

Aus der  
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
Klinik der Universität München  
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Christian Schichor

**Low-Dose versus therapeutische, intravenöse, unfraktionierte  
Heparinisierung bei Patienten mit schwerer aneurysmatischer  
Subarachnoidalblutung**

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

vorgelegt von  
Carolina Alessandra Edith Amelunxen

aus  
Wien

Jahr  
2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Schichor  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernd Schmitz  
PD Dr. Robert Forbrig

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Mathias Kunz  
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2024



## Inhaltsverzeichnis

---

Abkürzungsverzeichnis .....	
1. Einleitung .....	1
1.1 Definition und Ätiologie der Subarachnoidalblutung .....	1
1.2 Epidemiologie der Subarachnoidalblutung .....	2
1.3 Risikofaktoren für eine Subarachnoidalblutung .....	3
1.4 Klinik der Subarachnoidalblutung .....	5
1.5 Klassifikationen der Subarachnoidalblutung .....	5
1.6 Diagnostik der Subarachnoidalblutung .....	8
1.7 Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung .....	9
1.8 Outcome nach einer Subarachnoidalblutung .....	11
1.9 Komplikationen der Subarachnoidalblutung .....	13
1.10 Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei SAB .....	16
1.11 Fragestellung .....	18
2. Methoden .....	20
2.1 Studienaufbau .....	20
2.2 Antikoagulation .....	20
2.3 Klinische Daten und bildgebende Verfahren .....	21
2.4 Statistische Methoden .....	23
3. Ergebnisse .....	24
3.1 Patienten-Charakteristika .....	24
3.2 Komorbiditäten .....	25
3.3 Aufnahmezustand .....	25
3.4 Charakteristika der rupturierten Aneurysmen .....	27
3.5 Aneurysmaversorgung .....	27
3.6 Postinterventionelle Antikoagulation .....	28
3.7 Stationärer Aufenthalt und Intensivaufenthalt .....	28

3.8 Morbidität und Letalität .....	28
3.9 Komplikationen .....	30
4. Diskussion .....	37
4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse .....	37
4.2 Epidemiologische Daten .....	37
4.3 Aneurysmalokalisation und Aneurysmaversorgung .....	38
4.4 SAB-assoziierte ICB .....	38
4.5 Venöse Thromboembolien .....	39
4.6 Blutungskomplikationen .....	43
5. Limitationen .....	44
6. Zusammenfassung .....	45
7. Literaturverzeichnis .....	46
8. Danksagung .....	54
9. Anhang .....	55

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DIND	Delayed Ischemic Neurologic Deficit
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EVD	Externe Ventrikeldrainage
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HIT	Heparin-induzierte Thrombopenie
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
IVH	Intraventrikuläres Hämatom
MRT	Magnetresonanztomographie
mRS	Modified Rankin Scale
NMH	Niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SAB	Subarachnoidalblutung
Tab.	Tabelle

TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VTE	Venöse Thromboembolie
WEB	Woven EndoBridge
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Ätiologie der Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine akut auftretende Blutung aus einem intrakraniellen Gefäß in den Raum zwischen Pia mater und Arachnoidea.

Ätiologisch unterscheidet man traumatische von nicht-traumatischen SABs. Nicht-traumatische SABs entstehen am häufigsten (85 %) durch die Ruptur eines Aneurysmas. Seltene Ursachen (5 %) sind beispielsweise Blutungen aus einer arterio-venösen Malformation oder einem Kavernom. In 10 % besteht eine perimesenzepale SAB. Diese ist definiert durch eine charakteristische Blutansammlung im perimesenzephalen subarachnoidalen Raum ohne Aneurysmanachweis (1).

Die meisten zerebralen Aneurysmen entstehen im Circulus arteriosus Willisii (vgl. Abb. 1), einer an der Hirnbasis gelegene Gefäßverbindung zwischen den Aa. carotis internae des vorderen Kreislaufs und der A. basilaris des hinteren Kreislaufs. Diese dient der optimalen Blutversorgung des Gehirns, da etwaige Unterversorgungen im Stromgebiet einer Arterie durch Zufluss aus einem Gefäß des anderen Stromgebietes bzw. der kontralateralen Seite ausgeglichen werden können (2).

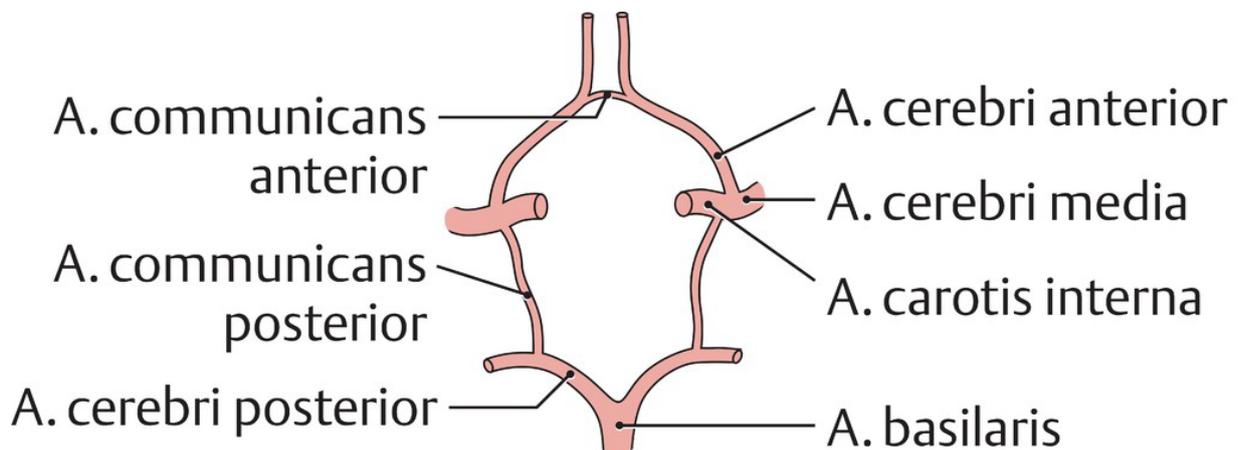


Abbildung 1: Circulus arteriosus Willisii (aus Aumüller et al., Duale Reihe Anatomie, 3. Auflage, Thieme, 2014)

Am häufigsten findet man Aneurysmen an der A. cerebri media, am zweithäufigsten am Ramus communicans anterior, gefolgt von der A. carotis interna, während die Gefäße des posterioren Stromgebietes seltener betroffen sind (vgl. Tab. 1). Dieses Ergebnis erbrachte eine

Metaanalyse aus dem Jahr 2013, in die über 12.000 Patienten mit rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen aus 18 Studien eingeschlossen wurden (3).

<b>Lokalisation</b>	<b>Häufigkeit (Mittelwert <math>\pm</math> SD %)</b>
A. cerebri media	26 $\pm$ 12 %
Ramus communicans anterior	23 $\pm$ 10 %
A. carotis interna	21 $\pm$ 11 %
Ramus communicans posterior	17 $\pm$ 6 %
A. cerebri anterior	12 $\pm$ 10 %
A. basilaris	10 $\pm$ 7 %

**Tabelle 1: Aneurysmalokalisation**

Arterielle Bifurkationen sind mutmaßlich besonders anfällig für die Entwicklung von Aneurysmen aufgrund von hämodynamischen Faktoren wie höherem Gefäßwandausdruck und lokalen Scherkräften (4).

Etwa 35 % der Patienten haben nicht nur eines, sondern multiple Aneurysmen (5, 6). Wenn der Aneurysmadurchmesser 25mm überschreitet, wird es „Giant-Aneurysma“ genannt (7).

## 1.2 Epidemiologie der Subarachnoidalblutung

Die jährliche Inzidenz der SAB liegt weltweit bei etwa 9 pro 100.000 (8). Es gibt jedoch große regionale Unterschiede: Die WHO MONICA Studie, eine multinationale Studie zum Vergleich der Inzidenzen in Europa und China, ergab, dass die jährliche Rate von 2,5 Fällen pro 100.000 Menschen in China bis zu 22,5 Fällen in Finnland reicht (9). Ost-Deutschland liegt mit 5 pro 100.000 im unteren Bereich (9), während die USA mit einer Inzidenz von etwas mehr als 11 pro 100.000 im Durchschnittsbereich liegt (10). In Japan und Finnland ist das Risiko für eine SAB etwa doppelt so hoch wie in anderen Teilen der Welt (22,5 pro 100.00 in Finnland und 21 pro 100.00 in Japan) (9, 11). Frauen sind um 1,24-mal häufiger betroffen als Männer, wobei speziell Frauen über 55 Jahren ein erhöhtes Risiko für SABs haben (8).

### 1.3 Risikofaktoren für eine Subarachnoidalblutung

Modifizierbare Risikofaktoren für die Entstehung eines Aneurysmas sind sowohl aktueller wie ehemaliger Nikotinabusus (2-3-fach erhöhtes Risiko), exzessiver Alkoholkonsum (2-fach erhöhtes Risiko) und die arterielle Hypertonie (2,5-fach erhöhtes Risiko) (12-14).

Bei bereits bestehendem Aneurysma spielt hinsichtlich der tatsächlichen Rupturgefahr unter anderem der Aneurysmadurchmesser eine wichtige Rolle. Bei einem Durchmesser von über 7mm besteht ein signifikant höheres Risiko für eine Ruptur (15-17).

Auch die Lokalisation kann ein Risikofaktor für eine Ruptur darstellen: Die International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) konnte zeigen, dass Aneurysmen des hinteren Kreislaufs (A. basilaris, A. cerebri posterior und Ramus communicans posterior) eine signifikant höhere Tendenz zur Ruptur zeigten als die des vorderen Kreislaufs (A. carotis interna, A. cerebri anterior, Ramus communicans anterior, A. cerebri media). Insbesondere Aneurysmen des Ramus communicans posterior und Basilariskopfaneurysmen bergen laut dieser Studie die größte Gefahr für eine Ruptur (17). Weitere Studien bestätigten dieses Ergebnis (18-20), andere Autoren beschreiben hingegen das Rupturrisiko von Aneurysmen des Ramus communicans anterior und des vorderen Kreislaufs als insgesamt höher (15, 16).

Das 10-Jahres Risiko für eine SAB für Verwandte ersten Grades (mit und ohne Aneurysmanachweis) von Patienten mit stattgehabter SAB liegt bei 1,2 %, für Verwandte zweiten Grades bei 0,5 %. Das absolute Risiko ist somit gering, dennoch ist es im Vergleich zum 10 Jahres Risiko der durchschnittlichen Bevölkerung (ca. 0,1 %) deutlich erhöht (ca. zwölfmal bei einer erstgradigen Verwandtschaft und fünfmal im Falle der Verwandtschaft zweiten Grades) (21).

Eine bereits stattgehabte aneurysmatische SAB in der Vorgeschichte ist ebenfalls ein Risikofaktor (vierfaches Risiko) für eine SAB aus einem anderen, nicht versorgten Aneurysma bei Nachweis multipler Aneurysmen (20). Bei bestimmten, seltenen Erbkrankheiten spielt die Entstehung von Aneurysmen und deren mögliche Ruptur eine klinisch relevante Rolle. Zu diesen zählen unter anderem das Ehlers-Danlos Syndrom (Typ IV) und die fibromuskuläre Dysplasie, die eine Störung der Bindegewebssynthese gemein haben, sowie die Polyzystische Nierenerkrankung (22).

Der 2014 entwickelte sogenannte PHASES Score [(P) Population, (H) Hypertension, (A) Age, (S) Size of aneurysm, (E) Earlier subarachnoid hemorrhage from another aneurysm, (S) Site of aneurysm] ermöglicht die Ermittlung des 5-Jahres Rupturrisikos anhand der sechs Faktoren Herkunftsland, Hypertonie, Alter, SAB in der Vorgeschichte sowie Aneurysmagröße und -lokalisierung (vgl. Tab. 2). Der minimale Score liegt bei 0 Punkten, der maximale bei 22 Punkten. Das 5-Jahresrisiko einer Aneurysmaruptur steigt mit höherem Risikoscore exponentiell an. Bei einem Punktwert von 0 besteht ein 5-Jahresrisiko von 0,4 %, ab 12 Punkten bis zu dem Maximalwert von 22 Punkten bleibt das Risiko konstant bei ca. 18 % (23).

Risikofaktor für Aneurysmaruptur	Punkte
<b>Herkunftsland</b>	
Nordamerika, Europa (ausgenommen Finnland)	0
Japan	3
Finnland	5
<b>Hypertonie</b>	
Nein	0
Ja	1
<b>Alter</b>	
<70 Jahre	0
>70 Jahre	1
<b>Größe des Aneurysmas</b>	
<7mm	0
7,0-9,9mm	3
10,0-19,9mm	6
>20mm	10
<b>SAB in Vorgeschichte</b>	
Nein	0
Ja	1
<b>Lokalisation des Aneurysmas</b>	
A. carotis interna	0
A. cerebri media	2

A. cerebri anterior/ Ramus communicans posterior/ 4  
Arterien des hinteren Kreislaufs

Tabelle 2: PHASES Score nach Greving et al.

## 1.4 Klinik der Subarachnoidalblutung

Das führende und häufigste Symptom der SAB (über 90 %) ist der Vernichtungskopfschmerz. Dieser ist charakterisiert durch plötzliches Auftreten und unerträgliche Intensität. Er wird von den Patienten beschrieben als „der schlimmste Kopfschmerz, den sie je in ihrem Leben erlebt haben“. Weitere Symptome können durch meningeale Reizung und erhöhten Hirndruck, Bewusstseinsverlust, Nackensteife, Übelkeit und Erbrechen sein. In schweren Fällen, vor allem bei SABs mit begleitender intrazerebraler Blutung (ICB), können epileptische Anfälle (ca. 8 %) und neurologische Defizite wie eine Hemiparese oder Aphasie auftreten (24-26). Bei ca. 12 % der Patienten kann in Zusammenhang mit der SAB eine Glaskörpereinblutung diagnostiziert werden, welche Terson Syndrom genannt wird (27). 15 % der Patienten sind bei Aufnahme komatös. Ca. 5 % der wegen einer SAB hospitalisierten Patienten versterben innerhalb der ersten 48 Stunden. Mit 55 % sind die direkten Folgen der Primärblutung die führende Todesursache bei SAB (28).

Eine SAB kann auftreten bei körperlicher Anstrengung oder sexueller Aktivität, bei Valsalva Manövern wie beispielsweise der Defäkation, aber auch bei alltäglichen Aktivitäten und sogar im Schlaf (25, 29).

## 1.5 Klassifikationen der Subarachnoidalblutung

SABs können auf verschiedene Arten eingeteilt werden. Man unterscheidet die Einteilung nach klinischem Zustand des Patienten bei Aufnahme von der Einteilung nach CT-morphologischem Befund der SAB.

### 1.5.1 Klinische Einteilung

Eine lange etablierte klinische Klassifikation ist die nach Hunt und Hess (30), die den Bewusstseinszustand und das Vorhandensein von Kopfschmerz/Meningismus und fokalneurologischen Defiziten einbezieht (vgl. Tab. 3).

<b>Hunt and Hess Klinik</b>	
<b>Grad</b>	
<b>1</b>	Asymptomatisch, oder leichte Kopfschmerzen/Meningismus
<b>2</b>	Mäßige bis starke Kopfschmerzen/Meningismus; kein fokalneurologisches Defizit außer Hirnnervenparese
<b>3</b>	Somnolenz, Verwirrtheit oder leichtes fokalneurologisches Defizit
<b>4</b>	Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Unruhe
<b>5</b>	Koma

Tabelle 3: Klassifikation nach Hunt and Hess (30)

Basierend auf der Glasgow Coma Scale (GCS) (31) wurde 1987 von der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) eine neue Klassifikation der SAB erstellt. In dieser Einteilung werden die zwei wichtigsten prognostischen Faktoren vereint: Der Bewusstseinsgrad und das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein einer Hemiparese und/oder Aphasie (vgl. Tab. 4 und 5) (32).

<b>Punkte</b>	<b>Motorische Antwort</b>	<b>Verbale Antwort</b>	<b>Augenöffnen</b>
<b>6</b>	Nach Aufforderung		
<b>5</b>	Gezielte Schmerzabwehr	Orientiert	
<b>4</b>	Ungezielte Schmerzabwehr	Verwirrt	Spontanes Augenöffnen
<b>3</b>	Flexion auf Schmerzreiz	Unzusammenhängende Worte	Nach Aufforderung
<b>2</b>	Extension auf Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz
<b>1</b>	Keine motorische Reaktion	Keine verbale Reaktion	Kein Augenöffnen

Tabelle 4: Klassifikation nach Glasgow Coma Scale (GCS) (31)

WFNS Grad	GCS	Fokalneurologisches Defizit*
0		Nicht-rupturiertes Aneurysma
1	15	Nein
2	13-14	Nein
3	13-14	Ja
4	7-12	Ja/Nein
5	3-6	Ja/Nein

\*Aphasie und/oder Hemiparese

Tabelle 5: Klassifikation nach WFNS (32)

### 1.5.2 Einteilung nach dem Ausmaß der Blutung (computertomographisch)

Die Fisher-Klassifikation (33) teilt die SAB nach dem Ausmaß des subarachnoidalen Blutes in der nativen Computertomographie in 4 Grade ein (vgl. Tab. 6). Dies dient neben der Prognoseeinschätzung auch der Risikobestimmung eines zerebralen Vasospasmus. Das Vasospasmusrisiko steigt mit zunehmendem Fisher-Grad bis Grad 3 und nimmt mit Grad 4 wieder ab (vgl. Odds Ratio in Tab. 6) (34).

Fisher Grad	CT Morphologie	Odds Ratio Vasospasmus
1	Kein subarachnoidales Blut sichtbar	-
2	Diffuser, dünner Blutfilm (<1mm)	1,26
3	Lokaler Clot oder vertikale Schicht (>1mm), Zisternale Tamponade	2,18
4	Intraventrikuläre oder intraparenchymatöse Einblutung bei diffuser SAB oder ohne SAB	1,71

Tabelle 6: Klassifikation nach Fisher (33, 34)

In einer Überarbeitung der Fisher Skala dient die Dicke der Blutschicht und das Vorhandensein eines intraventrikulären Hämatoms (IVH) der Klassifizierung. Die ermittelten Grade der modifizierten Fisher-Skala korrelieren stärker mit der Ausbildung eines Vasospasmus als die der originalen Fisher-Skala (34, 35).

## 1.6 Diagnostik der Subarachnoidalblutung

Der erste Schritt in der Akutdiagnostik einer SAB ist die Durchführung einer kranialen Computertomographie (CT). Innerhalb der ersten 6 Stunden nach stattgehabter SAB liegen die Sensitivität und die Spezifität des CT bei 100 % (36). 24 Stunden danach erreicht die Sensitivität immer noch Werte von 93 % bis 100 % (37-39). Danach fällt sie rasch ab, nach einer Woche liegt sie bei 50 % und nach zwei Wochen nur noch bei 30 % (40).

Als Alternative zur CT kann eine kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Die MRT erreicht bezüglich der Sensitivität ähnlich gute und bei länger zurückliegender SAB teilweise sogar bessere Werte, vor allem in der Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Gewichtung. Gegen die Durchführung einer MRT-Untersuchung in der Akutsituation sprechen die geringere Verfügbarkeit, Untersuchungsdauer und die längere Flachlagerung des Patienten mit drohenden Hirndruckzeichen (41-43).

Bei fehlendem Blutungsnachweis im CT und entsprechender SAB-typischer Klinik ist eine Liquorpunktion zwingend zum Blutungsausschluss durchzuführen. Hierbei erfolgt mittels 3-Gläserprobe der frische Blutnachweis bei akuter Blutung oder der Nachweis sogenannter Xanthochromie (Gelbfärbung) bei länger zurückliegender Ruptur (44). Nur durch die Kombination aus fehlendem Blutungsnachweis im CT und negativer Liquorpunktion kann eine SAB weitestgehend ausgeschlossen werden (Ausnahmen sind gedeckte Rupturen, sog. minor leak Konstellationen) (45). Bei Blutungsnachweis im CT ist eine Liquorpunktion mit der Gefahr der Re-Ruptur eines Aneurysmas unzulässig (46, 47). Zudem erübrigt sie sich, da die Spezifität des CTs bei Blutungsnachweis 100 % ist.

Zur Eruiierung der Blutungsquelle und anschließenden Planung der Therapie ist die Katheter-Panangiographie (ggfs. mit 3-dimensionaler Rekonstruktion) der hirnersorgenden Arterien Goldstandard (48); hierbei werden alle 4 hirnersorgenden Gefäßterritorien auf Blutungsquellen, sowie im Falle eines Aneurysmas auf Lokalisation, Durchmesser und Konfiguration sowie das Vorliegen weiterer Aneurysmen untersucht. Eine nicht-invasive

Alternative, die sich ebenfalls in mehreren Studien bewährt hat, ist die CT-Angiographie (49) (50). Gegen eine CT-Angiographie spricht die geringere Sensitivität (86 %) bei Aneurysmen mit einem Durchmesser von unter 3mm (51).

## 1.7 Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Bei positivem Aneurysmanachweis sollte dieses möglichst binnen 24 Stunden ausgeschaltet werden, um eine erneute Ruptur mit unter Umständen fatalen Folgen zu vermeiden (52, 53).

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts existiert die chirurgische Aneurysmabehandlung mittels Clipping. Walter E. Dandy gelang es im Jahre 1937 erstmalig, einen solchen Clip an einem intrazerebralen Aneurysma anzubringen (54). Dieses Verfahren hat sich seither durch die Verarbeitung, Beschaffenheit und die individuell anpassbare Form der Clips wesentlich verbessert. Zudem führte die mikroskopische Operationstechnik sowie die Einführung intraoperativer Diagnostik (Neuromonitoring, Indocyaningrün fluoreszenz-gestützte Video-Angiographie, CT-Angiographie) zu exzellenten klinischen Ergebnissen. Ziel des mikrochirurgischen Clippings ist die komplette Ausschaltung des Aneurysmas im Bereich der Halsebene und somit die Verhinderung des arteriellen Bluteinstromes ins Aneurysma (55-58).

Seit der Einführung des endovaskulären Coilings durch Guglielmi et al. im Jahr 1991 (59) gewinnt dieses zunehmend an Bedeutung in der endovaskulären Aneurysma Ausschaltung. Bei dieser Methode wird über einen Mikrokatheter eine Platin-Spirale (Coil) mithilfe eines Führungsdrahtes aus Edelstahl in dem zu versorgenden Aneurysma positioniert. Der Coil wird durch Elektrolyse von dem Führungsdraht gelöst. Anschließend macht man sich eine weitere elektrochemische Reaktion zunutze: die Elektrothrombosierung. Da die Blutbestandteile negativ geladen sind, wohingegen der Coil eine positive Ladung aufweist, lagern diese sich an der Drahtschlinge an und führen zur Thrombosierung und somit zum Verschluss des Aneurysmas. Die Verwendung von Guglielmi detachable Coils wurde zum Goldstandard der endovaskulären Versorgung von rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen (60, 61).

Moderne Alternativen sind sogenannte Flow Diverter Devices, die den Blutfluss in das Aneurysma unterbinden und so zu einer Thrombosierung des Aneurysmas führen, wie zum Beispiel das Pipeline Embolization Device (62) oder Woven EndoBridge device (WEB device)

(63). Nach mikrochirurgischer und endovaskulärer Aneurysmaversorgung wird routinemäßig eine Kontroll-Angiographie durchgeführt (vgl. Abb. 2).



**Abbildung 2:** DSA nach endovaskulärer Versorgung (aus Masuhr et al., Duale Reihe Neurologie 7. Auflage, Thieme, 2013)

Die bisher größte prospektive, randomisierte Multicenter-Studie zum direkten Vergleich der beiden Therapiemethoden bei Patienten mit aneurysmatischer SAB ist die International Subarachnoid Aneurysm Trial Studie (ISAT) aus dem Jahr 2005. Die Studie ergab eine höhere 1-Jahres Gesamtmortalität und -morbidität für mikrochirurgisch behandelte Patienten als für endovaskulär versorgte Patienten (30,9 % vs. 23,5 %) (64). Dieser Unterschied verringerte sich in der 5-Jahres-Follow-Up Studie, in der die Gesamtmortalität der endovaskulären Gruppe bei 11 % und der mikrochirurgischen bei 14 % lag. Das Risiko einer Re-Blutung aus dem versorgten Aneurysma war in der Coiling-Gruppe jedoch größer als in der Clipping-Gruppe. Es zeigte sich

kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der re-blutungsbedingten Letalität zwischen den beiden Gruppen (65). Zudem fanden andere Autoren in Meta-Analysen ein erhebliches Risiko einer erneuten Aneurysmafüllung bis zu 20 % nach Coil-Intervention in Abhängigkeit von Aneurysmagröße und -lokalisierung (66).

Die Entscheidung über die Therapiemodalität muss für jeden einzelnen Fall interdisziplinär entschieden werden. Es gibt Faktoren, die diese Entscheidung beeinflussen, wie z.B. die Lage, Größe und Form des Aneurysmas. Aneurysmen des vorderen Kreislaufs, im Speziellen Aneurysmen der A. cerebri media, sind gut geeignet für eine mikrochirurgische Intervention, während solche des hinteren Kreislaufs wie beispielsweise Aneurysmen des A. basilaris vorwiegend endovaskulär behandelt werden. Aneurysmen mit Hälsen, die breiter als 4mm sind bzw. einer Fundus/Hals-Ratio von weniger als 2mm, können durch Coiling nicht optimal ausgeschaltet werden und haben ein höheres Rezidiv-Risiko sowie ein schlechteres Outcome, weswegen hier das Clipping bevorzugt wird. Höheres Alter sowie das Bestehen von Komorbiditäten eines Patienten können die Entscheidung zugunsten einer endovaskulären Intervention beeinflussen (67-70).

## 1.8 Outcome nach einer Subarachnoidalblutung

Die Diagnose einer aneurysmatischen SAB ist mit einer hohen Letalität und einem schlechten Outcome assoziiert. So liegt beispielsweise die Letalität laut der WHO MONICA Studie bei 42 % (9).

Etwa 30 % der Patienten, die eine SAB überleben, leiden an einer bleibenden Behinderung. Ein weiteres Drittel der Patienten, kehren in ihr früheres, unabhängiges Leben und ihren Beruf zurück (71).

Zur Beschreibung des Outcomes werden häufig zwei Klassifikationen angewendet, die Glasgow Outcome Scale (GOS) (72) und die Modified Rankin Scale (mRS) (73) (vgl. Tab. 7 und 8). Beide Skalen beschreiben die Beeinträchtigung der Patienten im alltäglichen Leben.

<b>GOS- Grad</b>	<b>Klinik</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>5</b>	Gute Erholung	Kann zu früherem Leben zurückkehren
<b>4</b>	Moderate Beeinträchtigung	Leichte neurologische Defizite, unabhängig im Alltag
<b>3</b>	Schwere Beeinträchtigung	Schwere neurologische Defizite, abhängig von ständiger Hilfe im Alltag
<b>2</b>	Vegetativer Status	Koma, benötigt ständige pflegerische Hilfe
<b>1</b>	Tod	Tod durch irreparable Gehirnschädigung

Tabelle 7: Glasgow Outcome Scale (GOS) (72)

<b>mRS- Grad</b>	<b>Klinik</b>
<b>6</b>	Tod
<b>5</b>	Schwere Beeinträchtigung. Bettlägerig, inkontinent und benötigt ständige pflegerische Hilfe
<b>4</b>	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege und beim Gehen
<b>3</b>	Moderate Beeinträchtigung. Benötigt etwas Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
<b>2</b>	Leichte Beeinträchtigung. Kann nicht alle früheren Aktivitäten ausführen, aber sich ohne Hilfe im Alltag versorgen
<b>1</b>	Keine relevante Beeinträchtigung trotz gewisser Symptome. Kann alle Alltagsaktivitäten verrichten
<b>0</b>	Keine Beschwerden

Tabelle 8: Modified Rankin Scale (mRS) (73)

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome zählen hohes Alter des Patienten und ein schlechter klinischer Zustand bei Aufnahme (WFNS 4 und 5), der Schweregrad der Blutung (Fisher Grad 3 und 4), ein großer Durchmesser des Aneurysmas und die Lokalisation des Aneurysmas im hinteren Stromgebiet. Außerdem können das Auftreten eines zerebralen Vasospasmus oder Hydrozephalus und eine Re-Ruptur vor definitiver Aneurysmaausschaltung das Outcome negativ beeinflussen. (17, 20, 74-77)

## 1.9 Komplikationen der Subarachnoidalblutung

Eine Re-Ruptur des noch unversorgten Aneurysmas oder Komplikationen, die durch die Blutung selbst ausgelöst werden, wie das Auftreten eines Vasospasmus oder Hydrozephalus haben einen großen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Von diesen abzugrenzen sind Komplikationen, die im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung (vor und nach Aneurysmaausschaltung) auftreten können, wie Sepsis, Organversagen und thromboembolische Komplikationen (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) durch die Immobilisierung des kritisch kranken Patienten.

### 1.9.1 Vasospasmus

Unter zerebralem Vasospasmus versteht man die Verengung einer oder mehrerer Arterien im Subarachnoidalraum. Ein Vasospasmus tritt im Zeitraum von 3 bis 24 Tagen nach einer SAB auf und erreicht seine größte Ausprägung nach 6-8 Tagen (78, 79). Man unterscheidet den angiographischen von dem klinischen Vasospasmus. Im Zeitraum von 4 bis 12 Tagen nach stattgehabter SAB lässt sich bei 40-70 % der Patienten ein VSP im Angiogramm nachweisen. Im Gegensatz dazu wird nur in 30 % der Fälle der Vasospasmus klinisch sichtbar (80): Hier treten aufgrund der Vasokonstriktion Symptome der Minderperfusion auf. Zu diesen zählen fokale-neurologische Defizite, die sich je nach betroffener Arterie und Gehirnregion als Bewusstseinsminderung, Parese, Aphasie oder sonstige Symptomatik äußern können. Diese werden auch „delayed ischemic neurologic deficits“ (DIND) genannt (79, 81, 82).

Für die Pathophysiologie des Vasospasmus gibt es verschiedene Ansätze. Es wird angenommen, dass Blutabbauprodukte, im speziellen Oxyhämoglobin, eine arterielle Vasokonstriktion induzieren (83, 84). Die mit einer SAB einhergehende Entzündungsreaktion scheint ebenfalls eine wichtige Rolle in der Entstehung von Vasospasmen zu spielen (85). Zudem ist die Konzentration des vasodilatierenden Faktors Stickstoffmonoxid (NO) nach stattgehabter SAB erniedrigt, wodurch dessen Wirkung abgeschwächt ist (86). Ursache dafür könnte die eingeschränkte Produktion von NO aufgrund einer verminderten Aktivität der NO Synthase sein (87).

Die transkranielle Dopplersonographie wird regelmäßig zur Detektion und Verlaufsbeurteilung eines VSP eingesetzt (88). Flussgeschwindigkeiten von >140 cm/sec, die an der A. cerebri media gemessen werden, ein Anstieg der Flusswerte über 40cm/sec

innerhalb von 24 Stunden und ein hoher Lindegaard-Index (Quotient der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media und der A. carotis interna) deuten auf einen Vasospasmus hin (89).

Um das Auftreten eines VSP zu verhindern, wird z.B. der Kalzium-Kanalblocker Nimodipin verabreicht, um eine Ischämie und die damit verbundenen neurologischen Defizite möglichst zu vermindern – auch wenn die klinischen Ergebnisse letztlich widersprüchlich waren (90).

Die Triple H-Therapie (Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution) zur Vasospasmusbehandlung wird laut neueren Studien nicht mehr empfohlen (91). Stattdessen versucht man, Euvolämie zu erreichen (48). Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdruckes wird der mittlere arterielle Druck medikamentös erhöht.

Zur Therapie des schweren Vasospasmus stehen diverse endovaskuläre Verfahren zur Verfügung. Eine mögliche Therapie ist die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren (Nimodipin), die eine Relaxation der glatten Muskelzellen der Gefäßwand bewirken. Bei einer weiteren Methode, der transluminalen Ballonangioplastie, wird die Arterie bei segmentalem Vasospasmus mechanisch mithilfe eines ballontragenden Katheters aufgedehnt (92).

Von dem „klassischen“ zerebralen Vasospasmus unterscheidet man den „early angiographic vasospasm“, der bereits bei Aufnahme bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme in der Angiographie zu sehen ist. Dieser tritt in ca. 10 % der SAB Patienten auf und ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert als der klassische (93, 94).

Trotz oben genannter maximaler Therapie ist der symptomatische, klinische Vasospasmus mit der Ausbildung von zerebralen Infarkten (30 %) und einer hohen Letalität (30 % im Vergleich zu 15 % bei Patienten ohne Vasospasmus) assoziiert (80).

### 1.9.2 Hydrozephalus

Unter einem Hydrozephalus versteht man die Erweiterung der inneren Liquor-Räume durch eine Störung der Liquor-Zirkulation oder der -Resorption. Das zeitliche Auftreten eines Hydrozephalus wird in 3 Phasen eingeteilt: 0-3 Tage nach SAB spricht man von akutem, 4-13 Tage nach SAB von subakutem und über 14 Tage nach SAB von chronischem Hydrozephalus (95). Ein akuter Hydrozephalus entsteht vor allem durch Obstruktion des Liquor-Abflusses durch intraventrikuläres Blut, wodurch der Liquor aufgestaut wird und eine Erweiterung der Ventrikel verursacht (Hydrocephalus occlusus). Im Gegensatz dazu wird bei einem chronischen Hydrozephalus der Liquor in den Granulationes arachnoideales Pacchionii

vermindert resorbiert (Hydrocephalus aresorptivus). Als Ursache hierfür wird die entzündungsbedingte Proliferation von Arachnoidalzellen vermutet, die wiederum zu Adhäsionen der Villi führt und die Wiederaufnahme des Liquors einschränkt (96, 97).

Der Hydrozephalus ist eine häufige Komplikation nach stattgehabter SAB. Je nach Studie reicht die Inzidenz eines akuten Hydrozephalus von 18 % bis 44 % (98-101) und eines chronischen von 6,5 % bis 19 % (98, 99, 102).

Höheres Alter (103), schlechter neurologischer Zustand bzw. schlechter Hunt & Hess Grad bei Aufnahme (95, 98, 104), schlechter Fisher Grad (95) und ein Einbruch der Subarachnoidalblutung in das Ventrikelsystem (98, 104, 105) begünstigen die Entstehung eines Hydrozephalus.

Computertomographisch sind bei einem Hydrozephalus erweiterte innere Liquor-Räume zu diagnostizieren (101).

Zur Therapie eines akuten Hydrozephalus wird im Akutfall eine externe Ventrikeldrainage (EVD) angelegt, um den Liquor abzuleiten (106). Bei einem chronischen Hydrozephalus erfolgt die Behandlung mit einem ventrikuloperitonealen oder seltener ventrikuloatrialen Shunt zur dauerhaften Ableitung (107).

### 1.9.3 Re-Blutung

Eine erneute Blutung aus dem noch unversorgten Aneurysma ist eine schwerwiegende Komplikation, die das Outcome des Patienten stark beeinflussen kann. Die Inzidenz einer solchen Re-Blutung hat einen Höchstwert innerhalb der ersten 24 Stunden nach SAB (4-8 %) und fällt danach ab (108-110).

Der Großteil der Patienten zeigt nach Re-Blutung einen ungünstigen Verlauf mit anschließend schwerer Beeinträchtigung bis hin zum Tod (Glasgow Outcome Scale 1 bis 3) (111, 112). Dementsprechend ist die Re-Blutung mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert, die je nach Studie bei 50-75 % liegt (109, 111-113). Daher kommt der raschen Aneurysmaversorgung, möglichst binnen 24 Stunden, eine große Bedeutung zu.

Zu den Risikofaktoren für eine Re-Blutung innerhalb der ersten 24 Stunden zählen hoher Fisher Grad (3 oder 4), intrazerebrales Hämatom, schlechter WFNS Grad bei Aufnahme, großer Aneurysmadurchmesser und die Notwendigkeit der EVD-Anlage vor Aneurysmabehandlung (114).

#### 1.9.4 Thromboembolische Komplikationen

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), wie die tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie, sind gefürchtete Komplikationen bei hospitalisierten Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfällen (115). Eine TVT bei Patienten mit aneurysmatischer SAB tritt in 10 %- 18 % (116, 117) und eine Lungenembolie in 1 – 2 % der Fälle (117, 118) auf.

Klassische Symptome einer TVT ist die schmerzhafte, geschwollene und in manchen Fällen rötlich-livide verfärbte Extremität. Zur Diagnosestellung wird eine Kompressionssonographie der tiefen Venen durchgeführt. Eine gefürchtete Komplikation der TVT ist die Verlegung eines oder mehrerer Lungengefäße durch einen abgelösten Thrombus (Lungenembolie). Die Folge ist eine Verschlechterung der pulmonalen Funktion, die sich durch eine Hypoxämie und kompensatorische Tachypnoe charakterisiert. Weitere Symptome können atemabhängige Thoraxschmerzen und Husten sein (119).

Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung lassen sich im EKG und in der Echokardiographie sehen. Zur definitiven Diagnosestellung einer Lungenembolie ist allerdings die Darstellung des Embolus in den Pulmonalarterien mittels einer CT Angiographie erforderlich (120).

#### 1.10 Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei SAB

Die Methoden zur Prophylaxe umfassen sowohl pharmakologische Ansätze als auch mechanische Maßnahmen. Heparin führt nachweislich zu einer Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen (121). Während der stationären Behandlung wird medikamentös mittels unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) therapiert. UFH wird intravenös verabreicht und dessen Wirkung kann anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) überwacht werden. Ein Anstieg des Werts korreliert mit dem antikoagulatorischen Effekt des UFH. Prophylaktische Effekte werden bereits bei Werten unter 40 Sekunden erzielt (Low-Dose Heparinisierung), während für therapeutische Zwecke der aPTT-Wert auf über 40 Sekunden durch eine Dosiserhöhung des UFH angehoben werden muss (therapeutische Heparinisierung). NMH wird subkutan appliziert und erfordert kein routinemäßiges laborchemisches Monitoring (122).

Als mechanische Maßnahme ist die Anwendung von Kompressionsstrümpfen weit verbreitet (123). Zusätzlich können „Intermittent pneumatic compression devices“ angewandt werden.

Diese sind Waden-Bandagen, die intermittierend durch automatisches, kurzzeitiges Aufpumpen eine Kompression der venösen Drainage der unteren Extremität gewährleisten (124).

Die Vorteile einer Thromboseprophylaxe durch Heparinisierung müssen mit potentiellen Risiken abgewogen werden. Einerseits kann es unter Umständen zu Blutungskomplikationen kommen, andererseits müssen auch Komplikationen im Rahmen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) beachtet werden. Man unterscheidet zwei Arten der HIT. Bei der HIT Typ I kommt es zu einem milderem, meist asymptomatischen Thrombozytenabfall (ca. 100.000 – 150.000/ $\mu$ l). Die Thrombozytenzahl normalisiert sich im Verlauf spontan und es kommt nur sehr selten zu Komplikationen. Bei der HIT Typ II kommt es durch immunvermittelten Abbau von Thrombozyten zu einer signifikanten Reduktion der Thrombozytenanzahl (<100.000/ $\mu$ l oder <50 % des Ausgangswertes). Durch Thrombozytenverbrauch kommt es zu einer Thrombopenie und zu peripheren thrombotischen Ereignissen. Diagnostisch wegweisend kann neben dem Thrombozytenabfall der Nachweis von spezifischen Antikörpern (platelet factor 4 – Antikörpern) mittels Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) sein. Als Bestätigungstest bei positiven Antikörpern wird ein funktioneller Test, der Heparin-induzierte Plättchenaggregationsassay eingesetzt. Die Therapie besteht in der sofortigen Pausierung der Heparin-gabe. Zur Fortführung der klinisch notwendigen Antikoagulation erfolgt die Umstellung auf ein Medikament aus der Gruppe der direkten Thrombininhibitoren wie zum Beispiel Argatroban. Das Risiko für eine HIT Typ II ist bei UFH (unfraktioniertes Heparin) 10-fach höher als bei NMH (niedermolekulares Heparin) (125-127). Die Inzidenz bei Patienten mit SAB liegt bei 5,3 % (128) bis 15 % (129).

## 1.11 Fragestellung

Venöse Thromboembolien (VTE), sind häufig auftretende intensivmedizinische Komplikationen bei neurologischen und neurochirurgischen Patienten. 32 % aller neurochirurgischen Patienten ohne mechanische oder pharmakologische Prophylaxe entwickeln eine thromboembolische Komplikation (123). Aufgrund dieses hohen Risikos besteht eine Indikation zur Durchführung einer Thromboseprophylaxe.

Patienten mit schwerer aneurysmatischer SAB, die unter einem medikamentösen MAP-Regime zur Behandlung des Vasospasmus intensivmedizinisch behandelt werden, sollten möglichst wenig bewegt und mobilisiert werden, um das Risiko eines Blutdruckabfalles und damit verbundener Verschlechterung der zerebralen Perfusion zu minimieren (130). Gerade in dieser kritischen Phase ist das Risiko für thromboembolische Komplikationen jedoch besonders hoch (4,4 % bis 18 %) (118, 131).

Hier entsteht ein therapeutisches Dilemma: auf der einen Seite kann die medikamentöse Thromboseprophylaxe das Risiko einer solchen Komplikation um 50 % senken (131). Als weiteres Argument konnten mehrere Studien neuroprotektive und antiinflammatorische Eigenschaften von unfraktioniertem Heparin (UFH) nahelegen (132, 133). Im Gegensatz zu niedermolekularem Heparin (NMH) sind außerdem eine kürzere Halbwertszeit und die Möglichkeit der Antagonisierung von Vorteil (134).

Auf der anderen Seite birgt die Antikoagulation ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen, wie die Vergrößerung einer bestehenden intrazerebralen Blutung, im Bereich der operativ angelegten Ventrikeldrainagen, oder des OP-Zuganges. Daher wird der Einsatz von Antikoagulanzen bei Patienten nach stattgehabter aneurysmatischer SAB nach definitivem Aneurysmaverschluss kontrovers diskutiert (131, 135).

Intravenös appliziertes UFH wird in der postoperativen und postinterventionellen Prophylaxe in diesem Patientenkollektiv weit verbreitet angewandt, obwohl es in der Literatur keine einheitliche Empfehlung zur optimalen Dosierung der Thromboseprophylaxe (Low-Dose oder therapeutische Heparinisierung) gibt.

Aus diesem Grund wurden in dieser Studie zwei Kohorten von Patienten mit schwerer aneurysmatischer SAB, die entweder Low-Dose oder therapeutisches UFH erhielten, miteinander verglichen. Diese unterschiedlichen Heparinisierungsregimes wurden im

Klinikum Großhadern von den beiden Intensivstationen, die SAB-Patienten behandeln, standardmäßig in der Zeit von 2005 und 2015 unabhängig voneinander nach definitivem Aneurysmaverschluss angewandt.

Zielsetzung der Studie war es, Unterschiede bezüglich der Inzidenzthromboembolischer Komplikationen und Blutungskomplikationen und deren klinische Folgen (Outcome, Letalität, stationäre und intensivmedizinische Aufenthaltsdauer) aufzuzeigen. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf Patienten mit SAB-assoziiierter Parenchymblutung und eventueller Größenzunahme unter der Heparininsierung gelegt. Außerdem sollten Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen ermittelt werden, um in der Konklusion eine Empfehlung bezüglich der medikamentösen Thromboseprophylaxe nach schwerer SAB abzugeben.

## 2. Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Die Studie wurde als retrospektive Single-Center Studie an der Neurochirurgischen und Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern der LMU in München durchgeführt. Es wurden insgesamt 410 erwachsene Patienten im Zeitraum von 2005 bis 2015 mit schwerer aneurysmatischer SAB (Fisher Grad 3 oder 4), welche durch eine initiale Computertomographie festgestellt wurde, erfasst.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit traumatischer Subarachnoidalblutung, AVM-assoziiertes SAB, bekannter Allergie gegen UFH und einer in der Vorgeschichte aufgetretenen Heparin-induzierten Thrombozytopenie. Ebenso wurden Patienten nicht in die Studie aufgenommen, die innerhalb kürzester Zeit an den Folgen der Blutung verstarben und somit keine Heparinisierung erhielten.

### 2.2 Antikoagulation

Unmittelbar nach definitiver Aneurysmaversorgung wurde die pharmakologische Thromboseprophylaxe mit intravenösem UFH gestartet. Es erfolgte hierbei keine Randomisierung bezüglich der Zuweisung der Patienten nach definitivem Aneurysmaverschluss auf die jeweiligen Intensivstationen der Neurochirurgie und der Neurologie. Vielmehr erfolgte die zufällige Verteilung der Patienten nach Vorhandensein der Intensivkapazitäten.

Zur Dosis-Überwachung wurde alle 6 bis 12 Stunden die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) im Blut bestimmt. Der Zielbereich im Dosierungsschema der Low-Dose UFH war ein aPTT-Wert von unter 40 Sekunden und bei therapeutischer UFH zwischen 50 und 60 Sekunden. Als Cut-off wurde der aPTT-Wert von 40 Sekunden festgelegt.

Bei Zunahme einer eventuellen SAB-assoziierten ICB oder Auftreten einer neuen Blutungskomplikation wurde die Heparinisierung sofort gestoppt. Im Falle einer Neuanlage oder eines Wechsels einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder Tracheotomie wurde die Gabe zwei Stunden vor und nach der Intervention pausiert und das Erreichen eines Normwertes der aPTT überwacht.

Zur Erhebung der Median- und Maximalwerte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und zur Entscheidung, ob ein Patient Low-Dose oder therapeutisch heparinisiert wurde, wurden die Laborergebnisse ausgewertet. Die Zuteilung in die Kohorte der Patienten mit therapeutischer Heparinisierung erfolgte laborchemisch ab einem Cut-off von >40sek und einem Erreichen der Ziel-PTT von 50 – 60 Sekunden über mindestens 4 Tage während des intensivmedizinischen Aufenthalts. Anderenfalls wurden die Patienten in die Kohorte der Low-Dose Heparinisierung zugeteilt.

### 2.3 Klinische Daten und bildgebende Verfahren

Präklinische Daten wie Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Herzinsuffizienz, Body Mass Index), zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (Transitorische ischämische Attacke, zerebraler Infarkt) und periphere vaskuläre Vorerkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wurden erhoben. Erfasst wurden zudem eine bereits stattgehabte SAB in der Anamnese, eine positive Blutungsanamnese, thromboembolische Ereignisse im Vorfeld, und das Vorliegen einer Thrombophilie.

Der klinische Aufnahmezustand wurde anhand des WFNS Scores, das Ausmaß der Blutung anhand der Fisher Graduierung erfasst. Residuelle neurologische Defizite und das Ausmaß der Behinderung bei Entlassung und bei erneuter Vorstellung wurden mithilfe der modified Rankin Scale (mRS) beschrieben.

Eingeschlossen wurden Patienten mit ausgeprägter SAB Fisher Grad 3 und 4 nach definitivem Aneurymaverschluss, unabhängig von der Art des selbigen (Clipping oder Coiling). In der initialen CT-Diagnostik wurden zusätzliche Ventrikel- und Parenchymblutungen erfasst und letztere volumetrisch bestimmt.

Aufgrund des Schweregrades der SABs wurden alle eingeschlossenen Patienten vor Aneurysmaversorgung mit einer externen Ventrikeldrainage (EVD) versorgt. Zum Ausschluss einer unmittelbaren hämorrhagischen Komplikation wurde nach EVD-Anlage stets eine CT-Kontrolle durchgeführt.

Erfasst wurde zudem eine über die Heparinisierung hinausgehende Plättchenhemmung (Aspirin/ Clopidogrel) nach endovaskulären Eingriffen.

Im stationären Verlauf wurde das Ausmaß der SAB und ICB durch regelmäßige CT-Kontrollen bei sedierten Patienten oder bei klinischer Verschlechterung nicht-sedierter Patienten erfasst.

Die CT-Diagnostik wurde bezüglich Blutungskomplikationen und Ischämien ausgewertet.

Besonderes Augenmerk wurde in dieser Studie auf den Verlauf SAB-assoziiierter Parenchymblutungen unter Heparinisierung gelegt. Erfasst und volumetrisch bestimmt wurden relevante Parenchymblutungen zu Beginn der Heparinisierung, die operativ nicht entfernt oder nach mikrochirurgischem Clipping teilentfernt wurden und als relevanter Hämatomrest in der Computertomographie ersichtlich waren. Blutungskomplikationen unter der Heparinisierung wurden definiert als Größenzunahme einer initial SAB-assoziierten ICB, das Auftreten neuer ICBs (eingeblutete Infarkte, venöse Stauungsblutungen) und sonstige Blutungskomplikationen, wie klinisch relevante EVD-Stichkanalblutungen, Epidural- und Subduralhämatome. Der Beginn der Heparinisierung (Low-Dose oder therapeutisch) erfolgte nach initialer Anlage der EVD und definitivem Aneurysmaverschluss. Im Fall eines EVD-Wechsels bei Dysfunktion wurde die Heparinisierung für 2 Stunden vor und nach Intervention pausiert und vor dem Eingriff eine erneute aPTT-Bestimmung mit Nachweis einer aPTT < 40 Sekunden geführt. Erfasst wurden zudem eine Änderung/Pausierung der Heparinisierung im Falle des Auftretens einer Blutungskomplikation sowie gegebenenfalls entsprechende operative Maßnahmen zur Behebung der Blutungskomplikation.

Thromboembolische Ereignisse, wie tiefe Venenthrombose und Lungenembolie, sowie die Graduierung der Lungenembolie wurden erfasst. Die Einteilung der Lungenembolie nach klinischen Schweregraden erfolgt gemäß der Einteilung nach Grosser in 4 Schweregrade. Grad I beschreibt einen hämodynamisch stabilen Zustand des Patienten ohne Rechtsherzbelastung, Grad II mit Rechtsherzbelastung. Bei Grad III sind die Patienten hämodynamisch instabil und bei Grad IV liegt eine Reanimationspflichtigkeit vor (136).

Zur Diagnostik eines thromboembolischen Ereignisses diente die farbkodierte Duplexsonographie der Beinvenen bzw. eine CT-Angiographie zur Darstellung der Pulmonalarterien. Intensivmedizinisch wurde bei Nachweis einer thromboembolischen Komplikation in der Kohorte der Patienten mit Low-Dose Medikation die Heparinisierung in therapeutische Zielbereiche und bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung, auf höhere aPTT-Zielwerte angehoben.

Bei einem Abfall der Thrombozyten-Anzahl erfolgte ein HIT-Schnelltest zur Bestimmung der gegen Heparin/PF4-Komplex gerichteten Antikörper. Bei positivem Ergebnis folgte ein Heparininduzierter Plättchenaggregationsassay (HIPAA) zur definitiven Bestätigung einer HIT. Als therapeutische Konsequenz wurde die UFH gestoppt und auf Argatroban umgestellt.

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse anhand von laborchemischen Befunden, der intensivmedizinischen Verlaufsdokumentation und Medikamentenapplikation, von radiologischen Befundberichten und Interventions- und Operationsberichten. Ziel war die Analyse thromboembolischer Komplikationen und Blutungskomplikationen in beiden Patientenkohorten unter Low-Dose oder therapeutischer Heparinapplikation mit Erfassung von transienter (während des stationären Aufenthaltes reversibler) und permanenter (bei der Follow-up Untersuchung persistierender) Morbidität und Letalität.

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Sigma-Plot-for-Windows-v11 (Systat-Software Inc.). Die Patientencharakteristika wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder Median und Range präsentiert. Zur Identifikation von Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, WFNS oder Fisher Grad, Art der Aneurysmaversorgung, Art und Dauer der Heparinisierung, zusätzliche postinterventionelle Antikoagulation, SAB- assoziierte ICB, Auftreten eines Infarkts oder einer HIT) für eine hämorrhagische oder thromboembolische Komplikation wurde für univariate Analysen der  $\chi^2$ -Test und für multivariate Analysen die logistische Regressionsanalyse verwendet. Statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienten-Charakteristika

Von 2005 bis 2015 wurden insgesamt 410 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung Fisher III und IV in die Studie aufgenommen. 298 Patienten erhielten nach definitiver Aneurysmaversorgung eine Low-Dose Heparinisierung (aPTT≤40 Sekunden) und 112 Patienten wurden mit therapeutischer Heparinisierung (aPTT = 50-60 Sekunden) behandelt. In der Low-Dose Gruppe lag der Median aller während des intensivmedizinischen Aufenthaltes gemessenen aPTT-Werte bei 31 Sekunden [20 – 42 Sekunden], in der therapeutischen Gruppe bei 44 Sekunden [34 – 80 Sekunden] (p < 0,001). Die Dauer der Heparinisierung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (Median von 14 Tagen in der Low-Dose Gruppe und Median von 15 Tagen in der therapeutischen Gruppe) (p=0,8). Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (vgl. Tab. 9).

Kriterium	Low-Dose	Therapeutisch	p
Anzahl Patienten	298	112	
aPTT-Median (Sekunden) [Range]	31 [20-42]	44 [34-80]	<b>&lt;0,001</b>
Dauer Heparin Median (Tage) [Range]	14 [1-76]	15 [1-90]	0,8
Alter (Mittelwert ± Standardabweichung)	54,6 (±12)	54,9 (±14)	n.s.
Geschlechtsverteilung w/m (%)	66/34	69/31	n.s.

Tabelle 9: Baseline Charakteristika

### 3.2 Komorbiditäten

Eine Analyse der Komorbiditäten ist in Tabelle 10 dargestellt. Beide Kohorten unterschieden sich in keinem der aufgeführten Parameter.

Risikofaktor/ Komorbidität n (%)	Low-Dose	Therapeutisch	p
Arterielle Hypertonie	89 (30)	35 (31)	n.s.
Diabetes mellitus	85 (28,5)	29 (25,9)	n.s.
Nikotinabusus	74 (24,8)	22 (20)	n.s.
Übergewicht (BMI $\geq$ 30)	9 (3)	4 (3,6)	n.s.
Koronare Herzkrankheit	4 (1,3)	4 (3,5)	n.s.
Herzinsuffizienz	17 (5,7)	8 (7,1)	n.s.
pAVK	12 (4)	3 (2,7)	n.s.
Z.n. TIA	5 (1,7)	1 (0,9)	n.s.
Z.n. zerebralem Infarkt	4 (1,3)	2 (1,8)	n.s.
Z.n. SAB	12 (4)	8 (7,1)	n.s.
Z.n. VTE	5 (1,7)	2 (1,8)	n.s.
Thrombophilie	2 (0,7)	1 (0,9)	n.s.
Präoperative Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung	28 (9,4)	11 (9,8)	n.s.

Tabelle 10: Risikofaktoren/ Komorbiditäten

### 3.3 Aufnahmestatus

Klinisch waren bei Aufnahme 188 (63 %) Patienten mit Low-Dose Heparinisierung und 61 (54 %) Patienten mit therapeutischer Heparinisierung in einem guten neurologischen Zustand (WFNS Grad 1 bis 3). In schlechtem Zustand (WFNS Grad 4 und 5) waren in der Patientenkohorte mit Low-Dose Heparinisierung 110 (37 %) Patienten und in der Patientenkohorte mit therapeutischer Heparinisierung 51 (46 %). Bezüglich des neurologischen Aufnahmestatus gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (vgl. Tab. 11).

WFNS-Grad n (%)	Low- Dose	Therapeutisch	p
1 - 3 (guter klinischer Zustand)	188 (63,1)	61 (54,5)	n.s.
4 - 5 (schlechter klinischer Zustand)	110 (36,9)	51 (45,5)	n.s.
1	125 (41,9)	31 (27,7)	n.s.
2	40 (13,4)	20 (17,9)	n.s.
3	23 (7,7)	10 (8,9)	n.s.
4	43 (14,4)	18 (16,1)	n.s.
5	67 (22,5)	33 (29,5)	n.s.

Tabelle 11: WFNS Grade

Bezüglich der CT-Graduierung nach Fisher zeigte sich eine annähernde Gleichverteilung in beiden Gruppen (vgl. Tab 12).

Bei Aufnahme hatten in der Patientenkohorte mit therapeutischer Heparinisierung eine signifikant höhere Anzahl der Patienten (n=46, 42,9 %), eine SAB-assoziierte Parenchymblutung im Vergleich zur Kohorte mit Low-Dose Heparinisierung (n=88, 29,5 %) (p = 0,015). Ebenso war bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten (67,0 % im Vergleich zu 51,0 %) ein intraventrikuläres Hämatom bei Aufnahme in der Computertomographie zu sehen (p=0,02).

Ein früh aufgetretener Hydrozephalus konnte bei 206 Patienten (69,0 %) mit Low-Dose Heparinisierung und bei 86 Patienten (76,8 %) mit therapeutischer Heparinisierung festgestellt werden.

Computertomographische Kriterien n (%)	Low-Dose Heparinisierung	Therapeutische Heparinisierung	p
Fisher Grad 3	99 (33,2)	32 (28,6)	n.s.
Fisher Grad 4	199 (66,8)	80 (71,4)	n.s.
SAB assoziierte ICB	88 (29,5)	48 (42,9)	<b>0,015</b>
SAB assoziiertes IVH	154 (51,7)	73 (65,2)	<b>0,02</b>
Früher Hydrozephalus	206 (69,0)	86 (76,8)	n.s.

Tabelle 12: Computertomographische Kriterien

### 3.4 Charakteristika der rupturierten Aneurysmen

Die Aneurysmagröße unterschied sich in beiden Kohorten nicht.

Bei 54 Patienten (18,1 %) im Low-Dose Heparinisierung-Arm und 22 Patienten (19,6 %) im therapeutischen Heparinisierung-Arm ließen sich multiple Aneurysmen nachweisen (vgl. Tab. 13).

Kriterium	Low-Dose	Therapeutisch	p
Aneurysmadurchmesser in mm (Mittelwert ± Standardabweichung)	6,7 (± 4,7)	7,4 (± 4,1)	n.s.
Multiple Aneurysmen n (%)	54 (18,1)	22 (19,6)	n.s.
Aneurysmalokalisation n (%)			
- A. cerebri anterior	103 (35)	45 (40)	n.s.
- A. carotis interna	59 (20)	31 (28)	n.s.
- A. cerebri media	95 (32)	9 (8)	<b>0,001</b>
- Posteriorer Kreislauf	40 (13,4)	27 (24)	<b>0,02</b>

Tabelle 13: Charakteristika der rupturierten Aneurysmen

In der Low-Dose Gruppe waren Aneurysmen der A. cerebri media deutlich häufiger vertreten als in der therapeutischen Gruppe (p= 0,001). Im Gegensatz dazu hatten Patienten der therapeutischen Heparinisierungsgruppe häufiger ein Aneurysma im posterioren Kreislauf als Patienten der Low-Dose Gruppe (p=0,02).

### 3.5 Aneurysmaversorgung

Im Low-Dose Heparinisierung-Arm wurden 57,4 % mikrochirurgisch und 42 % endovaskulär versorgt, in der Kohorte therapeutischer Heparinisierung wurden 21,4 % mikrochirurgisch und 78 % endovaskulär versorgt (p<0,01).

### 3.6 Postinterventionelle Antikoagulation

Nach erfolgreicher endovaskulärer Versorgung des rupturierten Aneurysmas erhielten insgesamt 88 Patienten (21,5 %) eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder Clopidogrel – 57 Patienten (19 %) in der Kohorte mit Low-Dose Heparinisierung und 31 (27,7 %) in der Kohorte therapeutischer Heparinisierung ( $p=0,08$ ).

### 3.7 Stationärer Aufenthalt und Intensivaufenthalt

Patienten unter therapeutischer Heparinisierung wiesen einen signifikant längeren Intensivaufenthalt auf als die Patienten mit Low-Dose Heparinisierung (Median von 22 Tagen im Gegensatz zu 17 Tagen,  $p=0,05$ ). Die Dauer des gesamten Klinikaufenthaltes war in beiden Behandlungsgruppen annähernd ident (vgl. Tab. 14).

<b>Aufenthalt Tage Median (Range)</b>	<b>Low-Dose</b>	<b>Therapeutisch</b>	<b>p</b>
Stationärer Aufenthalt	26 (2-86)	27 (3-91)	0,53
Intensivaufenthalt	17 (6 – 72)	22 (7 – 80)	<b>0,05</b>

Tabelle 14: Dauer des stationären/ intensivstationären Aufenthaltes

### 3.8 Morbidität und Letalität

#### 3.8.1 Morbidität

Insgesamt 57 Patienten (13,9 %) litten während des stationären Aufenthaltes unter einer transienten Morbidität. Die Symptome umfassten das Auftreten von Paresen (24 Patienten), Aphasie (5 Patienten), generalisierten Krampfanfällen (19 Patienten) und Delir (9 Patienten).

Die permanente Morbiditätsrate lag bei insgesamt 16,3 % (67 Patienten): Paresen (57 Patienten), Okulomotorikstörungen (5 Patienten), Aphasie (4 Patienten) und Dysphagie (1 Patient).

Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen Unterschied bezüglich des Auftretens transients und permanenter neurologischer Defizite ( $p=0,3$ ).

### 3.8.2 Letalität

Die Gesamtlealität in dieser Studie betrug 11,2 %. In der Kohorte mit therapeutischer Heparinisierung starben signifikant mehr Patienten als in der Kohorte mit Low-Dose Heparinisierung (22 Patienten, 19,6 % versus 24 Patienten, 8,1 %) ( $p=0,002$ ). 5,7 % der Low-Dose heparinisierten Patienten und 13,4 % der therapeutisch heparinisierten Patienten verstarben an zerebralen Folgen der SAB wie einem Infarkt (25 Patienten) oder einer Blutungskomplikation (7 Patienten) ( $p=0,02$ ). An intensivmedizinischen Ursachen (Sepsis, Multiorganversagen, Thromboembolien) verstarben 7 Patienten (2,3 %) mit Low-Dose Heparinisierung und 7 Patienten (6,2 %) mit therapeutischer Heparinisierung ( $p=0,05$ ). Die Letalitätsursache war bei insgesamt 10 Patienten eine Sepsis, bei einem Patienten eine Thromboembolie und bei 3 Patienten ein Multiorganversagen.

Der gemittelte Zeitpunkt des Auftretens der Letalität nach der SAB betrug in der Low-Dose Heparinisierungsgruppe 14,7 Tage und in der therapeutischen Heparinisierungsgruppe 15,1 Tage (vgl. Tab. 15).

### 3.8.3 Modified Rankin Scale (mRS)

Bei Entlassung war das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung gemessen nach dem modified Rankin Scale (mRS) bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung größer als bei Patienten mit Low-Dose Heparin, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß (Mittelwert mRS von 3,7 im Vergleich zu 2,9;  $p=0,07$ ) (vgl. Tab. 15).

Kriterium	Low-Dose	Therapeutisch	p
Transiente Morbidität n (%)	44 (14,8)	13 (11,6)	0,5
Permanente Morbidität n (%)	49 (16,4)	18 (16,1)	0,9
mRS D/C Mittelwert ( $\pm$ SD)	2,9 ( $\pm$ 2,4)	3,7 ( $\pm$ 1,9)	0,07
Letalität n (%)	24 (8,1)	22 (19,6)	<b>0,002</b>
- zerebrale Ursache (Ischämie, Blutung) n (%)	17 (5,7)	15 (13,4)	<b>0,02</b>
- intensivmedizinische Ursache (Sepsis, etc.) n (%)	7 (2,3)	7 (6,2)	0,05
Auftreten der Letalität nach SAB Tage Mittelwert (Range)	14,7 (3 – 51)	15,1 (3 – 63)	n.s.

Tabelle 15: Morbidität, Letalität und modified Rankin Scale (mRS) bei Entlassung

## 3.9 Komplikationen

### 3.9.1 Thromboembolische Komplikationen und Risikoanalyse

Insgesamt traten 26 thromboembolische Ereignisse bei 23 Patienten auf.

In der Low-Dose Gruppe erlitten 4 Patienten (1,3 %) eine tiefe Venenthrombose (TVT), 9 Patienten (3,0 %) eine Lungenembolie und 3 Patienten (1,0 %) eine kombinierte TVT und Embolie. Gemäß der Einteilung nach dem Schweregrad der Lungenembolie hatten 8 Patienten eine Lungenembolie Grad I, 3 Patienten Grad II und ein Patient eine Lungenembolie Grad III.

In der therapeutischen Gruppe zeigte sich bezüglich der thromboembolischen Ereignisse folgendes Verteilungsmuster: 2 Patienten (1,8 %) entwickelten eine TVT und 5 Patienten (4,5 %) erlitten eine Embolie. 3 Patienten erlitten eine Grad I Lungenembolie, ein Patient Grad II und ein weiterer Grad IV.

Es konnte kein protektiver Effekt der therapeutischen Heparinisierung in Bezug auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse und den Schweregrad pulmonaler Embolien ermittelt werden ( $p = 0,9$ ). Patienten mit thromboembolischen Komplikationen wiesen einen signifikant längeren stationären Aufenthalt (Median 28 Tage [25-36] versus 26 Tage [17-33]); ( $p < 0,02$ ) und intensivmedizinischen Aufenthalt auf (Median 25 Tage [9-57] versus 18 Tage [1-80]); ( $p < 0,02$ ) (vgl. Abb. 3 a und b).

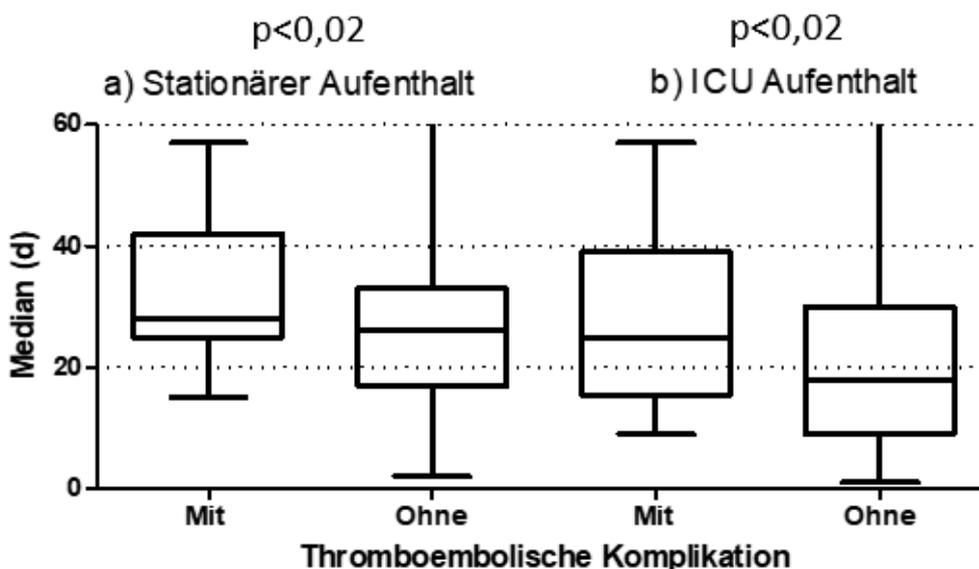


Abbildung 3 a: Dauer des stationären Aufenthaltes mit und ohne thromboembolischer Komplikation

Abbildung 3 b: Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation (ICU) mit und ohne thromboembolischer Komplikation

Venöse thromboembolische Ereignisse führten nicht zu einer Erhöhung der Letalität oder einem schlechteren Outcome, welches anhand der modified Rankin Scale bei Entlassung und im Follow up evaluiert wurde ( $p=0,4$ ).

Die untersuchten Risikofaktoren für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Als einziger Risikofaktor konnte die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II detektiert werden ( $p<0,001$ ). Insgesamt entwickelten 26 Patienten (6,3 %) eine HIT Typ II, davon 22 mit Low-Dose Heparinisierung (7,4 %) und 4 Patienten mit therapeutischer Heparinisierung (3,6 %) ( $p=0,3$ ).

Univariates Kriterium	OR	CI	p
Alter	1,2	0,5-1,2	0,9
Geschlecht	1,1	0,5-2,7	0,6
BMI < / $\geq$ 30	0,8	0,2-1,3	0,2
VTE in Vorgeschichte	0,9	0,4-2,1	0,5
Low-Dose vs. therapeutische Heparinisierung	1,2	0,5-2,9	0,9
aPTT max < / $\geq$ 50 sec	0,9	0,4-2,4	0,9
Dauer Heparin < / $\geq$ 14 days	1,1	0,5-2,6	0,2
HIT II	5,1	1,9-14,1	<b>&lt;0,001</b>
Antikoagulation vor SAB	0,4	0,05-3,1	0,6
Zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung nach Aneurysmaversorgung	0,9	0,3-2,4	0,9
Fisher 3 vs. 4	0,9	0,4-2,2	0,9
WFNS I-III vs. IV, V	1,2	0,5-2,9	0,8
Mikrochirurgisch vs. endovaskulär	1,1	0,5-2,5	0,9

SAB-assoziierte ICB	0,5	0,2-1,5	0,3
Art. Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Z.n. TIA oder zerebralem Infarkt, pAVK, Z.n. SAB, Thrombophilie			n.s.

Tabelle 16: Risikoanalyse thromboembolischer Komplikationen

### 3.9.2 Vasospasmus und Ischämie

Insgesamt entwickelten 230 Patienten (56,1 %) im stationären Verlauf einen Vasospasmus, 161 Patienten (54,4 %) mit Low-Dose Heparinisierung und 69 Patienten (61,6 %) mit therapeutischer Heparinisierung ( $p=0,24$ ). Interventionelle Maßnahmen zur Behandlung des Vasospasmus (intraarterielle Spasmolyse) wurden bei 30 Patienten (18,6 %) mit Low-Dose Heparinisierung und bei 9 Patienten (13,0 %) mit therapeutischer Heparinisierung angewandt (vgl. Tab 17).

In der gesamten Studienpopulation erlitten 141 Patienten (34,4 %) einen vasospasmus-induzierten zerebralen Infarkt. Diese Komplikation war in den beiden Patientenkohorten gleich verteilt (102 Patienten (34,2 %) mit Low-Dose Heparinisierung versus 39 Patienten (34,8 %) mit therapeutischer Heparinisierung ( $p=0,7$ ).

Kriterium n (%)	Low-Dose	Therapeutisch	p
Vasospasmus	161 (54,4)	69 (61,6)	0,24
Intraarterielle Spasmolyse	30 (18,6)	9 (13,0)	0,39
Zerebraler Infarkt	102 (34,2)	39 (34,8)	0,7

Tabelle 17: Vasospasmus und Therapie durch intraarterielle Spasmolyse, zerebrale Infarkte

### 3.9.3 SAB-assoziierte Parenchymlutung

136 Patienten (33,2 %) hatten eine initial SAB-assoziierte Parenchymlutung, bei 89 Patienten (29,9 %) mit Low-Dose Heparinisierung und bei 47 Patienten (42,0 %) mit therapeutischer Heparinisierung ( $p=0,015$ ).

Das initiale mediane Volumen der ICB betrug 19,2 ccm [3,5-71,5ccm]. In der Patientenkohorte mit Low-Dose Heparinisierung lag der Median des Volumens bei 19,5 ccm [4,8-71,5ccm] und in der Patientenkohorte therapeutischer Heparinisierung bei 18,5 ccm (3,5-37,8) ( $p=0,12$ ).

Bezüglich der Lokalisation war bei 32 Patienten mit Low-Dose Heparinisierung der Temporallappen am häufigsten betroffen (10,7 %), gefolgt vom Frontallappen (10,4 %) und multilobulären Parenchymlutungen (3,7 %). Bei therapeutischer Heparinisierung hingegen befand sich die Blutung am häufigsten im Frontallappen (27,7 %) und Temporallappen (5,4 %) sowie im Balken (4,5 %) (vgl. Tab. 18).

Lokalisation n (%)	Low-Dose	Therapeutisch	p
Frontal	31 (10,4)	31 (27,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Temporal	32 (10,7)	6 (5,4)	0,2
Parietal	2 (0,7)	0 (0)	n.s.
Balken	10 (3,4)	5 (4,5)	0,8
Stammganglien und Thalamus	1 (0,3)	1 (0,9)	n.s.
Kleinhirn	1 (0,3)	1 (0,9)	n.s.
Stammhirn	1 (0,3)	1 (0,9)	n.s.
Multilobulär (frontotemporal, temporoparietal)	11 (3,7)	2 (1,8)	

Tabelle 18: Lokalisation der SAB-assoziierten ICB

### 3.9.4 Blutungskomplikationen und Risikoanalyse

Eine Zunahme des Volumens der initialen SAB-assoziierten ICB nach Versorgung des Aneurysmas trat in der Gruppe mit Low-Dose Heparinisierung bei 3 Patienten (3,4 %) und in der Gruppe mit therapeutischer Heparinisierung bei 9 Patienten (18,8 %) auf ( $p=0,007$ ). Bei 2 der 3 Patienten mit Low-Dose Heparinisierung und 3 der 9 Patienten mit therapeutischer Heparinisierung erfolgte daraufhin eine sofortige Pausierung der Heparinisierung und eine operative Ausräumung des Hämatoms. Bei den anderen Patienten wurde lediglich die Heparinisierung pausiert, weil eine konservative Therapie bevorzugt wurde.

Weitere Blutungskomplikationen unter der Heparinisierung waren Infarkt-assoziierte Blutungen, venöse Stauungsblutungen, EVD-Stichkanalblutungen, epidurale und subdurale Hämatome. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Blutungskomplikationen gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (vgl. Tab. 19).

Alle Blutungskomplikationen zusammengefasst traten in der Kohorte der Patienten mit Low-Dose Heparinisierung (13,4 %) seltener auf als bei Patienten, die therapeutisch heparinisiert wurden (21,4 %). Dies konnte als statistischer Trend ( $p=0,07$ ) verzeichnet werden (vgl. Tab. 19). Eine operative Intervention der Blutungskomplikation war bei 9 der 40 (22,5 %) Patienten in der Low-Dose Gruppe und bei 10 der 24 Patienten (41,6 %) in der therapeutischen Gruppe notwendig ( $p=0,2$ ).

Art der Blutungskomplikation n (%)	Low-Dose	Therapeutisch	p
Alle Blutungskomplikationen	40 (13,4)	24 (21,4)	<b>0,07</b>
Infarkt-assoziiert	10 (3,6)	5 (4,5)	0,7
Venöse Stauungsblutung	5 (1,7)	2 (1,8)	0,6
EVD-Stichkanalblutung	13 (4,4)	7 (6,3)	0,6
Epiduralhämatom	6 (2,0)	0 (0)	0,3
Subduralhämatom	3 (1,0)	1 (0,9)	0,6
Zunahme SAB assoziierter ICB (%)	3 / 88 (3,4)	9 / 48 (18,8)	<b>0,007</b>

Tabelle 19: Übersicht der Blutungskomplikationen

Beim Auftreten von Blutungskomplikationen verlängerte sich sowohl der stationäre Aufenthalt (Median 28 Tage [6-86] versus 26 Tage [2-91],  $p=0,007$ ) als auch der intensivmedizinische Aufenthalt-(Median 27,5 Tage [6-80] versus 17 Tage [1-67],  $p<0,001$ ) (vgl. Abb. 4 a und b).

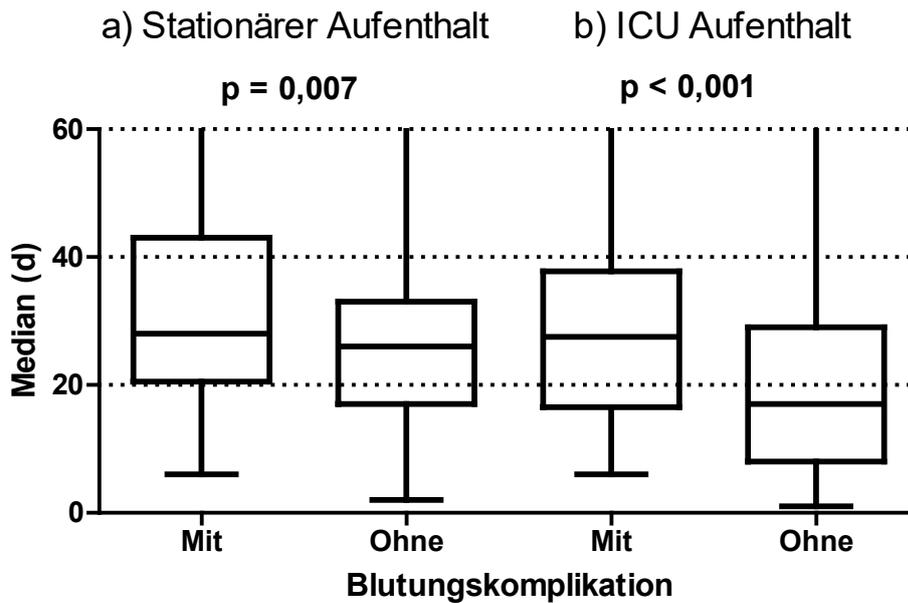


Abbildung 4 a: Dauer des stationären Aufenthaltes mit und ohne Blutungskomplikation

Abbildung 4 b: Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation (ICU) mit und ohne Blutungskomplikation

Blutungskomplikationen führten zu einem signifikant schlechteren Outcome bei Entlassung (Median mRS 4 versus 3,  $p < 0,001$ ) und bei der Kontrolluntersuchung (Median mRS 3 versus 1,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Blutungskomplikationen. Patienten, die eine Blutungskomplikation erlitten, zeigten eine deutlich höhere Letalität im Vergleich zu den Patienten ohne Blutungskomplikationen (19 % versus 11 %,  $p = 0,03$ ).

Als Risikofaktoren für Blutungskomplikationen wurden in der univariaten Analyse identifiziert: eine SAB Fisher Grad IV, schlechter klinischer Aufnahmezustand WFNS 4 und 5, eine SAB-assoziierte Parenchymblutung, eine zerebrale Ischämie, ein Spitzenwert der aPTT  $\geq 50$  Sekunden und eine Dauer der Heparinisierung  $\geq 14$  Tage.

Eine Antikoagulation vor aneurysmatischer SAB, eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung nach endovaskulärem Aneurysmaverschluss und häufige EVD-Wechsel wurden nicht als Risikofaktoren identifiziert (vgl. Tab. 20).

In der multivariaten Analyse konnten ein aPTT-Maximalwert von  $\geq 50$  Sekunden und eine SAB-assoziierte Parenchymblutung als signifikante Risikofaktoren identifiziert werden (vgl. Tab. 20).

<b>Univariates Kriterium</b>	<b>OR</b>	<b>95%-CI</b>	<b>p</b>
Alter	1,1	0,4-1,3	0,6
Geschlecht	1,9	1,1-3,4	0,07
Antikoagulation vor SAB	1,2	0,8-2,2	0,5
Fisher Grad 3 vs. 4	2,6	1,2-5,2	<b>0,003</b>
WFNS Grad 1-3 vs. 4-5	1,9	1,1-3,4	<b>0,024</b>
SAB-assoziierte ICB	2,4	1,3-4,1	<b>0,002</b>
Zerebraler Infarkt	0,5	0,3-0,8	<b>0,002</b>
Mikrochirurgische vs. Endovaskuläre Aneurysmaversorgung	1,6	0,9-2,8	0,4
Zusätzliche Thrombozytenaggregation nach endovaskulärer Aneurysmaversorgung	1,7	0,9-3,1	0,3
Low-Dose vs. therapeutische UFH	1,8	1,1-2,9	0,07
aPTT max < vs. ≥ 50 sec	2,0	1,2-3,6	<b>0,02</b>
Dauer UFH < vs. ≥ 14 Tage	1,9	1,1-3,5	<b>0,03</b>
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	1,5	0,6-3,9	0,6
Anzahl EVD-Wechsel < vs. ≥ 1	1,3	0,7-1,6	0,3
Art. Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Z.n. TIA oder zerebralem Infarkt, pAVK, Z.n. SAB, Thrombophilie			n.s.
<b>Multivariates Kriterium</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p</b>
aPTT max < vs. ≥ 50 sec	2,3	1,2-4,1	<b>0,007</b>
SAB-assoziierte ICB	2,0	1,0-3,9	<b>0,035</b>

Tabelle 20: Univariate und multivariate Risikoanalyse der Blutungskomplikationen

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Im Rahmen dieser großen Studie an insgesamt 410 Patienten mit schwerer aneurysmatischer SAB Fisher Grad III und IV wurde erstmals die Low-Dose Heparinisierung mit therapeutischer Heparinisierung verglichen. Es wurden insbesondere Komplikationen thromboembolischer und hämorrhagischer Genese unter Heparinisierung untersucht.

Bezüglich der Blutungskomplikationen konnte festgestellt werden, dass es bei Patienten mit SAB-assoziiertes ICB unter therapeutischer Heparinisierung zu einer signifikanten Zunahme des Blutvolumens im Vergleich zur Low-Dose Heparinisierung kam. Zudem war die Gesamtrate an Blutungskomplikationen (Infarkteinblutung, venöse Kongestion, EVD-assoziierte Parenchymblutungen, epi- und subdurale Blutungen) größer unter therapeutischer Heparinisierung. Dies erreichte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied. Blutungskomplikationen waren mit einem signifikant schlechteren Outcome und einer höheren Letalität assoziiert. Relevante Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen waren in der multivariaten Analyse ein Maximalwert der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) von größer gleich 50 Sekunden und eine SAB-assoziierte Parenchymblutung.

Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prophylaxe und des Schweregrads thromboembolischer Ereignisse zwischen beiden Heparinisierungsdosierungen festgestellt werden. Als einziger signifikanter Risikofaktor für eine VTE wurde der Nachweis einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II) gefunden.

Sowohl durch das Auftreten einer Blutungskomplikation als auch einer VTE verlängerten sich der gesamte stationäre Aufenthalt und der Intensivaufenthalt signifikant.

### 4.2 Epidemiologische Daten

Das Patientenkollektiv dieser Studie war mit dem Kollektiv anderer Studien hinsichtlich demographischer Charakteristika wie dem Alter und der Geschlechterverteilung vergleichbar (137-139). So lag hier das Durchschnittsalter bei 55 Jahren und der Frauenanteil bei 67 %.

### 4.3 Aneurysmalokalisation und Aneurysmaversorgung

Zusammenfassend ergab sich als Blutungsursache in 83,4 % der Fälle ein Aneurysma des vorderen und in 16,6 % der Fälle ein Aneurysma des hinteren Stromgebietes. Dieses Ergebnis stimmt mit der Literatur überein: Sadasivan et al. geben in einer großen Meta-Analyse, in die 18 Studien mit über 12.000 rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen eingeschlossen wurden, eine prozentuale Verteilung der Aneurysmen im vorderen Stromgebiet von 82 % und im hinteren Stromgebiet von 18 % an (3).

Es gab signifikante Unterschiede bezüglich der Aneurysmalokalisation zwischen den beiden Gruppen. Deutlich mehr Patienten in der Low-Dose Gruppe (95,32 %) hatten ein Aneurysma der A. cerebri media als in der therapeutischen Gruppe (9,8 %) ( $p=0,001$ ). Im Gegensatz dazu waren Patienten mit einem Aneurysma des posterioren Kreislaufs im therapeutischen Heparinisierungsarm weitaus öfter vertreten (4 %) als im Low-Dose Heparinisierungsarm (13,4 %) ( $p=0,02$ ).

Die etablierte Behandlungsmethode zur Versorgung von Aneurysmen des hinteren Stromgebietes ist die endovaskuläre Versorgung (55). Die Rate der endovaskulären Versorgung war in der therapeutischen Heparinisierungskohorte (78,6 %) signifikant höher als in der Low-Dose Gruppe (42,6 %) ( $p<0,01$ ).

### 4.4 SAB-assoziierte ICB

Eine SAB-assoziierte Parenchymblutung tritt in 19 bis 38 % der Fälle auf (140-143). In der untersuchten Patientenpopulation lag der Anteil SAB-assoziiierter Parenchymblutungen bei 33,2 %. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass hier lediglich schwere aneurysmatische Subarachnoidalblutungen Fisher III und IV eingeschlossen wurden.

Rupturierte intrakranielle Aneurysmen des vorderen Kreislaufs, im Speziellen Aneurysmen der A. cerebri media und A. cerebri anterior sind besonders gefährdet, zusätzlich zur SAB eine ICB zu entwickeln (144). Dies spiegelt sich in der Lokalisation der ICB wider: In unserer Studie war die Parenchymblutung am häufigsten im Frontallappen (45,6 %) und im Temporallappen (26,5 %) lokalisiert.

Zwischen den Patientenkohorten mit Low-Dose und therapeutischer Heparinisierung gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten mit SAB-assoziierten Parenchymblutungen (29,9 % versus 42,0 %) ( $p=0,015$ ). Eine Erklärung hierfür könnte sein,

dass Aneurysmen mit begleitender ICB bevorzugt geclippt werden, da hier eine gleichzeitige operative Hämatomausräumung möglich ist (137) und in der Low-Dose Gruppe die Patienten häufiger mikrochirurgisch als endovaskulär versorgt wurden.

#### 4.5 Venöse Thromboembolien

Es ist allgemein bekannt, dass VTE gefährliche Komplikationen insbesondere bei schwerkranken Patienten in intensivstationärer Betreuung sind. 3-8,6 % der Patienten, die aufgrund eines Schlaganfalls einer stationären Behandlung bedürfen, entwickeln im Verlauf eine VTE (145, 146). Hierzu zählen auch Patienten mit aneurysmatischer SAB, die im Vergleich zu Patienten mit ischämischen Schlaganfällen sogar ein höheres Risiko haben eine solche Komplikation zu entwickeln (3,1 % im Vergleich zu 1,3 %) (147). Wie in vielen Studien schon aufgezeigt, verschlechtert sich dadurch das Outcome schwerkranker Patienten in intensivmedizinischem Setting (148).

##### 4.5.1 Thromboseprophylaxe bei Patienten mit SAB

Trotz dieser bekannten Daten ist die Durchführung einer Thromboseprophylaxe bei Patienten mit stattgehabter SAB nicht konsequent verbreitet. Insbesondere Patienten, deren rupturierte Aneurysmen neurochirurgisch versorgt wurden, erhalten oft eine ungenügende Prophylaxe. Dies zeigte beispielsweise eine retrospektive Studie von 197 Patienten mit SAB, in der bis zu 63 % der Patienten keine Thromboseprophylaxe erhielten (149). Außerdem kommt es häufig zu einer Verzögerung der ersten postoperativen Gabe von Heparin, da die Angst vor etwaigen Blutungskomplikationen weit verbreitet ist (150).

Die optimale Anwendungsart der Thromboseprophylaxe – subkutane Heparinisierung mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder intravenöse Heparinisierung mit unfraktioniertem Heparin (UFH) – wird kontrovers diskutiert (151). Hinsichtlich der Rate an Komplikationen thromboembolischer oder hämorrhagischer Genese scheint sowohl die Gabe von NMH als auch UFH sicher zu sein. In einer randomisierten Studie verglichen Macdonald et al. die Gabe von NMH und UFH bei neurochirurgischen Patienten, die eine Kraniotomie zur Tumorsektion erhielten. 15 % mussten wegen eines rupturierten Aneurysmas geclippt werden. Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten von VTE oder Blutungskomplikationen gefunden werden (152).

Für die subkutane Anwendung von NMH spricht die in der Literatur oft beschriebene niedrigere Inzidenz einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (153, 154). Allerdings sind für die Gabe von UFH bei Patienten mit SAB zwei Charakteristika von großer Relevanz. Erstens ist die Halbwertszeit von UFH deutlich kürzer als die des NMH und zweitens kann UFH durch die Gabe von Protamin vollständig antagonisiert werden. Dank dieser beiden Merkmale kann im Falle einer plötzlich auftretenden Blutungskomplikation oder einer notwendigen EVD-Anlage die Antikoagulation beendet werden (135). Des Weiteren scheint UFH in seiner intravenös applizierten Form im Gegensatz zur subkutanen Gabe von NMH entzündungshemmende und neuroprotektive Eigenschaften zu haben, die das Auftreten von zerebralem Vasospasmus und zerebralen Infarkten reduzieren könnte (132, 134).

Dies ist insofern relevant, da Patienten mit SAB im Gegensatz zu anderen neurointensivmedizinisch versorgten Patienten besonders gefährdet sind eine solche Komplikation zu erleiden. Nach der primären Schädigung von zerebralem Gewebe durch die Blutung selbst, können in bis zu 30 % der Fälle sogenannte DINDs, neurologische Defizite durch verzögerte zerebrale Ischämie, durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen ausgelöst werden. Besonders zu erwähnen sind die Schädigung durch Mikrothromben, oxidativer Stress, freie Radikale und Entzündungsmediatoren wie verschiedene Chemokine und Zytokine. Bei Auftreten einer DCI sind häufig ein verlängerter intensivmedizinischer Aufenthalt, ein multimodales Monitoring und eine Therapie mit tiefer Analgosedierung und pharmakologisch induzierter Hypertension notwendig (130, 132, 155).

Speziell Patienten mit schwerer aneurysmatischer SAB benötigen häufig einen verlängerten intensivmedizinischen Aufenthalt, da ihr Zustand kritisch ist und die Diagnose mit einer hohen Letalität assoziiert ist (156). Studien haben gezeigt, dass das Risiko einer klinischen Verschlechterung – im Sinne einer hämodynamischen Instabilität oder einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks – steigt, wenn die Patienten mechanischem Stress unterzogen wurden. Der Transport innerhalb des Krankenhauses oder allein die Mobilisation oder Anwendung von mechanischer Thromboseprophylaxe kann zu solchen Komplikationen führen (157, 158). Aus diesem Grund ist das Konzept des „minimal mechanical stress“ weit verbreitet. In dieser Zeit ist auch das Risiko einer VTE am höchsten. Unfraktioniertes intravenöses Heparin könnte in dieser Situation aufgrund oben genannter Vorteile gegenüber subkutanem NMH eine adäquate pharmakologische Prophylaxe sein.

#### 4.5.2 Aktuelle Datenlage/ Empfehlungen der Leitlinien zur Thromboseprophylaxe

Jedoch gibt es bisher wenige Daten zur postinterventionellen bzw. postoperativen Thromboembolieprophylaxe im intensivmedizinischen Setting bei Patienten mit aneurysmatischer SAB. Insbesondere hinsichtlich der Dosierung und des Zeitintervalls der ersten Heparin-Gabe nach Versorgung des Aneurysmas gibt es keine einheitlichen Empfehlungen oder Leitlinien.

Im Jahr 2005 wurde eine Studie durchgeführt, die aufzeigte, dass das TVT-Risiko bei Patienten mit ICB durch eine Kombination aus „Intermittent pneumatic compression“ und Antithrombose-Strümpfen signifikant vermindert werden kann, im Gegensatz zu Antithrombose-Strümpfen alleine (124). Basierend auf dieser Studie empfiehlt die European Stroke Organization (2013) auch die Anwendung von mechanischer Thromboseprophylaxe mittels Intermittent pneumatic compression und/oder Strümpfen auch bei Patienten mit SAB bereits vor Aneurysmaverschluss. Außerdem soll bei komplettem Aneurysmaverschluss die Thromboseprophylaxe direkt nach Aneurysmaversorgung bzw. 12 Stunden nach chirurgischer Versorgung begonnen werden (159). Manoel et al. konnten zeigen, dass die postinterventionelle Thromboseprophylaxe bei Patienten mit SAB gleichermaßen sicher wie effektiv ist (135).

In der deutschen Leitlinie wird allgemein eine subkutane Thromboseprophylaxe mit NMH ohne Zeitangaben empfohlen, während die amerikanische Leitlinie (2009) keine explizite Empfehlung zum Management einer Heparinprophylaxe gibt (48). Die Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference im Jahr 2011 ergab, dass die prophylaktische Gabe von NMH und UFH 24 Stunden vor und nach intrakraniellen Prozeduren nicht durchgeführt werden sollte. Da die Meinungen der Teilnehmer zur Thromboseprophylaxe kontrovers waren, wurde hier keine explizite Empfehlung zur Routine-Gabe von Heparin gegeben (160). Gegner der prophylaktischen Gabe beriefen sich auf die Ergebnisse einer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 (161). Diese ergab, dass mechanische Thromboseprophylaxe mittels Kompression gleich effektiv ist wie medikamentöse mit NMH und UFH, aber ohne erhöhtes Blutungsrisiko einhergeht.

#### 4.5.3 Komplikationen: VTE

Eine zentrale Fragestellung dieser Studie war, ob eine intensiviertere Therapie mit UFH die erhoffte Risikoreduktion venöser thromboembolischer Ereignisse in der kritischen Phase der intensivmedizinischen Behandlung schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen („minimal handling“) erbringen würde. Zwischen der Low-Dose und der therapeutischen Heparinapplikation konnte allerdings kein signifikanter Unterschied weder bezüglich der Komplikationsrate noch des Schweregrades thromboembolischer Ereignisse gefunden werden.

In mehreren Studien wurde genau dieser Fragestellung bei Patienten mit Adipositas in intensivmedizinischer Behandlung nachgegangen, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse haben im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten und deswegen eine höhere Dosierung der UFH benötigen. In allen Studien stimmte das Ergebnis mit dem Ergebnis unserer Studie überein: es konnte durch die Therapie mit hochdosiertem UFH das Auftreten einer VTE nicht signifikant vermindert werden (162-164).

Dass sich durch eine thromboembolische Komplikation der stationäre Aufenthalt signifikant verlängert, wird bereits in früher durchgeführten Studien beschrieben (118) und konnte ebenfalls in unserer Studie gezeigt werden.

#### 4.5.4 Risikofaktoren für VTE: Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II)

In unserer Studie wurde eine Inzidenz einer HIT Typ II von insgesamt 6,3 % festgestellt. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien (5,3 %, 6,0 %)(128) (165)). Eine HIT Typ II konnte in unserer Studie als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer VTE identifiziert werden. In einer großen Metaanalyse zur Untersuchung von Risikofaktoren für eine VTE im Allgemeinen bestätigte sich dieses Ergebnis ebenfalls (166). Auch bei Betrachtung von neurochirurgischen Patienten mit stattgehabter aneurysmatischer SAB hatten solche mit Nachweis einer HIT Typ II ein signifikant höheres Risiko eine VTE zu entwickeln (129).

Andere Risikofaktoren, die in früheren Studien gefunden wurden, sind männliches Geschlecht, Adipositas, Nikotinabusus und ein schlechter klinischer Aufnahmezustand (117, 118). Diese ließen sich in unserer Studie nicht bestätigen.

## 4.6 Blutungskomplikationen

Bisher wurden Blutungskomplikationen bei aneurysmatischen SABs hauptsächlich unter Low-Dose intravenöser Heparinisierung mit UFH im Vergleich zu subkutaner Applikation von niedermolekularem Heparin untersucht. Hierbei erwies sich die intravenöse Gabe als sicher, es traten keine Blutungskomplikationen auf und ischämische Ereignisse konnten reduziert werden (151).

Das Auftreten von Blutungskomplikationen unter therapeutischer Heparinisierung bei Patienten mit aneurysmatischer SAB wurde bisher unzureichend untersucht. Einer ähnlichen Fragestellung gingen Samuel et al. nach: In ihrer Studie wurde keine Zunahme von Blutungskomplikationen bei neurointensivmedizinisch versorgten Patienten, die aufgrund von Adipositas eine hochdosierte UFH erhielten, gefunden (163).

Im Gegensatz dazu konnte in unserer Studie festgestellt werden, dass es in der intensivmedizinisch kritischen Phase bei Patienten mit schwerer aneurysmatischer SAB („minimal handling“) unter therapeutischer Heparinisierung zu einer signifikanten Größenzunahme der SAB-assoziierten ICB nach definitivem Aneurysmaverschluss im Vergleich zur Low-Dose Heparinisierung kam (18,8 % versus 3,4 %) ( $p=0,007$ ). Darüber hinaus war die Gesamtzahl sämtlicher Blutungskomplikationen (Infarkteinblutung, venöse Kongestion, Ventrikulostomie-assoziierte Parenchymlutung, Epi- und Subduralhämatom) unter der therapeutischen Heparinisierung erhöht (21,4 % versus 13,4 %) ( $p=0,07$ ).

Allerdings ist ein direkter Vergleich der Studien nicht möglich, da nur 40 % der Patienten aufgrund einer SAB oder ICB hospitalisiert waren, während in unserer Studie alle Patienten das Einschlusskriterium einer schweren SAB erfüllten.

Eine eher vergleichbare Studienpopulation bietet die Studie von Hoh et al. Hier wurde die Anwendung von therapeutischer UFH-Heparinisierung mit einer Ziel-aPTT von 60 bis 80 Sekunden im Vergleich zu fehlender Heparinisierung bei Patienten nach erfolgreichem Aneurysmaverschluss untersucht. Darunter konnte keine erhöhte Inzidenz Ventrikulostomie-assoziiertes Parenchymlutungen verzeichnet werden (0,8 %) (167).

## 5. Limitationen

Eine Limitation dieser Untersuchung ist die eingeschränkte Aussagekraft der Datenanalyse aufgrund des retrospektiven Studiendesigns.

Eine weitere Limitation ist, dass sich die Baseline Charakteristika zwischen den beiden Kohorten in den Punkten Aneurysmalokalisation und Art der Aneurysmaversorgung unterscheiden. Obwohl die Aufnahme in der neurologischen oder neurochirurgischen Klinik zufällig erfolgte (und somit die Zuteilung zu einem der beiden Heparinisierungsregimes), hatten in der Gruppe mit therapeutischer Heparinisierung die Patienten häufiger ein Aneurysma des hinteren Stromgebiets und wurden häufiger einer endovaskulären Versorgung unterzogen. Da es jedoch keine Unterschiede in Bezug auf vorbestehende Antikoagulation sowie zusätzliche Antikoagulation nach Aneurysmaversorgung zwischen den beiden Gruppen gab und die definitive Aneurysmaausschaltung ein zentrales Einschlusskriterium dieser Studie war, wurden der Einfluss dieser unterschiedlichen Baseline Charakteristika von geringer Bedeutung eingestuft.

## 6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden erstmals die zwei unterschiedlichen Optionen zur Prophylaxe von venösen thromboembolischen Ereignissen - Low-Dose und therapeutische Heparinisierung - bei Patienten mit schwerer aneurysmatischer SAB Fisher III und IV untersucht.

In Zusammenschau der Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen zeigte sich, dass eine verlängerte aPTT-Zeit über 50 Sekunden und das Bestehen einer initialen SAB-assoziierten Parenchymblutung signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen sind. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit Blutungskomplikationen ein schlechteres Outcome und eine erhöhte Letalitätsrate aufwiesen.

Da sich keine Vorteile bezüglich der Prophylaxe von VTE durch eine therapeutische Heparinisierung ergaben, kann somit die die therapeutische Heparinisierung bei Patienten mit schwerer aneurysmatischer SAB nicht generell empfohlen werden. Um Blutungskomplikationen zu vermeiden, sollten Patienten mit schwerer SAB und insbesondere Patienten mit SAB-assoziiierter Parenchymblutung in der kritischen intensivmedizinischen Phase eine Low-Dose Therapie mit intravenösem UFH erhalten.

## 7. Literaturverzeichnis

1. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain : a journal of neurology*. 2001;124(Pt 2):249-78.
2. Karatas A, Yilmaz H, Coban G, Koker M, Uz A. The Anatomy of Circulus Arteriosus Cerebri (Circle of Willis): A Study in Turkish Population. *Turkish neurosurgery*. 2016;26(1):54-61.
3. Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(7):1347-65.
4. Foutarakis GN, Yonas H, Sclabassi RJ. Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1999;20(7):1309-17.
5. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery*. 1994;35(5):803-8.
6. Nehls DG, Flom RA, Carter LP, Spetzler RF. Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. *Journal of neurosurgery*. 1985;63(3):342-8.
7. Matsushige T, Chen B, Ringelstein A, Umutlu L, Forsting M, Quick HH, et al. Giant Intracranial Aneurysms at 7T MRI. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2016;37(4):636-41.
8. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
9. 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):1054-61.
10. Xia C, Hoffman H, Anikpezie N, Philip K, Wee C, Choudhry R, et al. Trends in the Incidence of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhages in the United States, 2007-2017. *Neurology*. 2023;100(2):e123-e32.
11. Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S. Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke*. 2002;33(1):195-9.
12. Knekt P, Reunanen A, Aho K, Heliövaara M, Rissanen A, Aromaa A, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *Journal of clinical epidemiology*. 1991;44(9):933-9.
13. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*. 2003;34(5):1151-5.
14. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology*. 2002;21(3):115-22.
15. Juvola S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2013;44(9):2414-21.
16. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2474-82.
17. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-10.
18. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*. 2009;40(1):313-6.
19. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1725-33.
20. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Yuki I, et al. Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(2):365-71.
21. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 7):1677-85.
22. Suarez JL, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;354(4):387-96.
23. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvola S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):59-66.
24. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)*. 1994;344(8922):590-3.
25. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Lee JS, Eisenhauer M, et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *Bmj*. 2010;341:c5204.

26. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;55(9):1315-20.
27. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Lee GP, Machinis TG, Grigorian AA, Robinson JS, et al. Terson hemorrhage in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predisposing factors and prognostic significance. *Journal of neurosurgery*. 2008;109(3):439-44.
28. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Critical care (London, England)*. 2015;19(1):309.
29. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16(1):25-9.
30. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*. 1968;28(1):14-20.
31. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7872):81-4.
32. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, 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.
33. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
34. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, Jr., et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7; discussion -7.
35. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 2008;109(2):199-207.
36. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *Bmj*. 2011;343:d4277.
37. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen MD. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(8):2115-9.
38. Byyny RL, Mower WR, Shum N, Gabayan GZ, Fang S, Baraff LJ. Sensitivity of noncontrast cranial computed tomography for the emergency department diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 2008;51(6):697-703.
39. Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med*. 2005;29(1):23-7.
40. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*. 1982;23(3):153-6.
41. Verma RK, Kottke R, Andereggen L, Weisstanner C, Zubler C, Gralla J, et al. Detecting subarachnoid hemorrhage: comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):1539-45.
42. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(7):530-7.
43. da Rocha AJ, da Silva CJ, Gama HP, Baccin CE, Braga FT, Cesare Fde A, et al. Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: Role of fluid-attenuated inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(2):295-303.
44. Stewart H, Reuben A, McDonald J. LP or not LP, that is the question: gold standard or unnecessary procedure in subarachnoid haemorrhage? *Emerg Med J*. 2014;31(9):720-3.
45. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, Wells GA, Mortensen M, Symington C, et al. Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med*. 2008;51(6):707-13.
46. Sayer D, Bloom B, Fernando K, Jones S, Benton S, Dev S, et al. An Observational Study of 2,248 Patients Presenting With Headache, Suggestive of Subarachnoid Hemorrhage, Who Received Lumbar Punctures Following Normal Computed Tomography of the Head. *Acad Emerg Med*. 2015;22(11):1267-73.
47. Migdal VL, Wu WK, Long D, McNaughton CD, Ward MJ, Self WH. Risk-benefit analysis of lumbar puncture to evaluate for nontraumatic subarachnoid hemorrhage in adult ED patients. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1597-601.

48. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
49. Li K, Wei X, Lv F, Li Q, Xie P. Subarachnoid hemorrhage: role of subtraction CT angiography in etiological diagnosis and pretreatment planning. *J Neurosurg Sci*. 2014;58(4):223-9.
50. Chen L, Xu M, Zou Y, Xu L. Clinical study of the role of 64-slice CT cerebral angiography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cell Biochem Biophys*. 2014;69(3):573-5.
51. Donmez H, Serifov E, Kahrman G, Mavili E, Durak AC, Menku A. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):455-61.
52. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*. 2011;42(7):1936-45.
53. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994;25(7):1342-7.
54. Kretzer RM, Coon AL, Tamargo RJ, Walter E, Dandy's contributions to vascular neurosurgery. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(6):1182-91.
55. Gerlach R, Beck J, Setzer M, Vatter H, Berkefeld J, Du Mesnil de Rochemont R, et al. Treatment related morbidity of unruptured intracranial aneurysms: results of a prospective single centre series with an interdisciplinary approach over a 6 year period (1999-2005). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):864-71.
56. Lenski M, Hofereiter J, Terpolilli N, Sandner T, Zausinger S, Tonn JC, et al. Dual-room CT with a sliding gantry for intraoperative imaging: feasibility and workflow analysis of an interdisciplinary concept. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018.
57. Schichor C, Terpolilli N, Thorsteinsdottir J, Tonn JC. Intraoperative Computed Tomography in Cranial Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(4):595-602.
58. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9378):103-10.
59. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(1):8-14.
60. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(1):1-7.
61. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(5):959-66.
62. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(1):34-40.
63. Pierot L, Liebig T, Sychra V, Kadziolka K, Dorn F, Strasilla C, et al. Intracranial flow-disruption treatment of intracranial aneurysms: preliminary results of a multicenter clinical study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(7):1232-8.
64. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, 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 (London, England)*. 2005;366(9488):809-17.
65. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):427-33.
66. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, Rinkel GJ, van Rijn JC, Bipat S, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke*. 2009;40(8):e523-9.
67. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery*. 1998;43(6):1281-95; discussion 96-7.
68. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40(3):994-1025.
69. D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015;27(3):222-40.

70. Schmidek HH. Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques Indications, Methods, and Results: Grune & Stratton; 2006.
71. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74(19):1494-501.
72. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)*. 1975;1(7905):480-4.
73. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
74. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alen JF, Alday R, Campollo J. Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(7):665-72.
75. 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.
76. Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, Pryor JC, Rabinov JD, Rordorf GA, et al. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004;55(4):779-86; discussion 86-9.
77. Scholler K, Massmann M, Markl G, Kunz M, Fesl G, Bruckmann H, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients: long-term outcome and prognostic factors in an interdisciplinary treatment approach. *J Neurol*. 2013;260(4):1052-60.
78. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *Journal of neurosurgery*. 1978;48(2):173-8.
79. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Annals of neurology*. 1983;14(6):599-608.
80. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm--a clinical review. *Br J Neurosurg*. 1995;9(3):403-12.
81. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985;16(4):562-72.
82. Al-Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, Homer-Vanniasinkam S, Ross SA. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology. *World Neurosurg*. 2010;73(6):654-67.
83. Toda N, Shimizu K, Ohta T. Mechanism of cerebral arterial contraction induced by blood constituents. *Journal of neurosurgery*. 1980;53(3):312-22.
84. Toda N. Mechanisms of contracting action of oxyhemoglobin in isolated monkey and dog cerebral arteries. *Am J Physiol*. 1990;258(1 Pt 2):H57-63.
85. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery*. 2003;53(1):123-33; discussion 33-5.
86. Sehba FA, Schwartz AY, Cheresnev I, Bederson JB. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(3):604-11.
87. Pluta RM, Thompson BG, Dawson TM, Snyder SH, Boock RJ, Oldfield EH. Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(4):648-54.
88. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(5):1257-64.
89. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468-81.
90. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj*. 1989;298(6674):636-42.
91. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2010;14(1):R23.
92. Abruzzo T, Moran C, Blackham KA, Eskey CJ, Lev R, Meyers P, et al. Invasive interventional management of post-hemorrhagic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2012;4(3):169-77.
93. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, et al. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke*. 2004;35(11):2506-11.

94. Jabbarli R, Reinhard M, Shah M, Roelz R, Niesen WD, Kaier K, et al. Early Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Predicts the Occurrence and Severity of Symptomatic Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2016;41(5-6):265-72.
95. Vale FL, Bradley EL, Fisher WS, 3rd. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *Journal of neurosurgery.* 1997;86(3):462-6.
96. Strahle J, Garton HJ, Maher CO, Muraszko KM, Keep RF, Xi G. Mechanisms of hydrocephalus after neonatal and adult intraventricular hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2012;3(Suppl 1):25-38.
97. Shah AH, Komotar RJ. Pathophysiology of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2013;80(3-4):304-6.
98. Lai L, Morgan MK. Predictors of in-hospital shunt-dependent hydrocephalus following rupture of cerebral aneurysms. *J Clin Neurosci.* 2013;20(8):1134-8.
99. 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. *Journal of neurosurgery.* 2004;101(3):402-7.
100. Hasan D, Tanghe HL. Distribution of cisternal blood in patients with acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Annals of neurology.* 1992;31(4):374-8.
101. Lu J, Ji N, Yang Z, Zhao X. Prognosis and treatment of acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2012;19(5):669-72.
102. O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Urbach D, Wallace MC. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *Clinical article. Journal of neurosurgery.* 2009;111(5):1029-35.
103. Yoshioka H, Inagawa T, Tokuda Y, Inokuchi F. Chronic hydrocephalus in elderly patients following subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2000;53(2):119-24; discussion 24-5.
104. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999;45(5):1120-7; discussion 7-8.
105. Mehta V, Holness RO, Connolly K, Walling S, Hall R. Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci.* 1996;23(1):40-5.
106. Gigante P, Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, Kellner MA, Connolly ES. External ventricular drainage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2010;24(6):625-32.
107. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8584753.
108. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* 1983;13(5):479-81.
109. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg.* 2013;79(2):307-12.
110. Hillman J, von Essen C, Leszniewski W, Johansson I. Significance of "ultra-early" rebleeding in subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery.* 1988;68(6):901-7.
111. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Aneurysmal rebleeding : factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;47(2):119-23.
112. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Ymamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci.* 2007;258(1-2):11-6.
113. Juvela S. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 1989;32(5):323-6.
114. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Luijckx GJ, et al. Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke.* 2015;46(8):2100-6.
115. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol.* 2005;96(12):1731-3.
116. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery.* 2009;110(5):1010-4.
117. Serrone JC, Wash EM, Hartings JA, Andaluz N, Zuccarello M. Venous thromboembolism in subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2013;80(6):859-63.
118. Kshetry VR, Rosenbaum BP, Seicean A, Kelly ML, Schiltz NK, Weil RJ. Incidence and risk factors associated with in-hospital venous thromboembolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2014;21(2):282-6.
119. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of venous thromboembolism in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 1994;22(2):111-26.

120. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(23):1785-92.
121. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1162-73.
122. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):64s-94s.
123. Raslan AM, Fields JD, Bhardwaj A. Prophylaxis for venous thrombo-embolism in neurocritical care: a critical appraisal. *Neurocrit Care*. 2010;12(2):297-309.
124. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteni A, Renault A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005;65(6):865-9.
125. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2519-32.
126. Baglin TP. Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(4):272-4.
127. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2003;121(4):535-55.
128. Kim GH, Hahn DK, Kellner CP, Komotar RJ, Starke R, Garrett MC, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia Type II in patients with subarachnoid hemorrhage treated with heparin versus enoxaparin. *Journal of neurosurgery*. 2009;110(1):50-7.
129. Hoh BL, Aghi M, Pryor JC, Ogilvy CS. Heparin-induced thrombocytopenia Type II in subarachnoid hemorrhage patients: incidence and complications. *Neurosurgery*. 2005;57(2):243-8; discussion -8.
130. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):277.
131. Zachariah J, Snyder KA, Graffeo CS, Khanal DR, Lanzino G, Wijdicks EF, et al. Risk of Ventriculostomy-Associated Hemorrhage in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated with Anticoagulant Thromboprophylaxis. *Neurocrit Care*. 2016;25(2):224-9.
132. Bruder M, Won SY, Kashefiolasl S, Wagner M, Brawanski N, Dinc N, et al. Effect of heparin on secondary brain injury in patients with subarachnoid hemorrhage: an additional 'H' therapy in vasospasm treatment. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(7):659-63.
133. Bruder M, Schuss P, Konczalla J, El-Fiki A, Lescher S, Vatter H, et al. Ventriculostomy-Related Hemorrhage After Treatment of Acutely Ruptured Aneurysms: The Influence of Anticoagulation and Antiplatelet Treatment. *World Neurosurg*. 2015;84(6):1653-9.
134. Simard JM, Schreiber D, Aldrich EF, Stallmeyer B, Le B, James RF, et al. Unfractionated heparin: multitargeted therapy for delayed neurological deficits induced by subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13(3):439-49.
135. Manoel AL, Turkel-Parrella D, Germans M, Kouzmina E, Almendra Pda S, Marotta T, et al. Safety of early pharmacological thromboprophylaxis after subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(5):554-61.
136. Grosser KD. [Lung embolism. Diagnosis and differential therapeutic problems]. *Internist (Berl)*. 1980;21(5):273-82.
137. Darkwah Oppong M, Skowronek V, Pierscianek D, Gembruch O, Herten A, Saban DV, et al. Aneurysmal intracerebral hematoma: Risk factors and surgical treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;173:1-7.
138. Kongable GL, Lanzino G, Germanson TP, Truskowski LL, Alves WM, Torner JC, et al. Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(1):43-8.
139. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61(6):1131-7; discussion 7-8.
140. Liu X, Rinkel GJ. Aneurysmal and clinical characteristics as risk factors for intracerebral haematoma from aneurysmal rupture. *J Neurol*. 2011;258(5):862-5.
141. Nemoto M, Masuda H, Sakaeyama Y, Okonogi S, Node Y, Ueda K, et al. Clinical Characteristics of Subarachnoid Hemorrhage with an Intracerebral Hematoma and Prognostic Factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(5):1160-6.
142. Tokuda Y, Inagawa T, Katoh Y, Kumano K, Ohbayashi N, Yoshioka H. Intracerebral hematoma in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol*. 1995;43(3):272-7.
143. Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, et al. Intracerebral Hematoma Due to Aneurysm Rupture: Are There Risk Factors Beyond Aneurysm Location? *Neurosurgery*. 2016;78(6):813-20.

144. Wan A, Jaja BN, Schweizer TA, Macdonald RL. Clinical characteristics and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with intracerebral hematoma. *Journal of neurosurgery*. 2016;125(6):1344-51.
145. Bembenek JP, Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A. Deep venous thrombosis in acute stroke patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(3):258-64.
146. Douds GL, Hellkamp AS, Olson DM, Fonarow GC, Smith EE, Schwamm LH, et al. Venous thromboembolism in the Get With The Guidelines-Stroke acute ischemic stroke population: incidence and patterns of prophylaxis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(1):123-9.
147. Stecker M, Michel K, Antaky K, Cherian S, Koyfmann F. Risk Factors for DVT/PE in Patients with Stroke and Intracranial Hemorrhage. *Open Neurol J*. 2014;8:1-6.
148. Malato A, Dentali F, Siragusa S, Fabbiano F, Kagoma Y, Boddi M, et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus*. 2015;13(4):559-68.
149. Hacker RI, Ritter G, Nelson C, Knobel D, Gupta R, Hopkins K, et al. Subcutaneous heparin does not increase postoperative complications in neurosurgical patients: An institutional experience. *Journal of critical care*. 2012;27(3):250-4.
150. Gnanalingham KK, Holland JP. Attitudes to the use of prophylaxis for thrombo-embolism in neurosurgical patients. *J Clin Neurosci*. 2003;10(4):467-9.
151. Simard JM, Aldrich EF, Schreiber D, James RF, Polifka A, Beaty N. Low-dose intravenous heparin infusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary assessment. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(6):1611-9.
152. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, Weir B, Brown F, Erickson RK, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol*. 2003;59(5):363-72; discussion 72-4.
153. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330-5.
154. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305-14.
155. Millikan CH. Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. *Arch Neurol*. 1975;32(7):433-49.
156. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Critical care (London, England)*. 2015;19:309.
157. Picetti E, Antonini MV, Lucchetti MC, Pucciarelli S, Valente A, Rossi I, et al. Intra-hospital transport of brain-injured patients: a prospective, observational study. *Neurocrit Care*. 2013;18(3):298-304.
158. Kleffmann J, Pahl R, Deinsberger W, Ferbert A, Roth C. Intracranial Pressure Changes During Intrahospital Transports of Neurocritically Ill Patients. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):440-5.
159. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
160. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-40.
161. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest*. 2008;134(2):237-49.
162. Beall J, Woodruff A, Hempel C, Wovkulich M, Zammit K. Efficacy and Safety of High-Dose Subcutaneous Unfractionated Heparin Prophylaxis for the Prevention of Venous Thromboembolism in Obese Hospitalized Patients. *Hosp Pharm*. 2016;51(5):376-81.
163. Samuel S, Iluonakhamhe EK, Adair E, Macdonald N, Lee K, Allison TA, et al. High dose subcutaneous unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in overweight neurocritical care patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(3):302-7.
164. Joy M, Tharp E, Hartman H, Schepcoff S, Cortes J, Sieg A, et al. Safety and Efficacy of High-Dose Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Overweight and Obese Patients. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):740-8.
165. Alaraj A, Wallace A, Mander N, Aletich V, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia type II in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011;69(5):1030-6.
166. Levine RL, McCollum D, Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest*. 2006;130(3):681-7.

167. Hoh BL, Nogueira RG, Ledezma CJ, Pryor JC, Ogilvy CS. Safety of heparinization for cerebral aneurysm coiling soon after external ventriculostomy drain placement. *Neurosurgery*. 2005;57(5):845-9; discussion -9.

## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mich während der Arbeit an der Dissertation unterstützt haben, bedanken.

Allen voran möchte ich besonders PD Dr. Mathias Kunz für die hervorragende Betreuung danken, der jederzeit für meine Fragen ein offenes Ohr hatte. Auch über die Ferne stand er mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Ich bedanke mich bei meinem Mann und meiner Familie, die immer an mich geglaubt haben und mich während des gesamten Studiums und der Arbeit an der Dissertation mit Geduld und Verständnis begleitet haben.

## 9. Anhang

### Eidesstattliche Versicherung

Amelunxen, Carolina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

*Low-Dose versus therapeutische, intravenöse, unfraktionierte Heparinisierung bei Patienten mit schwerer 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.

Wien, 04.11.2024

Carolina Amelunxen

Ort, Datum

Unterschrift