikant unterschieden ($p=0,477$, Chi-Square-Test).

Abbildung 9: Behandlung-Alterskohorten

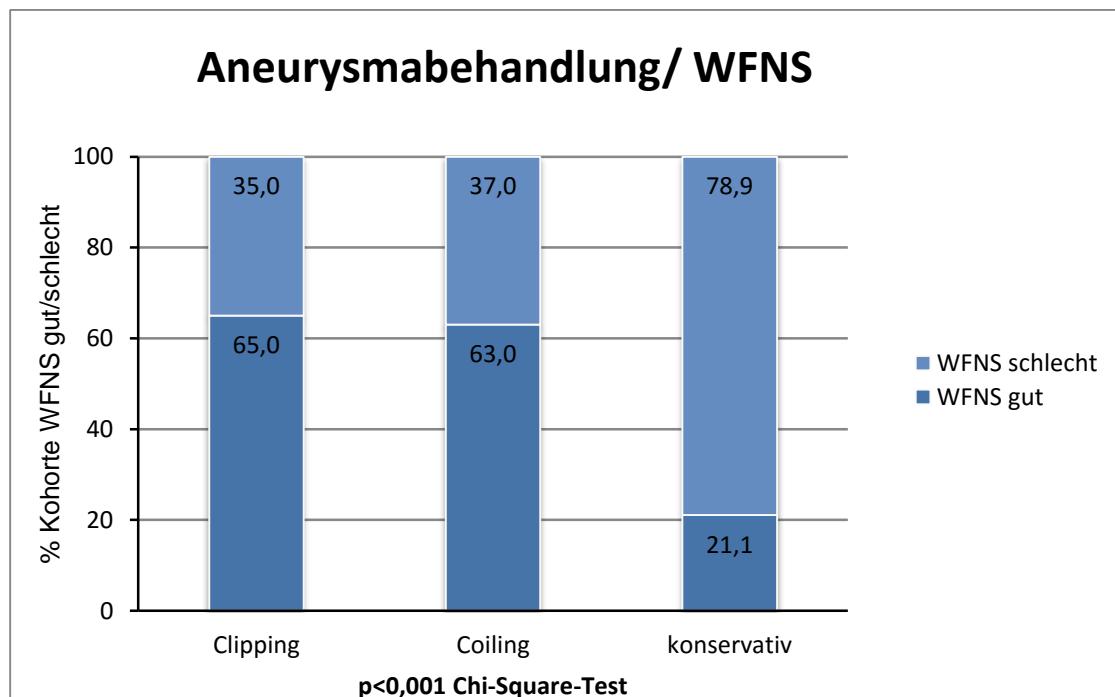


Aneurysmabehandlung abhängig vom WFNS-Score

Von den insgesamt 123 Patienten, die operativ versorgt worden sind, befanden sich mit 80 Betroffenen (65,0%) deutlich über die Hälfte in einem initial guten klinischen Zustand (WFNS I-III), während 43 Patienten (35,0%) einen WFNS-Score von IV oder V hatten. Ähnlich war diese Verteilung auch bei den 93 endovaskulär behandelten Patienten, hier lag der Anteil der Betroffenen mit gutem WFNS-Score bei 63% (n=58). Das konservative Vorgehen zeigte eine deutlich divergierende Verteilung, da die Patienten dieser Behandlungsgruppe mit 78,9% (n=30) sich nahezu alle in einem initial schlechten klinischen Zustand befanden (WFNS-Score IV oder V) und nur 8 Patienten (21,1%) einen guten WFNS-Score (WFNS I-III) hatten. Im Chi-Square-Test waren diese Unterschiede hochsignifikant ($p<0,001$, Chi-Square-Test, Abb. 10).

Insgesamt wurden 76 Patienten (72%), die initial einen schlechten WFNS-Score hatten, invasiv (Clipping oder Coiling) behandelt. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede in den Alterskohorten ($p=0,017$, Chi-Square-Test). In den Altersgruppen 1 und 2 wurden mit 38 (78%) bzw. 33 (75%) Patienten signifikant häufiger aktiv therapiert, wo hingegen der Anteil in der Altersgruppe 3 mit 5 (39%) deutlich geringer war.

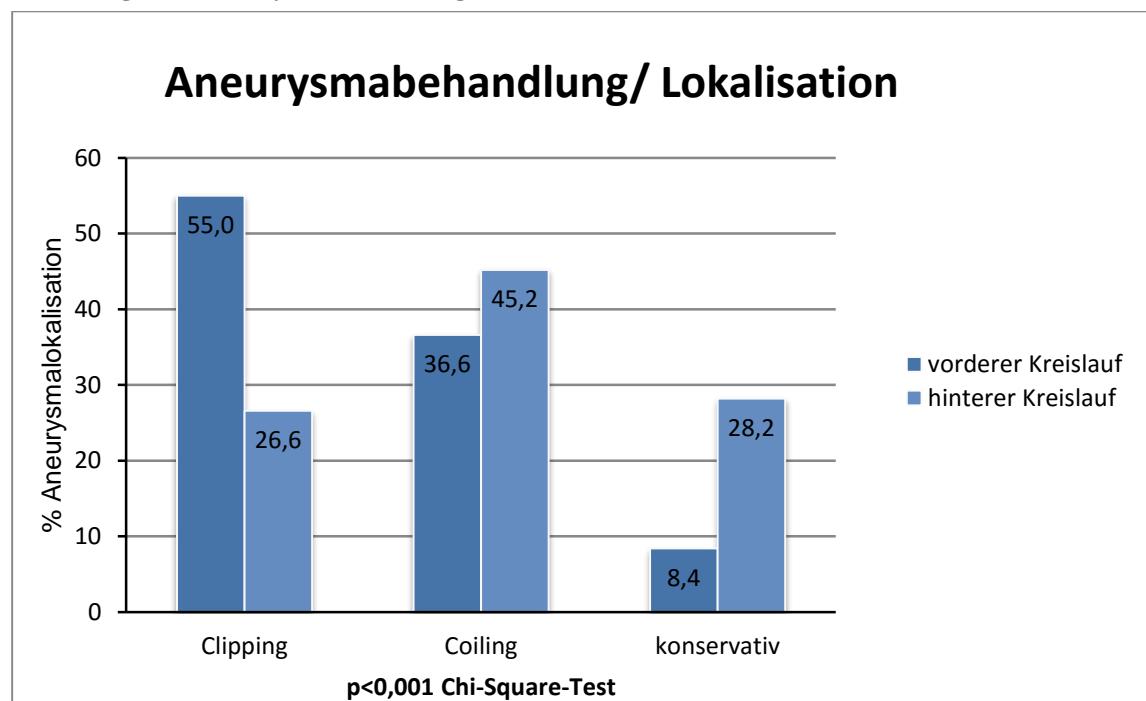
Abbildung 10: Aneurysmabehandlung und WFNS



Aneurysmabehandlung abhängig von der Lokalisation

Auch die Abhängigkeit der Therapiewahl von der Aneurysmalokalisation war in unserer Studie hochsignifikant ($p<0,001$, Chi-Square-Test). Von den insgesamt 202 Aneurysmen des vorderen Kreislaufs wurden 111 (55,0%) operativ versorgt und 74 (36,6%) endovaskulär. Der Anteil operativ behandelter Aneurysmen im hinteren Kreislauf betrug nur 26,6%. Aneurysmen im hinteren Kreislauf wurden mit 19 Fällen (45,2%) bevorzugt endovaskulär behandelt. Beim konservativen Vorgehen war der Anteil der Aneurysmen im hinteren Kreislauf mit 28,2% gegenüber einem Anteil von 8,4% des vorderen Kreislaufs deutlich erhöht. (Abb.11)

Abbildung 11: Aneurysmabehandlung und Lokalisation



4 Behandlungsergebnis und Alter

Um den Erfolg der Behandlungsmaßnahmen zu evaluieren, wurde unterschieden, ob das rupturierte Aneurysma durch die Therapie vollständig, inkomplett oder nicht verschlossen wurde.

Insgesamt konnte in 157 Fällen (64,3%) das rupturierte Aneurysma vollständig verschlossen werden, bei 48 Patienten (19,7%) wurde ein inkompletter Verschluß erreicht, in 39 Fällen (16,0%) ist das geblutete Aneurysma nicht versorgt worden. Verständlicherweise inkludiert die Kategorie „unversorgt“ hier alle 38 Patienten, bei denen ein konservatives Vorgehen beschlossen wurde. Bei einem Patienten führte der initial durchgeführte Coiling-Versuch nicht zum Verschluß des Aneurysmas. Nach Darstellung des Aneurysmas wurde aufgrund von schwierigen anatomischen Verhältnissen das Rupturrisiko als zu hoch eingeschätzt und daher von weiteren Therapiemaßnahmen abgesehen.

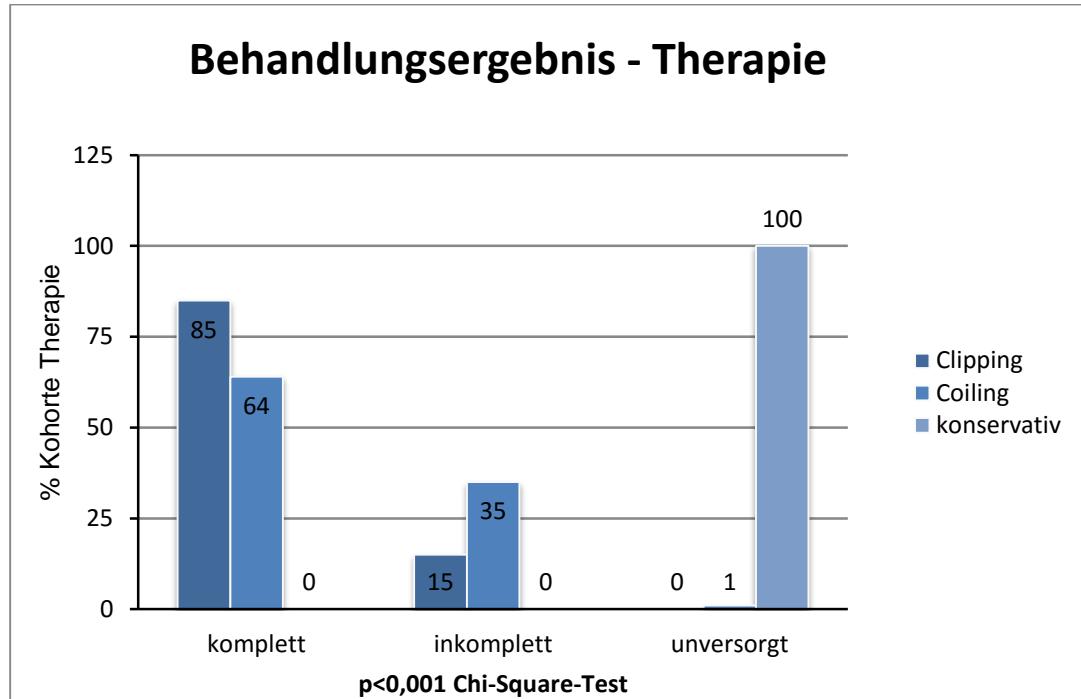
Es zeigt sich beim konservativen Vorgehen ein deutliches Überwiegen der Altersgruppe 3, in der 37,5% der Fälle (n=9) unversorgt blieben. Das Behandlungsergebnis war in den Altersgruppen signifikant unterschiedlich ($p=0,029$, Chi-Square-Test), insbesondere zwischen der Altersgruppe 1 und 3 ($p=0,004$, Chi-Square-Test). Zwischen den Altersgruppen 1 und 2 sowie 2 und 3 konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. (Gruppe 1 versus 2: $p=0,428$, Chi-Square-Test, Gruppe 2 versus 3: $p=0,095$, Chi-Square-Test)

Behandlungsergebnis und Therapie

Die Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der gewählten Behandlungsmethode zeigt, dass über 80% der geclippten Aneurysmen komplett verschlossen werden konnten, während dies bei der endovaskulären Behandlung nur in knapp 60% der Fälle erreicht werden konnte ($p=0,002$, Chi-Square-Test).

Zusätzlich konnte bei einem weiteren Patient, der endovaskulär behandelt wurde, das rupturierte Aneurysma nicht verschlossen werden (s.o.). Es bestand eine hochsignifikante Korrelation zwischen der gewählten Therapieoption und dem Behandlungsergebnis ($p<0,001$, Chi-Square-Test, $r=0,392$, Abb. 12).

Abbildung 12: Behandlungsergebnis und Therapie



Behandlungsassoziierte Komplikationen

Es wurde in dieser Studie zwischen Komplikationen unterschieden, die einen unmittelbaren Bezug zum gewählten Eingriff hatten (=behandlungsassoziierte Komplikationen) und Komplikationen, die sich im weiteren Krankheitsverlauf ereigneten und weiter unten dargestellt werden.

In insgesamt 92 Fällen (38%) kam es zu intraprozeduralen Komplikationen. Hierbei war die Reruptur bei 42 Patienten (16,5% der Gesamtpopulation) am häufigsten, gefolgt von Gefäßverschlüssen bei 29 Patienten (11,4%). Weitere behandlungsassoziierte Komplikationen wie die Entstehung eines Aneurysma spurium, Dissektionen, Infektionen oder nicht-aneurysmatische Nachblutungen waren insgesamt selten (7,8%). Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Häufigkeit von intraprozeduralen Komplikationen und dem Alter festgestellt werden ($p=0,300$, Chi-Square-Test). Auch bei den einzelnen Komplikationen konnte in unserer Studie keine altersbezogene Signifikanz festgestellt werden. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 5.

Insgesamt unterschieden sich Clipping und Coiling nicht signifikant bezüglich dem Auftreten von intraprozeduralen Komplikationen ($p=0,089$, Chi-Square-Test).

Tabelle 5: Übersicht intraprozedurale Komplikationen

| Intraprozedurale Komplikation | Gesamtpopulation n (%) | 60-69 Jahre | 70-79 Jahre | 80 Jahre und älter | Signifikanz (p Chi-Square-Test) |
|-----------------------------------|------------------------|-------------|-------------|--------------------|---------------------------------|
| Reruptur | 42 (16,5) | 22 (16) | 16 (17) | 4 (16) | 0,972 |
| Gefäßverschluß | 29 (11) | 17 (12) | 7 (7,5) | 5 (11) | 0,187 |
| Dissektion | 5 (2) | 2 (1,5) | 1 (1) | 2 (8) | 0,071 |
| Nicht-aneurysmatische Nachblutung | 7 (3) | 6 (4) | 1 (1) | 0 | 0,218 |
| Infektion | 1 (0,4) | 0 | 1 (1) | 0 | 0,415 |
| Aneurysma spurium | 6 (2) | 5 (4) | 1 (1) | 0 | 0,322 |
| Liquorfistel | 1 (0,4) | 1 (1) | 0 | 0 | 0,649 |

Verfahrenswechsel aufgrund intraprozeduraler Komplikation

Bei 20 Patienten, die endovaskulär therapiert wurden, kam es während der Behandlung zu einer Ruptur des Aneurysmas. Hiervon mussten 8 Patienten unmittelbar anschließend operativ versorgt werden.

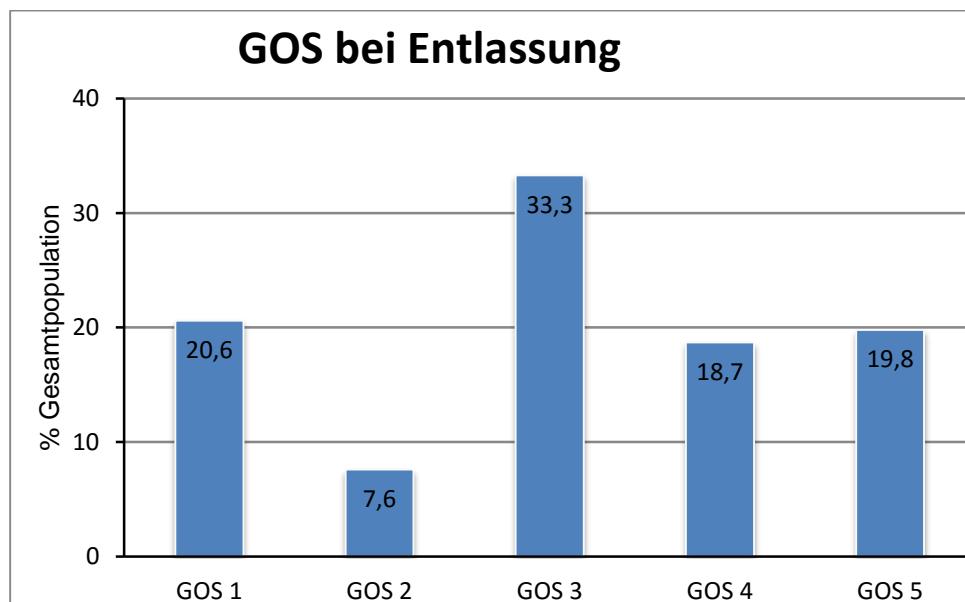
4.1 Ergebnisse – Outcome bei Entlassung

GOS Gesamtpopulation bei Entlassung

Zum Zeitpunkt der Entlassung oder Verlegung zeigte sich in der Gesamtpopulation folgendes Outcome (Abb.13):

Insgesamt waren 52 Patienten (20,6%) während des primären Klinikaufenthalts verstorben (GOS 1), 19 Patienten (7,6%) befanden sich zu Zeitpunkt der Entlassung in einem vegetativen Zustand (GOS 2). Mit insgesamt 84 Patienten (33,3%) stellte die Kategorie GOS 3 mit dauerhaft hilfsbedürftigen Patienten den größten Anteil dar. Mit nur geringen neurologischen Defiziten (GOS 4) konnten 47 Patienten (18,7%) entlassen werden, 50 Patienten (19,8%) hatten keinerlei oder minimalste Defizite (GOS 5).

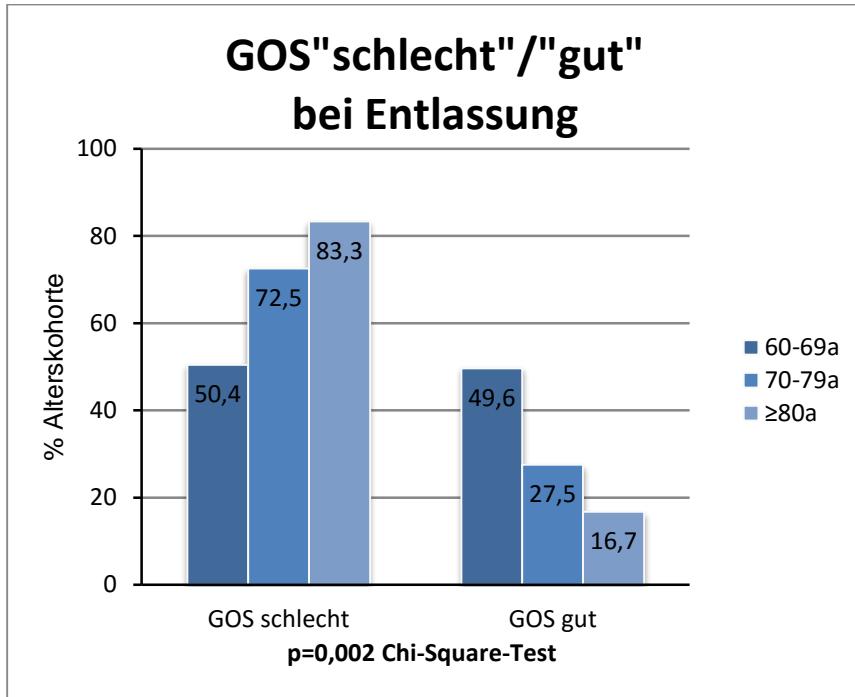
Abbildung 13: GOS bei Entlassung



GOS abhängig vom Alter (dichotomisiert) bei Entlassung

In der dichotomisierten Darstellung des GOS („schlecht“ vs. „gut“) bei Entlassung zeigte sich ein signifikant schlechterer Zustand bei den Patienten der Gruppe 2 ($p=0,004$ vs. Gruppe 1, Chi-Square-Test) und der Gruppe 3 ($p=0,011$ vs. Gruppe 1) im Vergleich mit den Patienten im Alter von 60-69 Jahren (Abb. 14)

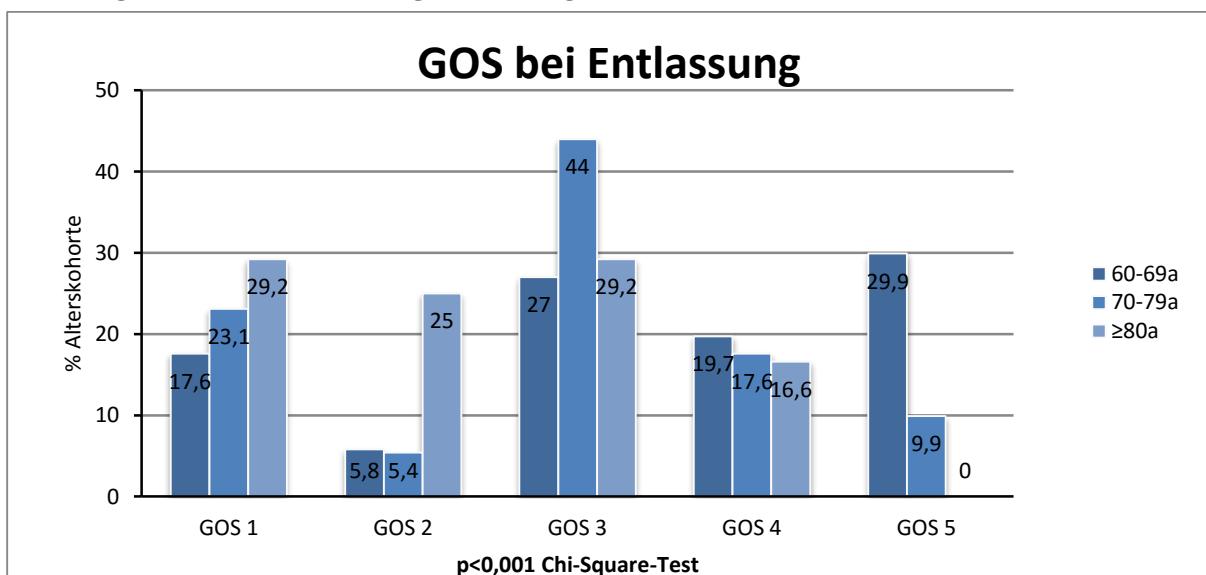
Abbildung 14: GOS bei Entlassung - altersbezogen dichotomisiert



GOS abhängig vom Alter bei Entlassung

Betrachtet man nun das Outcome nach GOS im Detail (Abb. 15), so zeigt sich neben dem insgesamt wesentlich besseren Outcome der Patienten zwischen 60-69 Jahren, dass kein Patient der ältesten Gruppe bei Entlassung keine oder minimale neurologische Defizite hat und dass ein Shift vom GOS 3 und 1 in der Gruppe 2 und in den GOS 2 in der Gruppe 3 stattfindet (dass sich also mehr Patienten in dieser ältesten Gruppe bei Entlassung im vegetativen Zustand befinden).

Abbildung 15: GOS bei Entlassung - altersbezogen



GOS bei Entlassung im Bezug zum WFNS

In der auf den WFNS-Score bezogenen Outcome-Analyse zeigte sich, dass in den Altersgruppen 1, 2 bzw. 3 16%, 12% und 0% der Patienten mit schlechtem WFNS-Score ein gutes Outcome (GOS 4 oder 5) erreichten ($p=0,278$, Chi-Square-Test, Abb.16). Wenn sie jedoch initial einen guten WFNS-Score (I-III) hatten, konnten 70%, 43% und 36% der Alterskohorten mit einem guten GOS entlassen werden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten bis zum 69. Lebensjahr sich gegenüber den älteren Patienten am besten erholen ($p=0,002$ vs. Alterskohorte 70-79a, $p=0,028$ vs. Alterskohorte ≥ 80 a, Chi-Square-Test, Abb. 17).

Abbildung 16: GOS bei Entlassung und WFNS „schlecht“

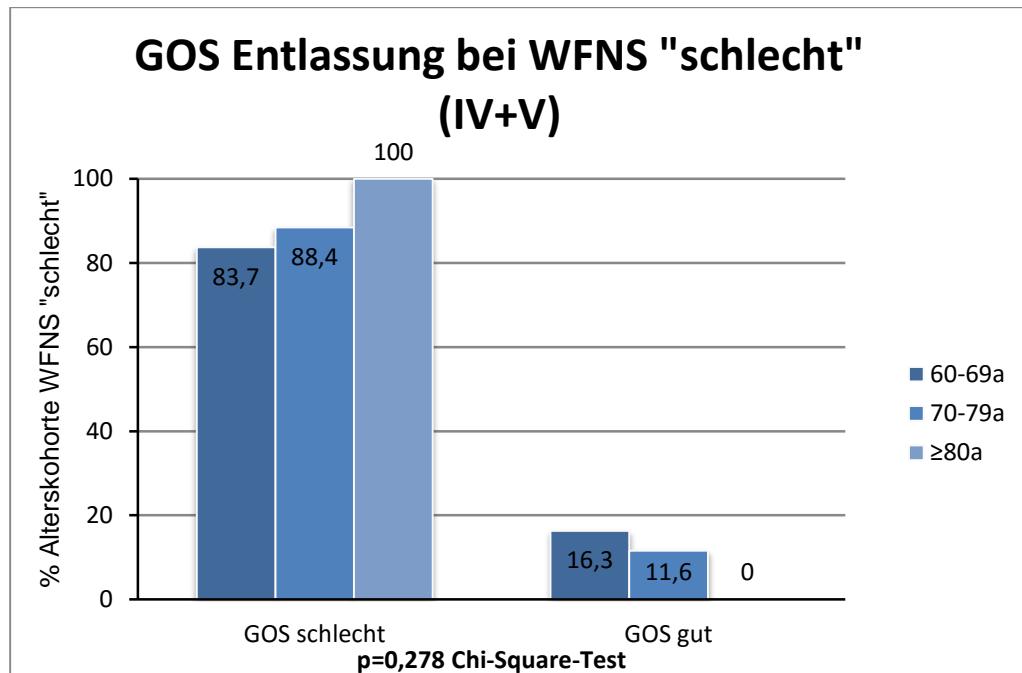
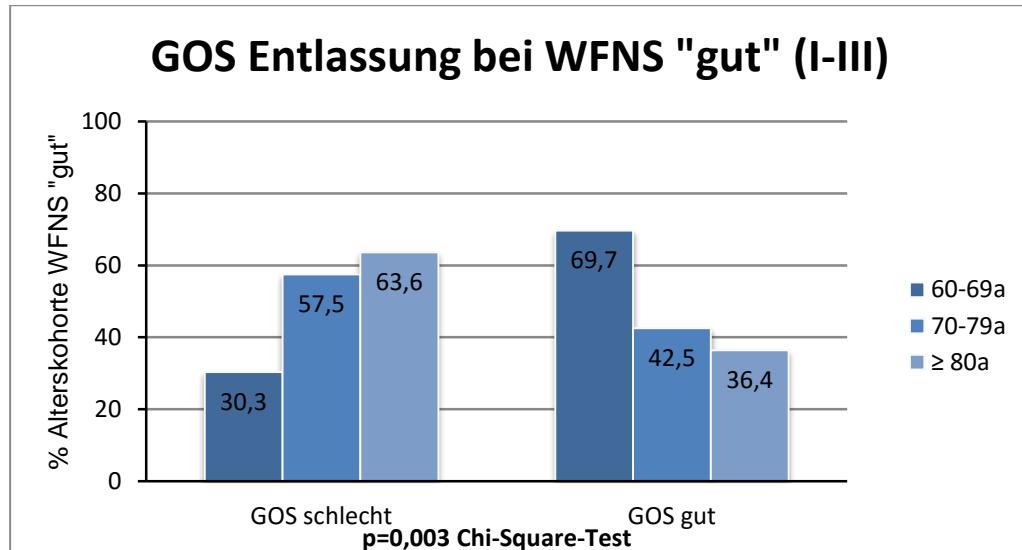


Abbildung 17: GOS bei Entlassung und WFNS „gut“



GOS bei Entlassung und Therapie

Das Outcome bei Entlassung zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der gewählten Therapieoption (Abb.18). Während bei der operativen Versorgung (Clipping) mit 48,8% in etwa die Hälfte der Patienten ein gutes Outcome hatte, waren dies beim Coiling mit 34 Patienten 37,4%. Nach konservativem Vorgehen konnten lediglich 3 Patienten (8,1%) mit einem GOS von 4 oder 5 entlassen werden.

Bei genauerer Analyse zeigte sich, dass 35 der geclippten Patienten (28,5%) in einem sehr guten Allgemeinzustand (GOS 5) entlassen werden konnten, in der Gruppe der endovaskulär behandelten Patienten waren dies 14 Personen (15,4%) und bei konservativer Behandlung nur ein Patient (2,7%). Mit 27 Patienten sind 73,0% der konservativ behandelten Patienten während des primären Klinikaufenthalts verstorben, der Anteil endovaskulär behandelter Patienten lag mit 14 Patienten (15,4%) deutlich darunter, bei den operativ versorgten Patienten zeigte sich mit 10 Fällen (8,1%) die niedrigste Mortalität. Es bestehen hochsignifikante Unterschiede zwischen dem Outcome der operativ oder endovaskulär versorgten Patienten und den Patienten nach konservativem Vorgehen ($p<0,001$, Chi-Square-Test). Zwischen Clipping und Coiling konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p=0,145$, Chi-Square-Test, Abb. 19).

Abbildung 18: GOS „gut“/„schlecht“ bei Entlassung - Therapie

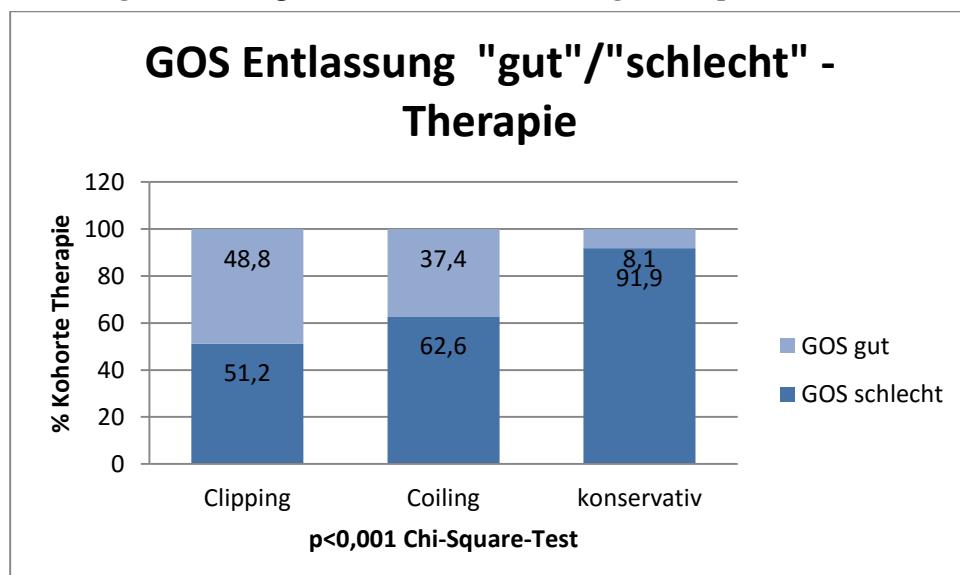
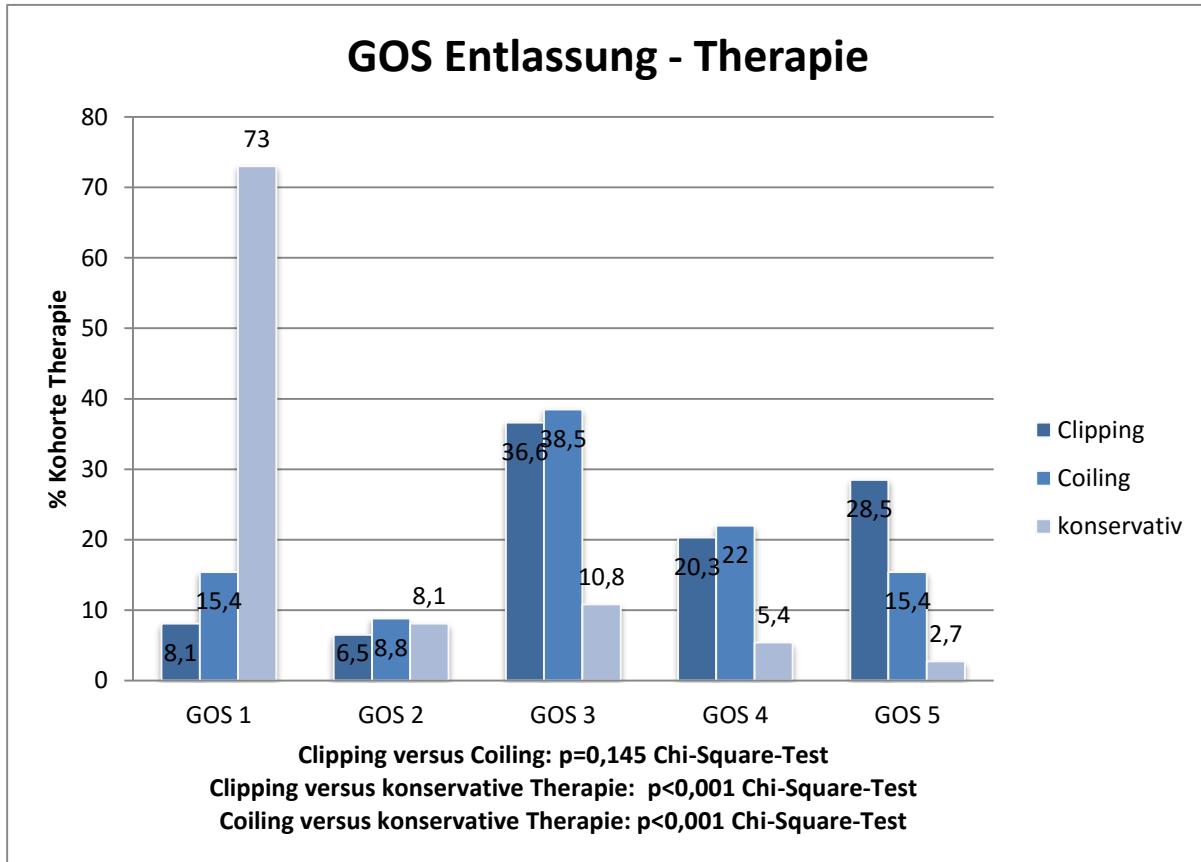


Abbildung 19: GOS bei Entlassung - Therapie

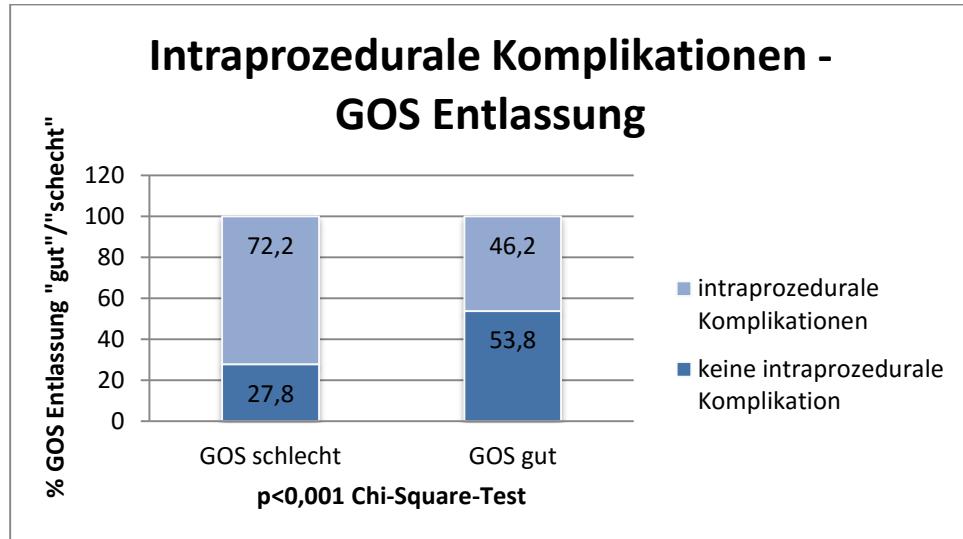


GOS bei Entlassung und intraprozedurale Komplikationen

Der Einfluß des Auftretens von intraprozeduralen Komplikationen auf das Outcome bei Entlassung stellte sich als hochsignifikant dar ($p<0,001$, Chi-Square-Test, Abb. 20). So trat bei 104 Patienten (72,2%) von den insgesamt 144 Patienten mit schlechtem Outcome eine intraprozedurale Komplikation auf, während bei guten Outcome 46,2% der Patienten eine intraprozedurale Komplikation erlitten.

Von den 93 Patienten mit gutem GOS bei Entlassung hatten mit 50 Patienten (53,8%) über die Hälfte einen komplikationsfreien Eingriff.

Abbildung 20: GOS "gut"/"schlecht" bei Entlassung - intraprozedurale Komplikationen

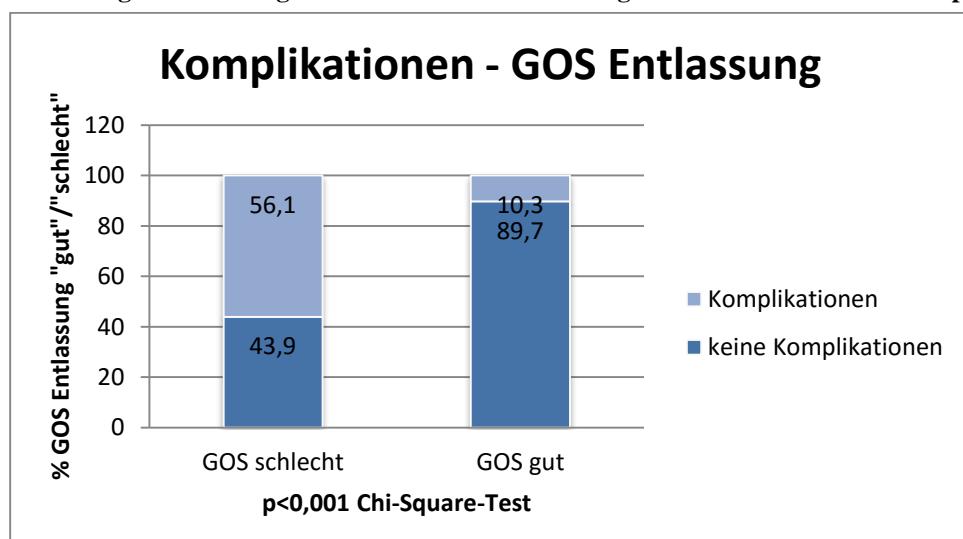


GOS bei Entlassung und intensivmedizinische Komplikationen

Auch das Auftreten von intensivmedizinischen Komplikationen stand in hochsignifikantem Zusammenhang mit dem Outcome bei Entlassung (Abb.21).

Von den 97 Patienten, die mit einem guten GOS (GOS 4 und 5) entlassen werden konnten, hatten nur 10% eine Komplikation. 87 Patienten (89,7%) hatten keine weiteren Komplikationen während des stationären Aufenthalts. Demgegenüber hatten von den 155 Patienten mit schlechtem Outcome bei Entlassung (GOS1-3) 87 Patienten (56,1%) ein oder mehrere Komplikationen.

Abbildung 21: GOS "gut"/"schlecht" bei Entlassung - intensivmedizinische Komplikationen



4.2 Ergebnisse - Follow-Up

Zeitspanne Entlassung bis zum letzten Follow-Up

Das Intervall vom Zeitpunkt der Entlassung bis zur Erhebung des letzten GOS-Scores betrug im Median 35,5 Monate (0-154 Monate), im Mittel 42,9 Monate.

204 Patienten (79,68% der Gesamtpopulation) haben die SAB primär überlebt und wurden schriftlich oder telefonisch kontaktiert. Hierbei konnten von 167 Patienten Informationen ermittelt werden, dies entspricht einem Rücklauf von 81,8% der kontaktierten Patienten.

1.1.4 Fragebogen /Anruf

Allgemeinzustand

Die Frage nach Veränderungen des Allgemeinzustands seit der Entlassung beantworteten 106 Patienten (63,5%) mit „besser“, während nur 6 Patienten ihren Allgemeinzustand seitdem als schlechter empfanden, 5 Patienten empfanden keine Veränderung. Insgesamt sind 50 Patienten im Follow-Up Zeitraum verstorben. Bei 32 Patienten (12,5%) bestanden zum Zeitpunkt der Befragung weitere, schwere Erkrankungen, die den aktuellen Gesundheitszustand beeinflussten.

Einschränkungen

Insgesamt wurde von 65 Patienten (25,4%) angegeben, dass sie noch unter Einschränkungen durch die SAB leiden, die in 43 Fällen (16,8%) kognitiver und motorischer Art sind. Ausschließlich motorische Defizite gaben 9 Patienten (3,5%), nur kognitive Einschränkungen 12 Patienten (4,7%) an. In drei Fällen wurden die Einschränkungen nicht näher beschrieben.

Berufstätigkeit, ADL (activities of daily living), Wohnsituation und Selbständigkeit vor und nach der SAB

Vor der SAB waren 60 Patienten (23,4%) noch berufstätig. 164 Patienten beantworteten die Frage, wie ihre Wohnsituation vor der SAB war. Mit insgesamt 100 Personen (39,1%) lebte die überwiegende Anzahl der Betroffenen bisher mit dem Lebenspartner zusammen, 57 Patienten (22,3%) lebten alleine und 7 Patienten (2,7% der Gesamtpopulation) wohnte bei ihren Kindern. Hier war der prozentuale Anteil mit jeweils 4,3% in der Altersgruppe 2 (n=4) und 4,0% in der Altersgruppe 3 (n=1) gegenüber 1,4% der Altersgruppe 1 erhöht.

Die Frage, ob sie seit der SAB Hilfe bei den Aktivitäten des alltäglichen Lebens benötigen, beantworteten 67 der befragten Patienten (26%) mit „ja“, während 89 Patienten (34,8%) diese Frage verneinten.

Im Vergleich dazu gaben 145 Patienten (56,6%) an, sich vor der SAB selbstständig versorgt zu haben, nur 16 (6,3%) benötigten Hilfe.

Folglich sind 51 Patienten, die vor der SAB selbstständig waren, durch die Blutung auf Unterstützung im Alltag angewiesen.

Gesundheitlicher Zustand vor der SAB

57 Patienten (22,3%) gaben im Fragebogen an, schon vor der SAB an einer chronischen oder schweren Erkrankung gelitten zu haben.

Weitere Behandlung nach SAB - Shuntanlage und Aneurysmarezidiv

44 der befragten Patienten (17,2%) wurden im weiteren Verlauf mit einem Shunt versorgt, wodurch 22 Patienten (8,6%) eine Verbesserung ihres Allgemeinzustands erfuhren. In 18 Fällen wurden bei dieser Frage keine Angaben gemacht.

Ein Aneurysmarezidiv wurde von 9 Patienten (3,5%) angegeben, das in 8 Fällen auch behandelt worden ist. Bei 5 Patienten wurde das Rezidiv endovaskulär, bei 3 Patienten neurochirurgisch therapiert, wodurch bei 7 Patienten das Rezidiv komplett verschlossen werden konnte.

4.3 Ergebnisse – Gesamt-Outcome

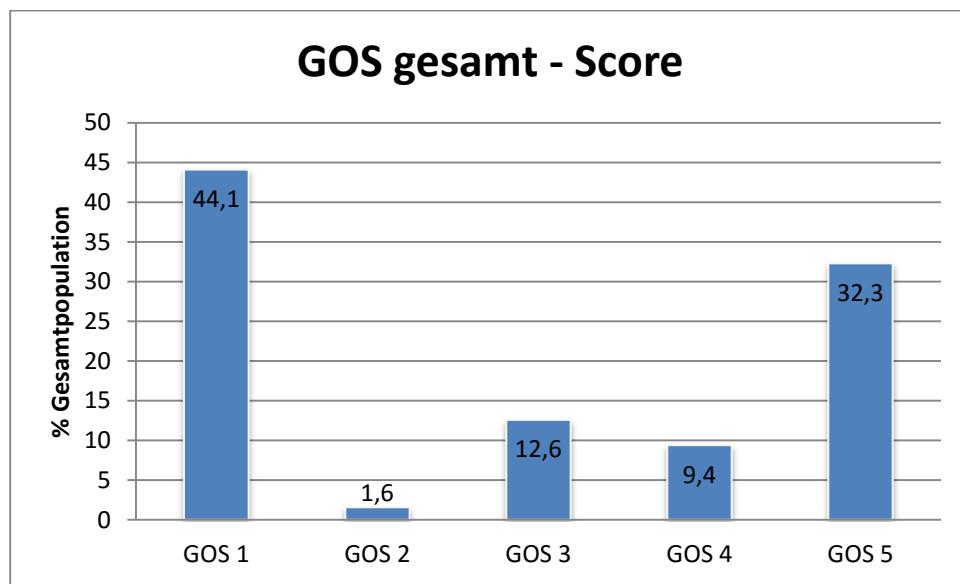
Intervall SAB-GOS gesamt

Die Zeitspanne von der Blutung bis zur Erhebung des letzten GOS-Scores lag im Median bei 36,5 Monaten (range:< 1-155 Monate).

GOS gesamt – Score- Gesamtpopulation

Bis zum Endpunkt des Beobachtungszeitraums am 31.08.2009 sind insgesamt 112 Patienten (44,1% der Gesamtpopulation) verstorben, vier Patienten (1,6%) befanden sich in einem vegetativen Zustand (GOS 2). Einschränkende, persistierende neurologische Defizite entsprechend der GOS Stufe 3 fanden sich bei 32 Patienten (12,5%). 24 Patienten (9,4%) hatten geringe Einschränkungen (GOS 4), während 82 Patienten (32,0%) einen GOS von 5 aufwiesen (Abb. 22).

Abbildung 22: GOS gesamt - Score der Gesamtpopulation



GOS gesamt – Score - Altersgruppen

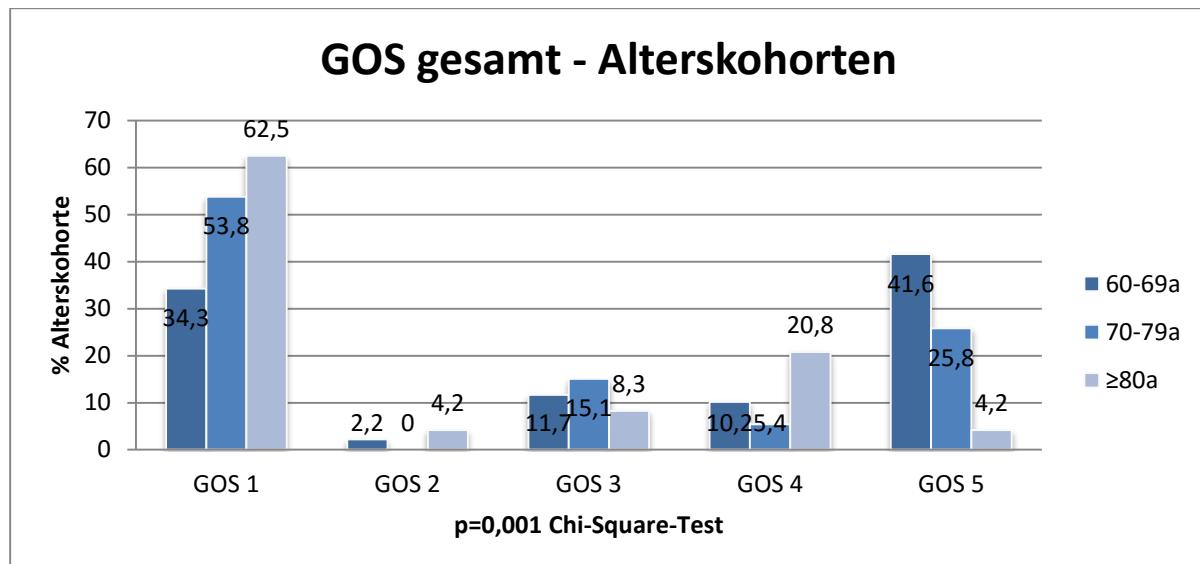
Bei Betrachtung des klinischen Gesamtoutcomes in Bezug auf die Altersgruppen sind deutlich Unterschiede festzustellen. So war der Anteil der verstorbenen Patienten in der Altersgruppe 3 mit 15 Fällen, die einem Anteil von 62,5% dieser Kohorte entsprechen im Vergleich zu den Altersgruppen 2 mit 53,8% und der Altersgruppe 1 mit 34,3% deutlich erhöht. Auch in der Patientengruppe, die sich seit der SAB in einem vegetativen Status befindet (GOS 2), stellen die über 80-jährigen mit 4,2% (n=1) gegenüber der Altersgruppe 1 mit 2,2% (n=3) den prozentual größten Anteil.

In der altersspezifischen Verteilung der GOS-Stufe 4 wiederum ist der prozentuale Anteil der Altersgruppe 3 mit 5 Fällen (20,8%) am höchsten, gefolgt von der Altersgruppe 1 mit 14 Fällen (10,2%) und der Altersgruppe 2 mit 5 Patienten (5,4%).

Anders in der GOS-Stufe 5. Hier konnten mit 57 Patienten 41,6% der 60-69-Jährigen ein sehr gutes Outcome erreichen, während dies in Altersgruppe 2 mit 24 Patienten noch 25,8% dieser Kohorte schafften. Bei den sehr alten Patienten überlebte nur ein Betroffener (4,2%) die SAB ohne bzw. mit nur minimalen neurologischen Defiziten.

Folglich stellte sich das altersgruppenspezifische Outcome als hochsignifikant dar. ($p=0,001$, Chi Square Test, Abb. 23).

Abbildung 23: GOS gesamt altersbezogen



GOS gesamt „gut“/ „schlecht“ – Gesamtpopulation und Altersgruppen

Zusammenfassend konnte bei 106 Patienten (41,7%) ein gutes Gesamtoutcome (GOS 4 oder 5) erzielt werden. Hierbei war der Anteil der 60-69-jährigen mit 71 Fällen (51,8%) mit Abstand am höchsten, gefolgt von 29 Patienten (31,2%) der Altersgruppe 2, während bei den sehr alten Patienten mit 6 Fällen nur 25% der Kohorte ein gutes Outcome erreichte. Von den insgesamt 148 Patienten (58,3%), die einen schlechten Gesamt-GOS (GOS 1-3) hatten, stellte die Altersgruppe 3 mit 18 Patienten, das entspricht 75% der Kohorte, den prozentual größten Anteil. In der Altersgruppe 2 waren dies mit 64 Fällen 68,9% der Kohorte. Bei den 60-69-jährigen befanden sich 66 Patienten (48,2%) in den GOS-Stufen 1-3.

Die altersspezifische Verteilung bei guten oder schlechten Outcome zeigte signifikante Unterschiede, insbesondere zwischen Altersgruppe 1 und 3 ($p=0,026$, Chi-Square-Test), sowie zwischen Altersgruppe 1 und 2 ($p=0,005$, Chi-Square-Test), während sich Altersgruppe 2 und 3 nicht signifikant unterschieden ($p=0,744$, Chi-Square-Test).

Während bei den 60-69-jährigen in etwa die Hälfte der Betroffenen ein gutes klinisches Outcome erreicht, sind dies bei den 70-79-jährigen nur noch etwa ein Drittel der Patienten und bei den über 80-jährigen nur noch ein Viertel der Patienten, während in dieser Kohorte 75% der Betroffenen auch im Langzeitverlauf nur ein schlechtes Outcome erzielt.

Vergleich GOS-Entlassung vs. GOS-Gesamt

Im Vergleich zum GOS bei Entlassung stellt sich der Gesamt-GOS wie folgend dar. In der Gesamtpopulation ist der Anteil der verstorbenen Patienten von 20,6% ($n=52$) auf 44,1% ($n=112$) gestiegen. Hatten bei Entlassung 19 Patienten (7,5%) eine GOS von 2, waren es beim Last-Follow-Up vier Patienten (1,6%). Besonders stark veränderte sich die Verteilung beim GOS 3. Hatten bei Entlassung noch 33,3% ($n=84$) der Gesamtpopulation einen GOS von 3, waren dies beim Gesamt-GOS nur noch 12,5% ($n=32$). Der Anteil beim GOS von 4 sank von 18,7% ($n=47$) auf 9,4% ($n=24$), während der Anteil bei einem GOS von 5 von 19,8% ($n=50$) auf 32,3 % ($n=82$) stieg.

In die Kohorten GOS „gut“ bzw. „schlecht“ zusammengefasst, lässt sich keine wesentliche Verbesserung darstellen. Hatten bei Entlassung 50,3%, 72,6% und 83,4% der jeweiligen Altersgruppen einen schlechten GOS bei Entlassung, waren dies beim Last Follow-Up jeweils 48%, 69% und 75%.

4.4 Korrelationen

Korrelationen - Outcome

Folgende Tabelle zeigt die signifikanten Korrelationen der erhobenen Parameter bezüglich des Outcomes (Tab.6).

Tabelle 6: Korrelationen Outcome

| GOS Entlassung Versus | Chi-Square-Test | Korrelationskoeffizient Spearman-Rho | GOS gesamt Chi-Square-Test | GOS gesamt Korrelationskoeffizient Spearman-Rho |
|--|-----------------|--------------------------------------|----------------------------|---|
| Alter | p<0,001 | r=-0,275 | p<0,001 | r=-0,318 |
| Nikotinabusus | p<0,001 | r=-0,342 | p=0,004 | r=-0,184 |
| Alkoholabusus | p<0,001 | r=-0,219 | p=0,008 | r=-0,169 |
| WFNS-Score | p<0,001 | r=-0,631 | p<0,001 | r=-0,559 |
| Initiale Bewußtlosigkeit | p<0,001 | r=-0,299 | p<0,001 | r=-0,313 |
| Initialer Anfall | p=0,043 | r=-0,128 | p=0,434 | r=-0,050 |
| Fisher-Score | p<0,001 | r=-0,443 | p<0,001 | r=-0,364 |
| Intracerebrale Blutung | p<0,001 | r=-0,358 | p<0,001 | r=-0,300 |
| Intraventrikuläre Blutung | p<0,001 | r=-0,452 | p<0,001 | r=-0,452 |
| Hydrocephalus | p<0,001 | r=-0,481 | p<0,001 | r=-0,361 |
| Behandlung | p<0,001 | r=-0,382 | p<0,001 | r=-0,270 |
| Behandlungsergebnis | p<0,001 | r=-0,360 | p<0,001 | r=-0,292 |
| Anzahl intraprozeduraler Komplikationen | p=0,001 | r=-0,214 | p=0,002 | r=-0,190 |

Korrelationen Alter

Um mögliche altersbezogene Prädiktoren zu identifizieren, wurden die erhobenen Parameter mittels nicht-parametrischen Korrelationen untersucht. Tabelle 7 zeigt die untersuchten Parameter und die signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 7: Korrelationen Alter

| Signifikante Korrelationen Alter Versus | Ergebnis Korrelation | Ergebnis Chi-Square- Test | Korrelations- koeffizient Spearman-Rho |
|--|-------------------------|---------------------------------|--|
| WFNS gut/schlecht | p<0,05 | p=0,020 | r=0,146 |
| WFNS-Score | p<0,05 | p=0,038 | r=0,131 |
| Behandlung (Clipping, Coiling, konservativ) | p<0,01 | p=0,005 | r=0,173 |
| GOS Entlassung | p<0,01 | p=0,000 | r=-0,275 |
| GOS gesamt | p<0,001 | p=0,000 | r=-0,318 |
| Zensor | p<0,01 | p=0,000 | r=0,282 |
| EVD | p<0,05 | p=0,042 | r=0,128 |
| Hydrozephalus | p<0,05 | p=0,020 | r=0,148 |
| Nikotinabusus | p<0,01 | p=0,000 | r=-0,241 |
| Alkoholabusus | p<0,01 | p=0,001 | r=-0,216 |

Folgende Parameter korrelierten nicht signifikant mit dem Alter:

- Vorerkrankungen (Art und Anzahl)
- Antikoagulation
- Fisher-Score
- Intraventrikuläre Blutung
- Intracerebrale Blutung
- Initialer Anfall
- Initiale Bewußtlosigkeit
- Aneurysmaanzahl
- Aneurysmagröße
- Reruptur
- Vasospasmus
- Vasospasmus-Therapie
- Intraprozedurale Komplikationen
- Weitere Komplikationen (Art und Anzahl)
- Shunt-Anlage
- Behandlungsergebnis
- Todesursache

4.5 Überlebenszeiten und Todesursachen

1.1.5 Überlebenszeiten

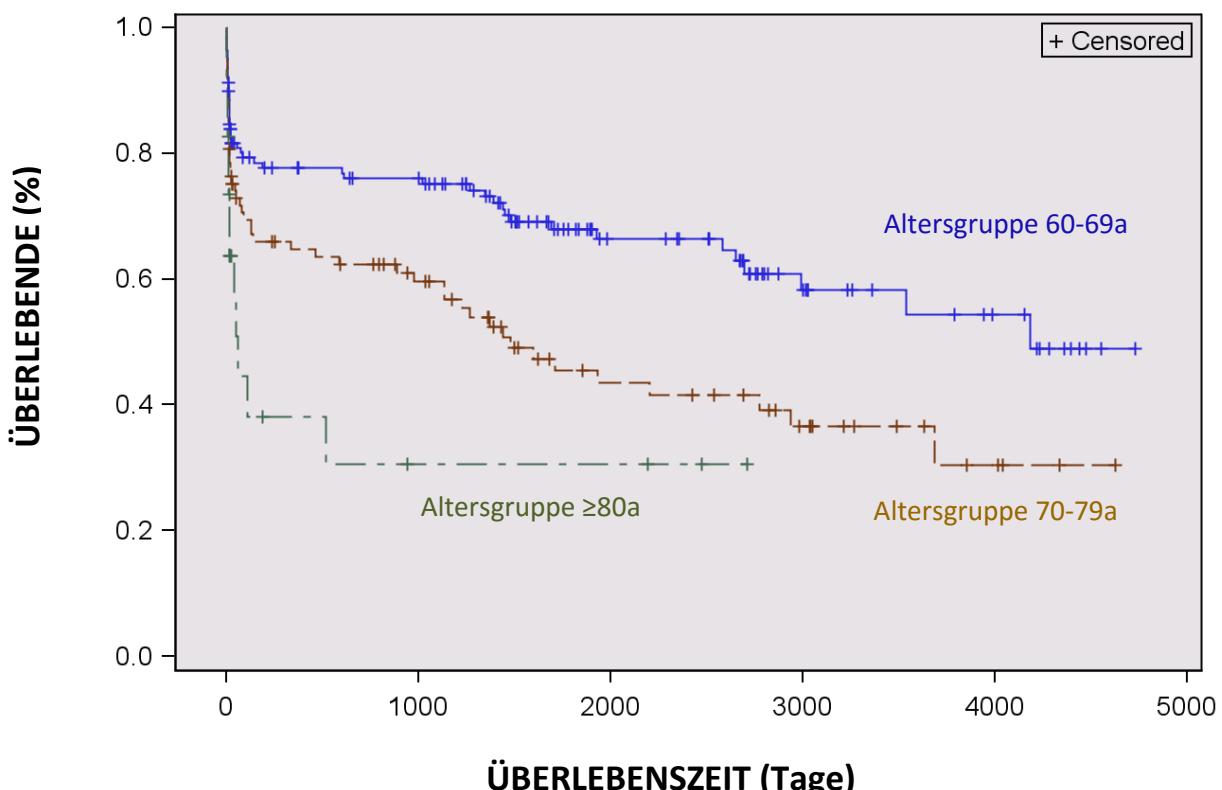
Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit in den Alterskohorten (Log-Rank-Test: $p=0,0002$, Wilcoxon-Test: $p=0,0005$, Abb. 24).

In der Gruppe der 60-69-Jährigen konnte eine mittlere Überlebenszeit von 7,6 Jahren errechnet werden, während 70-79-jährige Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 4,9 Jahren aufwiesen. Patienten der Gruppe 3 überlebten im Mittel 0,59 Jahre.

Im Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Alterskohorten 1 und 2 ($p=0,0026$) und den Alterskohorten 1 und 3 ($p=0,0004$). Auch im Wilcoxon-Test waren diese Unterschiede mit $p= 0,00083$ und $p= 0,0006$ hochsignifikant.

Zwischen den Alterskohorten 2 und 3 konnte mit $p=0,0688$ (Log-Rank-Test) bzw. $p=0,0509$ (Wilcoxon) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve



1.1.6 Überlebensraten

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug in Gruppe 1 78%, in Gruppe 2 65% und in Altersgruppe 3 noch 38%. Patienten der Altersgruppe 1 hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 68%, in Gruppe 2 betrug diese 45% und in Gruppe 3 nur noch 31%.

1.1.7 Cox-Modell

Im Cox-Modell konnte gezeigt werden, dass das Alter (Hazard Ratio: 1,399, $p=0,0257$, Chi-Square-Test), die Behandlung mittels Clipping (Hazard Ratio: 0,164, $p<0,001$, Chi-Square-Test), die Behandlung mittels Coiling (Hazard Ratio: 0,177, $p<0,001$, Chi-Square-Test) und der WFNS-Score (Hazard Ratio: 1,843, $p<0,001$, Chi-Square-Test) einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit hatten.

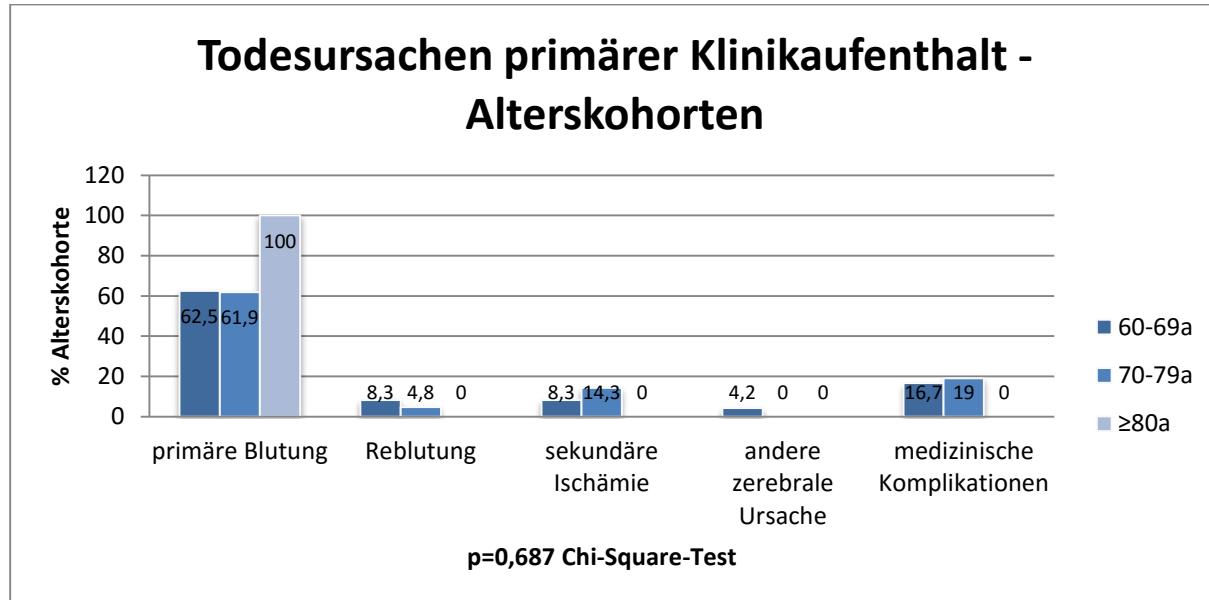
1.1.8 Todesursachen

Todesursachen während des primären Klinikaufenthalts

Von den insgesamt 52 Patienten, die während des Klinikaufenthalts verstorben sind, war bei 35 Patienten (67,3%) die primäre Blutung die Todesursache, acht Patienten (15,4%) sind aufgrund medizinischer Komplikationen verstorben. Weitere Todesursachen waren in drei Fällen Reblutungen (5,8%) und sekundäre Ischämien bei fünf Patienten (9,6%), ein Patient ist an einer schweren intrazerebralen Blutung in Folge einer EVD-Anlage verstorben.

Folgendes Diagramm zeigt altersspezifisch die Todesursachen der Patienten, die im Verlauf des primären Krankenhausaufenthalts verstorben sind. Das Diagramm zeigt deutlich, dass in der Altersgruppe 3 alle Patienten an der primären Blutung verstorben sind, während bei den jüngeren Patienten auch weitere, nicht zerebrale Komplikationen mit 16,7% bzw. 19,0% eine wichtige Todesursache darstellen (Abb.25).

Abbildung 25: Todesursachen primärer Klinikaufenthalt



Outcome und Todesursachen konservativ behandelter Patienten

Von den 38 konservativ behandelten Patienten sind 27 (73%) noch während des primären stationären Aufenthaltes verstorben, die Haupttodesursache war in 24 Fällen die primäre Blutung, in 2 Fällen eine sekundäre Ischämie. Ein Patient verstarb aufgrund zusätzlicher Komplikationen.

Vier Patienten (11%) befanden sich zum Zeitpunkt der Verlegung bzw. Entlassung in einem apallischen Syndrom, im Last Follow-Up sind diese vier Patienten verstorben.

Auch die drei Patienten, die bei Verlegung bzw. Entlassung einen GOS von 3 aufwiesen, sind im Last Follow-Up an den Folgen der SAB oder eines natürlichen Todes verstorben.

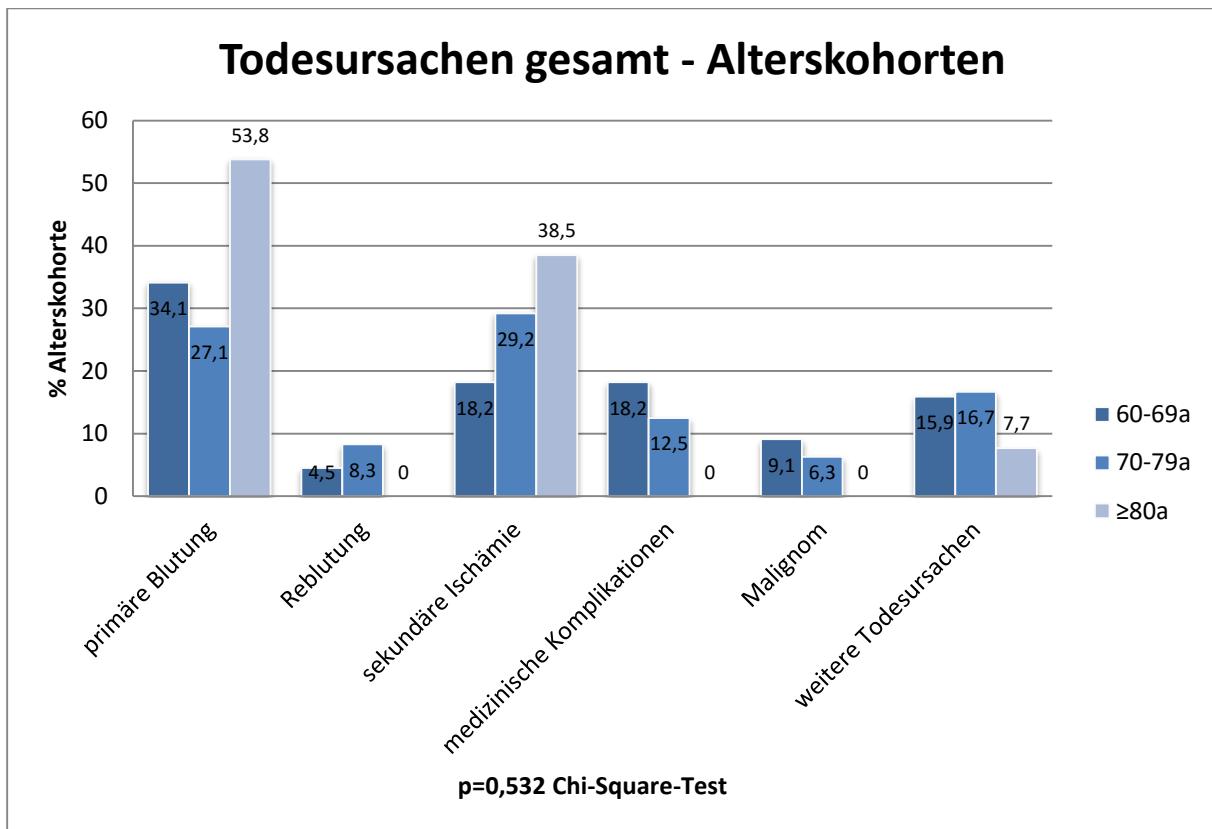
Todesursache gesamt

Die häufigste Todesursache im gesamten Beobachtungszeitraum war mit 35 Fällen (33,3%) die initiale Blutung, gefolgt von der sekundären Ischämie als Folge der SAB in 27 Fällen (25,7%). Besonders die Patienten der Altersgruppe 3 waren hierbei mit 7 Patienten (53,8% der Alterskohorte), die an der initialen Blutung verstarben und 5 Patienten (38,5%), die aufgrund der sekundären Ischämie verstarben, vergleichsweise häufig betroffen. Bei den 60-79-jährigen Patienten waren neben der primären Blutung und ihren Folgen auch intensivmedizinische Komplikationen (18,2% in Gruppe

1, 12,5% in Gruppe 2) und nicht-SAB-bedingte Erkrankungen wie Malignome von Bedeutung.

Folgendes Diagramm zeigt die Todesursachen der Alterskohorten im gesamten Beobachtungszeitraum (Abb.26).

Abbildung 26: Todesursachen gesamt



4.6 Prädiktoren für schlechtes Outcome und Mortalität

Univariate Analyse – GOS bei Entlassung und GOS gesamt

Nach Vortestung auf Signifikanz im Chi-Square-Test und nichtparametrischen Korrelationen wurden folgende Parameter in die univariate Analyse bezüglich des Outcomes bei Entlassung und dem Gesamt-Outcome eingeschlossen.

Tabelle 8: Univariate Analyse

| Univariate Analyse eingeschlossene Parameter | Signifikant GOS | Signifikant Entlas- sung | Signifikant GOS Gesamt |
|--|--------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Altersgruppen | X | X | |
| WFNS – Score | X | X | |
| Fisher-Score | X | X | |
| Vorerkrankungen-Anzahl | | | |
| Antikoagulation | | | |
| Initialer Anfall | | | |
| Initiale Bewußtlosigkeit | X | | |
| Nikotinabusus | X | | |
| Alkoholabusus | X | | |
| Intracerebrale Blutung | X | X | |
| Intraventrikuläre Blutung | X | X | |
| Subdurales Hämatom | | | |
| Aneurysma-Anzahl | | | |
| Behandlung (Clipping / Coiling / konservativ) | X | X | |
| Behandlungsergebnis (Aneurysma komplett / inkomplett / nicht verschlossen) | X | X | |
| Früh-Hydrocephalus | X | X | |
| Vasospasmus | X | X | |
| Anzahl behandlungsbedingter Komplikationen | X | | |
| Anzahl weiterer Komplikationen | X | X | |

Prädiktoren für schlechtes Outcome bei Entlassung

Die multivariate Analyse mit Hilfe des kumulativen Logit zeigte, dass die konservative Behandlung ($p= 0,0001$), das Vorhandensein eines Früh-Hydrozephalus ($p=0,0414$) oder eines Vasospasmus ($p=0,0077$) neben dem Alter ($p=0,0011$) und dem WFNS-Score ($p<0,0001$) hochsignifikante Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Entlassung oder Verlegung sind.

Prädiktoren für schlechtes Gesamt-Outcome

Auch in der multivariaten Analyse für Prädiktoren für schlechtes Outcome im gesamten Beobachtungszeitraum (GOS gesamt) konnten das Alter ($p=0,0005$) und der

WFNS-Score ($p<0,0001$) als hochsignifikante Prädiktoren identifiziert werden. Zusätzlich zeigten hier noch das Behandlungsergebnis ($p=0,0040$) mit inkompletter oder fehlender Versorgung und die Anzahl an intensivmedizinischen Komplikationen ($p=0,0001$) signifikante Ergebnisse.

Prädiktoren für Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität konnte mit Hilfe der multivariaten Analyse das Alter, der WFNS-Score und die Art der Therapie (invasiv oder konservativ) als Prädiktoren ermittelt werden.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die untersuchten Parameter und die Ergebnisse.

Tabelle 9: Multivariate Analyse

| Multivariate Analyse Eingeschlossene Parameter | Signifikant GOS sung | Entlas- sung | Signifikant GOS gesamt | Signifikant Mortalität |
|---|----------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| Altersgruppen | X | | X | X |
| WFNS – Score | X | | X | X |
| Fisher-Score | | | | |
| Aneurysma-Anzahl | | | | |
| Behandlung (Clipping / Coiling / konservativ) | X | | | X |
| Behandlungsergebnis (Aneurysma komplett / inkomplett / nicht verschlossen) | | | X | |
| Früh-Hydrocephalus | X | | | |
| Intracerebrale Blutung | | | | |
| Intraventrikuläre Blutung | | | | |
| Subdurales Hämatom | | | | |
| Vasospasmus | X | | | |
| Anzahl behandlungsbedingter Komplikationen | | | | |
| Anzahl weiterer Komplikationen | | | X | |

In der vorliegenden Studie waren also das Alter und der initiale Zustand des Patienten im Sinne des WFNS-Scores stabile Prädiktoren für schlechtes Outcome bei Entlassung und im Langzeitverlauf sowie für erhöhte Mortalität.

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden 256 Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der aneurysmatischen SAB 60 Jahre oder älter waren. Die Größe der Gesamtpopulation ist mit der Kohorte der älteren Patienten der Subanalyse innerhalb der ISAT (=International Subarachnoid Aneurysm Trial) - Studie (78) oder mit der der Studie von Karamanakos et al. (51) vergleichbar. Durch die altersbezogene Unterteilung kommt es zu demographisch bedingten inhomogenen Gruppengrößen; so ist insbesondere die Gruppe der 80-jährigen und älteren Patienten mit 25 Patienten wesentlich kleiner als die Gruppe der 60-69-Jährigen mit 138 Patienten. Diese Inhomogenität findet sich jedoch auch in ähnlichen Studien (51) - in der Subgruppenanalyse der ISAT- Studie waren sogar nur 4 Patienten 80 Jahre oder älter (78), die Studie von Asano (1) analysierte 24 Patienten in dieser Alterskohorte. Ab welchem Lebensalter das Risiko für schlechtes Outcome nach Subarachnoidalblutung signifikant steigt und welches Lebensalter somit einen geeigneten Schwellenwert – z.B. für Subgruppenanalysen oder für eine Studienplanung - darstellt, wird in der aktuellen Literatur uneinheitlich diskutiert: Hoh et al. (36) geben ein Alter über dem 50. Lebensjahr als unabhängigen Faktor für schlechtes Outcome an, während in der Subgruppenanalyse der ISAT-Studie und in diversen anderen Studien das 65. Lebensjahr als Grenze diente (48,55,78). Hierbei wurde die Altersgrenze von 65 Jahren jedoch aufgrund der Definition von „alt“ in der westlichen Welt gewählt, hatte also keinen Bezug zum Outcome. In unserer Studie wurde als untere Altersgrenze das 60. Lebensjahr festgelegt, da Germanson et al. (27) zeigen konnten, dass ein Alter über 60 Jahren neben dem Vigilanzniveau des Patienten der aussagekräftigste Prädiktor für das Outcome nach SAB ist. Dass sich das Outcome von Patienten jenseits des 60. Lebensjahres gegenüber jüngeren SAB-Patienten signifikant verschlechtert, zeigten auch die Untersuchungen von Osawa et al. und Lanzino et al. (56,68).

Wie in anderen Studien mit westeuropäischer Population (12,60) war auch in dieser Studie der Anteil weiblicher Patienten mit ca. 60% höher als der der männlichen Patienten. Dies entspricht der bekannten epidemiologischen Tatsache des 1,6-fach erhöhten Risikos von Frauen, eine SAB zu erleiden (96).

5.2 Einfluß des prämorbidien Zustandes

Bekanntermaßen ist die Inzidenz von Komorbiditäten bei älteren Menschen im Vergleich zu Jüngeren erhöht, was das Outcome älterer Patienten negativ beeinflussen kann (52,66). Auch in unserer Studie litten nahezu alle Patienten unter Vorerkrankungen, wobei, wenig überraschend, die Patienten über 80 Jahre im Vergleich zu den jüngeren Patienten eine höhere Anzahl an Vorerkrankungen aufwiesen. Interessanterweise hatte die Anzahl der Vorerkrankungen allerdings keinen signifikanten Einfluß auf das Outcome bei Entlassung und das Gesamt-Outcome, was auch in der Studie von Lanzino (56) gezeigt werden konnte. Ebenso wenig war die Komorbidität ein Prädiktor für Mortalität. Mit 75% der Gesamtpopulation war die arterielle Hypertonie die mit Abstand häufigste Vorerkrankung. Nach Fujita et al. ist die arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für die Entstehung einer schweren SAB (26). Wir konnten in unserer Studie allerdings keinen signifikanten Einfluss des Vorhandenseins einer arteriellen Hypertonie auf den WFNS-Score feststellen. Auch wurde – wie in der Studie von Lanzino et al. (56) – das Outcome durch die arterielle Hypertonie nicht signifikant beeinflusst. Sicherlich gibt aber unsere retrospektive Analyse auch nicht allumfassend den Zustand der Blutdruckeinstellung wider, der in diesem Zusammenhang wahrscheinlich eine wesentliche Rolle spielt, da lediglich die Diagnose arterielle Hypertonie oder die Einnahme von Antihypertensiva dokumentiert wurde. Interessanterweise hatte auch die Einnahme von Antikoagulantien weder einen signifikanten Einfluss auf den Fisher-Score oder den WFNS-Score, noch auf das Outcome.

5.3 Klinische Faktoren

Der klinische Zustand der Patienten vor der Therapie, hier durch den WFNS-Score repräsentiert, zeigte, dass mit 52% über die Hälfte aller Patienten in der Altersgruppe 3 einen schlechten WFNS-Score hatten, während sich die Patienten bis zum 69. Lebensjahr mehrheitlich (63%) in einem guten klinischen Zustand befanden. Dass es einen direkten Zusammenhang von Alter und Allgemeinzustand bei Klinikaufnahme nach Subarachnoidalblutung gibt, wird von mehreren Studien bestätigt (42,74). Der schlechtere klinische Zustand der älteren Patienten wird in der Literatur durch mehrere Faktoren erklärt. So ist nach Sakaki et al.(80) das Ausmaß der Blutung aufgrund der altersbedingten Hirnatrophie ausgeprägter, Fujita et al.(26) geben eine bei älteren Patienten meist vorbestehende arterielle Hypertonie mit folglich massiverer Blutung an.

tung als zusätzlichen Faktor an. In unserer Studie konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem WFNS-Score und dem Ausmaß der Blutung im Sinne des Fisher-Scores oder einer Vorerkrankung festgestellt werden. So mit ist zu postulieren, dass die Fragilität und Ischämieempfindlichkeit des älteren Gehirns hier wahrscheinlich der wichtigste Faktor ist. (56,91). Da in der Literatur (5,81) auch die initiale Bewußtlosigkeit als Prädiktor für schlechtes Outcome zu finden ist, wurde dieser Parameter ebenfalls erfasst. In unsere Studie erlitten 97 Patienten (38%) einen initialen Bewußtseinsverlust, wobei interessanterweise die Gruppe 3 mit 7 Patienten (28%) vergleichsweise selten betroffen war, und im Gegensatz zur Studie von Lanzino et al. (56) kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Alter bestand. In unserer Studie korrelierte der Bewußtseinsverlust zwar signifikant mit dem Outcome bei Entlassung, was auch in der univariaten Analyse feststellbar war, hatte aber in Bezug auf das längerfristige Outcome und die Mortalität im Gegensatz zum WFNS-Score keinen signifikanten Einfluß und konnte auch nicht als unabhängiger Prädiktor für schlechtes Outcome bestätigt werden.

5.4 Aneurysma-spezifische Parameter

Die Hauptlokalisation des rupturierten Aneurysmas war, übereinstimmend mit der Literatur (68), die A. communicans anterior. In unserer Untersuchung waren - analog zur ISAT-Studie (63) - weitere häufige Lokalisationen die A. cerebri media und die A. carotis interna /A. communicans posterior. Im hinteren Kreislauf waren Aneurysmen der A. basilaris und A. vertebralis die häufigste Blutungsursache. Mehrere Studien (9,44) haben gezeigt, dass es Hinweise auf ein erhöhtes Rupturrisiko bei der Lokalisation von Aneurysmen im Bereich der A. communicans anterior im vorderen Kreislauf und der A. basilaris im hinteren Kreislauf gibt. Ob sich die Lokalisation des rupturierten Aneurysmas in verschiedenen Altersgruppen unterscheidet, wird sehr uneinheitlich diskutiert. Die Studie von Sakaki et al. (80) zeigte bei Patienten über dem 65. Lebensjahr eine höhere Rate an Aneurysmen des hinteren Kreislaufs (A. vertebralis und A. basilaris) und der A. communicans anterior, während Lanzino et al. und Inagawa et al. keine altersbezogenen Unterschiede in der Aneurysmalokalisation und Größe feststellen konnten (42,56). In unserer Studie fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Aneurysmalokalisation in den unterschiedlichen Altersgruppen; auch die Aneurysmagröße unterschied sich auch in unsere Studie nicht

signifikant in den Altersgruppen und lag mit etwa 7,5mm etwas unter dem Durchschnitt von 10 mm in der Literatur (52).

Die Abhängigkeit der gewählten Therapieoption von der Lokalisation des Aneurysmas zeigte deutliche Unterschiede. So wurden Aneurysmen des vorderen Kreislaufs signifikant häufiger neurochirurgisch versorgt, während Patienten mit Aneurysmen des hinteren Kreislaufs bevorzugt mittels Coiling behandelt worden sind. Dies ist verständlich, da die neurochirurgische Versorgung von Aneurysmen des hinteren Kreislaufs zu einem vergleichsweise schlechteren Outcome führt (85) und somit bei dieser Lokalisation die endovaskuläre Behandlung in der Regel bevorzugt wird (59,62). Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist allerdings zu beachten, dass es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt und daher eine Vorselektion durch die behandelnden Ärzte besteht, da die Therapieentscheidung im Rahmen einer interdisziplinären neurovaskulären Konferenz getroffen wird. Auch Nieuwkamp (65) schildert diese Vorgehensweise.

Wie bei Horiuchi et al. (38) bestand auch in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Größe des Aneurysmas und einem schlechten Outcome während bei Mocco et al. (62), die allerdings ausschließlich Patienten mit schlechtem klinischen Score jeden Alters beobachteten, die Aneurysmagröße ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für die Prognose des Patienten war.

5.5 Aneurysmabehandlung

Bei der Behandlung des zur SAB führenden rupturierten Aneurysmas stehen grundsätzlich drei Methoden zur Wahl: 1. die neurochirurgische Behandlung mittels Aneurysma-Clipping, 2. die endovaskuläre Versorgung mittels Coiling und 3. die konservative Therapie. Gerade bei älteren Patienten stellt sich die Frage, welche dieser Therapieoptionen am besten geeignet ist, um ein für den Patienten zufriedenstellendes Behandlungsergebnis zu erreichen, insbesondere wenn diese Patienten bereits multipel vorerkrankt sind oder sich bei Klinikaufnahme in einem schlechten Zustand befinden. Bei sehr alten Patienten in äußerst schlechten klinischen Zustand wurde daher bisher häufig von einer aktiven Therapie Abstand genommen, da die Aussicht auf ein akzeptables Outcome nicht gegeben war (65).

Das konservative Vorgehen ist daher, vermutlich auch durch diese Vorselektion, mit einem extrem schlechten Outcome assoziiert (81). Auch das Alter und der klinische

Grad unterschieden sich in unserer Studie deutlich von den invasiv behandelten Patienten. 32% der sehr alten Patienten wurden konservativ behandelt, während dies in der Altersgruppe 1 nur 10,6% und in der Altersgruppe 2 16% der Patienten waren. Mit 30 Patienten hatten 78,9% der konservativ behandelten Patienten einen schlechten WFNS-Score von 4 oder 5, was die Therapieentscheidung vermutlich stark mitbeeinflußte.

Auch der Zusammenhang des konservativen Vorgehens mit schlechterem Outcome war im Vergleich mit dem invasiven Vorgehen enorm.

So konnten von den insgesamt 38 konservativ behandelten Patienten lediglich 3 Patienten in einem guten Allgemeinzustand entlassen werden und nur ein Patient hatte im Langzeit-Follow-Up ein gutes Therapieergebnis. Die Letalität während des primären Klinikaufenthalts war in dieser Patientengruppe mit 73% sehr hoch und lag im Langzeit-Follow-Up sogar bei 92,1%. Zu ähnlichen Ergebnissen bei konservativem Vorgehen kommt auch die Studie von Fridriksson et al. (24): Die Untersucher zeigten in ihrer Studie, dass bereits über 50% der konservativ behandelten älteren Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach der Blutung versterben und die Mortalität auf 75% nach Ablauf eines Jahres steigt. Unsere Analyse der Todesursachen ergab, dass über 70% der konservativ behandelten Patienten an der initialen Blutung oder den Folgen des Vasospasmus verstarb, und dass kein Patient durch eine Reblutung zu Tode kam. Dies zeigt, dass beim konservativen Vorgehen nicht das unversorgte Aneurysma zu einem schlechten Outcome führt, sondern dass die Auswirkungen der initialen Blutung einen weitaus größeren Einfluss haben. Somit scheint eine konservative Vorgehensweise insbesondere bei sehr alten Patienten in einem initial schlechten klinischen Zustand vertretbar.

Clipping

Die neurochirurgische Therapie mittels Clipping ist ein etabliertes Verfahren in der Aneurysmabehandlung. Auch ist die Erfolgsrate hinsichtlich eines kompletten, dauerhaften Aneurysmaverschlusses aktuell dem endovaskulären Vorgehen überlegen (63). Nachteilig ist jedoch die vergleichsweise hohe Invasivität, die mit einer hohen Belastung des Patienten einhergeht, und möglicherweise vermehrte Komplikationen zur Folge hat. Somit wird die Indikation zur chirurgischen Behandlung bei älteren Patienten kritisch gestellt, insbesondere, wenn sich das Aneurysma aufgrund der Lokalisation und Morphologie auch für die endovaskuläre Therapie eignet. Dass aber

auch bei sehr alten Patienten (80 Jahre und älter) die neurochirurgische Behandlung mit gutem Erfolg durchgeführt werden kann, zeigte die Studie von Horiuchi et al. (38), die das Outcome von 449 über 70-jährigen und 89 Patienten im 80-90. Lebensjahr untersuchte, die ausschließlich operativ therapiert wurden. Laut dieser Studie erreichten 53,2% der 70-80-jährigen und 50,6% der 80-90-jährigen ein gutes Outcome. Interessanterweise war das Alter per se bei Horiuchi et al. (38) nur in der Kohorte der 70-80-jährigen ein signifikanter Prädiktor für schlechtes Outcome, nicht jedoch in der Kohorte der 80-90-jährigen, was möglicherweise jedoch durch die deutlich geringere Größe der Kohorte beeinflusst wurde. Sarkar et al. (81) beschreiben sogar eine Mortalität von weniger als 10% bei sorgfältig ausgewählten Patienten zwischen 60 und 70 Jahren. Im Falle einer aktiven Aneurysmabehandlung wurden in unserer Studie Patienten im Alter bis 79 Jahre bevorzugt operativ, und Patienten über 80 Jahre eher endovaskulär behandelt. Zu beachten ist, dass sich in unserer Untersuchung der initiale klinische Zustand der Patienten lt. WFNS-Score in den Therapiekohorten „Clipping“ und „Coiling“ nicht unterschied. Interessanterweise lag der Anteil der Patienten mit sehr gutem Outcome (GOS 5) bereits bei Entlassung in der Clipping-Gruppe bei 28,5% und in der Coiling-Gruppe bei 15,4%, allerdings ohne dass sich hier eine Signifikanz ergab. Bei Analyse des Gesamt-Outcome war der Unterschied mit 39,8% (GOS 5-Patienten) in der Clipping- und 32,6% in der Coiling-Gruppe nicht mehr so eindrücklich, zeigt jedoch, dass ältere Patienten auch in unserer Studie den operativen Eingriff mit gutem Outcome tolerierten.

Coiling

Mit dem Coiling (31) steht seit circa 1990 ein sehr wenig invasives endovaskuläres Verfahren zur Verfügung, um das rupturierte Aneurysma im Rahmen der diagnostischen Angiographie zu verschliessen. Aufgrund der deutlich geringeren Invasivität und Belastung scheint dies eine besonders geeignete Therapie für ältere Patienten zu sein, insbesondere wenn sich diese bei Aufnahme in schlechterer Verfassung befinden. Allerdings sind die Behandlungsmöglichkeiten beim Coiling durch die Lokalisation und Form des Aneurysmas eingeschränkt. Bevorzugt wird die endovaskuläre Therapie bei Aneurysmen des hinteren Kreislaufs, die mit neurochirurgischen Zugängen teilweise schwierig zu erreichen sind. Laut mehrerer Studien (28,78,85) ist bei endovaskulär behandelten Patienten auch die Komplikationsrate geringer und die Dauer des stationären Aufenthalts im Vergleich zum neurochirurgischen Vorgehen reduziert, bei gleichzeitig besserem Outcome. Bezüglich der Komplikationsrate und

der mittleren Verweildauer konnten in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Clipping und Coiling festgestellt werden.

Die Entscheidung, welche dieser beiden Behandlungsmöglichkeiten gewählt wird, war kein Prädiktor für schlechtes Outcome oder Mortalität, während im Gegensatz dazu das konservative Vorgehen ein wichtiger Prädiktor für schlechtes Outcome bei Entlassung und Mortalität ist. Auch hier ist allerdings zu beachten, dass es sich um retrospektiv erhobene Daten handelt, und die Therapiewahl durch zahlreiche Faktoren wie Alter, Aneurysmalokalisation, klinischer Zustand und Präferenz des Patienten beeinflusst worden ist. Zusätzlich war es nicht das primäre Ziel dieser Studie, die beiden invasiven Therapieverfahren formal zu vergleichen, nicht zuletzt wäre hierfür die Fallzahl für ein aussagekräftiges Ergebnis zu gering gewesen.

5.6 Komplikationen

In unserer Studie war die intraprozedurale Reruptur mit 19,2% die häufigste Komplikation gefolgt vom Gefäßverschluß. Die Rate an Rerupturen war in der neurochirurgischen Kohorte mit 21,1% versus 13,0% bei endovaskulärer Versorgung höher, hatte aber auf das funktionelle Outcome und die Mortalität in beiden Therapiekohorten keinen signifikanten Einfluß. Unsere Ergebnisse werden hierbei durch die der ISAT-Subanalyse unterstützt, die ebenfalls keinen signifikanten Einfluß der intraprozeduralen Aneurysmaruptur auf das Outcome feststellte (78). Bezuglich der Gesamthäufigkeit intraprozeduraler Komplikationen bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Clipping und Coiling in unserer Untersuchung, auch nicht in Bezug auf die einzelnen Altersgruppen. Ältere Patienten litten folglich nicht häufiger unter intraprozeduralen Komplikationen und auch die deutlich invasivere neurochirurgische Behandlung war im Vergleich zum endovaskulären Vorgehen nicht komplikationsreicher. Dass sich Clipping und Coiling in der intraprozeduralen Komplikationsrate nicht signifikant unterscheiden, ergab auch die Metaanalyse von 19 publizierten Studien von Fraser et al.(23), der eine Komplikationsrate von 9% bei der endovaskulären Therapie und 11% bei der neurochirurgischen Behandlung angibt. Insgesamt lag in unserer Untersuchung die Rate an intraprozeduellen Komplikationen mit 38% in einer Höhe, die mit 32% bzw. 28% auch andere Studien ermittelten (4). Zusätzlich zeigte unsere Untersuchung, dass das Auftreten intraprozeduraler Komplikationen das Outcome bei Entlassung als auch den Gesamt-Outcome signifikant beeinflusste,

aber in der multivariaten Analyse keinen unabhängigen Prädiktor für schlechtes Outcome oder Mortalität darstellte.

Bei den intensivmedizinischen Komplikationen waren mit 14,3% zerebrale und mit 10,9% pulmonale Komplikationen am häufigsten und in den Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Pulmonale Komplikationen, meist in Form einer Pneumonie, treten nachgewiesenermaßen besonders häufig bei künstlicher Beatmung und verlängerter Immobilisation auf (6,90). Es ist daher denkbar, dass die neurochirurgisch versorgten Patienten aufgrund des größeren Eingriffs und der auch bei den mobilen Patienten resultierenden längeren Immobilisation hier ein erhöhtes Risiko haben. In unserer Untersuchung gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich dem Auftreten einer pulmonalen Komplikation in den Therapiegruppen. Insgesamt konnte in unserer Studie auch keine Altersabhängigkeit beim Auftreten intensivmedizinischer Komplikationen festgestellt werden. Die Relevanz der intensivmedizinischen Komplikationen wird insofern deutlich, als dass diese einen Prädiktor für schlechtes Outcome im Gesamt-Follow-Up darstellten und nach der initialen Blutung und der sekundären Ischämie die dritthäufigste Todesursache waren.

Eine weitere potentiell wichtige Komplikation nach aneurysmatischer SAB ist der Vasospasmus. Über die Bedeutung und den Einfluss von Vasospasmen auf das Outcome älterer Patienten nach SAB existieren allerdings sehr kontroverse Meinungen (35,41). Da die Entwicklung eines Vasospasmus eng mit dem Ausmaß der Blutung im CT zusammenhängt (21) und ältere Patienten oft eine massivere Blutung aufweisen (80), liegt eine erhöhte Inzidenz in dieser Patientengruppe nahe. Dies scheint nach Inagawa et al. jedoch nicht der Fall zu sein (40). Eine sogar vergleichsweise geringere Vasospasmus-Inzidenz scheint insbesondere alte Patienten mit arterieller Hypertonie zu betreffen, da durch den chronisch erhöhten Blutdruck die Elastizität der Gefäße abnimmt und diese wahrscheinlich entsprechend geringer auf spasmogene Faktoren reagieren (22,41). Obwohl der Vasospasmus bei älteren Patienten also weniger ausgeprägt ist, wurde in dieser Patientengruppe bei fortschreitenden Alter eine Erhöhung der Inzidenz symptomatischer Vasospasmen, die zu neurologischen Defiziten führen, im Vergleich zu jüngeren Patienten beobachtet (56). Auch in unserer Studie war die Inzidenz des Vasospasmus in der Kohorte der 60-69-jährigen im Vergleich mit den Alterskohorten 2 und 3 höher und die älteren Patienten litten tendenziell häufiger unter einem symptomatischen Vasospasmus. Insgesamt war die

Rate an Patienten mit symptomatischen Vasospasmus relativ gering. Dieses Ergebnis ist jedoch möglicherweise durch die hohe Anzahl an Patienten mit schlechtem WFNS verzerrt, da diese aufgrund von Sedierung etc. nicht adäquat neurologisch untersucht werden konnten. Zusammenfassend konnte der Vasospasmus zwar als Prädiktor für schlechtes Outcome bei Entlassung identifiziert werden, hatte jedoch keine Bedeutung für die Mortalität und das längerfristige Outcome.

Inwieweit die gewählte Therapie das Auftreten von Vasospasmen beeinflusst, wird in der Literatur uneinheitlich beschrieben (30,71). Begünstigt werden soll das Auftreten eines Vasospasmus oder auch eines Hydrocephalus durch verbleibende Blutkoagel im Subarachnoidalraum, weshalb Bedenken über eine mögliche Erhöhung der Inzidenz bei der endovaskulären Aneurysmaversorgung geäußert wurden (30), da beim Coiling im Gegensatz zum Clipping subarachnoidale Blutclots und Hämatome in den basalen Zisternen nicht entfernt werden können. Wir konnten in unserer Studie allerdings keine signifikanten Unterschiede im Auftreten eines Vasospasmus oder eines Hydrocephalus zwischen der neurochirurgischen und endovaskulären Behandlung feststellen, was auch mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse von älteren Patienten innerhalb der ISAT-Studie übereinstimmt (78). Auch eine Metaanalyse, die allerdings Patienten jeden Alters betrachtete, zeigte keinen Unterschied in der Rate von Vasospasmen nach neurochirurgischer oder endovaskulärer Therapie (11).

5.7 Outcome allgemein

Zur Beurteilung des Outcomes stehen mehrere Meßinstrumente zur Verfügung, die sich inhaltlich teilweise deutlich unterscheiden. Am häufigsten wird bei der Erfassung des Outcomes nach neurologischen Erkrankungen die Glasgow Outcome Scale (GOS) verwendet, die eine fünfstufige Einordnung nach Überleben und Grad der Behinderung vornimmt (93). In unserer Studie war die Dynamik des weiteren Krankheitsverlaufs nach Entlassung von besonderem Interesse. Um diese möglichst gut beurteilen zu können, wurden für die Erhebung des Last Follow-up Fragen so gestaltet, dass sie sich problemlos in GOS-Punkte umwandeln lassen. So lässt sich eine effektive Befragung der Patienten oder ihrer Angehörigen bewerkstelligen, die die Compliance im Rahmen der schriftlichen oder mündlichen Kontaktierung erhöht. Dadurch konnte in unserer Studie mit 81,8% der kontaktierten Patienten ein außerordentlich hoher Rücklauf erzielt werden. Zur Ergänzung des GOS wurde den Pati-

enten zusätzlich die Möglichkeit gegeben, im Rahmen einer offenen Frage ihre Einschränkungen zu beschreiben, und in binären Fragen Auskunft über ihr Allgemeinbefinden im Vergleich zur Entlassung und Selbstständigkeit im Alltag zu geben. Hierbei zeigte sich, dass von den 65 Patienten, die noch Einschränkungen angaben, 43 Betroffene (66,1%) neben motorischen auch kognitive Defizite hatten und nur neun Patienten ausschließlich unter motorische Behinderungen litten. Dass selbst Patienten, die nach der einfachen GOS ein gutes Outcome zeigten, unter kognitiven Defiziten leiden, stellte Hütter et al. eindrücklich dar (39). So hatten in der Studie von Hütter et al. nur 20% der Betroffenen nach sechs Monaten keinerlei kognitive Einschränkungen, obwohl 83% der Patienten nach der einfachen GOS ein gutes Outcome verzeichneten. Kognitive Defizite sind also sehr häufig bei Patienten nach aneurysmatischer SAB zu finden und werden in der Regel nicht ausreichend berücksichtigt, obwohl sie für die Betroffenen oft eine große Belastung darstellen. Dieser Aspekt sollte unserer Meinung nach daher in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Ein wichtiger Aspekt für das Outcome ist auch die Einführung von Neuro-Intensivstationen. Durch ihre spezialisierte und individuell angepasste Betreuung konnte die Rate an medizinischen Komplikationen verringert, und das Outcome – auch bei höherem Lebensalter und initial schlechten klinischen Zustand - verbessert werden (48).

Insgesamt veränderte sich das Outcome in unserer Studie im Kurz- und Langzeitverlauf: Während bei Entlassung mit 84 Patienten (33,3%) die meisten Betroffenen einen GOS von 3 hatten, betrug der Anteil im Gesamt-Follow-Up nur noch 12,5%. Dagegen stieg der Anteil der verstorbenen Patienten (GOS 1) von 20,6% bei Entlassung auf 44,1%. Hierbei muß allerdings die natürliche Lebenserwartung und das Vorhandensein weiterer Erkrankungen beachtet werden. Zwar war, insbesondere in der Altersgruppe der über 80-Jährigen, die primäre Blutung und ihre unmittelbaren Folgen mit insgesamt 92,3% die führende Todesursache, bei den jüngeren Patienten spielten jedoch auch intensivmedizinische Komplikationen, Malignome und weitere, nicht-SAB-bedingte Todesursachen mit einem Anteil von 31,5% eine wichtige Rolle. Das Überleben der SAB in einem apallischen Syndrom war erfreulicherweise mit insgesamt 4 Fällen (1,6%) äußerst selten. Positiv ist auch der Anstieg der Patienten mit sehr gutem Outcome (GOS 5) von 19,8% bei Entlassung auf 32,3 % im Langzeitverlauf, während sich der Anteil von Patienten mit einem GOS von 4 von 18,7% auf 9,4% verringerte. Zusammenfassend befinden sich die Patienten, sofern sie die SAB

primär überlebt haben, zunächst in einem deutlich reduzierten Zustand, erholen sich im weiteren Verlauf aber entweder gut von der SAB oder sie versterben, wobei jedoch eine starke Altersabhängigkeit festzustellen ist.

5.8 Alter und Outcome

Das Outcome zeigte deutliche Unterschiede in den Alterskohorten. So hatten in unserer Studie Patienten unter 70 Jahren ein signifikant besseres Outcome als ältere Patienten. Jüngere Patienten (60-69 Jahre) überlebten die Blutung in über der Hälfte der Fälle in gutem Outcome; oft waren diese Patienten schon bei der Entlassung in einem guten Allgemeinzustand, der sich auch im längerfristigen Outcome bestätigte. Im Gegensatz dazu war das Outcome der Patienten ≥ 70 Jahren schlecht. Nur 27,5% bzw. 16,7% der Patienten in den Altersgruppen 2 und 3 hatten bei Entlassung ein gutes Outcome, im Last-Follow-Up waren es 31,2% bzw. 25%.

Ab welchem Lebensalter das Risiko für schlechtes Outcome oder Tod signifikant steigt, ist nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung. Durch die kontinuierliche technische Verbesserung und differenzierter Therapiealgorithmen hat sich dieser Zeitpunkt in den letzten Jahrzehnten vom 50. Lebensjahr (22) bis ≥ 79 Jahre (43) verschoben, die meisten Autoren geben das 70.-75. Lebensjahr an (7,24,65,69). Unsere Studie bestätigt, dass ein Lebensalter von 70 Jahren und mehr einen signifikanten Einfluß auf das Outcome hat. Ab diesem Zeitpunkt steigt die Mortalität signifikant und Patienten ab dem 70. Lebensjahr, die initial einen schlechten WFNS-Score haben, erreichen in der Regel kein gutes Outcome, was auch in anderen Studien gezeigt wurde (7,52).

Dass fortgeschrittenes Alter einer der wichtigsten Prädiktoren für schlechtes Outcome ist, wurde bereits in diversen Studien bestätigt (52,56,68). Kassell et al. (52) stellten in ihrer Studie sogar eine lineare Korrelation zwischen Alter und Outcome fest. Dies gilt zwar nicht für vorliegende Arbeit, aber auch in unserer Studie konnte das Alter per se als konstanter unabhängiger Prädiktor für schlechtes Outcome im kurz- und längerfristigen Verlauf sowie für eine erhöhte Mortalität bestätigt werden. Warum höheres Lebensalter das Outcome unabhängig von Vorerkrankungen oder dem initialen Zustand nach stattgehabter Blutung negativ beeinflusst lässt sich möglicherweise durch die Besonderheiten des alternden Gehirns erklären. So scheint die Vulnerabilität des Hirngewebes nach traumatischer Schädigung erhöht (69,91) zu sein,

während gleichzeitig wohl die zerebrale Autoregulation reduziert ist (91). Ursache hierfür ist möglicherweise eine reduzierte zerebrovaskuläre Reserve durch geringeren Blutfluß und abnehmender Gefäßelastizität (20). Zusätzlich ist die Synaptogenese nach neuronaler Schädigung herabgesetzt (94).

5.9 WFNS und Outcome

Außerdem konnte gezeigt werden, dass der klinische Zustand des Patienten, in dieser Studie in Form des WFNS-Scores dargestellt, ein weiterer bedeutender Prädiktor für das Outcome des Patienten ist.

In der Gruppe der Patienten mit initial gutem WFNS-Score konnten bereits 58,3% der Patienten in einem guten Zustand (GOS 4 oder 5) entlassen werden. Dieser Anteil erhöhte sich im Langzeit-Follow-Up sogar noch auf 63,4%, wobei 51% ein sehr gutes Outcome (GOS 5) erreichten. Bei der weiteren Analyse der Alterskohorten konnte festgestellt werden, dass sich jüngere Patienten (Gruppe der 60-69-jährigen) mit gutem WFNS-Score in der Regel bereits bis zur Entlassung gut erholen, und 70% dieser Patientengruppe auch im Follow-Up einen guten GOS- Score erreichen. Bei den sehr alten Patienten konnten trotz guten WFNS-Score nur 36,4% mit einem GOS von 4 oder 5 entlassen werden, im Langzeitverlauf stieg der Anteil immerhin auf 45,5%. Dies zeigt, dass sich auch die sehr alten Patienten bei guten WFNS-Score noch zufriedenstellend von der SAB erholen können und dass eine intensive Therapie, Nachbehandlung und Rehabilitation in dieser Patientengruppe gerechtfertigt ist. Besonders deutlich zeigte sich in unserer Studie der Einfluß des WFNS-Scores auf das Outcome bei einem schlechten klinischen Zustand des Patienten (WFNS-Score IV+V) in allen Altersgruppen. Bei den sehr alten Patienten über dem 80.Lebensjahr war dieser Effekt besonders ausgeprägt. So sind bereits 53,8% dieser Kohorte primär verstorben und kein Patient konnte mit einem guten GOS entlassen werden. Übereinstimmend mit der aktuellen Literatur war also auch in unserer Studie ein schlechter WFNS-Score signifikant häufig mit einem schlechten Outcome assoziiert (104). Die uni- und multivariaten Analysen bestätigten den WFNS-Score als Prädiktor für schlechtes Outcome bei Entlassung, im Follow-Up sowie für Mortalität.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 256 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.06.2007 im Klinikum der Universität München, Campus Großhadern aufgrund einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Erkrankung 60 Jahre oder älter waren. Innerhalb dieser Studienpopulation erfolgte die retrospektive Auswertung der Krankenakten bezüglich der Vorerkrankungen und Medikation des Patienten, dem initialen Zustand nach stattgehabter SAB in Form des WFNS-Scores, der Diagnostik und Behandlung, dem weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts sowie dem kurz- und längerfristigen Outcome gemäß der Glasgow Outcome Scale. Zusätzlich wurde ein Follow-Up in Form eines Fragebogens oder standardisierten Telefoninterviews durchgeführt, das einen Rücklauf von 81,8% der kontaktierten Patienten erzielte. Der mediane Follow-Up-Zeitraum betrug 35,5 Monate.

Für die Analysen wurde die Gesamtpopulation in drei Alterskohorten aufgeteilt. Die Zusammensetzung der Gesamtpopulation entspricht bezüglich Geschlechtsverteilung, Aneurysmaanzahl, Größe und Lokalisation den Kollektiven vergleichbarer Studien. Die Therapieoptionen bestanden in der neurochirurgische Versorgung (Clipping) durch die Neurochirurgische Klinik, der endovaskulären Therapie (Coiling) durch die Abteilung für Neuroradiologie und dem konservativen Vorgehen.

Unsere Untersuchung zeigte, dass ältere Patienten eher endovaskulär oder konservativ behandelt, jüngere Patienten eher operativ versorgt werden. Bezuglich der intraprozeduralen Komplikationen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Clipping und Coiling festgestellt werden, insgesamt traten diese bei ca. 39% der Patienten auf, besonders häufig war die Reruptur und der Gefäßverschluß. Intensivmedizinische Komplikationen mussten bei ca. 33% aller Patienten verzeichnet werden, dies waren vor allem zerebrale und pulmonale Komplikationen, die nicht altersabhängig verteilt waren, jedoch in ihrer Anzahl einen Prädiktor für schlechtes Outcome im Langzeitverlauf darstellten

Hinsichtlich der Therapieverfahren konnten wir keine signifikanten Vor- oder Nachteile der beiden etablierten Verfahren Clipping und Coiling feststellen. Signifikante Unterschiede bestanden jedoch im Vergleich mit dem konservativen Vorgehen, dass mit deutlich schlechtem Outcome assoziiert war. Diese Ergebnisse wurden vermutlich

durch das retrospektive Studiendesign, das die klinische interdisziplinäre Therapieentscheidung widerspiegelt, beeinflusst.

Besonders deutliche Unterschiede im Outcome waren in Bezug auf den WFNS-Score vorhanden. Patienten mit schlechtem WFNS-Score (WFNS IV-V) wiesen eine hohe Mortalität in allen Alterskohorten auf, während Patienten mit gutem WFNS in der Regel ein gutes Outcome erreichten.

Die multivariate Analyse zeigte, dass Alter, WFNS-Score, Art der Behandlung, Früh-Hydrozephalus und das Auftreten eines Vasospasmus Prädiktoren für schlechtes Outcome bei Entlassung sind. Für schlechtes Outcome im Langzeitverlauf konnten wiederum Alter, WFNS-Score, der komplett bzw. inkomplett Verschluß des Aneurysmas und die Anzahl weiterer Komplikationen als Prädiktoren identifiziert werden. Die entscheidenden Prädiktoren für Mortalität waren in unserer Studie Alter, WFNS-Score und die Art der Behandlung, ob invasiv oder konservativ.

Unsere Studie zeigt übereinstimmend mit der aktuellen Literatur, dass hohes Alter allein zwar ein wichtiger Prädiktor für schlechtes Outcome und Mortalität bei Patienten mit aneurysmatischer SAB ist, aber besonders in dieser Patientengruppe der initiale klinische Zustand des Patienten einen ebenso wichtigen und konstanten Prädiktor für Outcome und Mortalität darstellt, der mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden sollte. Trotz der Einschränkungen, die ein retrospektives Studiendesign mit sich bringt, möchten wir daher doch klare Therapieempfehlungen aussprechen:

Patienten jeden Alters, die initial einen guten WFNS-Score von I-III aufweisen, sollten aktiv behandelt werden.

Im Gegensatz dazu ist bei Patienten, insbesondere bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr, die sich initial in einem schlechten klinischen Zustand (WFNS-Score von IV oder V) befinden Zurückhaltung geboten, da diese Patientengruppe in der Regel ein sehr schlechtes kurz- und längerfristiges Outcome hat.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Asano S, Hara T, Haisa T et al. Outcomes of 24 patients with subarachnoid hemorrhage aged 80 years or older in a single center. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(10):853-857.
- (2) Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation.* 2000;102(18):2300-2308.
- (3) Birchall D, Khangure M, McAuliffe W et al. Endovascular management of acute subarachnoid haemorrhage in the elderly. *Br J Neurosurg.* 2001;15(1):35-38.
- (4) Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55(11):1656-1660.
- (5) Butzkueven H, Evans AH, Pitman A et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55(9):1315-1320.
- (6) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867-903.
- (7) Chung RY, Carter BS, Norbush A et al. Management outcomes for ruptured and unruptured aneurysms in the elderly. *Neurosurgery.* 2000;47(4):827-832.
- (8) Corsten L, Raja A, Guppy K et al. Contemporary management of subarachnoid hemorrhage and vasospasm: the UIC experience. *Surg Neurol.* 2001;56(3):140-148.
- (9) Crompton MR. Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms. *Br Med J.* 1966;1(5496):1138-1142.
- (10) da Costa LB, Gunnarsson T, Wallace MC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and management decisions. *Neurosurg Focus.* 2004;17(5):E6.
- (11) de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C et al. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2007;30(1):22-30.
- (12) de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(12):1365-1372.

- (13) Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de Tribolet N. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg.* 2004;101(3):402-407.
- (14) Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003;52(4):763-769.
- (15) Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD000277.
- (16) Dorsch NW. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(2):128-133.
- (17) Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci.* 1994;1(1):19-26.
- (18) Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000;342(1):29-36.
- (19) Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36(12):2773-2780.
- (20) Ferch R, Pasqualin A, Barone G et al. Surgical management of ruptured aneurysms in the eighth and ninth decades. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145(6):439-445.
- (21) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.
- (22) Fortuny LA, Adams CB, Briggs M. Surgical mortality in an aneurysm population: effects of age, blood pressure and preoperative neurological state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43(10):879-882.
- (23) Fraser JF, Riina H, Mitra N et al. Treatment of ruptured intracranial aneurysms: looking to the past to register the future. *Neurosurgery.* 2006;59(6):1157-1166.
- (24) Fridriksson SM, Hillman J, Saveland H, Brandt L. Intracranial aneurysm surgery in the 8th and 9th decades of life: impact on population-based management outcome. *Neurosurgery.* 1995;37(4):627-631.
- (25) Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996;84(1):35-42.
- (26) Fujita K, Lin XP, Masumura M et al. [Risk factors for severe subarachnoid hemorrhage following aneurysmal rupture]. *No Shinkei Geka.* 1993;21(10):885-889.

- (27) Germanson TP, Lanzino G, Kongable GL et al. Risk classification after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 1998;49(2):155-163.
- (28) Gnanalingham KK, Apostolopoulos V, Barazi S, O'Neill K. The impact of the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT) on the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a neurosurgical unit in the UK. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(2):117-123.
- (29) Gruber A, Reinprecht A, Bavinzski G et al. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1999;44(3):503-509.
- (30) Gruber A, Ungersbock K, Reinprecht A et al. Evaluation of cerebral vaso-spasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998;42(2):258-267.
- (31) Guglielmi G, Vinuela F. Intracranial aneurysms. Guglielmi electrothrombotic coils. *Neurosurg Clin N Am*. 1994;5(3):427-435.
- (32) Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991;75(1):8-14.
- (33) Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF et al. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989;20(6):747-753.
- (34) Hillman J, von Essen C, Leszniewski W, Johansson I. Significance of "ultra-early" rebleeding in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1988;68(6):901-907.
- (35) Hishikawa T, Takasugi Y, Shimizu T et al. Cerebral vasospasm in patients over 80 years treated by coil embolization for ruptured cerebral aneurysms. *Biomed Res Int*. 2014;2014:253867.
- (36) Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB et al. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004;55(4):779-786.
- (37) Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(4):798-804.
- (38) Horiuchi T, Tanaka Y, Hongo K. Surgical treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the 8th and 9th decades of life. *Neurosurgery*. 2005;56(3):469-475.
- (39) Hutter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L et al. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:157-174.
- (40) Inagawa T. Cerebral vasospasm in elderly patients with ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1991;36(2):91-98.

- (41) Inagawa T. Cerebral vasospasm in elderly patients treated by early operation for ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115(3-4):79-85.
- (42) Inagawa T. Management outcome in the elderly patient following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78(4):554-561.
- (43) Inagawa T. Trends in surgical and management outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo city, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(1):39-48.
- (44) Inagawa T, Ishikawa S, Aoki H et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City and Shimane Prefecture of Japan. Incidence. *Stroke*. 1988;19(2):170-175.
- (45) Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K, Ogasawara H. Management of elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1988;69(3):332-339.
- (46) Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-1061.
- (47) Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J et al. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996;85(6):995-999.
- (48) Johansson M, Cesarini KG, Contant CF et al. Changes in intervention and outcome in elderly patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(12):2845-2949.
- (49) Juvela S. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;82:27-30.
- (50) Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2001;32(2):485-491.
- (51) Karamanakos PN, Koivisto T, Vanninen R et al. The impact of endovascular management on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly in eastern Finland. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(9):1493-1502.
- (52) Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr. et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*. 1990;73(1):18-36.
- (53) Kirkpatrick PJ. Subarachnoid haemorrhage and intracranial aneurysms: what neurologists need to know. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73 Suppl 1:i28-i33.

- (54) Laidlaw JD, Siu KH. Aggressive surgical treatment of elderly patients following subarachnoid haemorrhage: management outcome results. *J Clin Neuropsci.* 2002;9(4):404-410.
- (55) Lan Q, Ikeda H, Jimbo H et al. Considerations on surgical treatment for elderly patients with intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 2000;53(3):231-238.
- (56) Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg.* 1996;85(3):410-418.
- (57) Le Roux PD, Elliott JP, Eskridge JM et al. Risks and benefits of diagnostic angiography after aneurysm surgery: a retrospective analysis of 597 studies. *Neurosurgery.* 1998;42(6):1248-1254.
- (58) Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW et al. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. *J Neurosurg.* 1996;85(1):39-49.
- (59) Lempert TE, Malek AM, Halbach VV et al. Endovascular treatment of ruptured posterior circulation cerebral aneurysms. Clinical and angiographic outcomes. *Stroke.* 2000;31(1):100-110.
- (60) Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke.* 1996;27(4):625-629.
- (61) Martindale BV, Garfield J. Subarachnoid haemorrhage above the age of 59: are intracranial investigations justified? *Br Med J.* 1978;1(6111):465-466.
- (62) Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2006;59(3):529-538.
- (63) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366(9488):809-817.
- (64) Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003;98(5):959-966.
- (65) Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Silva R et al. Subarachnoid haemorrhage in patients > or = 75 years: clinical course, treatment and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):933-937.
- (66) Niskanen MM, Hernesniemi JA, Vapalahti MP, Kari A. One-year outcome in early aneurysm surgery: prediction of outcome. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;123(1-2):25-32.

- (67) Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001;32(5):1176-1180.
- (68) Osawa M, Hongo K, Tanaka Y et al. Results of direct surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: outcome of 2055 patients who underwent direct aneurysm surgery and profile of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(7):655-663.
- (69) Proust F, Gerardin E, Derrey S et al. Interdisciplinary treatment of ruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg*. 2010;112(6):1200-1207.
- (70) Raabe A, Beck J, Berkefeld J et al. [Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Zentralbl Neurochir*. 2005;66(2):79-91.
- (71) Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg*. 2003;98(2):319-325.
- (72) Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):122-128.
- (73) Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-256.
- (74) Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K. Age as a prognostic factor after intracranial aneurysm rupture. *Br J Neurosurg*. 1987;1(3):335-341.
- (75) Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1987;67(3):329-332.
- (76) Rowe JG, Molyneux AJ, Byrne JV et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: a minimally invasive approach with advantages for elderly patients. *Age Ageing*. 1996;25(5):372-376.
- (77) Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M et al. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):315-329.
- (78) Ryttlefors M, Enblad P, Kerr RS, Molyneux AJ. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke*. 2008;39(10):2720-2726.
- (79) Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology*. 1984;34(7):847-854.
- (80) Sakaki S, Ohta S, Ohue S et al. Outcome in elderly patients with ruptured intracranial aneurysm. *Clin Neurol Neurosurg*. 1989;91(1):21-27.

- (81) Sarkar PK, D'Souza C, Ballantyne S. Treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in elderly patients. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(4):247-256.
- (82) Sethi H, Moore A, Dervin J et al. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg.* 2000;92(6):991-994.
- (83) Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM et al. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999;45(5):1120-1127.
- (84) Solenski NJ, Haley EC, Jr., Kassell NF et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med.* 1995;23(6):1007-1017.
- (85) Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg.* 2013;119(1):146-157.
- (86) Statistisches Bundesamt. Demographischer Wandel in Deutschland. Auswirkungen auf Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftigkeit im Bund und in den Ländern. Heft 2[2010]. 2010. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
- (87) Statistisches Bundesamt. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Deutschlands bis 2060 Variante 1-W1. 2011.
- (88) Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsforschreibung. 2012.
- (89) Steinke D, Weir B, Disney L. Hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res.* 1987;9(1):3-9.
- (90) Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):143-156.
- (91) Stocchetti N, Paterno R, Citerio G et al. Traumatic brain injury in an aging population. *J Neurotrauma.* 2012;29(6):1119-1125.
- (92) Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-84.
- (93) Teasdale GM, Drake CG, Hunt W et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(11):1457.
- (94) Timiras PS. Disuse and aging: same problem, different outcomes. *J Gravit Physiol.* 1994;1(1):5-7.
- (95) van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF et al. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1985;63(3):355-362.
- (96) van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain.* 2001;124(Pt 2):249-278.

- (97) Vanninen R, Koivisto T, Saari T et al. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils--a prospective randomized study. *Radiology*. 1999;211(2):325-336.
- (98) Vermeij FH, Hasan D, Bijnvoet HW, Avezaat CJ. Impact of medical treatment on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(5):924-930.
- (99) Weir B, Aronyk K. Management mortality and the timing of surgery for supratentorial aneurysm. *J Neurosurg*. 1981;54(2):146-150.
- (100) Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:27-46.
- (101) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, III et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-110.
- (102) Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma*. 1998;15(8):573-585.
- (103) Winn HR, Jane JA, Sr., Taylor J et al. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. *J Neurosurg*. 2002;96(1):43-49.
- (104) Yano S, Hamada J, Kai Y et al. Surgical indications to maintain quality of life in elderly patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2003;52(5):1010-1015.

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst gebührt mein besonderer Dank allen Patienten und ihren Angehörigen dieser Studie. Nur durch ihre Mithilfe konnte ein so umfangreiches Follow-Up erstellt werden.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Universität München für die Mithilfe bei der statistischen Auswertung. Hier haben mich Herr Roland Ruhnke und Frau Gertraud Markl besonders unterstützt.

Auch bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik am Campus Großhadern des Klinikums der Universität München möchte ich mich für ihre Unterstützung und Bereitstellung eines Arbeitsplatzes bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Karsten Schöller. Er stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und hat ungezählte Stunden seiner Freizeit für mich geopfert. Seine Anregungen und konstruktive Kritik haben diese Arbeit sehr bereichert.

Besonders meiner Familie möchte ich von ganzen Herzen danken.

Ohne die Unterstützung durch meine Eltern und meinen Mann, die mich immer – auch in gestresster Laune - in meiner Arbeit bestärkten und mir den Rücken freigehalten haben, wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen. Euch gebührt mein größter Dank!

9 Anhang

| | |
|----------------------------|----|
| Patientenanschreiben | 86 |
| Fragebogen | 88 |



Klinikum der Universität München - Großhadern Neurochirurgische Klinik und Poliklinik - Marchioninstr. 15
· 81377 München

Ansprechpartner:
Frau cand. med. Maike Maßmann

«Adresse»

Telefon +49 (0)89 7095 - 5892
Telefax +49 (0)89 7095 - 5894
Maike.Massmann@
med.uni-muenchen.de

neurochir.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninstr. 15
D-81377 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München,

Sehr geehrte Damen und Herren,

ein Schlaganfall ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung, die bei den Betroffenen zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität bis hin zur Pflegebedürftigkeit führen kann.

Nicht wenige Patienten versterben auch an dieser Erkrankung. Gerade in höherem Lebensalter scheint die Wahrscheinlichkeit, sich von einem Schlaganfall zu erholen, noch geringer zu sein als bei jüngeren Menschen. Trotzdem ist dies wissenschaftlich nicht erwiesen und dementsprechend hat man die optimale Behandlung dieser Patienten auch noch nicht gefunden.

Gemäß unseren Unterlagen haben Sie/ Ihr Angehöriger eine sogenannte Subarachnoidalblutung, eine besondere schwere Form des Schlaganfalles erlitten und wurden hierfür im Klinikum Großhadern behandelt.

Die Neurochirurgische Klinik im Klinikum Großhadern führt zur Zeit eine Studie durch, mit der der Verlauf einer solchen Subarachnoidalblutung in höherem Lebensalter untersucht werden soll, um in Zukunft die Behandlung betroffener Patienten noch weiter zu verbessern.

Wir würden uns daher sehr freuen, wenn Sie zum Erreichen dieses hohen Ziels einen kleinen Beitrag leisten könnten und einen beiliegenden Fragebogen ausfüllen würden. Die Fragen beziehen sich besonders auf den Gesundheitszustand vor und nach dem Schlaganfall.

Um die Fragen zu beantworten, benötigen sie etwa 5-10 Minuten.

Datenschutz:

Ihre Angaben werden anonym ausgewertet und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Es entstehen für Sie keinerlei Verpflichtungen.

Falls Sie weitere Informationen über diese Studie wünschen, können Sie sich gerne an uns wenden.

Selbstverständlich ist die Teilnahme an dieser Studie freiwillig.

Wir freuen uns natürlich sehr, wenn Sie sich kurz Zeit nehmen um den Fragebogen auszufüllen und ihn anschließend in dem frankierten und adressierten Rückumschlag an uns senden.

Sollten Sie die Teilnahme ablehnen, würden wir Sie trotzdem bitten, dies entsprechend auf dem Fragebogen zu markieren und uns den unausgefüllten Fragebogen in dem frankierten und adressierten Rückumschlag zu senden.

Da für diese Studie Ihre Informationen sehr wichtig sind, würden wir Sie - falls wir von Ihnen innerhalb von 2 Wochen noch keine schriftliche Rückmeldung erhalten haben - gerne auch telefonisch kontaktieren.

Die Anrufe werden von Frau Maike Maßmann, Medizinstudentin und Doktorandin der Klinik für Neurochirurgie durchgeführt.

Auch im Namen der Patienten möchten wir uns bereits jetzt für Ihre Mitarbeit bedanken!

Herzlichen Dank!

Mit freundlichen Grüßen

Frau cand. med. Maike Maßmann
Medizinstudentin und Doktorandin der Klinik

Dr. med. Karsten Schöller
Assistent der Klinik

Dr. med. Christian Schichor
Oberarzt der Klinik

Fragebogen

Bitte ausfüllen und in dem anbei liegenden, frankierten Rückumschlag zurücksenden.

Danke!

Empfänger

Dr. med. Karsten Schöller
Station I9a
Neurochirurgische Klinik
Klinikum Grosshadern
Marchioninstr. 15
D- 81377 München

Frage 1:

Sind Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden?

- Ja
- Nein (Bitte unausgefüllten Fragebogen zurücksenden)

Alle Angaben werden vertraulich behandelt und unterliegen der Schweigepflicht!

Frage 2:

Wer füllt den Fragebogen aus?

Name in Druckbuchstaben

- Betroffener persönlich
- Ehepartner /Lebensgefährte
- Verwandte 1.Grades (Geschwister, Kinder)
- Freunde/Nachbarn/ Pflegepersonal

Frage 3:

Wenn Sie sich kurz an die Entlassung aus dem Klinikum Großhadern erinnern, ist dann Ihr Zustand / der Ihres Angehörigen insgesamt besser oder schlechter?

- Besser
- Schlechter

- Verstorben
storben ist?

Darf ich fragen, wann Ihr Angehöriger ver-

Todesdatum:

Wissen Sie, an was er /sie verstorben ist?

Todesursache:

Frage 4:

Haben Sie /Ihr Angehöriger seit dem Schlaganfall deutliche Einschränkungen wie z.B. eine Bewusstseinsstörung, Halbseitenlähmung oder Gedächtnisstörung?

- Ja
- Nein bzw. minimal:

Frage 5:

Ist Ihr Angehöriger bei Bewusstsein?

- Ja
- Nein

Frage 6:

Benötigen Sie /Ihr Angehöriger aufgrund der Einschränkungen Hilfe im Alltag?

- Ja
- Nein

Frage 7:

Was sind das für Einschränkungen?

Beschreibung der Einschränkung/en

Frage 8:

Wie haben Sie /Ihr Angehöriger vor dem Schlaganfall gewohnt?

- alleine im eigenen Haus/Wohnung
- mit Partner im eigenen Haus/Wohnung
- bei den Kindern
- im betreuten Wohnen
- im Pflegeheim

Frage 9:

Waren Sie /Ihr Angehöriger vor der Hirnblutung im Alltag selbständig?

- Ja
- Nein

Frage 10:

Haben Sie /Ihr Angehöriger vor der Hirnblutung noch gearbeitet?

- Ja
- Nein

Frage 11:

Hatten Sie /Ihr Angehöriger vor dem Schlaganfall schwere oder chronische Erkrankungen wie z.B. Herz/Kreislauf, Lunge, Krebs...?

- Nein
- Ja, und zwar:

Frage 12:

Haben Sie /Ihr Angehöriger vor der Blutung blutverdünnende Medikamente (dauerhaft) eingenommen?

- Nein
- Ja → Welche? Marcumar Aspirin Heparin

Frage 13:

Haben Sie /Ihr Angehöriger vor der Hirnblutung geraucht?

- Ja
- Nein

Frage 14:

Haben Sie /Ihr Angehöriger Alkohol konsumiert?

- Ja
- Nein

Frage 15:

Gab es weitere stationäre oder ambulante Behandlungen im Zusammenhang mit der Hirnblutung?

- Nein weiter mit Frage 16.
- Ja→ Wo wurden Sie behandelt?

Weswegen wurden Sie behandelt?

Wurde eine Ableitung von Hirnwasser gelegt? (Shunt)

ja Wann wurde der Shunt gelegt?

Wo?

Gab es dadurch eine Verbesserung Ihres Zustands?

Ja

Nein

Ist bei einer Kontrolluntersuchung eine erneute Aussackung des behandelten Aneurysmas festgestellt worden? (Rezidiv)

ja Wann wurde das Rezidiv entdeckt?

Wurde das Rezidiv behandelt?

Nein

Ja → Wie wurde das Rezidiv behandelt?

mit einer Operation bei der der Schädel aufgemacht wurde (Clipping)

mit einem Katheter, der über die Leiste eingeführt wurde? (Coiling)

Ist das Aneurysma (Aussackung) jetzt verschlossen?

Ja Nein

Ist die Behandlung problemlos verlaufen?

- Ja
- Nein Welche Probleme sind aufgetreten?

Frage 16:

Sind weitere schwere Erkrankungen wie z.B. Krebs, Herzinfarkt entstanden, die Ihren gegenwärtigen Zustand beeinflussen?

- Nein
- Ja, und zwar

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

10 Lebenslauf

Eidesstattliche Versicherung

Maßmann-Krapp, Maike

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Therapie und Outcome bei älteren Patienten mit aneurysmatischer
Subarachnoidalblutung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand