

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. A. Storch



**Retrospektive Analyse des Einflusses von
symptomatischen epileptischen Anfällen auf die
Prognose von Patienten mit Subarachnoidalblutungen**

Inauguraldissertation zur Erlangung
des akademischen Grades Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von
Kyrylo Kurtiev
geboren am 14.07.1987
in Saky / Sowjetunion.

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. Matthias Wittstock
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Timo Kirschstein
Oscar Langendorff Institut für Physiologie, Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Lerche
Ärztlicher Direktor Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie,
Universitätsklinikum Tübingen

Datum der Verteidigung: 26.01.2022
Jahr der Einreichung: 2020

Inhaltverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Die Rolle der Subarachnoidalblutungen in der Gruppe von zerebrovaskulären Erkrankungen. Inzidenz, Ätiologie, Risikofaktoren	8
2. Klassifikation der Subarachnoidalblutungen nach den klinischen und radiologischen Kriterien	11
3. Ätiologie der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen	15
4. Aktueller Blick auf die pathophysiologische Grundlage der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen	21
5. Klinische Präsentation der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen	29
6. Aktueller diagnostischer Algorithmus bei den Patienten mit spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen	31
7. Aktueller Stand der therapeutischen Prinzipien der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen	32
8. Übersicht der häufigsten Komplikationen der Subarachnoidalblutungen	36
9. Epileptische Anfälle als Komplikation der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen. Überblick über die Epidemiologie, aktuelle pathophysiologische Hypothesen, therapeutische Konzepte und prognostische Bedeutung	42
10. Ziel der Studie mit Fragestellung	48

11. Methodik	49
11. 1 Datensammlung	49
11. 2 Patientenkollektiv	50
11. 3 Statistik	53
12. Ergebnisse	55
13. Diskussion	66
14. Zusammenfassung	74
15. Literaturverzeichnis	76
16. Thesen	91
17. Anhang	92
18. Eidesstattliche Erklärung	98
19. Danksagung	100
20. Publikationen	101
21. Lebenslauf	103

Abkürzungsverzeichnis

a.	Arteria
Aa.	Arterii
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AcommA	Arteria communicans anterior
AcommP	Arteria communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHA/ASA	American Heart Association / American Stroke Association
ASA	Akuter symptomatischer epileptischer Anfall
aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
ATP	Adenosine triphosphatase
BRAT	The Barrow Ruptured Aneurysm Trial
ca.	Circa
cCT	Cerebrale Computertomographie
CI	Confidence Intervall
CONSCIOUS	Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring After Subarachnoid Hemorrhage
CPP	Cerebral perfusion pressure
CRP	C – reaktives Protein
CSD	Cortical spreading depolarization
CSWS	Cerebral salt wastig – Syndrom
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DBI	Delayed brain injury
DGN	Deutsche Gesellschaft für die Neurologie
DIND	Delayed ischemic neurologic deficit
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Early brain injury
EFTA	Englisch European Free Trade Association

ET – 1	Endothelin – 1
et. al.	Et alteri
etc.	Et cetera
GABA	Gamma – aminobutyric acid
GCS	Glasgow Coma Scale
HH	Hunt & Hess – Skala
IBM	International Business Machines Corporation
ICB	Intracerebrale Blutung
ICD 11	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Version 11.
ICP	Intracranial pressue
ILAE	International League Against Epilepsy
Inc.	Incorporated
INR	International Normalized Ratio
IQA	Interqartilabstand
ISAT	International Subarachnoid Aneurysma Trial
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
IVB	Intraventrikuläre Blutung
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
mFischer	modifizierte Fischer – Skala
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRS	Modified Rankin – Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
n.	Numero
NIHSS	National Institutes of Health Stroke – Skala
NMDA	N – methyl – D – aspartate
NO	Stickstoffmonoxid
npnaSAB	Nicht – perimesencephale nicht – aneurysmatische Subarachnoidalblutung
NSCE	Non – convulsiver Status epilepticus
OR	Odds Ratio
pH	Potentia Hydrogenii

pSAB	Perimesencephale Subarachnoidalblutung
Ptt	Partielle Thromboplastinzeit
Q	Quantil
RR	Relatives Risiko
s.	Siehe
SAB	Subarachnoidalblutung
SiADH	Syndrom der inadäquaten ADH – Sekretion
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
u.s.w.	und so weiter
UA	Unprovoked epileptischer Anfall
UMR	Universitätsmedizin Rostock
V	Volumen
VAP	Ventilator assoziierte Pneumonie
vs.	Versus
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Die Rolle der Subarachnoidalblutungen in der Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen. Inzidenz, Ätiologie, Risikofaktoren

Im Mai 2019 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die 11. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD 11) verabschiedet. Die neue Version soll offiziell ab 2022 gelten (1). Laut der aktualisierten Definition wird der Schlaganfall als eine akute fokale – neurologische Dysfunktion definiert, verursacht durch einen fokalen Infarkt an einem oder mehreren Hirnarealen oder Retina, deren Evidenz durch eine Symptomdauer von mehr als 24 Stunden oder durch eine Bildgebung des Neurocraniums oder anderer Untersuchungsmethoden der klinisch – relevanten Hirngebiete bestätigt (2).

Sozioökonomische Bedeutung erlangte diese Krankheitsgruppe durch ihre hohe Inzidenz, die in der Bundesrepublik Deutschland zwischen 200 000 und 250 000 Fällen pro Jahr liegt. Jährlich erkranken an Schlaganfälle mehr als 200 000 Patienten erstmalig und ca. 66 000 zum wiederholten Mal (3). Nach den letzten Angaben vom statistischen Bundesamt sind in unserem Land im Jahr 2017 67.992 Menschen an der zerebrovaskulären Erkrankung verstorben (4). Nach den Herz – und Kreislauferkrankungen, bösartigen Neubildungen und Erkrankungen des Atemsystems ist das die vierthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland.

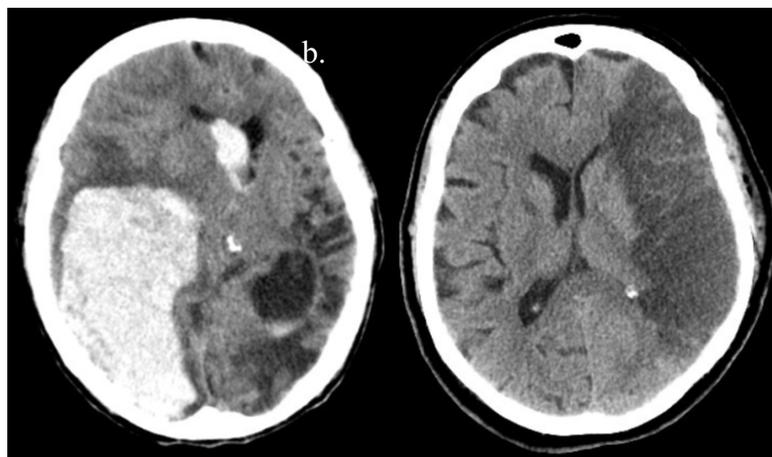
Ein zerebraler Insult ist eine Krankheit überwiegend des höheren Alters. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes waren im Jahr 2016 74 Prozent der Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, älter als 65 Jahre (4). Trotz immer besser werdender medizinischer Versorgung, steigt die Zahl der Schlaganfallpatienten ständig an. Vor allem ist es in einem demographischen Wandels begründet. Laut der Prognose der WHO wird die Anzahl der erstdiagnostizierten Schlaganfällen in der Europäischen Union, sowie ausgewählten EFTA – Ländern (englisch European Free Trade Association) von ca. 1,1 Million im Jahre 2000 auf ca. 1,5 Million im Jahre 2025 zunehmen (5).

Die zerebrovaskulären Erkrankungen zählen zu den kostenintensivsten Erkrankungen im deutschen Gesundheitssystem. Nach dem stattgefundenen Schlaganfall bleiben ungefähr zwei Drittel der überlebenden Patienten auf fremde Hilfe angewiesen. Diese Zahl verursacht hohe Behandlungskosten sowohl für die stationäre Therapie, als auch für die nachfolgende Versorgung im ambulanten Bereich. In den westlichen Industrienationen wird dafür ca. 2 – 5 % des gesamten Gesundheitshaushaltes bereitgestellt (6). Für die Bundesrepublik Deutschland werden die Kosten für die Schlaganfallbehandlung vom 2006 bis 2025 in Höhe von 108 Milliarden Euro geschätzt (7).

Pathomorphologisch werden ischämische vom hämorrhagischen Schlaganfällen abgegrenzt (s. Abbildung 1). Das prozentuale Verhältnis zwischen beiden Gruppen bleibt seit Jahren stabil und beträgt ca. 80 % für die Patienten mit den ischämischen Schlaganfällen und ungefähr 20 % für die intrakraniellen Blutungen (8).

Abbildung 1.

Neuroradiologische Visualisierungsverfahren. a. – Zerebrale Computertomographie des Patienten mit einem hämorrhagischen Hirninfarkt.
b. – Zerebrale Computertomographie des Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt (Philips Brilliance 6 Slice CT Scanner).



Die spontanen, nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen (SAB) machen ca. 5% aller Schlaganfälle aus (9). Die absolute Inzidenz der SAB liegt weltweit bei etwa 9/100000. Dies entspricht in der Europäischen Union ca. 36.000 Fälle pro Jahr. Die wichtigste sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung spiegelt sich in einer hohen 6 – Monate – Mortalitätsrate von ca. 60 % (unbehandelt), sowie in einer

Morbidität von überwiegend jungen Patienten wider (9, 10). Das Haupterkrankungsalter der SAB – Patienten liegt zwischen der 5. und 6. Lebensdekade. Die Frauen sind etwa 1,6 – mal häufiger als Männer betroffen (11). Zu den Risikofaktoren gehören insbesondere eine arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Alkoholmissbrauch, sowie eine positive Familienanamnese (12). Angehörige ersten Grades haben ein 3 bis 7 – mal erhöhtes SAB – Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Im zweiten Grad der Verwandtschaft ist die Inzidenz der SAB genauso hoch, wie in der allgemeinen Population (13). Hohe Invalidität und Mortalität resultiert sich vor allem aus multiplen Komplikationen, welche die Patienten mit SAB sowohl in akuter, als auch in chronischer Phase begleiten. Epileptische Anfälle können mit einer Inzidenz von bis zu 25 % den Krankheitsverlauf komplizieren, allerdings ist deren Einfluss auf Prognose und Mortalität, insbesondere der nicht – aneurysmatischen SAB, bislang nicht abschließend geklärt.

2. Klassifikation der Subarachnoidalblutungen nach klinischen und radiologischen Kriterien

Der Schweregrad einer SAB wird etabliert mit der Hunt und Hess – Skala, Glasgow Coma – Skala und World Federation of Neurological Surgeons – Skala. Im Jahr 1968 wurde von William E. Hunt und Robert M. Hess im Journal of Neurosurgery eine neue Klassifikation der Patienten mit SAB veröffentlicht (14), welche auf der ersten systemischen chirurgischen Gradeinteilung der SAB von E.H. Botterel aus dem Jahr 1956 basiert (15) (s. Tabelle 1). Die beiden Skalen hatten das Ziel, die perioperativen Risiken und postoperative Mortalitätsrate bei SAB – Patienten abzuschätzen. In ihrer Arbeit sind W. E. Hunt und R. M. Hess zur Schlussfolgerung gekommen, dass die meningeale Reaktion und die neurologischen Defizite bei der Aufnahme die Mortalitätsrate bei der SAB – Patienten erhöhen, was seine Widerspiegelung in der neuen Skala gefunden hat, die später als „Hunt und Hess – Skala“ weltberühmt geworden ist (s. Tabelle 2). Das Neuerung der Klassifikation bestand darin, dass man damals ohne neuroradiologisches Verfahren vorhersagen konnte, welcher Patient von der Operation profitieren wird. Die moderne Verwendung der Skala bedingt vor allem durch ihre prognostische Wertigkeit, die im Verlauf in mehreren Studien nachgewiesen wurde.

Neben der Hunt und Hess – Skala hat eine sehr breite Verwendung zu der Abschätzung der Prognose die Glasgow Coma Skala (GCS) gefunden (s. Tabelle 3). Die wurde im Jahr 1974 von den zwei schottischen Neurochirurgen Graham Teasdale und Bryan Jennett veröffentlicht und wurde initial nur für die Patienten mit Schädel – Hirn – Trauma entwickelt. Zurzeit wird sie sowohl im prähospitalen, als auch im stationären Setting, insbesondere in der Intensivmedizin, zur Quantifizierung der Bewusstseinsstörungen verschiedener Genesen verwendet. Die größten Vorteile der GCS sind die Einfachheit und die Schnelligkeit der Graduierung der Bewusstseinsstörungen, was ihre Einführung in die klinische Praxis begründet hat. Es werden drei Reaktionen bewertet und je nach der Punktesumme wird der Patient in einen Schweregrad der Bewusstseinsstörung eingeteilt. In der Originalarbeit von den Schotten konnte man maximal nur 14 Punkte erreichen. Derzeit wird eine leicht modifizierte Skala benutzt, wo der bewusstseinsklare Patient mit 15 Punkten definiert wird (s. Tabelle 3).

Im Jahr 1988 wurde die neue Skala vom World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Comitee entwickelt, die in der Literatur als WFNS – Skala eingegangen ist. Der Hintergrund dafür war die Analyse der International Cooperative Aneurysm Study, die gezeigt hat, dass im Hinblick auf die Prognose die Patienten mit dem Grad 1 und 2 nach Hunt und Hess – Skala kein signifikanter Unterschied haben. Als wichtigster prädiktiver Faktor für die Mortalität stellte sich der initiale Grad der Bewusstseinsstörung dar. Für das funktionelle Outcome waren das Vorhandensein von neurologischen Defizite entscheidend. Im Anbetracht dieser neuen Kenntnisse hat die neue Klassifikation das GCS zu Graduierung des Bewusstseins kombiniert mit dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein des neurologischen Defizites verwendet, um den Schweregrad der SAB bei der Aufnahme, Mortalitätsrisiko und die Prognose abzuschätzen. In der neuen Skala wurden die GCS – Punkte in die 5 Gruppen eingeteilt und der Unterschied zwischen der Gruppe 2 und 3 lag im Vorhandensein der neurologischen Defizite (s. Tabelle 4).

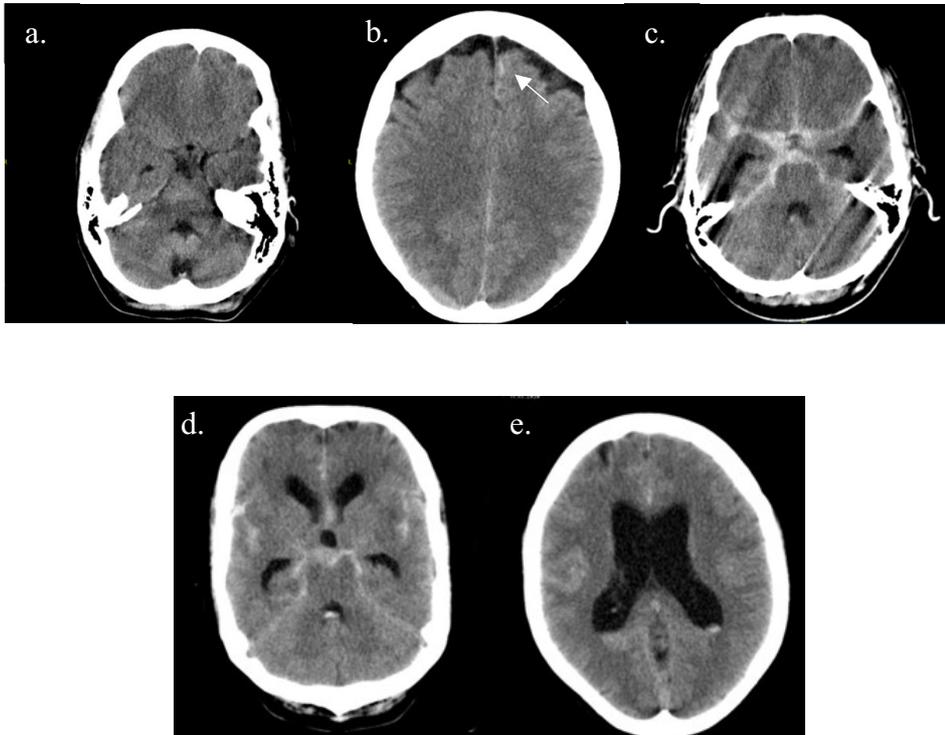
Zur quantitativen Abschätzung der neurologischen Ausfälle bei den SAB – Patienten dient die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), die im Jahr 1989 von Brott et al. veröffentlicht wurde. Ursprünglich wurde NIHSS zur Abschätzung der Infarktgröße und Prognose für die Patienten mit akuten ischämischen zerebrovaskulären Ereignissen konzipiert. In der Originalversion wurde neurologischer Status der Patienten anhand Punktzahl der 15 Parameter bewertet und setzte sich aus Untersuchung der Vigilanz, Orientierung, Befolgung der Aufforderungen, Augenbewegungsstörungen, Gesichtsfeldausfalls, fazial – motorischen Defizites, motorischer Funktion der Extremitäten, Ataxie, Sensibilitätsstörungen Aphasie, Dysarthrie und Neglekts zusammen (s. Tabelle 7, 7a). Außerdem existieren vereinfachte Versionen der NIHSS, die aus Bewertung der 5, 8 oder 11 Items bestehen. Allerdings haben die umfangsreduzierten Skalen in Deutschland keine weite Verbreitung gefunden. Eine breite Anwendung der NIHSS in der klinischen Praxis bedingt in erster Linie durch ihren hohen prädiktiven prognostischen Wert und nicht zuletzt durch eine relativ einfache und schnelle Durchführung. Die Limitationen dieser Skala bestehen aus geringer Repräsentation des klinischen Schweregrades der lakunären und vertebrobasilären Hirninfarkten, sowie kognitiven Funktionsstörungen. Im Kontext von SAB dient sie als Instrument

zur Abschätzung der Schwere des akuten neurologischen Defizits. Allerdings ist der NIHSS für die SAB nicht validiert.

Am Ende des 20. Jahrhunderts wird mit dem Entwicklungsprozess der Neuroradiologie ermöglicht, das intrakranielle Blut zu visualisieren. Dies hat einen starken Impuls zur Schaffung einer SAB – Klassifikationen auf der Basis der radiomorphologischen Charakteristiken gegeben. Die am weitesten verbreitete neuroradiologische Klassifikation der SAB wurde nach dem Namen des kanadischen Neurologen Charles Miller Fisher benannt. In seiner Arbeit „Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning“, die 1980 im Journal “Neurosurgery” publiziert wurde, hat er die Korrelation zwischen dem Ausmaß der SAB und der Entwicklung der Vasospasmen aufgezeigt. Im Originalartikel haben die Autoren alle Patienten mit gesicherter Diagnose „Subarachnoidalblutung“ in 4 Gruppen aufgeteilt (s. Tabelle 5). In der Gruppe 1 wurden die Patienten mit CT – negativer SAB aufgenommen. Die Gruppe 2 haben die Patienten zusammengestellt, die in den dünnen, vertikalen Schichten eine Blutdicke unter 1 mm. hatten, sowie die Patienten mit einer diffusen Blutverteilung ohne „Clots“. Zur dritten Gruppe gehörte das Patientenkollektiv mit entweder lokalen Blutclots oder mit einer Blutschichtdicke über 1 mm. in den dünnen, vertikalen Schichten. In die 4. Gruppe wurden Patienten mit der intrazerebralen (ICB) oder intraventrikulären Blutung (IVB) subsumiert, unter Voraussetzung, dass sie absolut keine oder keine signifikante Blutmenge im supratentoriellen Raum aufwiesen. In dieser Arbeit wurde von Fisher und Mitarbeitern gesetzt, dass alle Patienten aus der Gruppe 3 im Verlauf Vasospasmen bekommen hatten. Darüber hinaus haben 23 von 24 Patienten aus dieser Gruppe schwere Vasospasmen mit nachfolgenden neurologischen Defiziten (Delayed ischemic neurologic deficit – DIND) entwickelt. Diese Schlussfolgerung hat den hohen praktischen Wert der Graduierung nach Fisher hervorgehoben. Heutzutage wird neben der „klassischen“ Fisher – Skala noch eine modifizierte Version verwendet. Die modifizierte Fisher – Skala soll die symptomatischen Vasospasmen nach SAB genauer voraussagen, da hier die Dicke des intrazisternalen und ventrikulären Blutes berücksichtigt wird (s. Tabelle 6 und Abbildung 2).

Abbildung 2.

Die modifizierte CT – morphologische Graduierung der SAB (J.A. Frontera et. al. 2006). a. – Grad 0, b. – Grad I, c. – Grad III, d,e. – Grad IV.
(Philips Brilliance 6 Slice CT Scanner).



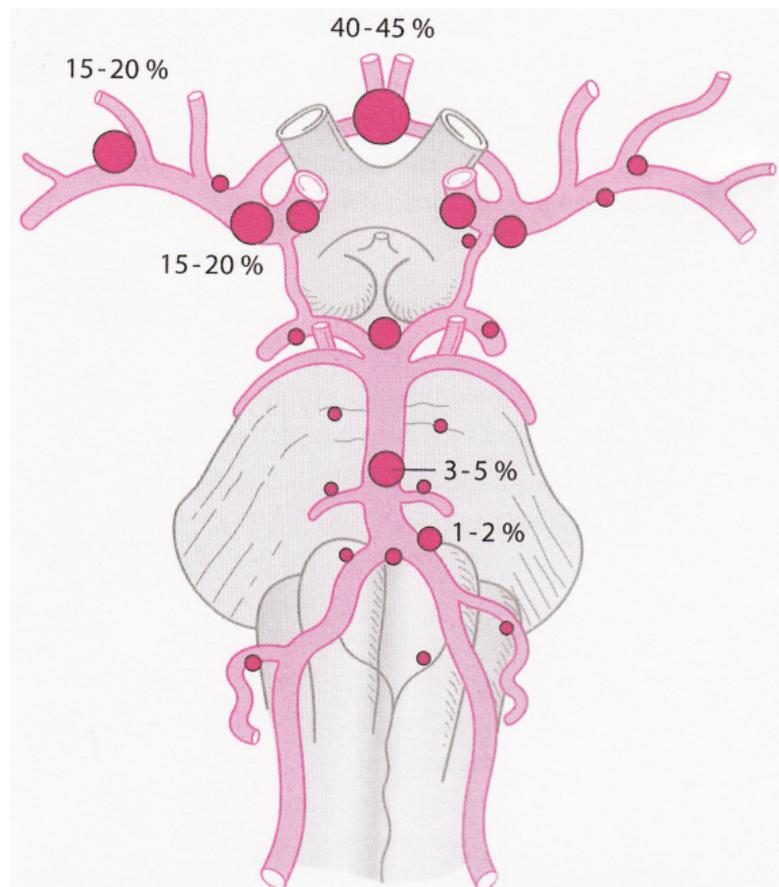
3. Ätiologie der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen

In der Abhängigkeit von den ätiologischen Faktoren werden alle SAB auf zwei große Gruppen verteilt: traumatische und nicht – traumatische SAB. In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie werden alle nicht – traumatische SAB in die folgenden vier Gruppen klassifiziert:

1. Aneurysmatische SAB
2. Perimesencephale SAB
3. Nicht – perimesencephale SAB
4. SAB anderer nicht – traumatischer Ursache (z.B. durch arteriovenöse Malformation, Arteriitis, intrakranielle arterielle Dissektion, venöse Thrombose, zerebrale Amyloidangiopathie, zerebrales Vasokonstriktionssyndrom, Kokain etc.)

Statistisch haben die spontanen aneurysmatischen Blutungen einen Anteil von ca. 85 % aller SAB. Davon sind ca. 80 – 90 % durch eine Ruptur der Aneurysmen im vorderen Hirnkreislauf (terminaler Abschnitt der A. carotis interna, A. cerebri media und A. cerebri anterior) und die restlichen 10 – 20 % durch eine Ruptur im hinteren Kreislauf bedingt (A. cerebri posterior, A. basilaris und A. vertebralis) (16). Die typische Lokalisation der intrazerebralen aneurysmatischen Gefäßerweiterungen sind die Bifurkationstellen der Circus Willisii (s. Abbildung 3).

Abbildung 3.
Prädiktionsstellen der intrazerebralen Aneurysmen am Circulus Willisii.

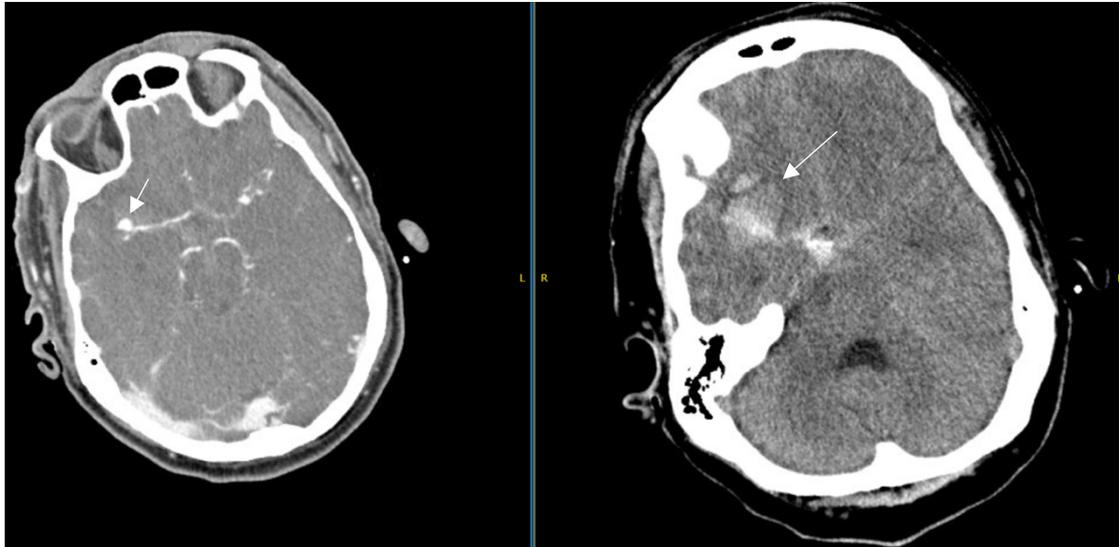


nach Poeck K, Hacke W. Neurologie (275).

In diesen Regionen besteht eine höhere hämodynamische Belastung, was zusammen entweder mit den kongenitalen (Störungen im Bindegewebe wie z. B. Kollagen Typ III – Schwäche) oder mit erworbenen (z. B. Atherosklerose, Trauma, Neoplasien, Infektion etc.) Faktoren zu einer Aneurysmabildung führt. Zudem wurde in mehreren Studien die Rolle von den unabhängigen modifizierenden Faktoren für SAB untersucht. So beträgt das relative Risiko, abgeleitet aus mehreren Übersichtsarbeiten, für das Rauchen – 1,9, für die arterielle Hypertonie – 2,8, für das Alkoholkonsum über 150g pro Woche (berechnet an reinem Alkohol) – 4,7 und für die positive Familienanamnese – 6,6 (17). Zu den Auslösefaktoren zählen extreme körperliche Belastung, Geschlechtsverkehr, sowie das Heben von schweren Gegenständen. Bei ca. einem Drittel der Patienten tritt die SAB ohne oben genannten Trigger auf.

Abbildung 4.

Zerebrale computertomographische Angiographie eines Patienten mit einer aSAB. Der linke Pfeil zeigt auf eine aneurysmatische Erweiterung der rechten A. cerebri media. Der rechte Pfeil zeigt auf ein intrazerebrales Hämatom als Komplikation der Aneurysmaruptur. (Philips Brilliance 6 Slice CT Scanner).



Bei ca. 15 – 20 % der Fälle wird im Rahmen der Initialdiagnostik keine Blutungsquelle gefunden (19, 20). Davon zeigen ca. zwei Drittel der Patienten eine perimesencephale SAB (pSAB) (21, 22, 23, 24). Unter diesem bildmorphologischen Begriff versteht man eine SAB mit dem Blutungszentrum um das Mittelhirn und Pons (s. Abbildung 5). Definitionsgemäß darf das Blut, zumindest in der Initialbildgebung, nicht die laterale Sylvische Fissur oder den Interhemisphärenspalt erreichen.

Die Genese einer solchen SAB ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Als Ursache wird eine Blutung aus dem Basalvenensystem vermutet. In seiner Arbeit hat A. Watanabe mit Kollegen die Venogramme von den Patienten mit den aSAB und pSAB verglichen und hat gezeigt, dass für die Gruppe mit pSAB die anatomischen Anomalien im Bereich des basalen venösen Systems charakteristisch sind. Insbesondere fand sich in den meisten Fällen eine atypische Drainage der Rosenthal – Venen in die nah gelegene Sinus statt in die Galen – Vene (25).

Als andere mögliche Ursachen der perimesencephalen Blutung wird in der Literatur auch die Thrombose des Sinus cavernosus (26), eine Stenose der Galen – Vene (27) oder des Sinus rectus (28), eine Okklusion der V. jugularis (29), eine

Blutung aus der V. anterior longitudinal pontine, V. interpeduncularis, V. posterior comunicans (30), sowie ein Venulitis als Ausdruck der Behcet – Krankheit diskutiert (31).

Es existieren auch Daten, dass pathologische Veränderungen im arteriellen Schenkel ebenfalls eine pSAB verursachen können. Hier werden als Blutungsquelle die Aneurysmen der Aa. perforantes mesencephali (32), Aa. thalamoperforantes (33), stille arteriovenöse Malformationen im Bereich des Hirnstammes (34), eine Dissektion der A. basilaris (35) und spinale arteriovenöse Fistula beschrieben (36). Allerdings muss man betonen, dass solche Veränderungen der arteriellen Blutgefäße eine führende Rolle in Einzelfällen spielen. Es scheint aber unwahrscheinlich, dass die oben genannte Arteriopathien grundsätzlich in der Pathogenese der meisten pSAB eine entscheidende Bedeutung haben. Da die perimesencephalen Blutungen eine exzellente Prognose haben und demzufolge das aktuelle Therapiekonzept nicht ätiologisch orientiert ist, bleiben die Fragen bezüglich der Genese zweitrangig.

Abbildung 5.

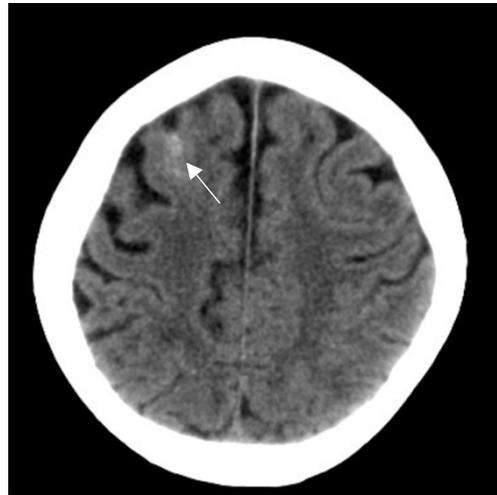
Spontane perimesencephale SAB (Philips Brilliance 6 Slice CT Scanner).



Die nicht – perimesencephalen SAB (oder nicht – perimesencephale nicht – aneurysmatische SAB – npnaSAB) gehören zusammen mit pSAB zu der Gruppe der nicht – aneurysmatischen SAB und werden durch ein konvexitales Blutverteilungsmuster charakterisiert (s. Abbildung 6).

Abbildung 6.

Nicht – perimesencephale nicht – aneurysmatische spontane SAB (Philips Brilliance 6 Slice CT Scanner).



Die Abgrenzung in die Gruppe der npnaSAB hat die erhöhte Inzidenz von Komplikationen wie Vasospasmus, Hydrozephalus und Nachblutung im Vergleich zu den pSAB's verursacht. Während eine Nachblutung bei Patienten mit pSAB eher eine Rarität, zeigt sich diese Komplikation mit einer Prävalenz von bis zu 8,5 % in der Gruppe mit npnaSAB (37). Hui et. al. demonstrierten in einer Studie, dass Vasospasmen bei Patienten mit npnaSAB öfter im Vergleich zu den pSAB auftreten: 30,1 % vs. 9,7 % (45). Ebenfalls entwickelt sich ein Hydrozephalus deutlich häufiger in dieser Gruppe: 37,9 % vs. 8,7 % (46).

Aus prognostischer Sicht stellen die npnaSAB eine ungünstige Gruppe dar. So zeigten in der retrospektiven Arbeit vom Beitzke et al. 64 % der Patienten in der Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten ein schlechtes funktionelles Outcome (mRS 3 – 6 Punkte) inkl. 5 Todesfälle. Die erhöhte Komplikationsrate kann zum Großteil durch die abweichende Ätiologie erklärt werden. Unter den häufigsten Ursachen findet man venöse Thrombosen (47), arteriovenöse Malformationen (48), reversible zerebrale Vasokonstriktion, zerebrale Vaskulitis, Moya – Moya – Erkrankung, schwere Atherosklerose der Karotiden (49, 50), das posteriore reversible Encephalopathie – Syndrom (51), Amyloidangiopathie (52, 53), sowie Neoplasien (54). Aufgrund von erhöhter Komplikationsrate, schlechterer Prognose, relativ hohen falsch – negativen Ergebnissen der zerebralen Angiographie von bis zu 10 % (21)

benötigen die Patienten mit npnaSAB im Gegensatz zu den pSAB eine aggressive diagnostische und therapeutische Strategie.

Ca. 5 % aller npnaSAB sind durch die seltenen Ursachen ausgelöst. Dazu zählen infektiologische (infizierte mykotische Aneurysmen, Borreliose, Encephalitiden, etc.), maligne (Hirntumoren, Metastasen etc.), substanzassoziierte (Gerinnungshemmer, Drogen, etc.), autoimmune Nosologien (z.B. zerebrale Vaskulitiden), sowie durale arteriovenöse Fisteln, Aneurysmen der spinalen Arterien, zervikale arteriovenöse Malformationen, in die zerebralen Arterien metastasierte kardiale Myxomen u.s.w.. Die diagnostischen und therapeutischen Prinzipien orientieren sich in diesen Fällen auf spezifische Grunderkrankung (39).

4. Aktueller Blick auf die pathogenetische Grundlage der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen

Unabhängig von der Ätiologie der SAB verlaufen die pathophysiologischen Prozesse ähnlich und bedingt durch den Austritt des freien Blutes in den Subarachnoidalraum. Es wird grundsätzlich unterschieden zwischen einem „frühen Hirnschaden“ (Early brain injury – EBI), also pathologischen Veränderungen, die innerhalb der ersten 42 – 72 Stunden auftreten und einem „verzögerten Hirnschaden“ (Delayed brain injury – DBI), der sich im weiteren Verlauf, das heißt nach dem dritten Tag, entwickelt.

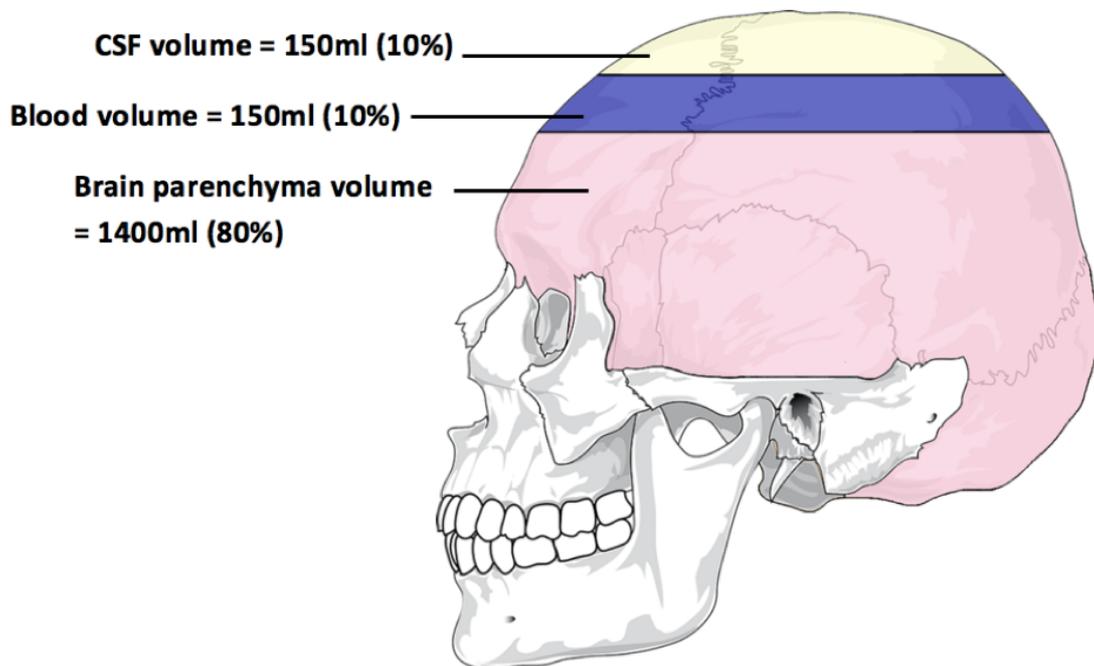
Direkt nach der Blutextravasation in den Subarachnoidalraum steigt progressiv der intrakranielle Druck (ICP – *intracranial pressure*) an und erreicht Werte bis 100 mmHg. (55 – 57). Die Steigerung des ICP infolge der Entstehung des zusätzlichen Volumens im knöchernen Schädelraum wurde bereits im 19. Jahrhundert in der Monroe – Kellie – Doktrin postuliert. Laut dieser Hypothese ist die Schädelhöhle ein starrer Hohlraum mit definiertem Volumen, das aus der Summe der drei Komponenten, und zwar Gehirngewebe (ca. 80 %), Blut (ca. 10 %) und Liquor (ca. 10 %), besteht (s. Abbildung 7). Für einen stabilen ICP müssen die prozentualen Verhältnisse zwischen diesen Komponenten konstant bleiben. Die Quintessenz der Monroe – Kellie – Doktrin spiegelt sich in folgender Formel wider:

$$V_{\text{gesamt}} = V_{\text{Gehirngewebe}} + V_{\text{Blut}} + V_{\text{Liquor}}$$

Abkürzung: *V* – Volumen.

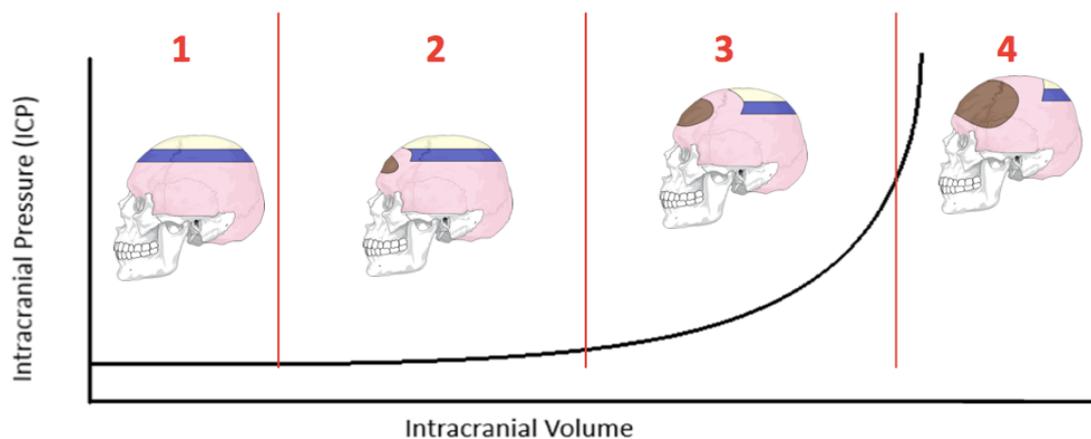
Daraus folgt, dass bei der Zunahme des Volumens einer Komponente, das Gesamtvolumen von zwei anderen abnehmen soll. Im Fall der SAB können erst das intravasale Blut und der Liquor bis zum gewissen Punkt verdrängt werden und der ICP konstant bleiben. Allerdings kommt es nach der Erschöpfung der Reservekapazitäten zu einem linearen ICP – Anstieg (s. Abbildung 8).

Abbildung 7.
Intrakranielle Komponenten und ihre prozentuale Verhältnisse.



nach Rose Ingleton „Monroe – Kellie Doctrine“ (138).

Abbildung 8.
Schematische Darstellung der ICP – Kurve bei intrakranieller Pathologie mit einer raumfordernden Wirkung. 1 – Normalbefund, 2 – 3 kompensatorische Phase, 4 – Dekompensationsphase mit einem steilen ICP – Anstieg.



nach Rose Ingleton „Monroe – Kellie Doctrine“ (138).

Dies führt einerseits zur Reduktion der zerebralen Perfusion und zur Blutungsstillung, aber auch andererseits zu einer Hypoxie des Hirngewebes. Da der zerebrale Perfusionsdruck als Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) und dem ICP definiert wird, kommt es zu einem zerebralen Durchblutungsstillstand, wenn der ICP den MAD übersteigt.

$$CPP = MAD - ICP$$

Abkürzung: CPP – cerebral perfusion pressure, MAD – mittlerer arterieller Druck, ICP – intracranial pressure.

Bei anhaltender zerebraler Perfusionsstörung entwickeln sich ischämische Hirnschäden, deren Ausmaß direkt von Dauer und Ausprägung der ICP – Erhöhung abhängt. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die ischämischen Läsionen nicht nur alleine durch ICP – Erhöhung, sondern auch durch die Kombination mit Vasospasmen der Hirnarterien zu erklären sind. Die aktuellen diagnostischen Methoden ermöglichen nur die Vasospasmen in den magistralen Hirnarterien zu detektieren, allerdings hat die Konstriktion der kleinen Hirngefäße, nach aktueller Studienlage einen größeren Einfluss auf das funktionelle Outcome (77). So finden sich bei den meisten Patienten mit Vasospasmus der Arteriolen keine pathologischen Veränderungen in der Angiographie oder transkraniellen Ultraschalluntersuchungen (78).

Zu den weiteren pathophysiologischen Mechanismen des EBI gehören auch Elektrolytstörungen, Aktivierung von entzündlichen Reaktionen und Apoptose, oxidativer Stress, Exzitotoxizität, sowie eine Störung der Barrierefunktion der Blut – Hirn – Schranke und der zerebralen Autoregulation (s. Abbildung 9) (58). Die Kaskade dieser Veränderungen ist die unmittelbare Folge des Blutaustritts in den Subarachnoidalraum.

Elektrolytstörungen begleiten eine SAB von Beginn an. Eine Hyponatriämie tritt bei ca. 10 – 30 % Patienten auf und wird durch ein zerebrales Salzverlustsyndrom, Syndrom der inadäquaten ADH – Sekretion oder die Folgen der diuretischen Therapie hervorgerufen (59). Die Hyponatriämie – Patienten haben ein etwa 3 – fach erhöhtes Risiko verzögerte neurologische Defizite (*delayed ischemic neurological deficit – DIND*) zu entwickeln (60). Die Erhöhung des intrazellulären Kalziumgehaltes durch die Aktivierung der N – methyl – D – aspartate (NMDA) – glutamat Rezeptoren und Dysregulation der Adenosine triphosphatase (ATP) abhängigen Kanälen führt zu einer synaptischen Dysfunktion und Glutamatfreisetzung, was seinerseits die apoptotischen Prozesse beschleunigt (61). Bei 40 % der Patienten mit SAB findet sich eine Hypomagnesiämie (62), die zum weiteren Anstieg des intrazellulären Kalzium durch Blockierung der NMDA – Rezeptoren führt. Eine Hyperkaliämie kommt vermutlich durch eine Störung in Natrium – Kalium – Ionenpumpe zustande und kann die weitere Vasospasmusprogression fördern (63).

Die exzitotoxische Alteration besteht im Wesentlichen aus einer kontinuierlichen Stimulation der ionotropen und metabotropen NMDA – Rezeptoren durch erhöhten Glutamatspiegel. Dies führt zu weiteren Erhöhungen des intrazellulären Kalziumgehaltes und Apoptose (64, 65).

Oxhämoglobin und Häme sind potente Stickstoffmonoxid (NO) – Absorber, zudem nimmt der NO – Spiegel durch die Reaktion mit den freien Radikalen ab (66 – 69). Da der NO durch die starke vasodilatierende Wirkung charakterisiert ist, führt der NO – Mangel zu einer Vasokonstriktion, Verminderung der zerebralen Perfusion und Aktivierung der Thrombozytenaggregation (66). Wenige Minuten nach der SAB steigt die Konzentration des meist potenten Vasokonstriktors Endothelin – 1 (ET – 1) und erreicht sein Maximum am 3. Tag (70). Die lang anhaltende Unwucht zwischen den NO – und ET1 – Spiegel fördert die Vasospasmusentwicklung (66).

Der oxidative Stress resultiert aus der Freisetzung der aktiven Formen von Sauer – und Stickstoff, die sowohl mit Hämoglobin als auch mit Lipiden reagieren. Die Peroxidation erschöpft schnell die enzymatischen und nicht – enzymatischen antioxidanten Systeme, was die Proliferation des Endothelium und glatter

Muskelzellen, Störung der Hirn – Blut – Schranke und Aktivierung der entzündlichen Reaktionen triggert (71, 72).

Die systemische inflammatorische Immunantwort ist die am besten untersuchte pathophysiologische Reaktion bei Patienten mit SAB. Schon seit den 50 – iger Jahren des 20. Jahrhunderts bekannt, dass diese Patienten oft klinische Entzündungszeichen aufweisen, was als ungünstiger prognostischer Faktor gewertet wurde (73). Zudem existieren mehrere Studien, die eine Korrelation zwischen den systemischen Entzündungsparameter, wie Leukozytenzahl und C – reaktives Protein (CRP) und dem funktionellen Outcome gezeigt haben (74, 75). Die Leukozytose kann direkt die Freisetzung der Immunmodulatoren wie Zytokine, Interleukine und chemotaktischen Faktoren, sowie Bildung der freien Radikale aktivieren, welche destruktiv auf die Nervenzellen wirken. Laut den Daten von A. Helmy et. al. korreliert der Anstieg dieser Marker mit der Entwicklung der ischämischen Komplikationen und der schlechten Prognose (76).

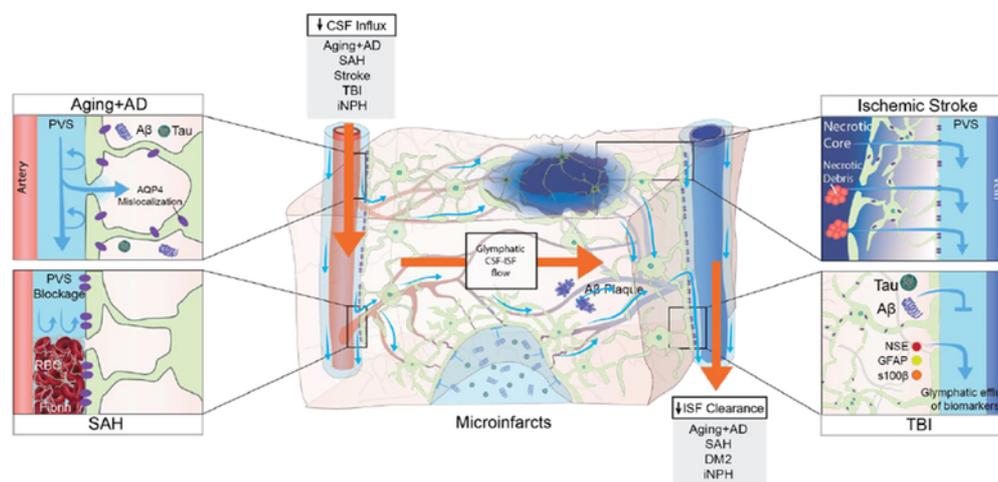
Ein wichtiger Faktor in der Entwicklung des Hirnödems ist eine kortikale Streudepolarisierung (*Cortical spreading depolarization – CSD*). Dieser Prozess stellt eine kurzzeitige, komplette Depolarisation der Nervenzellen dar und wird bei den SAB – Patienten in den ersten 72 Stunden beobachtet. Vermutlich wird die Entstehung der CSD durch das Auftreten der Blutabbauprodukte im Subarachnoidalraum, Erhöhung des extrazellulären Kaliumgehaltes, sowie des Glutamatspiegels und ET – 1 getriggert. Mit der kortikalen Ausbreitung der CSD kommen die neurodestruktiven Veränderungen in die Hirnareale ohne initialen ischämischen Schaden (79).

Der zweite mögliche Alterationsweg der von der Blutung entfernten Hirnareale ist die Ausbreitung der Blutabbauprodukte durch ein „glymphatisches System“. Semantisch ist es ein Neologismus aus zwei Wörtern Glia und lymphatisches System. Dies wurde von einer Forschergruppe um Maïke Nedergaard (Rochester und Kopenhagen) 2013 eingeführt, die das System erstmals als eine funktionelle Einheit beschrieb (80). Von den Autoren wird dieser Weg als Sanierungssystem für die in dem ZNS entstehenden pathogenen Substanzen bezeichnet. Es wird angenommen, dass die neurodestruktiven Komponenten aus dem Interstitium über die periarteriellen

(Virchow – Robin – Räume) und perivenösen Räume in die meningealen und cervikalen lymphatischen Gefäße drainiert werden können (81). Bei der Blutpenetration in den Subarachnoidalraum können die Blutabbauprodukte und Inflammationsmediatoren mit dem Liquorfluss durch die perivaskulären Wege des glymphatischen Systems in die abgelegenen Hirngewebe transportiert werden und dort die oben beschriebene Kaskade der pathophysiologischen Veränderungen aktivieren (9) (s. Abbildung 10).

Abbildung 10.

Ausbreitung der Blutabbauprodukte nach der SAB durch ein „glymphatisches System“.



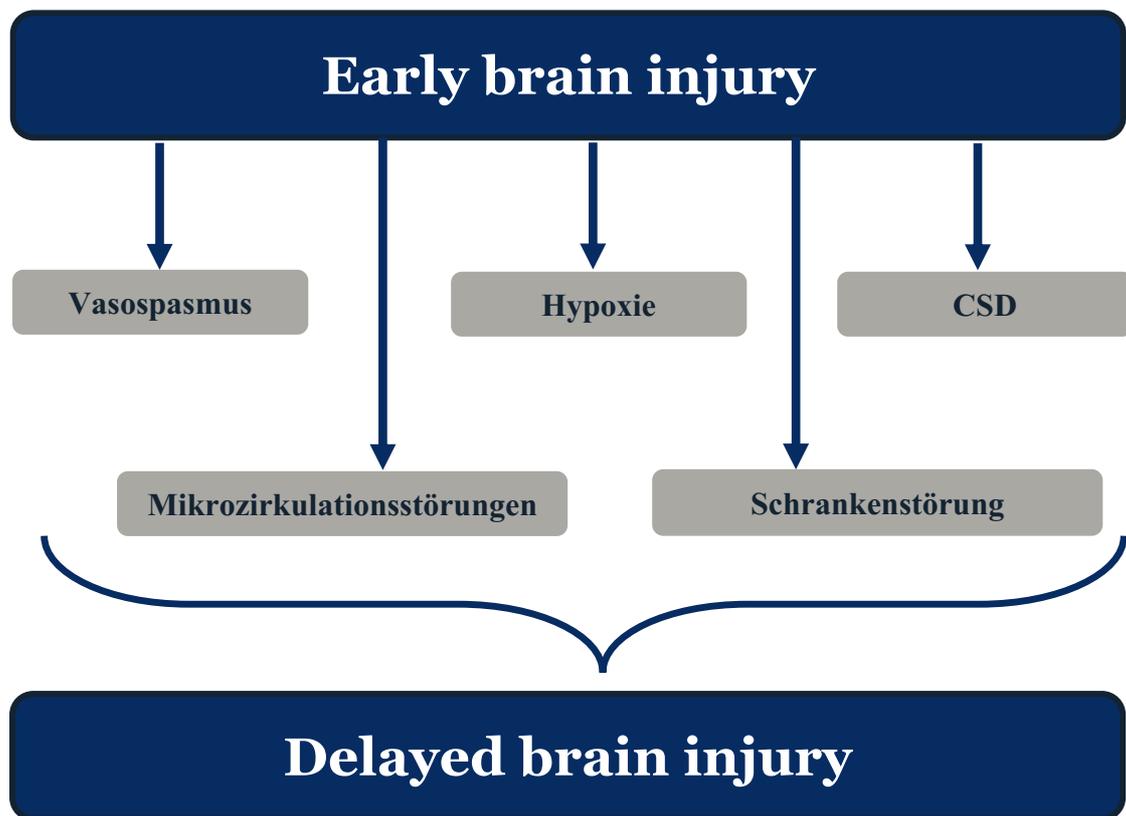
nach M.K. Rasmussen et. all. „The glymphatic pathway in neurological disorders.“ (139).

Die langjährige klinische Erfahrung zeigte, dass ca. 30 % der Patienten mit SAB im Zeitraum von 3 bis 21 Tage nach der Blutung ein DIND entwickeln (82). Diese verzögerte Hirnschädigung ist in die Literatur als „Delayed Brain Injury“ (DBI) eingegangen. Unter den pathophysiologischen Mechanismen, die das Auftreten von neuen ischämischen Läsionen erklären könnten, werden die verzögerte Vasokonstriktion der proximalen Hirnarterien und im Bereich der Endstrombahn, Gerinnungsstörung mit der Bildung von Mikrothromben und CSD vermutet. Die Pathophysiologie der zerebralen Vasospasmen bleibt bis heute nicht eindeutig geklärt. Allerdings weist vieles darauf hin, dass von der EBI aktivierte Prozesse wie inflammatorische Kaskade, oxidativer Stress, Elektrolytstörungen und Apoptose die Vasospasmusentwicklung in der Spätphase mitverursachen (83). In mehreren Studien

wurde eine Korrelation zwischen den fokale – neurologischen Symptomen und der Vasokonstriktion der großen Hirngefäße nachgewiesen (84).

Abbildung 11.

Schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen der DBI nach der SAB.



5. Klinische Präsentation der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen

Die klassische klinische Manifestation einer SAB in der prähospitalen Phase besteht aus plötzlich einsetzenden Zephalgien, vegetativen Begleiterscheinungen und meningealen Symptomen. Der Kopfschmerz ist meist holozephal und erreicht ein Maximum binnen Sekunden. Von den Patienten werden sie wegen stärkster Ausprägung oft als „Vernichtungs – oder Donnerschlagkopfschmerz“ beschrieben (85, 86). Die pSAB charakterisiert sich in der Regel durch eine mildere Kopfschmerzzsymptomatik im Vergleich zu den aneurysmatischen oder nicht – perimesenephalen Blutungen (45). Die typischen vegetativen Begleitsymptome sind Übelkeit, Erbrechen, Licht – und Lärmempfindlichkeit (87). Zusammen mit den Zephalgien kann im Rahmen der meningealer Reizung eine Nackensteifigkeit auftreten. Positive meningeale Symptome finden sich bei mindestens zwei Drittel der Patienten nach der SAB (89).

Neben der oben beschriebenen Symptomen manifestiert sich häufig eine SAB mit einem epileptischen Anfall. Solche Anfälle werden als akute symptomatische epileptische Anfälle (ASA) definiert. Ihre Inzidenz variiert vom 2,8 % bis 19 % und die treten meistens innerhalb der ersten drei Stunden nach der Extravasation des Blutes in den Subarachnoidalraum auf (175). Manchmal stellt sich ein ASA als initiale und einzige klinische Erscheinung der SAB dar. Grundsätzlich können alle Anfallsformen in einer Akutphase vorkommen. Allerdings existieren aktuell keine Studien, die die Semiologie und Inzidenz der ASA in verschiedenen SAB – Typen untersucht haben.

Schwere zerebrale Perfusionsstörungen und epileptische Anfälle können Bewusstseinsstörungen verschiedensten Schweregrades hervorrufen. Fokale neurologische Ausfälle sind für die Frühphase nicht typisch, allerdings können sie bei der lokalen Hirnparenchymläsionen, z. B. wegen der Bildung eines intrazerebralen Hämatoms oder im Rahmen der Todd´schen Symptomatik nach dem stattgefundenen epileptischen Anfall auftreten (88). In ca. 10 % der Fälle findet sich bei der ophthalmologischen Untersuchung eine präretinale Einblutung in der Nähe des N.

opticus. Dieses Symptom wurde nach dem französischen Augenarzt Albert Terson benannt (9).

Das klinische Bild zwischen dem 3. und 21. Tag hängt im Wesentlichen von dem Ausmaß der DBI und Entwicklung der Komplikationen ab. Diese Phase wird durch die Vasospasmusentwicklung mit dem Eintreten der neuen oder Akzentuierung der bestehenden fokal – neurologischen Defizite gekennzeichnet. Einzelne Komplikationen wie z. B. Hydrozephalus, Nachblutung, epileptische Anfälle, Herzrhythmusstörungen, SIADH etc. können die klinische Palette mit ihren spezifischen Symptomen ergänzen.

6. Aktueller diagnostischer Algorithmus bei den Patienten mit spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen

Der diagnostische Algorithmus bei initialem Verdacht auf SAB besteht aus Anamneseerhebung, neurologischer Untersuchung und apparativer Zusatzdiagnostik. Die höchste Sensitivität für den Nachweis einer frischen SAB hat eine zerebrale Computertomografie (cCT). Die Sensitivität des nativen cCT nähert sich in den ersten 6 Stunden zu 100 % und fällt im Verlauf mit der Blutungsresorption ab (90). Aufgrund der Schädelbasisartefakten ist diese Methode der Kernspintomografie in der Diagnostik von kleinen perimesencephalen SAB unterlegen (91). Bei unauffälligen radiologischen Befunden und weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf SAB ist eine Lumbalpunktion mit einer sogenannten 3 – Gläser – Probe indiziert. In den deutschen Leitlinien wird eine Wartezeit von 8 – 12 Stunden ab dem Symptombeginn bis zur Durchführung der Punktion empfohlen (18). Eine solche Latenz entspricht ungefähr der Hämolysezeit der Erythrozyten mit der Bildung von Blutabbauprodukten (Ferritin und Hämosiderin), sowie der Latenz bis zum Auftreten von hämosiderinphagozytierten Zellen – sogenannten Siderophagen. Dieser Prozess führt zur Verfärbung des Liquors in eine gelbe, rosa oder rotbraune Farbe, was man als Xantochromie bezeichnet. Die visuelle Inspektion der zerebrospinalen Flüssigkeit, sowie eine 3 – Gläser – Probe reichen meistens aus, um die Xantochromie von einer iatrogenen Blutung unterscheiden zu können.

Eine entscheidende Rolle in der Identifizierung der Blutungsquelle spielt die Angiographie der zerebralen Gefäße. Die Wertigkeit aller kontrastmittelgestützten radiologischen Verfahren ist ungefähr gleich. In der Studie von A.S. Little et. al. wurde gezeigt, dass bei 290 Patienten mit SAB, die initial mit CTA untersucht wurden, nur ein Aneurysma (0,3 %) mittels der Kontroll – digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) neu entdeckt wurde (38). Bei dem fehlendem Nachweis der Blutungsquelle in der initialen DSA ist die Kontrolluntersuchung im Verlauf empfehlenswert. Allerdings bei den Patienten mit pSAB übersteigt das DSA – Risiko die Fehldiagnosenrate, sodass heutzutage diskutiert wird, ob man bei dieser Patientengruppe auf die Kontrolluntersuchung verzichten kann (92).

7. Aktueller Stand der therapeutischen Prinzipien der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen

Die Therapie der aneurysmatischen SAB besteht aus einer invasiven Versorgung der Blutungsquelle und medikamentöser Prophylaxe der Komplikationen. Die konservative Behandlung orientiert sich in der ersten Linie auf Prävention von Vasospasmen und einen DIND. Gegenwärtig hat nur der Kalzium – Antagonist Nimodipin als einzige pharmakologische Substanz einen Einfluss auf das Outcome bei den SAB – Patienten gezeigt (93, 99). Der positive Effekt wurde für das Therapieschema mit 6x60mg für 21 Tage nachgewiesen, was sich in aktuellen Empfehlungen widerspiegelt. Darüber hinaus wurde für Nimodipin in weiteren Studien eine neuroprotektive Wirkung sogar ohne Vasodilation der magistralen Hirnarterien bestätigt. (91). Andere Medikamente dieser Gruppe, sowie die intravenöse Nimodipin – Gabe haben keine ausreichende Evidenz gezeigt (94, 95).

Für eine hämodynamisch – augmentierende Therapie existieren keine Studien die ihre prophylaktische oder therapeutische Wirksamkeit bestätigt haben (96, 97). Außerdem zeigte Raabe et al. in seiner Arbeit, dass die Kombination aus moderater Hypertension (CPP von 80 – 120 mmHg) und normovolämische Hämodilution eine effektive Strategie mit niedrigerer Komplikationsrate zur Verbesserung des zerebralen Sauerstoffpartialdruckes im Vergleich zur aggressiven Hypertension und Hypervolämie (98).

In der letzten Zeit erschien eine Behandlung mit intravenöser Gabe von Magnesiumsulfat als eine vielversprechende Therapieoption. Für dieses Medikament wurden antiinflammatorische, vasodilatatorische und neuroprotektive Eigenschaften beschrieben (100, 101). Es existieren Daten, die eine Korrelation zwischen einer Hypomagnesiämie und DCI zeigen (62). Allerdings konnten in mehreren klinischen randomisierten Studien keine positiven Therapieergebnisse für eine Behandlung mit Magnesium belegt werden, sodass diese Substanz für die Behandlung der SAB aktuell nicht empfohlen wird (102).

Eine pathologische Dysregulation im NO – ET – 1 – System scheint laut aktuellem Wissensstand eine wichtige Rolle in der Vasospasmusentwicklung zu spielen, so entstand die Hypothese, dass die ET – 1 – Rezeptor – Antagonisten vasodilatierend wirken können. Leider konnten die CONSCIOUS – 1 – und CONSCIOUS – 2 – Studien keine positiven Effekte der Clazosentan – Therapie auf das funktionelle Outcome und die Mortalität bestätigen (103, 174).

Die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers kann nicht generell empfohlen werden, da bis jetzt keine Studien vorliegen, die eine signifikante Reduktion der ischämischen Komplikationen nachgewiesen haben (104). Zur antiinflammatorischen Therapie mit Kortikosteroiden kann ebenfalls keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden (105). Die Vorstellung, dass die Statine präventiv auf die Entwicklung eines DIND wirken, basiert auf ihren pleiotropen Effekte. Die Bestätigung in größeren randomisierten Studien steht noch aus (106).

Die ätiologische Behandlung der aSAB besteht aus chirurgischem Clipping oder interventioneller Coiling. Die beiden Techniken haben sich als effektive Blutungspräventionsmethode bewährt und sollen in einem neurovaskulären Zentrum durchgeführt werden (18). Die Aneurysmaausschaltung soll vor dem Auftreten von Vasospasmen, also innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Blutung, angestrebt werden. Die Patienten, die in diesem Zeitraum operiert wurden, zeigten eine niedrigere Mortalitätsrate und ein besseres Outcome in der Nachbeobachtungszeit von drei Monaten (107). Die Therapieeffektivität, Komplikations – und Mortalitätsrate wurden in einer International Subarachnoid Aneurysma Trial (ISAT) – Studie verglichen. Es wurde gezeigt, dass die Fünf – Jahre – Mortalitätsrate und der Grad von kognitiven Störungen in der Coiling – Gruppe niedriger war. Allerdings traten bei den geclippten Patienten seltener Rezidivblutungen auf (108,109). Ähnliche Ergebnisse wurden in der The Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) – Studie beobachtet, sodass unter sonst gleichen Bedingungen die endovaskuläre Versorgung favorisiert werden kann (18, 110). Die Entscheidung über eine primärprophylaktische Therapie der unrupturierten Aneurysmen orientiert sich auf der Abwägung der spontanen Rupturwahrscheinlichkeit mit den behandlungsassoziierten Komplikationen. Auf der Grundlage der im Jahr 2003 publizierten International Study

of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) – Studie stützte sich die Schlussfolgerung, dass das Blutungsrisiko von der Aneurysmalokalisation, Aneurysmagröße, sowie einer positiven Blutungsanamnese aus einem anderem Aneurysma abhängt (s. Tabelle 7).

Tabelle 7.

Kummulative Rupturwahrscheinlichkeit über 5 Jahre in Abhängigkeit von Größe und Lage nicht – rupturierter intrakranieller Aneurysmen.

	< 7 mm.		7 – 12 mm.	13 – 24 mm.	> 24 mm.
	Keine frühere SAB	Frühere SAB			
ACI kavernöser Abschnitt (n = 210)	0	0	0	3,0 %	6,4 %
ACI intrakraniell, ACM, ACA, AcommA (n = 1037)	0	1,5 %	2,6 %	14,5 %	40 %
vertebrobasilär, ACP, AcommP (n = 445)	2,5 %	3,4 %	14,5 %	18,4 %	50 %

ACI – A. carotis interna, ACM – A. cerebri media, ACA – A. cerebri anterior, AcommA – A. communicans anterior, ACP – A. cerebri posterior, AcommP – A. communicans posterior. SAB – Subarachnoidalblutung aus früherem anderem ausgeschaltetem Aneurysma.

nach ISUIA – Investigators 2003 (140).

Die Therapierisiken variieren in der Abhängigkeit von der ausgewählten Behandlungsmethode. Und zwar bei einer vergleichbaren postoperativen 30 – Tage – Letalität, die in der ISUIA – Studie bei 1,8 % für der Clipping – und bei 2,0 % für die Coiling – Gruppe lag, fand sich bei den operierten Patienten signifikant häufiger (9,9 % vs. 6,4 %) ein schlechteres funktionelles Outcome (mRS 3 – 5, Mini – Mental – Score < 24 Punkten). Darüber hinaus wurden für alle invasiv therapierten Patienten aus beiden Gruppen nicht modifizierende Risikofaktoren identifiziert, die die Therapiekomplicationsrate erhöhen. Dazu gehören: Patientenalter, Aneurysmalokalisation und Aneurysmagröße, einen Hirninfarkt in der Anamnese,

sowie nicht – hämorrhagische Symptome der Aneurysmen (111). Zusammenfassend fordert die primärprophylaktische Aneurysmaversorgung eine wohl überlegte Entscheidung, die die Therapierisiken dem Spontanverlauf gegenüberstellt und das individuelle Risikoprofil berücksichtigt.

8. Übersicht der häufigsten Komplikationen der Subarachnoidalblutungen

Zu den häufigsten Komplikationen der SAB zählen Rezidivblutung, Vasospasmus mit ggf. nachfolgenden neurologischen Defiziten, Hydrozephalus, malignes Hirnödem sowie epileptische Anfälle. Die systemischen Komplikationen umfassen auch kardiale, pulmonale, gastrointestinale, sowie Elektrolytstörungen auf dem Boden eines zentralen Salzverlustsyndroms (CSWS) oder Syndroms der inadäquaten ADH – Sekretion (SIADH). Diese pathologische Zustände können zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs auftreten und diesen ungünstig beeinflussen. Die Früherkennung der Komplikationen gehört zu wichtigsten Aufgaben der behandelnden Ärzte, da diese zu den sekundären Hirnschaden führen und einen negativen Einfluss auf die Prognose haben können.

Während die Rezidivblutung bei den pSAB eine große Rarität ist, beträgt das Nachblutungsrisiko bei den aneurysmatischen Blutungen in den ersten 24 Stunden ca. 15 % (141). In den nächsten vier Wochen haben die Patienten mit nicht versorgten Aneurysmen ein kumulatives Rezidivblutungsrisiko von etwa 40 %. Die zweite Blutung ist mit einer sehr hohen Gesamtmortalität von bis zu 40 % verbunden. Außerdem weisen diese Patienten ein signifikant schlechteres Langzeit – Outcome auf (142, 143). Zur Vorbeugung der Nachblutung soll eine möglichst frühzeitige Aneurysmaausschaltung angestrebt werden. Idealerweise soll die Versorgung innerhalb der ersten 72 Stunden erfolgen und dann wird diese als Frühintervention definiert. Dieses Intervall entspricht ungefähr der Zeit vor der Entstehung der Vasospasmen, sodass konnte in mehreren Studien einen positiven Einfluss der frühzeitigen Versorgung auf das Outcome nachgewiesen werden (144). Die Aneurysmaausschaltung nach dem 11. Tag wird als Spätintervention bezeichnet. Die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie zur Prophylaxe einer Nachblutung beschränken sich auf das Blutdruckmanagement. Als Ziel wird in der deutschen Leitlinien einen arteriellen Mitteldruck von 60 – 90 mmHg. festgelegt. Die höheren Blutdruckwerte begünstigen das Nachblutungsrisiko. Eine Hypoperfusion kann im Gegenteil zu einem DIND führen. Antifibrinolytische Medikamenten haben einen positiven Effekt auf die Nachblutungsprävention gezeigt, allerdings wird ihre

Anwendung wegen der Zunahme der ischämischen Komplikationen nicht empfohlen (140).

Vasospasmen der zerebralen Arterien zählen zu den häufigsten Komplikationen einer SAB und können angiographisch bei ca. 30 – 70 % der Patienten nachgewiesen werden. Allerdings eine klinische Korrelation im Sinne von verzögerten neurologischen Defiziten zeigen nur etwa die Hälfte der Betroffenen (145). Wie bereits oben erwähnt, hat die Konstriktion der kleinen Hirngefäße größeren Einfluss auf das funktionelle Outcome, als die Vasospasmen in den magistralen Hirnarterien (77). Nichtsdestotrotz bleibt diese Komplikation einer der wichtigsten Ursachen der Invalidität und Mortalität. Ein zerebraler Vasospasmus tritt zwischen dem 4 – 12 Tag nach der SAB ein und spielt somit eine zentrale Rolle in der pathogenetischen Mechanismen der DCI. Die Vasospasmusdauer beträgt unbehandelt in der Regel ungefähr zwei Wochen. Eine zerebrale Angiographie bleibt immer noch als diagnostischer „Goldstandard“ für die Diagnostik der Vasospasmen und weist die höchste Sensitivität und Spezifität auf. Für das routinemäßige Screening und Verlaufskontrolle hat sich eine transkranielle Dopplersonographie etabliert. Als Vasospasmusindikator wird eine absolute Strömungsgeschwindigkeit > 200 mm/s. oder Beschleunigung der Flussgeschwindigkeit von > 50 mm/s. festgelegt. Als weiteres Hilfsmittel wird eine Bestimmung des sogenannten Lindegaard – Index empfohlen. Dies wird als Quotient der Flussgeschwindigkeit im extrakraniellen Segment der a. carotis interna und A. cerebri media definiert und wird zur Abgrenzung von der Flussbeschleunigung anderer Ätiologien. (z. B. durch Hypervolämie, Hypothyreose etc.) angewendet. Der Index – Wert > 3 weist auf das Vorliegen eines Vasospasmus hin. Die anderen diagnostischen Methoden wie Sättigungsmessung im Bulbus jugularis, xenon enhanced Computertomographie, Laser – Doppler – Flowmetrie, Flussgeschwindigkeitsmessung mittels Thermodilution und Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe haben sich bislang in der alltäglichen Praxis nicht implementiert. Unter nicht – invasiven Instrumenten zur Abschätzung der Vasospasmusentwicklung steht den behandelnden Ärzten die klassische und modifizierte Fischer – Skala zur Verfügung. Die historischen Aspekte und klinische Wertigkeit wurden bereits im Kapitel zwei „Klassifikation der Subarachnoidalblutungen nach den klinischen und radiologischen Kriterien“ erörtert. Die medikamentöse Vasospasmusprophylaxe besteht aus der

Therapie mit Kalziumantagonist Nimodipin per os in einer Dosierung von 6x60mg. Dieses Therapieschema beruht auf die Ergebnisse einer großen Studie vom Dorhout Mees et al. und in dieser Form in die deutsche Leitlinie eingegangen (99). Außerdem konnte die Effektivität und Sicherheit der Nimodipin – Therapie in einer großen Metaanalyse (16 Studien mit 3361 Patienten) gezeigt werden (176). Für die intravenöse Gabe oder Therapie mit anderen Medikamenten aus der Gruppe der Kalziumantagonisten besteht aktuell keine wissenschaftliche Evidenz. Ebenfalls wird heutzutage die sogenannte „Triple – H – Therapie“ (Hypertonie, Hypervolämie, Hamodilution) wegen fehlenden vasospasmusprophylaktischen oder therapeutischen Effekten nicht empfohlen (96, 97). Stattdessen soll laut den aktuellen Leitlinien eine Normovolämie, vorzugsweise mittels isotoner Lösungen, angestrebt werden (140). Als Ultima Ratio könnte im Einzelfall bei Ineffektivität der oben beschriebenen Maßnahmen und schwer verlaufenden Vasospasmen mit ischämischen Komplikationen eine Ballondilatation der magistralen Arterien erwogen werden. Allerdings sollte aufgrund erhöhten periprozeduralen Risiken diese Intervention nur in Spezialzentren als letzte Eskalationstherapie durchgeführt werden.

Die Inzidenz eines Hydrozephalus nach der SAB beträgt ca. 20 – 30 % in der akuten und ca. 10 – 20 % in der chronischen Phase (146). Zugrunde liegende pathogenetische Mechanismen bestehen aus Liquorzirkulations– und Abflussstörung durch den Austritt des freien Blutes in die Liquorräume. Dementsprechend entscheidend in der Hydrozephalusentwicklung ist die Lokalisation und die Menge des Blutvolumens. Diese Komplikation tritt am häufigsten nach der Aneurismaruptur des Circulus arteriosus Willisii mit Blutpenetration in die basalen Zisternen und Ventrikelsystem auf (147). Allerdings die Häufigkeit des Hydrozephalus bei den nicht – aneurysmatischen SAB darf nicht unterschätzt werden. In der Arbeit von D. Kang et al. haben 8,7 % der Patienten mit pSAB und 37,9 % mit npnaSAB diese Komplikation entwickelt. Drei Patienten (10,3 %) aus der Gruppe mit npnaSAB sollten mit einer EVD wegen einer progredienten Liquoraufstau versorgt werden (46). Grundsätzlich werden zwei Formen vom Hydrozephalus unterschieden. Bei einer mechanischen Okklusion durch den Blutclot im Bereich des III. und IV. Ventrikels spricht man von einem Hydrozephalus occlusus. Diese Form kommt häufiger in den ersten Tagen nach dem Blutungsereignis vor. Typische Manifestation besteht aus klinischen Zeichen der Hirndrucksteigerung: diffuse Zephalgien, Übelkeit, Erbrechen

und progrediente Vigilanzminderung. Hydrozephalus arosorbivus entwickelt sich durch eine Liquorzirkulationsstörung und charakteristisch für die chronische Phase. Das klinische Bild erscheint meistens in einer subtilen Symptomatik wie schleichend progrediente Gangverschlechterung, Blasenentleerungsstörungen, sowie Auffälligkeiten im psychopathologischen Befund. Patienten mit einem symptomatischen Hydrozephalus benötigen eine intra- oder extraventrikuläre Liquordrainage. Das Ziel der chirurgischen Operation besteht in einer Verbesserung der cerebralen Funktion durch eine Liquorflussumleitung. Dafür haben aktuell die Neurochirurgen drei invasive Methoden: Fenestration der lamina terminalis, Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts oder im Fall eines Hydrozephalus communicans eine externe lumbale / lumboperitoneale Drainage. Reduktion des erhöhten ICP nach der SAB kann lebensrettend sein und verbessert die Chancen auf ein günstiges Outcome (149). Das perioperative Blutungs- und Infektionsrisiko beträgt laut aktuellen Daten kumulativ etwa 8 % (148).

Ein generalisiertes Hirnödem kann zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs auftreten und stellt eine lebensbedrohliche Komplikation dar. In der initialen Bildgebung wird diese Komplikation in etwa 6 % der Patienten mit SAB detektiert. Die kumulative Inzidenz nach einer SAB erreicht bis zu 20 %. Das generalisierte Hirnödem spiegelt eine diffuse Alteration der Hirngewebe wider und kann durch eine anhaltende Perfusionsstörung, inflammatorische und neurotoxische Effekte der Blutabbauprodukte und freien Radikale oder Mikrozirkulationsstörungen verursacht werden. Radiologische Zeichen eines Hirnödems bei der Aufnahme sind ein unabhängiger negativer Prädiktor für ein schlechtes Outcome und einer erhöhten Mortalität. Als unabhängige Risikofaktoren sind die Anwendung von Vasopressoren, initiale Bewusstlosigkeit, Aneurysmagröße und Ausmaß der Blutung bekannt (150). Die Therapie des generalisierten Hirnödems besteht aus konservativen und operativen Maßnahmen. Medikamentös kann die Gabe osmotisch – aktiver Substanzen, hypertoner Kochsalzlösung, Tris – Puffer oder Barbituraten erwogen werden. Außerdem erscheint die Oberkörperlagerung bei 15° zusätzliche Nutzen zu bringen. Die operative Verfahren schließen die liquordrainierenden Operationen bei okklusiven Prozessen, sowie Entlastungstrepanationen (151).

Die Penetration des freien Blutes in den Subarachnoidalraum hat zusätzlich eine systemische Wirkung auf die wichtigsten Organsysteme. Die kardiopathische

Veränderungen können sich von leichten EKG – Veränderungen bis zur einer schweren Stresskardiomyopathie manifestieren. In der ersten Woche nach der SAB weisen von 6 bis zu 30 % der Patienten eine linksventrikuläre Dysfunktion auf (152, 153). Im EKG finden sich häufig Veränderungen der T – Welle und eine Verlängerung des QTc – Intervalls, welche Bradykardien, supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien provozieren können (154). Laborchemisch wird in ca. 30 % der Fälle die erhöhte Troponin – T und NT – pro – BNP – Werte beobachtet. Die Signifikanz und prognostische Wertigkeit dieser Veränderungen bleibt noch ungeklärt (155). Die neurogene Kardiomyopathie ist wiederum mit erhöhter Mortalität und schlechterem Outcome assoziiert (154).

Pulmonale Komplikationen werden bei ca. 20 % der SAB – Patienten beobachtet. Unter diesen finden sich am häufigsten ein neurogenes Lungenödem mit Herzinsuffizienz, sowie nosokomiale und Aspirationspneumonie. Zusammen bilden diese 3 Nosologien ungefähr 85 % aller pulmonalen Komplikationen. Die nosokomiale Pneumonie entsteht in den meisten Fällen durch eine prolongierte Beatmung und werden als Ventilator assoziierte Pneumonien (VAP) definiert. Die Aspirationspneumonie tritt häufiger bei den Patienten auf, die zum Aufnahmezeitpunkt eine Vigilanzminderung aufweisen. Das Patientenkollektiv mit Lungenödem stellt sich eine heterogene Gruppe dar, welche die Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und iatrogenen kardialer Dysfunktion z. B. durch Triple – H – Therapie bilden. Lungenalteration ist mit dem höheren Lebensalter, sowie klinischen Schweregrad der SAB bei der Aufnahme assoziiert. Außerdem ist bekannt, dass sich bei SAB – Patienten als Nebenwirkung der Nimodipin – Therapie ein intrapulmonaler rechts – links Shunt entwickeln kann. Die Patienten mit pulmonalen Komplikationen haben signifikant schlechteres Outcome, was zum Teil durch eine Assoziation mit dem Alter und initialer Beeinträchtigung des klinischen Zustandes zu erklären ist (156).

Gastrointestinale Komplikationen präsentieren sich hauptsächlich in Form von Blutungen auf verschiedenen Etagen des Magen – Darm – Traktes. Die Inzidenz der gastrointestinalen Blutungen nach der SAB wird in der Literatur von 2 – 4 % angegeben (157). Pathophysiologische Aspekte dieser Komplikationen sind bislang nicht eindeutig geklärt. Angenommen wird eine Hirnstammaffektion durch erhöhte

ICP mit nachfolgender Hyperaktivierung des N. vagus und Hypersekretion der Magensäure (158). Darüber hinaus triggert der Anstieg der Katecholamine und Cortisol in der Akutphase nach der SAB die Vasokonstriktion und mikrozirkulatorische Störungen im Verlauf des gastrointestinalen Traktes, die im Folgenden zur Entwicklung der Blutungskomplikationen beitragen (157). Prädisponierende Faktoren schließen eine Zunahme der SAB – Größe, eine Sepsis, eine positive Anamnese für Lebererkrankungen, das Auftreten eines Hydrozephalus und niedrige GCS – Werte ein (157, 159). Hinsichtlich des Einflusses der gastrointestinalen Blutungskomplikationen auf die Mortalität und Prognose existieren kontroverse Daten, die weitere Bestätigung in multizentrischen prospektiven Studien benötigen. Außer Blutungskomplikationen finden sich in der Literatur Fallberichte über die obstruktiven Nebenwirkungen unter Nimodipin – Therapie (160, 161).

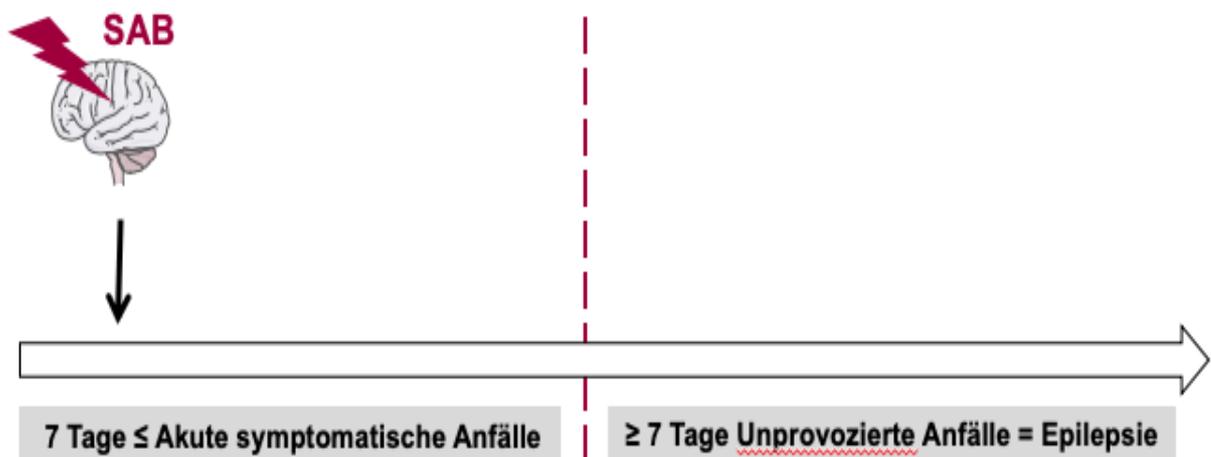
Bis zu Hälfte aller Patienten nach einer SAB können während der hospitalen Phase eine Hyponatriämie entwickeln (162). Zu den häufigsten Ursachen dieser Elektrolytstörung gehören Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, diuretische Therapie, sowie SIADH und CSWS (163). Die Therapie der Hyponatriämie hängt von der auslösenden Ursache ab und in den Fällen von SIADH und CSWS gegenläufig ist. SIADH ist im Gegensatz zu CSWS durch eine hyper- oder normovolämische Hyponatriämie in Folge von vermehrter ADH – Sekretion und einer Wasserretention gekennzeichnet. Die Therapie demzufolge besteht aus einer Wasserrestriktion. Beim CSWS kommt zu einer hypovolämischen Hyponatriämie wegen Freisetzung der natriuretischen Faktoren, was umgekehrt durch Flüssigkeits- und Natriumsubstitution therapiert wird. Die Hyponatriämie ist mit Vasospasmusentwicklung und prolongiertem stationärem Aufenthalt assoziiert. Allerdings scheint diese Elektrolytstörung kein Einfluss auf Mortalität zu haben (164).

9. Epileptische Anfälle als Komplikation der spontanen nicht – traumatischen Subarachnoidalblutungen. Überblick über die Epidemiologie, aktuelle pathophysiologische Hypothesen, therapeutische Konzepte und prognostische Bedeutung

Das Auftreten von epileptischen Anfällen als Komplikation einer SAB ist bekannt. Die ersten Beschreibungen der konvulsiven Syndrome bei der SAB erscheinen in den 60 – iger Jahren des 20. Jahrhunderts (112). In der aktuellen Literatur wird die Inzidenz von 0,9 % bis 25 % angegeben (40, 41). Nach den Ergebnissen der finnischen Forschungsgruppe unter der Leitung von J. Huttunen beträgt die kumulative Inzidenz der Epilepsie innerhalb der nächsten 5 Jahre nach der Blutung 12 % (43). Es existieren Daten, dass die epileptischen Anfälle bei den SAB – Patienten mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert (113, 114). Laut der Klassifikation der *International League Against Epilepsy* (ILAE) werden alle epileptische Anfälle, die innerhalb der ersten 7 Tagen nach einem zerebrovaskulären Ereignis auftreten, als akut – symptomatische Anfälle (ASA) definiert. Die epileptischen Anfälle, die nach dem 7. Tag manifestieren, werden als unprovizierte Anfälle (UA) bezeichnet (145) (s. Abbildung 12). Definitiosgemäß werden diese mit der Diagnose einer Epilepsie gleichgesetzt.

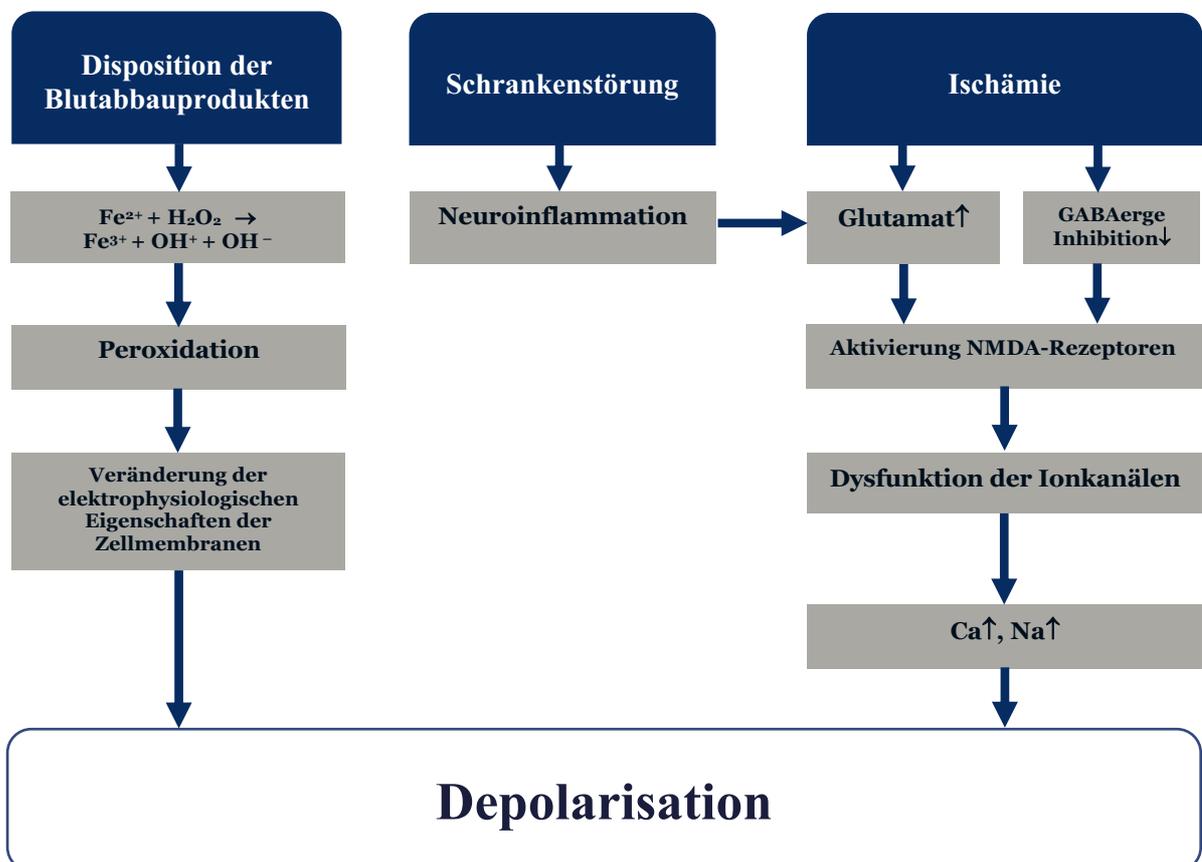
Abbildung 12.

ILAE – Klassifikation der epileptischen Anfälle entsprechend ihres zeitlichen Auftretens nach dem provozierenden Ereignis.



Pathophysiologisch unterscheiden sich beide Gruppen in den zugrunde liegenden Mechanismen. Demnach wird das Auftreten der ASA durch die vorübergehende zelluläre biomechanische Dysfunktion erklärt, während die UA durch die strukturellen Veränderungen des Hirngewebes und Hämosiderinablagerungen mit anhaltenden Störungen der neuronalen Erregbarkeit verursacht sind (115). Gemäß dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Verständnis werden ASA durch die Irritation des basalen Kortex im Frontal- und Temporallappen von Blutabbauprodukten hervorgerufen. Zudem soll die sekundäre ischämische Schädigung eine wichtige Rolle in der Epileptogenese der ASA spielen (116). So steigt im ischämischen Areal durch die akute Glutamat – vermittelte Aktivierung der NMDA – Rezeptoren und Dysregulation der ATP – abhängigen Kanälen die intrazelluläre Konzentration von Kalzium und Natrium, was eine Membrandepolarisation initiiert und zu einer Reduktion der Anfallsschwelle führt (61, 64, 65, 118). Darüber hinaus existieren Berichte über Downregulation der GABAerger Inhibition nach der intrakraniellen Blutung, was seinerseits eine NMDA – vermittelte Exzitation zusätzlich triggert (117 – 119).

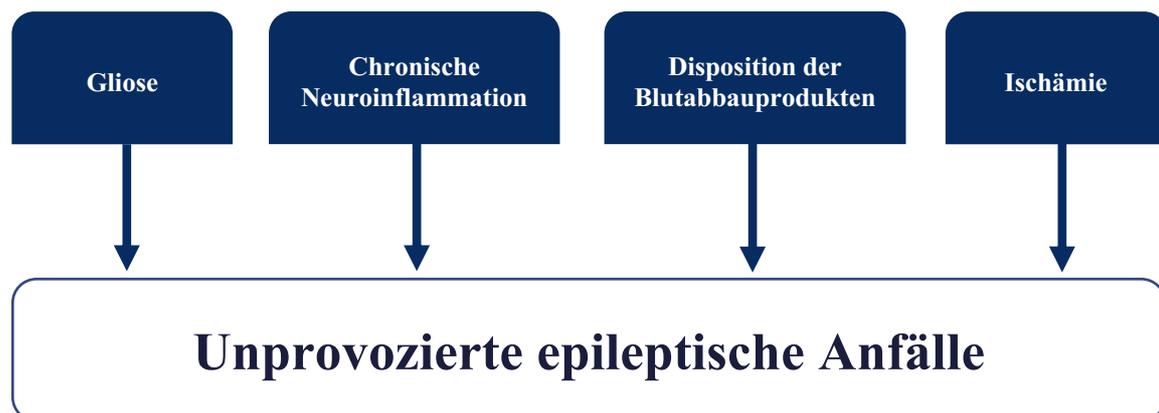
Abbildung 13. Schematische Darstellung der Pathogenese von ASA nach der SAB.



Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der UA werden durch die sekundären Veränderungen in der Hirnsubstanz bedingt und umfassen eine Gliose mit Ausbildung von pathologischen Axonkollateralen, ischämische Störungen mit Downregulation der GABA – Rezeptoren (117) und eine Dysfunktion der Glutamatrezeptoren (118), sowie eine chronische Neuroinflammation. Eine große Rolle in der Pathogenese der UA spielt kortikale Ablagerung von Hämosiderin. Wie genau die Blutabbauprodukte die Anfallsschwelle senken, ist bis heute nicht abschließend geklärt. Allerdings wurde in den experimentellen Tiermodellen gezeigt, dass das freie Eisen über eine Fenton – Reaktion die Freisetzung der freien Radikale und Lipidperoxidation mit nachfolgender Veränderung der elektrophysiologischen Eigenschaften der Zellmembranen auslösen kann (120, 121).

Abbildung 14.

Pathogenetische Faktoren für das Auftreten von UA nach der SAB.



Im Vergleich zu ischämischen Hirninfarkten zeigt sich für die SAB ein ca. zwei bis dreifach erhöhtes Anfalls- bzw. Epilepsierisiko (122, 123). Die ASA werden signifikant häufiger als UA beobachtet. In der Studie von M.B.M. Sundaram and F. Chow traten die ASA bei 20 % der Patienten auf, während die UA nur bei 4 %. Semiologisch wurden die fokalen epileptischen Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung etwas häufiger beobachtet, als primär generalisierte (52 % vs. 48 %) (127). Etwa 0,2 % der Patienten präsentieren nach der Blutung einen generalisierten Status epilepticus (SE) (124). Die Inzidenz des non – konvulsiven Status epilepticus (NCSE) scheint größer zu sein und liegt bei ca. 2,8 % (125). In der aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) werden als SE alle epileptische Anfälle, die länger als fünf Minuten anhalten, bzw. eine Serie von

epileptischen Anfällen ohne zwischenzeitliche Wiedererlangung des vorbestehenden neurologischen Befundes definiert (171).

Ein fünfminütiges Zeitintervall ist eine operationale Definition, die erstmal von Löwenstein in seiner Arbeit 1999 vorgeschlagen wurde (172). Der Hintergrund dafür war eine klinische Erfahrung, dass nach diesem Zeitraum die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Sistierung des epileptischen Anfalls zunehmend abnimmt und die damit verbundene Komplikationsrate steigt. Im Jahr 2015 hat ILAE seine SE – Definition aktualisiert und hat zwei Zeitgrenzen t1 und t2 in den Begriff eingeführt. Die t1 soll den Übergang des epileptischen Anfalls in SE entsprechen und aus praktischer Sicht Zeit der Therapiebeginn impliziert. Die t2 soll die Zeit der beginnenden neuronalen Schädigung repräsentieren (173). In der Abhängigkeit von der Semiologie variieren die t1 – und t2 – Zeiten für jede SE – Form (s. Abbildung 15).

Abbildung 15.
Operationale Dimensionen mit t1 – und t2 – Zeiten.

Typ vom SE	Operationale Dimension 1 (t1 – Zeit). Epileptischer Anfall neigt zur Prolongation und führt zur anhaltenden epileptischen Aktivität	Operationale Dimension 2 (t2 – Zeit). Epileptischer Anfall kann langfristige Konsequenzen haben (inklusive neuronale Schädigung, neuronaler Zelltod, Alteration von neuronalen Netzwerken und funktionelle Defizite)
Tonisch – klonischer SE	5 min	30 min
Fokaler SE mit eingeschränktem Bewusstsein	10 min	> 60 min
Absence SE	10 – 15 min	unbekannt

nach aktualisierten im Jahr 2015 ILAE – Definition des SE (173).

In mehreren retrospektiven Studien wurden die Risikofaktoren für das Auftreten der epileptischen Anfälle nach der SAB definiert. Dazu gehören Aneurysmalokalisation im Bereich der A. cerebri media, arterielle Hypertonie, intrazerebrales Hämatom, ischämische Hirnparenchymläsion und Dicke des intrazisternalen Clots (126). Außerdem besteht eine hohe Korrelation zwischen dem Anfallsrisiko und der Eingriffsmethoden bei den aSAB. In der systematischen Review von Raper et. al. wurden 18,4 % aller Patienten mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen interventionell behandelt, bei den restlichen 84,6 % der Patienten wurde eine chirurgische Versorgung durchgeführt (128).

Bis zum heutigen Tage existieren kontroverse Daten, ob die Manifestation der epileptischen Anfälle als prognostischen Faktor dienen kann. In einigen monozentrischen retrospektiven Studien wurde eine mögliche Assoziation zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der schlechten Prognose gezeigt (114). Allerdings muss man die methodologische Schwäche dieser Studien, wie retrospektives und monozentrisches Design, sowie fehlende multivariate Analyse berücksichtigen. In anderen Studien fand sich keine Korrelation zwischen dem Iktus und schlechterem Outcome (129, 130). Jedoch müssen zu den Schwächen dieser Arbeiten ebenfalls die monozentrische Rekrutierung, sowie Einschluss der Patienten mit ausschließlich aneurysmatischen Blutungen gezählt werden. Unbestritten bleibt, dass ein SE bei den Patienten mit SAB mit erhöhter Morbidität und schlechter Prognose assoziiert (131, 125).

Aufgrund der hohen Inzidenz der epileptischen Anfälle nach der SAB wurde in den letzten Jahren die Rationalität einer antikonvulsiven Prophylaxe intensiv untersucht. Die *American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA)* hat 2012 ihre Empfehlungen für die Anwendung von Antikonvulsiva nach der SAB veröffentlicht. Laut den DGN – Leitlinien kann die antikonvulsive Primärprophylaxe unmittelbar nach der Blutung in Betracht gezogen werden. Eine routinemäßige Dauertherapie mit Antikonvulsiva wird nicht empfohlen, allerdings kann für die ausgewählte Patientengruppe mit folgenden Risikofaktoren, wie intrakranielle Hämatomen, therapieresistente arterielle Hypertonie, ischämische Hirnparenchymläsionen, sowie Aneurysmalokalisation im Bereich der A. cerebri media erwogen werden (132).

Ähnliche therapeutische Prinzipien werden in den DGN – Leitlinien postuliert: die Entscheidung über eine antiepileptische Therapie und deren Dauer bei ASA muss sich am individuellen Risikoprofil des Patienten orientieren (133). Hinsichtlich der antikonvulsiven Therapie der wiederholten und unprovzierten Anfälle herrscht Konsens und es wird eine Dauertherapie wegen des relativ hohen Rezidivrisiko empfohlen (133, 134, 135). Für die Effektivität der einzelnen Antikonvulsiva bei der Behandlung der epileptischen Anfälle nach der SAB existieren keine randomisierten klinischen Studien, somit haben die behandelnden Ärzte das Privileg der Medikamentenauswahl. Die Therapie mit Phenytoin wird aktuell bei den SAB – Patienten nicht empfohlen, da dieses Medikament in der Studie von Naidech et al. ein negativer Einfluss auf das neurologische und kognitive Outcome gezeigt hat (136).

10. Ziel der Studie mit Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht in der Beschreibung der Inzidenz und Identifizierung der Risikofaktoren für das Auftreten der akuten symptomatischen und unprovzierten epileptischen Anfällen bei den Patienten mit verschiedenen Typen einer SAB und ihr Einfluss auf die Prognose, sowohl im kurz- als auch im mittelfristigen Verlauf.

Für dieses Ziel wurden folgende Fragen gestellt:

1. Wie hoch ist die Gesamtinzidenz der epileptischen Anfälle bei den Patienten mit Subarachnoidalblutungen?
2. Unterscheidet sich die Inzidenz der akuten symptomatischen und unprovzierten epileptischen Anfälle in der Abhängigkeit vom Blutungstyp?
3. Welche Risikofaktoren beeinflussen das Auftreten der akuten symptomatischen und unprovzierten epileptischen Anfälle?
4. Beeinflusst das Auftreten der akuten symptomatischen oder unprovzierten epileptischen Anfälle die Prognose im kurzfristigen Verlauf?
5. Beeinflusst das Auftreten der akuten symptomatischen oder unprovzierten epileptischen Anfälle die Mortalität?
6. Wie hoch ist die Inzidenz der unprovzierten epileptischen Anfälle im mittelfristigen Verlauf?
7. Unterscheidet sich die Inzidenz der unprovzierten epileptischen Anfälle im mittelfristigen Verlauf in der Abhängigkeit vom Blutungstyp?
8. Beeinflusst das Auftreten der unprovzierten epileptischen Anfälle die Prognose im mittelfristigen Verlauf?

11. Methodik

Für diese Untersuchung wurden initial insgesamt 123 Patienten mit einer nicht – traumatischen SAB gescreent, welche in der Klinik für die Neurologie der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum vom 01. Januar 2004 bis 31. Dezember 2015 aufgenommen wurden.

Die Einschlusskriterien waren:

- Anamnestisch und bildmorphologisch gesicherte Diagnose einer nicht – traumatischen SAB.
- Volljährigkeit des Patienten zum Beginn der Erkrankung.

Beim Fehlen mindestens einem der oben genannten Punkte wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

11.1 Datensammlung

Die Rekrutierung und Datenanalyse erfolgte retrospektiv aus den klinikinternen Patientenverwaltungsprogrammen (COPRA6Live Version 6.79.6.0, ICIS View 2014.1.SU7.14, Natus Datenbank Version 8.5.0, SystemPLUS EVOLUTION Version 1.04.53, SAP GUI for Windows Version 7400.3.15..1131, ViewPoint 6 Version 6.9.1) und den Patientenakten.

Die Diagnose einer SAB beruht auf einer typischen Anamnese und klinischem Bild, sowie dem Nachweis des freien Blutes im Subarachnoidalraum in der cerebralen Bildgebung oder bei V.a. CT– / MRT– negative SAB positivem Liquorbefund. Als Methoden der neuroradiologischen Diagnostik wurden die Computertomographie (Philips Brilliance 6 Slice CT Scanner) oder Kernspintomographie (Siemens Magnetom Avanto, 1,5 Tesla) durchgeführt. Zur Visualisierung der Blutungsquelle haben die Patienten eine DSA bekommen (Siemens Axiom Artis dTA). Die farbkodierte Duplexsonographie wurde an einem Gerät (Siemens Acuson Antares) durchgeführt. Für das EEG – Ableitung wurde Elektroenzephalograph von Firma Micromed (Model SD – 32) verwendet.

11.2 Patientenkollektiv

Alle Patienten wurden in vier Gruppen verteilt:

- Patienten mit aneurysmatischen SAB
- Patienten mit perimesencephalen SAB
- Patienten mit nicht – perimesencephalen nicht – aneurysmatischen SAB
- Andere SAB

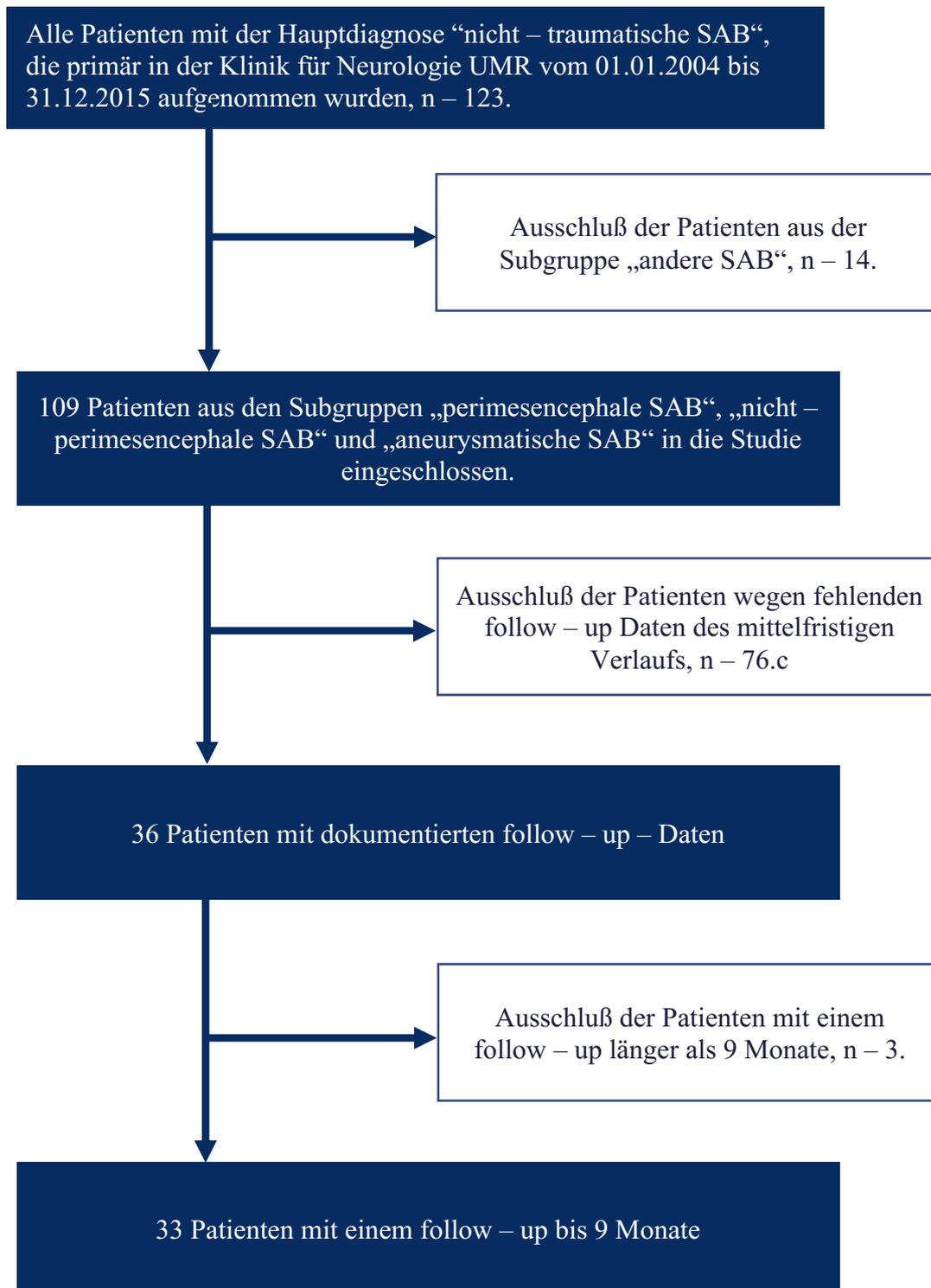
Die Gruppe “andere SAB” haben die Patienten gebildet, bei den SAB die Komplikation oder der Nebenfund einer anderen Grunderkrankung (z. B. maligner Hirntumor, große intrazerebrale Blutung mit dem Einbruch in den Subarachnoidalraum, Sinusvenenthrombose, etc.) war. Diese 14 Patienten wurden wegen eines potentiellen Einflusses der Hauptdiagnose auf die Untersuchungsergebnisse aus der Studie ausgeschlossen, sodass letztendlich (s. Tabelle 8) insgesamt 109 Fälle eingeschlossen werden konnten.

Der klinische Schweregrad der SAB wurde anhand der Hunt &Hess (HH)– , sowie World Federation of Neurological Surgeons Grading System for Subarachnoid Hemorrhage (WFNS) – Skala erfasst. Die radiologische Graduierung der SAB erfolgte auf klassischer und modifizierter Fisher – Skala. Die neurologischen Defizite wurden am Aufnahmetag und bei der Entlassung mit der National Institutes of Health Stroke (NIHSS) – Skala dokumentiert. Zur Beurteilung der alltäglichen Fähigkeiten und Erfassung von Selbstständigkeit beziehungsweise Pflegebedürftigkeit wurden der Barthel – Index und die modifizierte Rankin – Skala (mRS) angewendet. Die prästationären Werte der mRS – Scores und des Barthel – Index wurden anamnestisch erhoben und beim Entlassungszeitpunkt neu bewertet. Die Outcome – Parameter (NIHSS, mRS, Barthel – Index) konnten mittels der Aktenlage für alle 109 Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik bestimmt werden. Für die Evaluation des 90 – Tage – Outcomes wurden die Epikrisen aus den Rehakliniken untersucht. Darüber hinaus wurden für wiederaufgenommene Patienten die Daten aus dem Archiv unserer Klinik erfasst. Leider mussten 76 Patienten aufgrund von Unvollständigkeit oder fehlender Information aus der Analyse des mittelfristigen Verlaufs ausgeschlossen werden. Die Daten von weiteren 3 Patienten konnten nicht

berücksichtigt werden, da der Entlassungszeitpunkt aus der Rehakliniken deutlich später als die definierten 90 Tagen lag. Zusammenfassend wurden die 90 – Tage – Outcome – Parameter für 33 Patienten identifiziert (s. Abbildung 16).

Abbildung 16.

Zusammenfassung der Patientenselektion.



Alle Patienten wurden standardisiert gemäß der Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie behandelt. Die Therapie bestand aus interventioneller oder chirurgischer Versorgung eines Aneurysma (bei aSAB), Prophylaxe von Komplikationen, wie Vasospasmen, DIND, Hydrozephalus, Nachblutungen, epileptischen Anfällen, Infektbehandlung etc..

Für diese Studie liegt das Einverständnis der lokalen Ethikkommission der Universität Rostock (Identifizierungsnummer A 2015 – 0175) vor.

11.3 Statistik

Die initialen Daten wurden zunächst in eine Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erfasst und anschließend zur weiteren statistischen Analyse in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 24 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) für Microsoft Windows übertragen.

Normalverteilung der Variablen wurde mit Kolmogorov – Smirnov – Test geprüft. Die deskriptive Statistik umfasst die Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung für kontinuierliche Variablen mit normaler Verteilung. Für die nicht normal verteilten Variablen wurden der Median und der Interquartilbereich berechnet. Für die Bewertung der statistisch signifikanten Unterschiede der parametrischen Daten wurden der T – Test (Student’s) für die normal verteilten Variablen und der U – Test (Mann – Whitney) für die nicht normal verteilten Variablen verwendet. Unterschiede der zentralen Tendenzen von mehreren unabhängigen Stichproben wurde mit Kurskal – Wallis – Test und anschließend mit Dunn – Bonferroni – Test untersucht.

Die nicht – parametrische Daten wurden mit Chi2 – Test analysiert. Bei den kleinen Stichproben ($n \leq 20$) oder erwarteten Zellhäufigkeiten ≤ 5 wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Mit einem logistischen Regressionsmodell wurden Zusammenhänge zwischen den ausgewählten demographischen, klinischen und laborchemischen Parametern und Risikowahrscheinlichkeit von ASA bzw. UA im stationären Verlauf getestet. Anfangs wurde mittels einer univariaten Regressionsanalyse Prädiktoren für das Auftreten von ASA und UA identifiziert. Anschließend wurden Faktoren, die eine signifikante Korrelation mit einer abhängigen Variable gezeigt haben in eine multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen, um ihren Einfluss auf die Manifestation der epileptischen Anfälle zu evaluieren.

Die Korrelation zwischen den ausgewählten Parametern und dem kurz- und mittelfristigen Outcome wurde mit einer binären logistischen Regressionsanalyse getestet. Dafür wurden alle mRS – Werte in zwei Gruppen dichotomisiert (0 – 3 gutes Outcome vs. 4 – 6 schlechtes Outcome) und anschließend Zusammenhänge mit unabhängigen Variablen geprüft.

Die Ergebnisse aller statistischen Test's mit einem p – Wert von $< 0,05$ wurden als signifikant betrachtet.

12. Ergebnisse

Entsprechend der oben definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten wir in unsere Studie 109 Patienten mit spontanen, nicht – traumatischen SAB einschließen. 25 Patienten (22,9 %) hatten eine pSAB, bei 11 Patienten (10,1 %) wurde eine npnaSAB diagnostiziert und die restliche 73 Patienten (67 %) wurden mit einer aSAB aufgenommen.

Das durchschnittliche Alter betrug bei den Patienten mit pSAB $56,7 \pm 12,8$ Jahre, mit npnaSAB $57,5 \pm 17,9$ Jahre und bei den Patienten mit aSAB bei $56,5 \pm 15,4$ Jahren und unterschied sich in allen Gruppen nicht ($p = 0,966$).

Die Patientengruppe mit pSAB bestand hauptsächlich aus Männern 16 (64 %), während in den zwei anderen Gruppen sich eine leichte Dominanz des weiblichen Geschlechtes zeigte: Frauenanteil im Patientenkollektiv mit npnaSAB und aSAB entsprechend 6 (54,5 %) und 47 (64,6 %) ($p = 0,048$). Die Inzidenz der pSAB und männliche Prädominanz in dieser Gruppe korreliert mit den früher veröffentlichten Studien (24).

Die Patienten mit den schwersten neurologischen Defiziten wurden in der Gruppe mit aSAB beobachtet. Sie zeigten signifikant schlechtere Werte in allen drei Skalen, die für die Erhebung des klinischen Schweregrades der SAB angewendet wurden (HH Medianwert – 2,0 (Q1 – Q3 1 – 3,5); $p = 0,005$; WFNS – Medianwert – 2,0 (Q1 – Q3 1 – 4); $p = 0,001$ und NIHSS – Mittelwert – $5,8 \pm 8,1$ $p = 0,006$). Im Gegensatz hinzu war die klinische Präsentation der pSAB durch eine leichtere Symptomatik gekennzeichnet (HH Medianwert – 1,0 (Q1 – Q3 1 – 2); $p = 0,005$; WFNS – Medianwert – 1,0 (Q1 – Q3 1 – 1); $p = 0,001$ und NIHSS – Mittelwert – $1,3 \pm 3,9$ $p = 0,006$). Korrelierend zum klinischen Bild fanden sich bei den Patienten mit aSAB höhere Werte auf der modifizierten Fisher – Skala (Mittelwert die aSAB – Gruppe $3,32 \pm 0,9$; Mittelwert die pSAB – Gruppe $3 \pm 0,71$; Mittelwert die npnaSAB – Gruppe $2,12 \pm 1,4$; $p = 0,01$) (s. Tabelle 9).

Tabelle 9.

Patientencharakteristika bei der Aufnahme.

	pSAB	npnaSAB*	aSAB	p – Wert
N (%)	25 (22,9)	11 (10,1)	73 (67,0)	
Alter (Jahre)	56,7 ± 12,8	57,7 ± 17,9	56,5 ± 15,4	0,966
Frauen (%)	9 (36)	6 (54,5)	47(64,4)	0,048
HH median (Q1–Q3)	1,0 (1 – 2)	3,0 (1 – 3)	2,0 (1 – 3,5)	0,005
WFNS median (Q1–Q3)	1,0 (1 – 1)	2,0 (1 – 3)	2,0 (1 – 4)	0,001
NIHSS	1,3 ± 3,9	3,6 ± 4,1	5,8 ± 8,1	0,006
mFischer – Skala	3 ± 0,71	2,18 ± 1,4	3,32 ± 0,9	0,01

Abkürzungen: pSAB – perimesencephale Subarachnoidalblutungen; npnaSAB – nicht perimesencephale nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; aSAB – aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; HH – Hunt & Hess – Skala; WFNS – World federation of Neurosurgery – Skala; NIHSS – National Institute of Health Stroke Skala;

*Vermutliche Ätiologie von npnaSAH: Sinusvenenthrombose bei 3 Patienten, kortikale Venenthrombose bei 4, arteriovenöse Fehlbildung bei 1 und unbestimmte Ursache bei 3 Patienten.

Die Daten sind als Anzahl der Patienten und Prozentsätze in Klammern angegeben; Mittelwert ± Standardabweichungen. Median mit Interquartilabstand (IQA; Q1 – Q3) in Klammern.

Initiale Blutdruckwerte waren zwischen allen drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (RR syst. – $p = 0,764$; RR diast. – $p = 0,104$; MAD – $p = 0,212$). Die Patienten mit npnaSAB hatten signifikant höhere CRP– ($p = 0,026$) und Gerinnungswerte (Quick– $p = 0,046$; ptt – $p = 0,056$, INR – $p = 0,08$) bei der Aufnahme. Initiale Leukozytose wurde häufiger in der Gruppe mit aSAB beobachtet ($p = 0,014$). Die restliche am Aufnahmezeitpunkt bestimmte laborchemische Parameter zeigten kein signifikanten Gruppenunterschied in der statistischen Analyse. (s. Tabelle 10).

Tabelle 10.

Hämodynamische und laborchemische Parameter bei Aufnahme.

	pSAB	npnaSAB*	aSAB	p – Wert
RR syst. (mmHg.)	145 (42)	155 (45)	150 (40)	0,764
RR diast. (mmHg.)	80 (20)	80 (32)	90 (22)	0,104
MAD (mmHg.)	106 (22)	105 (26)	109 (23)	0,212
Puls (pro Min.)	77 ± 17	88 ± 24	80 ± 16	0,539
CRP (mg/l)	1,25 (5,98)	4,52 (19,82)	3,56 (6,79)	0,026
Leukozyten (10E9/l)	10,7 (4,4)	9,8 (4,48)	12,1 (4,79)	0,014
Erythrozyten (10E12/l)	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,8	4,4 ± 0,4	0,326
Hämoglobin (mmol/l)	8,7 ± 0,9	8,4 ± 1,4	8,4 ± 0,9	0,365
Hämatokrit	0,41 (0,06)	0,41 (0,05)	0,4 (0,06)	0,595
Natrium (mmol/l)	139 (4,5)	137 (4,5)	138 (4)	0,848
Calcium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,939
Quick (%)	98 (16)	95 (19)	104 (8,5)	0,046
INR	1,02 (0,1)	1,05 (0,13)	0,98 (0,06)	0,08
Ptt (s)	25,9 (3)	28,1 (4)	26,4 (4)	0,056
Thrombozyten (10E9/l)	228 ± 87	290 ± 99	252 ± 80	0,114

Abkürzungen: pSAB – perimesencephale Subarachnoidalblutungen; npnaSAB – nicht perimesencephale nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; aSAB – aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; RR syst. – systolischer Blutdruck; RR diast. – diastolischer Blutdruck; MAD – mittlerer arterieller Druck, CRP – C – reaktives Protein; INR – international normalized Ratio; ptt – partielle Thrombinzeit.

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichungen und Median mit Interquartilabstand (IQA; Q1 – Q3) in Klammern angegeben.

Insgesamt 18 (16,5 %) Patienten haben epileptische Anfälle ab dem Zeitpunkt des Symptombeginns bis zur Entlassung erlitten. Die Patienten mit pSAB blieben in der Akutphase (7 Tage) anfallsfrei, während in den Gruppen mit npnaSAB und aSAB die ASA mit einer vergleichbaren Inzidenz dokumentiert wurden (aSAB – Gruppe: 8 Patienten (11 %) vs. npnaSAB 1 Patient (9,1 %); $p = 0,232$). Das Auftreten von UA zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Subgruppen (pSAB – Gruppe: 3 Patienten (12 %) vs. aSAB – Gruppe: 5 Patienten (6,8 %) vs. npnaSAB 1 Patient (9,1 %); $p = 0,724$). Die Anfallssemiologie der initialen epileptischen Anfälle, die in der prähospitalen Phase auftraten, konnte nicht zuverlässig bestimmt werden. Laut Aktenlage zeigte sich, dass die meisten UA, die sich während des stationären Aufenthaltes manifestierten, primär oder sekundär generalisiert waren (5/9). Die restliche vier Anfallsereignisse wurden in den Epikrisen unspezifisch als “Krampfanfall” benannt. Bei zwei Patienten aus der Subgruppe der aSAB wurde ein SE (1,8 %) diagnostiziert.

In der univariaten Analyse wurden einzelne Risikofaktoren für das Auftreten des ASA identifiziert (s. Tabelle 11). Ein signifikanter Zusammenhang haben das Alter (OR – 0,937, CI 95 % – 0,886 – 0,992, $p = 0,025$), Graduierung auf Hunt & Hess– (OR – 2,387, CI 95 % – 1,355 – 4,206 $p = 0,003$), WFNS– (OR – 2,518, CI 95 % – 1,464 – 4,329 $p = 0,001$) und NIHSS – Skala (OR – 1,135, CI 95 % – 1,052 – 1,126 $p = 0,001$), sowie initiale Leukozytenzahl (OR – 1,203, CI 95 % – 1,019 – 1,421 $p = 0,030$) und ptt – Wert (OR – 0,700, CI 95 % – 0,559 – 3,214 $p = 0,026$) gezeigt.

Tabelle 11.

Univariate logistische Regressionsanalyse der verschiedenen Prädiktorfaktoren des ASA.

	OR	95 % – CI	<i>p – Wert</i>
Alter	0,876	0,788– 0,974	0,025
Blutungstyp	2,341	0,668 – 8,201	0,184
Geschlecht	0,943	0,239 – 3,722	0,933
MAD	1,014	0,983 – 1,046	0,382

HH	2,387	1,355 – 4,206	0,003
WFNS	2,518	1,464 – 4,329	0,001
NIHSS	1,135	1,052 – 1,226	0,001
MRS	0,427	0,075 – 2,428	0,337
Barthel – Index	1,091	0,845 – 1,408	0,504
CRP	0,992	0,921 – 1,068	0,830
Leukozyten	1,203	1,019 – 1,421	0,030
Erythrozyten	1,511	0,358 – 6,377	0,574
Hämoglobin	0,934	0,459 – 1,902	0,850
Hämatokrit	0,926	0,000 – 1,01E+7	0,996
Natrium	1,016	0,851 – 1,213	0,857
Kalium	0,190	0,004 – 9,720	0,409
Calcium	1,24E+5	0,000 – 6,25E+8	0,541
Thrombozyten	0,997	0,989 – 1,005	0,490
Quick	1,013	0,950 – 1,080	0,689
INR	0,027	0,000 – 906	0,497
Ptt	0,700	0,510 – 0,959	0,026
Hypertonie	3,947	0,781 – 19,939	0,097
mFischer	1,341	0,559 – 3,214	0,511

Abkürzungen: MAD – mittlerer arterieller Druck, HH – Hunt & Hess – Skala; WFNS – World federation of Neurosurgery – Skala; NIHSS – National Institute of Health Stroke Skala; mRS – modifizierte Rankin Skala, CRP – C – reaktives Protein, INR – international normalized Ratio, ptt – partielle Thromboplastinzeit.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich nur das Patientenalter als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten der ASA (OR = 0,876, CI 95 % = 0,788 – 0,974, $p = 0,014$). Eine Sepsis stellte sich als einzelner relevanter prädiktiver Parameter für das Auftreten der UA dar (OR = 7,833, CI 95 % = 1,561 – 39,307, $p = 0,012$) (s. Tabelle 12).

Tabelle 12:

Univariate logistische Regressionsanalyse der verschiedenen Prädiktorfaktoren des UA.

	OR	95 % – CI	<i>p</i> – Wert
Alter	0,967	0,920 – 1,016	0,185
Blutungstyp	0,722	0,213 – 2,44	0,600
Geschlecht	0,943	0,239 – 3,722	0,933
ASA	3,796	0,660 – 21,826	0,135
MAD	0,991	0,956 – 1,027	0,626
HH	0,892	0,509 – 1,561	0,688
WFNS	0,904	0,527 – 1,551	0,715
NIHSS	0,995	0,903 – 1,097	0,926
MRS	0,000	0,000 – (–)	0,997
Barthel – Index	19,724	0,000 – (–)	0,995
CRP	0,970	0,884 – 1,065	0,526
Leukozyten	1,012	0,837 – 1,223	0,900
Erythrozyten	0,759	0,198 – 2,905	0,687
Hämoglobin	0,789	0,392 – 1,588	0,507
Hämatokrit	0,034	0,000 – 2,59E+5	0,676
Natrium	0,877	0,767 – 1,002	0,054

Kalium	0,718	0,079 – 6,492	0,768
Calcium	0,519	0,000 – 4619	0,888
Thrombozyten	0,999	0,990 – 1,007	0,756
Quick	1,001	0,946 – 1,001	0,980
INR	0,816	0,009 – 71,590	0,929
Ptt	0,960	0,782 – 1,178	0,694
Hypertonie	2,167	0,513 – 9,148	0,293
mFischer	0,625	0,351 – 1,113	0,110
SIADH	1,47E+8	0,000 – (–)	1,000
Diabetes insipidus	0,000	0,000 – (–)	1,000
Paralytischer Ileus	1,47E+8	0,000 – (–)	1,000
Sepsis	7,833	1,561 – 39,307	0,012
Malignes Hirnödem	0,184	0,030 – 1,126	0,067
CSWS	1,47E+8	0,000 – (–)	1,000
Nachblutung	0,421	0,044 – 4,055	0,454
Vasospasmus	0,800	0,203 – 3,155	0,750
DIND	0,353	0,087 – 1,426	0,144
Hydrozephalus	0,293	0,072 – 1,197	0,087
Pneumonie	0,376	0,095 – 1,497	0,165
Herzrhythmusstörungen	(.)	0,000 – (.)	0,999

Abkürzungen: ASA – akute symptomatische Anfälle, MAD – mittlerer arterieller Druck, HH – Hunt & Hess – Skala; WFNS – World federation of Neurosurgery – Skala; NIHSS – National Institute of Health Stroke Skala; mRS – modifizierte Rankin Skala, CRP – C – reaktives Protein, INR – international normalized Ratio, ptt – partielle Thromboplastinzeit, SIADH – Syndrom der inadäquaten ADH – Sekretion, CSWS – cerebral salt wasting – Syndrom, DIND – delayed ischaemic neurological deficit.

Die Manifestation sowohl ASA als auch UA zeigte keine Korrelation mit einer schlechteren Prognose im kurzfristigen Verlauf. (ASA: OR = 0,35, CI 95 % = 0,02 – 6,96, $p = 0,49$; UA: OR = 1,72, CI 95 % = 0,15 – 20,1, $p = 0,67$; s. Tabelle 13).

Tabelle 13:

Binäre logistische Regressionsanalyse der verschiedenen Prädiktorfaktoren des Outcomes nach der SAB (Gutes Outcome (mRS 0 – 3) vs. schlechtes Outcome (mRS 4 – 6)).

	OR	95 % CI	<i>p</i> – Wert
ASA	0,350	0,018 – 6,961	0,491
UA	1,716	0,146 – 20,105	0,667
Alter	1,008	0,965 – 1,053	0,714
Geschlecht	4,306	0,801 – 23,143	0,089
HH	1,79	0,552 – 7,093	0,295
WFNS	0,648	0,175 – 2,393	0,515
mFisher	0,925	0,325 – 3,635	0,911
NIHSS bei der Aufnahme	1,520	1,055 – 2,190	0,025

Abkürzungen: ASA – akute symptomatische Anfälle; UA – unprovoked Anfälle; OR – odds ratio; CI – confidence interval. HH – Hunt & Hess – Skala; WFNS – World federation of Neurosurgery – Skala; NIHSS – National Institute of Health Stroke Skala;

Alle Patienten mit ASA und UA wurden gemäß der deutschen Leitlinien “Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter” und “Status epilepticus im Erwachsenenalter” behandelt. Die meisten Patienten wurden initial mit Benzodiazepinen (Clonazepam, Lorazepam, Diazepam) und im weiteren Verlauf zusätzlich, beim nicht ausreichenden klinischen Effekt, mit Levetiracetam oder Valproat therapiert. Bei zwei Patienten wurde der SE mit einer Propofol – Narkose kuptiert. Eine primäprophylaktische antikonvulsive Therapie erfolgte nicht. Der einzige Faktor, der einen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome gezeigt hat, war die Ausprägung des neurologischen Defizites bei der Aufnahme (OR = 1,52,

CI 95 % – 1,055 – 2,190, $p = 0,025$). Interessanterweise zeigten in der logistischen Regressionsanalyse weder die Skalen für die Graduierung des SAB – Schweregrades (HH – $p = 0,295$, WFNS – $p = 0,515$) noch Fisher – Skala ($p = 0,911$) einen Zusammenhang mit der Prognose.

In dieser Untersuchung wurden die häufigsten SAB – Komplikationen erfasst und ihre Inzidenz bei verschiedenen Blutungstypen analysiert (s. Tabelle 14).

Tabelle 14.

Akute symptomatische und unprovizierte epileptische Anfälle, sowie andere Komplikationen während des stationären Aufenthaltes.

	pSAB	npnaSAB	aSAB	p – Wert
Akute symptomatische Anfälle (%)	0	1 (9,1)	8 (11)	0,232
Unprovizierte epileptische Anfälle (%)	3 (12)	1 (9,1)	5 (6,8)	0,724
Vasospasmus (%)	7 (28)	5 (45,5)	43 (58,4)	0,028
DIND (%)	2 (8)	3 (27,3)	21 (27,8)	0,108
Hydrozephalus (%)	4 (16)	1 (9,1)	18 (24,7)	0,390
Herzrhythmusstörungen (%)	0	0	2 (2,8)	0,608
SIADH (%)	0	0	1 (1,4)	0,781
Diabetes insipidus (%)	1 (4)	0	0	0,186
Sepsis (%)	2 (8)	1 (9,1)	6 (8,2)	0,994
Pneumonie (%)	4 (16)	4 (36,4)	29 (39,7)	0,097
Paralytischer Ileus (%)	0	0	1 (1,4)	0,781

Abkürzungen: DIND – delayed ischaemic neurological deficit, SIADH – syndrome of inadequate ADH – secretion. pSAB – perimesencephale Subarachnoidalblutungen; npnaSAB – nicht perimesencephale nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; aSAB – aneurysmatische Subarachnoidalblutungen.

Die Häufigkeit eines DIND, Hydrozephalus, kardialen Arrhythmien, SIADH, Diabetes insipidus, Sepsis und paralytischer Ileus unterschied sich zwischen allen drei

Gruppen nicht. Vasospasmen der großen intrakraniellen Arterien wurden signifikant häufiger bei Patienten mit einer aSAB registriert ($p = 0,028$). In der logistischen Regressionsanalyse zeigte keine der in der Tabelle 14 aufgelisteten Komplikationen eine signifikante Korrelation mit dem schlechten Outcome.

Die Analyse der Mortalität zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen allen drei Gruppen ($p = 0,647$). Im Gegensatz hierzu war das funktionelle Outcome anhand der mRS- und NIHSS – Dokumentation bei der Entlassung signifikant schlechter bei den Patienten mit aSAB ($p =$ jeweils $0,000$) (s. Tabelle 15).

Tabelle 15:

Outcome – Parameter der verschiedenen SAB – Typen.

	pSAB	npnaSAB	aSAB	p – Wert
Tod	3 (12 %)	1 (9,1 %)	13 (17,8 %)	0,647
mRS bei der Entlassung	1,2 ± 1,8	1,9 ± 2	3,3 ± 2,2	0,001
Barthel – Index bei der Entlassung	100 (90–100)	90 (40 – 100)	27,5 (0 – 95)	0,001

Abkürzungen: pSAB – perimesencephale Subarachnoidalblutungen; npnaSAB – nicht perimesencephale nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; aSAB – aneurysmatische Subarachnoidalblutungen mRS – modified Rankin Skala.

Die Daten sind als Anzahl der Patienten mit Prozentsätzen in Klammern (Tod) und Mittelwerten ± Standardabweichungen angegeben. Median mit IQA in Klammern (für Barthel – Index bei der Entlassung).

Die Follow – Up – Analyse der 33 Fälle ergab eine mittlere Nachbeobachtungsdauer von 89,9 Tagen (min. 36 Tage, max. 234 Tage, Standardabweichung ± 63,3 Tage). Der Blutungstyp zeigte eine signifikante Korrelation mit den Outcome (s. Tabelle 15, $p = 0,001$). Das beste funktionelle Outcome wurde für die Patienten mit pSAB dokumentiert (mRS $0,64 \pm 0,67$). Die Gruppe mit aSAB stellte sich mit der schwersten Behinderung auf der mRS – Skala ($2,4 \pm 1,4$) dar (s. Tabelle 16).

Tabelle 16.

90 – Tage – Outcome – Parameter der verschiedenen SAB – Typen.

	pSAB	npnaSAB	aSAB	p – Wert*
mRS bei der Entlassung nach der neurologischen Rehabilitation	0,64±0,67	2,0±1,1	2,4±1,4	0,001

Abkürzungen: pSAB – perimesencephale Subarachnoidalblutungen; npnaSAB – nicht perimesencephale nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; aSAB – aneurysmatische Subarachnoidalblutungen mRS – modified Rankin Skala.

* Kruskal – Wallis Test

Die Inzidenz der UA im späteren Verlauf zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen allen Blutungstypen (s. Tabelle 17, $p = 0,108$).

Tabelle 17.

Unprovoked epileptische Anfälle während der 90 – Tage – Nachbeobachtungszeit.

	pSAB, n – 11	npnaSAB, n – 6	aSAB, n – 16	p – Wert*
Unprovoked Anfälle (%)	0 (0)	2 (33,3)	1 (6,25)	0,108

Abkürzungen: pSAB – perimesencephale Subarachnoidalblutungen; npnaSAB – nicht perimesencephale nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutungen; aSAB – aneurysmatische Subarachnoidalblutungen.

* Pearson Chi2 mit exaktem Test nach Fisher

Das Auftreten der epileptischen Anfälle während der 90 Tagen nach der Entlassung war zwar nicht signifikant mit der Prognose assoziiert, zeigte allerdings einen eindeutigen Trend zum schlechteren Outcome ($p = 0,053$). Die antikonvulsive Therapie erfolgte mit Levetiracetam und Topiramate.

13. Diskussion

Symptomatische epileptische Anfälle sind eine wichtige Komplikation bei der SAB und in der Literatur ausführlich beschrieben. Es existieren Daten, die einen Einfluss auf das funktionelle und kognitive Outcome gezeigt haben (42). Allerdings wurde in den früheren Studien fast nur die Patienten mit aSAB untersucht. Nach unserem Wissen existieren aktuell keine Studien, die die Inzidenz der ASA und UA und ihren Einfluss auf das Outcome in den verschiedenen morphologischen Subgruppen konsequent untersucht haben. Die Prädiktoren für das Auftreten sowohl ASA, als auch UA von verschiedenen SAB – Typen sind bislang nicht abschließend untersucht.

In die vorliegende Studie wurden 109 Patienten mit spontanen, nicht – traumatischen SAB eingeschlossen. Hiervon 22,9 % hatten eine pSAB, 10,1 % – npnaSAB und 67 % – aSAB. Dieses Verhältnis und Verschiebung der Patientenzahl zu Gunsten der Gruppe mit pSAB unterscheiden sich von den Daten aus der aktuellen Literatur. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen lag die Prävalenz der pSAB in der großen systematischen Metanalyse der 65 Studien von A. Kapaida et al. nur bei ca. 5 % (24). Diese Diskrepanz mit dem geringeren Anteil der aSAB erklären sich durch einen gewissen Selektionbias, da die Patienten mit initial schwerer Bewusstseinsstörung tendenziell im Schockraum der Klinik für Chirurgie UMR vorgestellt wurden. Kongruent zur Analyse der demographischen Faktoren von A. Kapaida et al. zeigte sich in unserer Arbeit ebenfalls eine leichte Dominanz des männlichen Geschlechtes (64 %) bei Patienten mit pSAB und des Frauenanteils in der Gruppe mit aSAB (24). Das durchschnittliche Alter des untersuchten Patientenkollektivs unterschied sich nicht von den Daten aus den früher veröffentlichten Studien (24).

In unserer Arbeit konnte es erneut gezeigt werden, dass Patienten mit einer pSAB eine klinisch mildere Symptomatik im Vergleich zur aSAB präsentieren. Diese Beobachtung wurde erstmals vom van Gijn et al. im Jahr 1985 beschrieben (30) und später in mehreren Studien bestätigt (24, 34, 45). Korrelierend zum Ausmaß der neurologischen Defizite zeigten die Patienten mit aSAB in der vorliegenden Studie

eine höhere Blutbelastung im Subarachnoidalraum, was sich in den signifikant schlechteren Werten auf mFisher – Skala widerspiegelt. Dieser Zusammenhang erklärt sich durch den Einfluss der mehreren Faktoren, die den klinischen Verlauf der aSAB in der Akutphase charakterisieren: Hämatombildung mit oder ohne Ventrikeleinbruch, höhere Inzidenz der Komplikationen wie ASA, Vasospasmen, Rezidivblutungen und akuter Hydrozephalus.

Das übergreifende Ziel dieser Untersuchung bestand in der Charakterisierung und Quantifizierung von symptomatischen epileptischen Anfällen bei Patienten mit verschiedenen bildmorphologischen SAB – Typen. Der Hintergrund dafür war, dass die existente Studien überwiegend auf die Gruppe mit aSAB fokussieren, obwohl die spontane nicht – aneurysmatische SAB als alleinstehende nosologische Einheit seit Anfang der 80 – iger Jahren bekannt ist. Dieser Fakt bedingt die Schwierigkeiten beim Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit den Daten aus früher veröffentlichten Studien.

Gesamtinzidenz der epileptischen Anfälle in unserem Patientenkollektiv lag bei 16,5 %. Diese Zahl entspricht ungefähr dem Mittelwert aus den bereits veröffentlichten Studien. G. Lanzino et al. zeigte in seiner Übersichtsarbeit, die 56 Studien über die epileptischen Anfälle bei SAB einschloss, dass die Angaben zur Anfallsfrequenz nach einer aneurysmatischen Blutung von 4 bis 26 % variieren (165). In der hier untersuchten Patientengruppe wurden keine ASA nach einer pSAB beobachtet, dennoch traten sie bei den aSAB und npnaSAB mit einer Frequenz von ca. 10 % auf. Das fehlende Auftreten von ASA bei Patienten mit einer pSAB erklärt sich durch die Gesamtheit der verschiedenen Faktoren, wie ein signifikant geringeres Volum des freien Blutes im Subarachnoidalraum, kleinere kortikale Blutungsanteile, fehlende strukturelle Veränderungen der Hirngewebe im Initialstadium wie intrazerebrale Hämatome oder ischämische Herde, sowie niedrigere Rate der prokonvulsiven Komplikationen wie z. B. Rezidivblutungen oder Elektrolytstörungen. Eine vergleichbare Häufigkeit der ASA bei den Patienten mit npnaSAB und aSAB (9,1 % vs. 11 %; $p = 0,232$) bestätigt die Beobachtung, dass Patienten mit npnaSAB eine erhöhte Komplikationsrate und schlechteres Outcome im Vergleich zu pSAB aufweisen. Diese Konstellation ist in erster Linie auf eine unterschiedliche Ätiologie zurückzuführen, die neben einer SAB in der klinischen Präsentation auch epileptische

Anfälle zeigt. Unter den häufigsten Ursachen der npnaSAB finden sich unter anderem folgende Entitäten: Thrombosen der zerebralen Venen (47), arteriovenöse Malformationen (48), ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom, zerebrale Vaskulitis, (49, 50), das posteriore reversible Enzephalopathie – Syndrom (51), Amyloidangiopathie (52, 53), sowie Neoplasien (54). Diese Kette der pathologischen Prozesse, die den aSAB inhärent sind, bedingen die erhöhte Frequenz der ASA. Allein das massive Blutvolumen im Subarachnoidalraum kann mechanische, direkte und indirekte chemische Effekte verursachen, die die Anfallsschwelle zu verschiedenen Zeitpunkten der SAB senken können. Als weiteren bekannten triggernden Faktoren der Epileptogenese für diese Patientengruppe sind eine glutamaterge Toxizität, oxidativer Stress, Peroxidation, Elektrolytstörungen, Senkung des pH – Wertes, sowie Neuroinflammation beschrieben (61, 64, 65, 117, 118, 119, 120, 121). Auch die sekundären Schäden durch die neurochirurgischen Eingriffe führen zur Steigung der Anfallsfrequenz in der postoperativen Phase (128).

Die aktuelle Literaturübersicht bietet leider keine Studien, die die Inzidenz der UA in allen SAB – Typen verglichen haben. In der vorliegenden Arbeit fand sich diese Komplikation in der Gruppe mit pSAB bei 12 %, in der Gruppe mit aSAB bei 6,8 % und in der Gruppe mit npnaSAB bei 9,1 % der Patienten. Statistisch ergab es sich keine signifikanten Differenzen zwischen allen drei Gruppen ($p = 0,724$). Im Vergleich zu diesen Daten lag in einem systematischen Review der 24 Studien von C.B. Marciel die Inzidenz der UA nach der aSAB in einem Intervall zwischen 1 – 22 % (166). Allerdings muss man erwähnen, dass sich die Definition „unprovoked epileptischer Anfall“ von „late seizure“ in der Arbeit von C.B. Marciel etwas unterscheidet. Gemäß der Klassifikation der ILAE wurden in unserer Arbeit alle epileptische Anfälle als unprovoked bezeichnet, wenn diese ab dem siebten Tag nach der SAB auftraten. In der Publikation von C.B. Marciel umfasst die Definition „late seizure“ epileptische Anfälle die nach einer Aneurysmaversorgung bis zum Entlassungstag auftraten. Dieses Intervall betrug in der Regel 7 – 14 Tagen nach einer invasiven Therapie und entsprach in den meisten Fällen der Manifestationszeit der UA in unserer Arbeit. Nichtsdestotrotz bedingt dieser Definitionsunterschied in der vorliegenden Studie die etwas unter dem Mittelwert liegende Rate der UA im Vergleich zur Publikation von C.B. Marciel.

Die Inzidenz des SE betrug in unserer Studie 1,6 %. Diese Komplikation wurde ausschließlich bei den Patienten mit aSAB beobachtet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine multizentrischen Untersuchungen, die das Auftreten und die Häufigkeit eines SE und dessen Einfluss auf die Prognose prospektiv untersucht haben. Aus den retrospektiven Studien haben J. Claassen et al. das größte Patientenkollektiv analysiert. In dieser Arbeit wurden 29.998 Fälle mit spontanen nicht – traumatischen SAB eingeschlossen. Darunter wurde ein SE bei 0,2 % (73) Patienten beobachtet (124). Die etwas niedrigere Inzidenz resultiert vermutlich dadurch, dass sich isoliert auf den generalisierten SE fokussiert wurde. Die Häufigkeit des NCSE ist zweifellos deutlich höher und beträgt laut der aktuellen Studienlage 3 – 13 % (125, 131, 167).

Die statistische Analyse konnte nur das Patientenalter als einzelnen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten der ASA darstellen. So hatten die jüngeren Patienten ein höheres Anfallsrisiko als die ältere. Diese Korrelation fand sich bereits in zuvor publizierten Studien (130, 168). K.S. Choi berichtete in seiner Arbeit über 3,5 – fach erhöhte Inzidenz der ASA im Patientenkollektiv unter 40 Jahre. Zu den selben Schlussfolgerungen gelang die Arbeitsgruppe von C.L. Lin, die in der gleichen Alterskohorte ein 6,6 – faches Anfallsrisiko festgestellt hat. Die pathophysiologische Mechanismen der höheren Anfallsneigung der jüngeren Patienten sind unklar und bedürfen der Abklärung. Hinsichtlich der prädiktiven Faktoren der UA konnte in unserer Studie eine signifikante Korrelation mit dem Bestehen einer Sepsis nachgewiesen werden. Uns gelang es zu zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit eines UA im stationären Verlauf bei den Patienten mit Sepsis um den Faktor 7,8 gesteigert war. Bisher existierten keine Daten, die bestätigen, dass eine Sepsis als Risikofaktor für das Auftreten einer Epilepsie gilt. Allerdings wurde 2017 eine retrospektive Datenanalyse vom M. Reznik et al. veröffentlicht, die eine ca. fünffach erhöhte jährliche Epilepsieinzidenz bei septischen Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte (137). Unsere Daten konnten erneut diese Ergebnisse bekräftigen, obwohl in unserer Patientenkohorte die Inzidenz deutlich höher war (33,3 % vs. 1,29 %), was sich durch die Komorbidität mit der SAB erklärt.

Der Einfluss der epileptischen Anfälle auf die Prognose und Mortalität wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die meisten Artikel betrachten nur aSAB und

lassen einen direkten Vergleich mit den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten nicht bestätigen. Die Studien zu dieser Fragestellung von J. Claassen und H. Butzkueven kommen zur gemeinsamen Schlussfolgerung, dass epileptische Anfälle einen negativen Einfluss auf das Outcome haben. Diese Konstellation erklären die Autoren dadurch, dass epileptische Anfälle nach einer aSAB häufig als Indikator für einen sekundären Hirnschaden wie Rezidivblutung, intrakranielles Hämatom, ischämische Läsionen gelten und mit diesen Komplikationen stark assoziiert sind. In der vorliegenden Arbeit konnte kein negativer Einfluss der ASA und UA auf die Prognose bestätigt werden. Die gegensätzlichen Ergebnisse sind in der ersten Linie dadurch zu erklären, dass in der vorliegenden Arbeit eine Analyse von sowohl aneurysmatischen als auch nicht – aneurysmatischen SAB durchgeführt wurde. Weitere mögliche Gründe können eine insgesamt verbesserte medizinische Versorgung, eine bereits erwähnte Patientenselektionsbias, die kleine Studienkohorte, sowie anhaltende Änderungen bei der Klassifikation von epileptischen Anfällen diskutiert werden.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte die Mortalitätsrate keinen signifikanten Unterschied in allen drei Gruppen ($p = 0,647$). Interessant war die Konstellation, dass die Patienten mit pSAB eine mit anderen Gruppen vergleichbare Sterblichkeitsrate von 12 % hatten (s. Tabelle 14), was deutlich höher als 0,7 % aus den bereits publizierten Daten war (37, 44). Diese Diskrepanz erklärt sich durch die Komorbidität und die kleine Zahl der Patienten mit pSAB. Es konnte kein Einfluss der ASA und UA auf die Mortalität während des stationären Aufenthaltes festgestellt werden, was mit Ergebnissen einer prospektiven Studie mit 1000 Schlaganfallpatienten vom Kilpatrick et al. übereinstimmt. Allerdings ist zu erwähnen, dass der Anteil der SAB – Patienten in dieser Untersuchung relativ gering war und betrug nur 7,1 % der Fälle (169). In der Arbeit von Butzkueven wird zwar keine Signifikanzniveau hinsichtlich des Einflusses der epileptischen Anfälle auf Mortalität angegeben, aber eine tabellarische Datenpräsentation zeigt, dass in diesem Patientenkollektiv unter 31 Jahre ein epileptischer Anfall häufiger mit einem fatalen Outcome assoziiert (71,4 % vs. 18 %) (114). In den übrigen Altersgruppen lässt sich dieser Trend oder signifikantes Ergebnis nicht weiterverfolgen. In seiner Datenanalyse folgerten Claassen et al., dass die während stationären Aufenthaltes aufgetretene epileptische Anfälle bei den Patienten ohne positive Epilepsieanamnese mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate

korrelieren (65 % vs. 23 %, $p = 0,001$) (123). Allerdings konzentrierten sich die Arbeitsgruppen von Butzkueven und Classen isoliert auf die aSAB, was Vergleichbarkeit nur bedingt zulässt.

Für 33 Fälle konnte ein poststationärer Verlauf mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 90 Tage erhoben werden. Insgesamt wurde für drei Patienten in diesem Intervall epileptische Anfälle dokumentiert. Zwei davon hatten eine npnaSAB und ein Patient eine aSAB. Die Gruppe mit pSAB blieb im poststationären Verlauf anfallsfrei. Für diese drei Patienten handelt es sich um eine Erstmanifestation einer symptomatischen strukturellen Epilepsie. Die Inzidenz der epileptischen Anfälle zeigte keinen signifikanten Unterschied in den 3 Gruppen (s. Tabelle 16, $p = 0,108$). Häufiger wurden diese im Patientenkollektiv mit npnaSAB beobachtet. Ausgehend hiervon könnte man die Schlussfolgerung ziehen, dass die auslösende npnaSAB pathologische Prozesse zusammen mit einer kortikalen Blutdisposition wahrscheinlich stärker die Epileptogenese begünstigen, als die pathogenetische Mechanismen bei aSAB. Die statistische Analyse des Einflusses der epileptischen Anfälle auf die Prognose im poststationären Verlauf zeigte keine signifikante Korrelation. Jedoch ließ sich einen Trend zum ungünstigen Outcome identifizieren ($p = 0,053$). Diese Ergebnisse dürfen nicht überinterpretiert werden, da die Patienten mit poststationären epileptischen Anfällen schlechtere initiale mRS – Werte als die restlichen Studienteilnehmer hatten und die Patientenzahl sehr klein war ($p = 0,045$).

In der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich untersucht, ob die Manifestation der ASA das Epilepsierisiko im kurz- und mittelfristigen Verlauf im gesamten Studienkollektiv der Patienten mit SAB erhöht. Insgesamt zeigte sich, dass die ASA nicht prädiktiv für das Auftreten der UA im stationären Verlauf und während den nächsten 90 Tagen nach der Entlassung sind. Diese Folgerung bekräftigt die aktuellen Behandlungsstandards, die eine routinemäßige antikonvulsive Dauertherapie nach dem ASA nicht empfehlen (133).

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive monozentrische Studie bereits etablierter Befunde dar. Limitationen ergeben sich zum einen aus dem Studiendesign, zum anderen aus einer recht kleiner Patientenzahl und retrospektiven Datenanalyse

der von verschiedenen Ärzten zusammengestellten Dokumentation. Dementsprechend können Abweichungen in der Beschreibung der Anamnese, Interpretation des klinischen Zustandes, sowie Subjektivität in der Bewertung mehrerer in der vorliegenden Arbeit angewendeten Skalen nicht ausgeschlossen werden. Die Befundung der Ergebnisse der radiologischen Diagnostik wurde ebenfalls von verschiedenen Kollegen vorgenommen, was ebenfalls zu einer gewissen Variabilität führen kann. Darüber hinaus wurde ein möglicher Einfluss der Voranamnese und Vormedikation, stationären medikamentösen Therapie, intensivmedizinischen Maßnahmen, sowie multimodaler Physiotherapie in der Statistik nicht berücksichtigt. Weiterhin erfolgte die Dokumentation der epileptischen Anfallsereignisse nicht standardisiert.

Aufgrund von methodischen Einschränkungen konnten nur dokumentierte epileptische Anfälle mit überwiegend motorischer Manifestation analysiert werden. Der Einfluss von nicht – konvulsiven epileptischen Anfällen auf den klinischen Verlauf der SAB – Patienten lässt sich aus dieser Arbeit nicht ableiten. Zur weiteren Studienlimitation gehört die kleine Patientenzahl insbesondere in der Follow – Up – Gruppe. Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Analyse hat weiterhin eine gewisse Patientenselektion aufgrund von strukturellen und organisatorischen Besonderheiten der UMR, welche im Wesentlichen aus einer getrennten Lokalisation der neurologischen und neurochirurgischen Kliniken bestehen. Demzufolge werden die Patienten mit initial schwerer Bewusstseinsstörung tendenziell in der chirurgischen Notaufnahme vorgestellt. Als relativer Faktor, welcher die Ergebnisse unserer Studie beeinflussen könnte, war eine relativ lange Beobachtungszeit von über 11 Jahre. Während dieses Zeitraums änderten sich die Klassifikation der epileptischen Anfälle, Therapieempfehlungen der SAB und begleitenden Komplikationen, sowie die Art und Weise der Aktdokumentation mit Übergang vom Papierformat zur Digitalisierung.

Ein besonderer Wert der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass erstmals epileptische Anfälle als Komplikation aller bildmorphologischen SAB – Typen systematisch untersucht wurden. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ASA und UA keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose und Mortalität bei den Patienten mit sowohl nicht – traumatischen nicht –

aneurysmatischen, als auch aneurysmatischen SAB haben. Eine wesentliche Bedeutung in unserer Arbeit verleiht die radiologische Patientenuntersuchung auf dem gleichen CT- und MR – Tomograph, was die Fehlinterpretation von Artefakten deutlich minimiert. Die älteste CT – Untersuchungen datieren aus dem Jahr 2004. Somit kann man von einer konstanten Qualität der radiologischen Bilder ausgehen. Die Patientenbetreuung in der Klinik für Neurologie vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Entlassungstag ermöglichte es eine große Menge der zusätzlichen anamnestischen, klinischen, laborchemischen Parameter, Daten der apparativen Zusatzdiagnostik, sowie eine genaue Information über Therapieerfolge und Komplikationsrate in die statistische Analyse miteinzubeziehen. Zusammenfassend ist die vorliegende Arbeit als eine hypothesengenerierende Untersuchung zu betrachten, deren Ergebnisse eine Bestätigung in prospektiven multizentrischen Studien benötigen.

14. Zusammenfassung

Symptomatische epileptische Anfälle sind mit einer Inzidenz von 0,9 bis 25 % eine wichtige Komplikation bei Subarachnoidalblutungen (SAB). Die Mehrzahl der früheren Studien untersuchte die Inzidenz symptomatischer epileptischer Anfälle nach aneurysmatischer SAB. Die Bedeutung symptomatischer epileptischer Anfälle für das Outcome einer SAB ist nicht abschließend geklärt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Inzidenz, Risikofaktoren, sowie der Einfluss auf das funktionelle Outcome der symptomatischen epileptischen Anfälle bei Patienten mit perimesencephaler, nicht perimesencephaler – nicht aneurysmatischer und aneurysmatischer SAB untersucht.

Es wurden die Krankenakten von 109 konsekutiven Patienten mit spontaner, nicht – traumatischer SAB retrospektiv analysiert, welche in der Klinik für die Neurologie der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum vom 01. Januar 2004 bis 31. Dezember 2015 behandelt wurden. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt (perimesencephale, nicht perimesencephale – nicht aneurysmatische und aneurysmatische SAB). Alle Patienten erhielten eine Standardbehandlung. Das Auftreten akuter (0 – 7 Tage nach SAB) und unprovoked symptomatischer epileptischer Anfälle (7 Tage oder länger nach SAB), der Schweregrad der SAB sowie das funktionelle Outcome (modifizierte Rankin – Skala [mRS]) bei Entlassung und die Häufigkeit von Komplikationen wurden bewertet.

Bei perimesencephalen SAB – Patienten traten keine akuten symptomatischen epileptischen Anfälle auf, während bei nicht perimesencephalen – nicht aneurysmatischen und aneurysmatischen SAB – Patienten akute symptomatische epileptische Anfälle mit ähnlicher Häufigkeit auftraten (9% und 11%, $p = 0,23$). Die Häufigkeit unprovoked symptomatischer epileptischer Anfälle war in allen Untergruppen ähnlich (12% vs. 9% vs. 7%, $p = 0,72$). Das Auftreten von epileptischen Anfällen zeigte keine Korrelation mit einem schlechten funktionellen Outcome (mRS ≥ 4 ; akute Anfälle: OR 0,35 [95% CI: 0,02 – 6,96], $p = 0,49$; unprovoked Anfälle: OR 1,72 [95% CI: 0,15 – 20,1], $p = 0,67$). Die Schwere des neurologischen Defizites bei Aufnahme zeigte als einziger Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit der Prognose nach SAB. Das 90 – Tage – Outcome war in der Gruppe der aneurysmatischen SAB signifikant schlechter. Die

Manifestation epileptischer Anfälle während der 90 – Tage – Nachbeobachtungsdauer war nicht signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert, zeigte allerdings einen Trend zu schlechteren mRS – Werten ($p = 0,053$).

Zusammenfassend sind symptomatische epileptische Anfälle eine wichtige Komplikation einer SAB aller Ätiologien. Trotzdem zeigen akute und unprovokierte symptomatische Anfälle keinen Zusammenhang mit dem kurzfristigen Outcome. Die vorliegende Untersuchung liefert erste Erkenntnisse über symptomatische epileptische Anfälle bei Patienten mit spontanen, nicht – traumatischen und nicht – aneurysmatischen SAB. Aufgrund methodischer Limitationen wie dem retrospektiven Studiendesign und der relativ kleinen Patientenzahl können die Ergebnisse dieser Arbeit nur als hypothesengenerierend bewertet werden und benötigen ihre Bestätigung in einer prospektiven, multizentrischen Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv.

15. Literaturverzeichnis

1. Weltgesundheitsversammlung beschließt die ICD – 11. Deutsches Ärzteblatt vom 27. Mai 2019.
2. World Neurology, November 2013, vol. 28, no. 4, Seite 3.
3. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky – Rabas PL, Berger K; “Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland”; Akt Neurol 2010, 37, 333 – 340.
4. Statistisches Bundesamt; „Todesursachenstatistik 2017“; „Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG – Statistik) 2016“ <https://www.destatis.de/>
5. Truelsen T, Piechowski – Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. Eur J Neurol 2006; 13: 581–598.
6. Saka O, McGuire A, Wolfe C. Cost of stroke in the United Kingdom. Age Ageing 2009; 38: 27–32.
7. Kolominsky – Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population – based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. Stroke 2006; 37: 1179–1183.
8. Poeck H, Hacke W; „Neurologie“; Springer Verlag 11. Auflage, ISBN 3 – 540 – 41345 – 6.
9. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet.2007;369(9558):306–318.
10. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. Neurology 1998; 1413 – 1418.
11. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2007; 78: 1365 – 1372.
12. Teunissen LL, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage – a systematic review. Stroke 1996; 27: 544–9.
13. Bromberg JEC, Rinkel GJE, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, et al. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. BMJ 1995; 311: 288–9.
14. Hunt WE, Hess RM (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J. Neurosurg; 28: 14 – 19.

15. Botterell EH (1956) Hypothermia, and Interruption of Carotid, or Carotid and vertebral Circulation, in the Surgical Management of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*; 13: 1 – 42 .
16. J. Dichgans, H. Diener, T. Brandt. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 2012 6. Auflage. S 447.
17. Laurien L. Teunissen, Gabriel J.E. Rinkel, Ale Algra, and J. van Gijn *Stroke*. 1996;27:544–549.
18. LL 26 2012 Subarachnoidalblutung: 3.
19. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Hasan D, Kienstra GE, Franke CL, Hageman LM, Vermeulen M, van Gijn J. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *Lancet*. 1991 Oct 19; 338(8773):964 – 8.
20. van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985 Apr; 35(4):493 – 7.
21. Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee SK, terBrugge KG, Farb RI, Soderman M. Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: When is digital subtraction angiography still needed? *AJNR Am J Neuroradiology*, 31 (2010), pp. 696–705.
22. Andaluz N, Zuccarello M. Yield of further diagnostic work – up of cryptogenic subarachnoid hemorrhage based on bleeding patterns on computed tomographic scans. *Neurosurgery*, 62 (2008), pp. 1040–1046 discussion 1047.
23. Jung JY, Kim, YB, Lee JW, Huh SK, Lee KC, Spontaneous subarachnoid haemorrhage with negative initial angiography: a review of 143 cases. *J Clinical Neuroscience*, 13 (2006), pp. 1011–1017.
24. Kapadia A et. al. Nonaneurysmal Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage: Diagnosis, Pathophysiology, Clinical Characteristics, and Long – Term Outcome, *World Neurosurgery*. Volume 82, Issue 6, December 2014, Pages 1131–1143.
25. Watanabe A, Hirano K, Kamada M, Imamura K, Ishii N, Sekihara Y, Suzuki Y, Ishii R. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid haemorrhage and variations in the veins. *Neuroradiology*, 44 (2002), pp. 319–325.
26. Kurosu A, Suzukawa K, Amo M, Horinaka N, Arai H. Perimesencephalic non – aneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by cavernous sinus thrombosis: case report *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 47 (2007), pp. 258–260.
27. Mathews MS, Brown D, Brant – Zawadzki M. Perimesencephalic nonaneurysmal hemorrhage associated with vein of Galen stenosis, *Neurology*, 70 (2008), pp. 2410–2411.

28. Shad A, Rourke TJ, Hamidian Jahromi A, Green AL. Straight sinus stenosis as a proposed cause of perimesencephalic non – aneurysmal haemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15 (2008), pp. 839–841.
29. Sangra MS, Teasdale E, Siddiqui MA, Lindsay KW. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by jugular venous occlusion: case report. *Neurosurgery*, 63 (2008), pp. E1202–E1203.
30. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Vermeulen M, Ramos LM, Tanghe HL, Hasan D, Meiners LC, van Gijn J. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am Journal Neuroradiology*, 12 (1991), pp. 829–834.
31. Lee J, Koh EM, Chung CS, Hong SC, Kim YB, Chung PW, Suh BC, Moon HC. Underlying venous pathology causing perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 36 (2009), pp. 638–642.
32. Park SQ, Kwon OK, Kim SH, Oh CW, Han MH. Pre – mesencephalic subarachnoid hemorrhage: rupture of tiny aneurysms of the basilar artery perforator. *Acta Neurochirurgica* 151 (2009), pp. 1639–1646.
33. Alexander MS, Dias PS, Uttley D. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and negative cerebral panangiography. Review of 140 cases. *Journal of Neurosurgery*, 64 (1986), pp. 537–542.
34. Cioffi F, Pasqualin A, Cavazzani P, Da Pian R. Subarachnoid haemorrhage of unknown origin: clinical and tomographical aspects. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 97 (1989), pp. 31–39.
35. Schievink WI, Wijdicks EF. Origin of pretruncal nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: ruptured vein, perforating artery, or intramural hematoma? *Mayo Clinic Proceedings*, 75 (2000), pp. 1169–1173.
36. Hashimoto H, Iida J, Shin Y, Hironaka Y, Sakaki T. Spinal dural arteriovenous fistula with perimesencephalic subarachnoid haemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*, 7 (2000), pp. 64–66.
37. Sarabia R, Lagares A, Fernandez – Alen JA, Arian F, Vilalta J, Ibanez J, Maillo A, Gabarros A, Dominguez J, Horcajadas A, Ballenilla F, Rodriguez – Boto G, Llacer JL, Arrese I, de la Lama A, Santamarta D, Delgado P, Munoz MF. Idiopathic subarachnoid hemorrhage: a multicentre series of 220 patients. *Neurocirugia (Astur)*, 21 (2010), pp. 441–451.
38. Little AS, Garrett M, Germain R, Farhataziz N, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Nakaji P, Spetzler RF. Evaluation of patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and negative angiography. *Neurosurgery*, 61 (2007), pp. 1139–1150 discussion 1150 – 1131.

39. Ikenberg B, Forsting M, Jung CS, Unterberg A, Steinmetz H, Steiner T, Management von intrakraniellen Aneurysmen und Subarachnoidalblutungen: Vorstellung der Leitlinien der europäischen Schlaganfallorganisation (ESO). Aktuelle Neurologie 2013; 40: 559–573.
40. Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, et al. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. Neurosurgery 2003; 52 : 545 – 52.
41. Olafsson E, Gudmundsson G, Hauser WA. Risk of epilepsy in long – term survivors of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population – based study in Iceland. Epilepsia. 2000 Sep;41(9):1201 – 5.
42. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, et al. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. Neurology 2016; 86 : 253 – 60.
43. Huttunen J, Kurki MI, Von und zu Frauenberg M, et al. Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology 2015; 84 : 2229 – 37.
44. Naidech AM, Rosenberg NF, Maas MB, et al. Predictors of hemorrhage volume and disability after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. Neurology 2012; 78 : 811 – 815.
45. Hui FK, Tumialan LM, Tanaka T, et al. Clinical difference between angiographic negative, diffuse subarachnoid hemorrhage and perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2009; 11 : 64 – 70.
46. Kang D, Park J, Lee S, et al. Does non – perimesencephalic type non – aneurysmal subarachnoid hemorrhage have a benign prognosis? J Clin Neurosci. 2009;16:904–8.
47. Jaiser SR, Raman A, Maddison P. Cerebral venous sinus thrombosis as a rare cause of thunderclap headache and nonaneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Neurol. 2008;255:448–9.
48. Mutoh T, Kobayashi S, Ishikawa T, et al. Pathologically confirmed cryptic vascular malformation as a cause of convexity subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2011.
49. Kleinig TJ, Kimber TE, Thompson PD. Convexity subarachnoid haemorrhage associated with bilateral internal carotid artery stenoses. J Neurol. 2009;256:669–71.
50. Geraldles R, Santos C, Canhao P. Atraumatic localized convexity subarachnoid hemorrhage associated with acute carotid artery occlusion. Eur J Neurol. 2011;18:e28–9.

51. Refai D, Botros JA, Strom RG, et al. Spontaneous isolated convexity subarachnoid hemorrhage: presentation, radiological findings, differential diagnosis, and clinical course. *J Neurosurg*. 2008;109:1034–41.
52. Kleinig TJ, Kiley M, Thompson PD. Acute convexity subarachnoid haemorrhage: a cause of aura – like symptoms in the elderly. *Cephalalgia*. 2008;28:658–63.
53. Viguier A, Cuvinciuc V, et al. Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*. 2011;18:597–603.
54. Cuvinciuc V, Viguier A, Calviere L, et al. Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. *AJNR*. 2010;31:1355–62.
55. Sabri M, Jeon H, Ai J, et al.: Anterior circulation mouse model of subarachnoid hemorrhage. *Brain Res* 2009; 1295: 179–85 CrossRef MEDLINE.
56. Dreier JP, Ebert N, Priller J, et al.: Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: A model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 2000; 93: 658–66.
57. van Lieshout JH, Bruland I, Fischer I, et al.: Time is life. Increased mortality of patients with aneurysmatic subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high – volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 45–50.
58. Sehba FA, Pluta RM and J. H. Zhang, “Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury,” *Molecular Neurobiology*, vol. 43, no. 1, pp. 27– 40, 2011.
59. Berendes E, Walter M, Cullen P et al., “Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage,” *The Lancet*, vol. 349, no. 9047, pp. 245–249, 1997.
60. Wijdicks EMF, Vermeulen M and Haaf JAT, “Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm,” *Annals of Neurology*, vol. 18, no. 2, pp. 211–216, 1985.
61. Meguro T, Klett CPR, Chen B, Parent AD and Zhang JH, “Role of calcium channels in oxyhemoglobin – induced apoptosis in endothelial cells,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 93, no. 4, pp. 640–646, 2000.
62. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JWB et al., “Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Neurosurgery*, vol. 52, no. 2, pp. 276–282, 2003.

63. Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N et al., “Gender disparities in serum electrolytes levels after subarachnoid hemorrhage,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 11, no. 6, pp. 606–609, 2004.
64. Puyal J, Ginet V and Clarke PG, “Multiple interacting cell death mechanisms in the mediation of excitotoxicity and ischemic brain damage: a challenge for neuroprotection,” *Progress in Neurobiology*, vol. 105, pp. 24–48, 2013.
65. Owens J, Wyper DJ, Patterson J et al., “First SPET images of glutamate (NMDA) receptor activation in vivo in cerebral ischaemia,” *Nuclear Medicine Communications*, vol. 18, no. 2, pp. 149–158, 1997.
66. Afshar JK, Pluta RM, Boock RJ, Thompson BG, Oldfield EH. Effect of intracarotid nitric oxide on primate cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1995;83(1):118 – 122.
67. Kajita Y, Suzuki Y, Oyama H, et al. Combined effect of L – arginine and superoxide dismutase on the spastic basilar artery after subarachnoid hemorrhage in dogs. *J Neurosurg.* 1994;80(3):476 – 483.
68. Watkins LD. Nitric oxide and cerebral blood flow: an update. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews.* 1995;7(4):324 – 337.
69. Sobey CG, Faraci FM. Subarachnoid haemorrhage: what happens to the cerebral arteries? *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology.* 1998;25(11):867 – 876.
70. Thampatty BP, Sherwood PR, Gallek MJ et al., “Role of endothelin – 1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia,” *Neurocritical Care*, vol. 15, no. 1, pp. 19–27, 2011.
71. Gaetani P, Marzatico F, Rodriguez R, Baena Y et al., “Arachidonic acid metabolism and pathophysiologic aspects of subarachnoid hemorrhage in rats,” *Stroke*, vol. 21, no. 2, pp. 328–332, 1990.
72. Kolia AG, Sen J Belli A, “Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches,” *Journal of Neuroscience Research*, vol. 87, no. 1, pp. 1–11, 2009.
73. Walton JN, “The prognosis and management of subarachnoid haemorrhage,” *Canadian Medical Association journal*, vol. 72, no. 3, pp. 165–175, 1955.
74. Spallone A, Acqui M, Pastore FS and Guidetti B, “Relationship between leukocytosis and ischemic complications following aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Surgical Neurology*, vol. 27, no. 3, pp. 253–258, 1987.
75. Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ et al., “Serum and cerebrospinal fluid C – reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article,” *Neurosurgical Focus*, vol. 26, no. 5, article E22, 2009.

76. Helmy A, de Simoni M – G, Guilfoyle MR, Carpenter KLH and Hutchinson PJ, “Cytokines and innate inflammation in the pathogenesis of human traumatic brain injury,” *Progress in Neurobiology*, vol. 95, no. 3, pp. 352–372, 2011.
77. Sehba FA, Flores R, Muller A et al., “Adenosine A2A receptors in early ischemic vascular injury after subarachnoid hemorrhage: laboratory investigation,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 113, no. 4, pp. 826–834, 2010.
78. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 628597.
79. Sakowitz OW, Santos E, Nagel A et al., “Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Stroke*, vol. 44, no. 1, pp. 220–223, 2013.
80. https://de.wikipedia.org/wiki/Glymphatisches_System
81. Iliff JJ, Thrane AS, Nedergaard M: The Glymphatic System and Brain Interstitial Fluid Homeostasis. In: Louis R. Caplan, José Biller, Megan C. Leary, Eng H. Lo, Ajith J Thomas, Midori Yenari, John H. Zhang (Hrsg.): *Primer on Cerebrovascular Diseases*. zweite Ausgabe. Academic Press, San Diego/USA 2017, ISBN 978 – 0 – 12 – 803059 – 2, S. 17–25.
82. Dorsch NWC, “A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Part II: management,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 1, no. 2, pp. 78–92, 1994.
83. Povlsen GK, Johansson SE, Larsen CC, Samraj AK and Edvinsson L, “Early events triggering delayed vasoconstrictor receptor upregulation and cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage,” *BMC Neuroscience*, vol. 14, article 34, 2013.
84. Ferguson S and Macdonald RL, “Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Neurosurgery*, vol. 60, no. 4, pp. 658–667, 2007.
85. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5204.
86. Davenport R. Acute headache in the emergency department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72suppl 2:ii33–ii37
- 87 . 23. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;354:387–396.
88. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30:328–337.

89. Heiko Bewermeyer. Neurologische Differenzialdiagnostik: Evidenzbasierte Entscheidungsprozesse und diagnostische Pfade. 2011. 200 – 201.
90. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, 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.
91. Bederson JB, Connolly ES Jr., Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:994–1025.
92. Liang Xu, Yuanjian Fang, Xudan Shi, Xianyi Chen, Jun Yu, Zeyu Sun, Jianmin Zhang, Jing Xu. Management of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage Patients with Negative Initial Digital Subtraction Angiogram Findings: Conservative or Aggressive? *Biomed Res Int*. 2017;
93. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298: 636–642.
94. Kasuya H, Onda H, Sasahara A et al. Application of nicardipine prolonged – release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005; 56: 895–902.
95. Barth M, Capelle HH, Weidauer S et al. Effect of nicardipine prolonged – release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double – blind phase IIa study. *Stroke* 2007; 38: 330–336.
96. Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A et al. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
97. Dankbaar JW, Slooter AJC, Rinkel GJE et al. Effect of different components of triple – H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care* 2010.
98. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M and Seifert V, “Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 103, no. 6, pp. 974–981, 2005.
99. Dorhout Mees S, Rinkel GJE, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
100. van den Bergh WM, Dijkhuizen RM and Rinkel GJE, “Potentials of magnesium treatment in subarachnoid haemorrhage,” *Magnesium Research*, vol. 17, no. 4, pp. 301–313, 2004.

101. Muroi C, Burkhardt JK, Hugelshofer M, Seule M, Mishima K and Keller E, “Magnesium and the inflammatory response: potential pathophysiological implications in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage?” *Magnesium Research*, vol. 25, no. 2, pp. 64–71, 2012.
102. Wong GKC, Boet R, Poon WS et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta – analysis. *Critical Care* 2011.
103. MacDonald RL, Kassell NF, Mayer S et al., “Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS – 1): randomized, double – blind, placebo – controlled phase 2 dose – finding trial,” *Stroke*, vol. 39, no. 11, pp. 3015–3021, 2008.
104. Dorhout Mees S, van den Bergh WM, Algra A et al. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
105. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJE et al. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
106. Kramer AH, Fletcher JJ. Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta – analysis. *Neurocrit Care* 2010; 12: 285–296.
107. Whitfield PC, Kirkpatrick P. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001697.
108. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ et al. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling or ruptured intracranial aneurysms. Neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2010; 41: 1743–1747.
109. Molyneux AJ, Kerr RSC, Birks J et al.; ISAT Investigators. 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: 427–433.
110. Cameron G. McDougall M.D., Robert F. Spetzler M.D., Joseph M. Zabramski M.D., Shahram Partovi M.D., Nancy K. Hills Ph.D ,Peter Nakaji M.D. and Felipe C. Albuquerque M.D. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *Journal of Neurosurgery* 2012, Volume 116, Issue 1.
111. ISUIA – The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103–110.

112. Kusnetzova A.S. [Convulsive syndrome in subarachnoid hemorrhage]. *Sov. Med.* 1961 Dec;25:90 – 4.[Article in Russian].
113. Hasan D, Schonck RS, Avezaat CJ, Tanghe HL, Van Gijn J, Van Der Lugt PJ. Epileptic seizures after subarachnoid hemorrhage. *Annals of Neurology* 1993; 33: 286– 291.
114. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 1315– 1320.
115. Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;87:1–11.
116. Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K (2006) Post – stroke seizure and post – stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 82:568–572.
117. Lu A1, Tang Y, Ran R, Ardizzone TL, Wagner KR, Sharp FR. Brain genomics of intracerebral hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 2006 Feb;26(2):230 – 52.
118. Ferro JM, Pinto F (2004) Poststroke epilepsy: Epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 21:639–653.
119. Camilo O, Goldstein LB (2004) Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 35:1769–1775.
120. T. Singh, D.N. Pathak, Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose – 6 – phosphate – dehydrogenase activities in FeCl₃ – induced epileptogenic foci in the rat brain, *Epilepsia* 31 Ž 1990. 15–26.
121. Pellmar T, Electrophysiological correlate of peroxide damage in guinea pig hippocampus in vitro, *Brain Res.* 364 Ž 1986 . 377–381.
122. Burn J, Dennis M, Bamford J et al (1997) Epileptic seizures after a first stroke: The oxfordshire community stroke project. *BMJ* 315:1582–1587.
123. Claassen J, Peery S, Kreiter KT et al (2003) Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 60:208–214.
124. Claassen J, Bateman BT, Willey JZ et al (2007) Generalized convulsive status epilepticus after nontraumatic subarachnoid hemorrhage: the nationwide inpatient sample. *Neurosurgery* 61:60–64.
125. Little AS, Kerrigan JF, McDougall CG. , et al. Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007; 106 (05) 805 – 811.

126. Isaac E. Silverman, MD; Lucas Restrepo, MD; Gregory C. Mathews, MD, PhD. Poststroke Seizures. *Arch Neurol.* 2002;59(2):195 – 201.
127. Sundaram MBM and Chow F. Seizures Associated with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Can. J. Neurol. Sci.* 1986; 13:229 – 231.
128. Raper DMS, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly Jr ES. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes. *World Neurosurg* 2013; 79 (5 – 6): 682 – 690.
129. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55 (02) 258 – 265.
130. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc* 2009; 46 (02) 93 – 98.
131. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; 51 (05) 1136 – 1143 , discussion 1144.
132. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR. , et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke* 2012; 43 (06) 1711 – 1737.
133. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für die Neurologie “Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“. Stand April 2017.
134. Hauser WA, Rich SS, Lee JR – J, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338 (07) 429 – 434.
135. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. ; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5 (04) 317 – 322.
136. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N et al (2005) Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 36:583–587.

137. Michael E. Reznik, Alexander E. Merkler, Ali Mahta, Santosh B. Murthy, Jan Claassen, Hooman Kamel. Long – term risk of seizures in adult survivors of sepsis. *Neurology* 2017; 89(14): 1476 – 1482.
138. [https://teachmesurgery.com/neurosurgery/flow – and – pressure/monro – kellie – doctrine/](https://teachmesurgery.com/neurosurgery/flow-and-pressure-monro-kellie-doctrine/)
139. Rasmussen MK et. all. „The glymphatic pathway in neurological disorders.“ *Lancet Neurology*. 2018 Nov; 17(11): 1016–1024.
140. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für die Neurologie “Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen“. Stand September 2012.
141. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001; 32: 1176–80.
142. Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJE, Tulleken CAF, van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 97: 1036–41.
143. Roos YBWEM, de Haan RJ, Beenen LFM, Groen RJM, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 337–41.
144. de Gans K , Nieuwkamp DJ , Rinkel GJ et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature . *Neurosurgery* 2002 ; 50 : 336 – 340 , discussion 340–342.
145. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41(10):2391–5.
146. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8584753.
147. Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney E: Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg* 92: 991 – 994, 2000.
148. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017; 389(10069):655–666.
149. Kolias AG, Kirkpatrick PJ, Hutchinson PJ. Decompressive craniectomy: past, present and future. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 405–15.

150. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, et al. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 2002;33(5):1225–32.

151. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für die Neurologie “Intrakranieller Druck (ICP)“. Stand September 2017.

152. Banki N, Kopelnik A, Tung P, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2006;105(1):15–20.

153. Pollick C, Cujec B, Parker S, Tator C. Left ventricular wall motion abnormalities in subarachnoid hemorrhage: an echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(3):600–605.

154. Muehlschlegel, S. (2018). Subarachnoid Hemorrhage. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(6), 1623–1657.

155. Kopelnik A and Zaroff JG. 2006. “Neurocardiogenic Injury in Neurovascular Disorders.” *Crit Care Clin* 22 (4): 733–52.

156. Friedman, J. A., Pichelmann, M. A., Piepgras, D. G., McIver, J. I., Toussaint, L. G., McClelland, R. L., Wijdicks, E. F. M. (2003). Pulmonary Complications of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, 52(5), 1025–1032.

157. Wang, S. – P., & Huang, Y. – H. (2017). Gastrointestinal Hemorrhage after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Single – Center Cohort Study. *Scientific Reports*, 7, 13557 (2017).

158. Schaller, B. J., Graf, R. & Jacobs, A. H. Pathophysiological changes of the gastrointestinal tract in ischemic stroke. *The American journal of gastroenterology* 101, 1655–1665. (2006).

159. Misra, U. K., Kalita, J., Pandey, S. & Mandal, S. K. Predictors of gastrointestinal bleeding in acute intracerebral haemorrhage. *Journal of the neurological sciences* 208, 25–29 (2003).

160. Torrealba, G., Sharp, A., & Soto, B. (1987). Nimodipine – treated subarachnoid hemorrhage associated with acute pseudo – obstruction of the colon. *Surgical Neurology*, 28(2), 150–152.

161. Hund, E., Aschoff, A., Tronnier, V., Hampl, J., & Kunze, S. (1990). Nimodipine: Evidence for clinically significant gastrointestinal side – effects. *Acta Neurochirurgica*, 102(1 – 2), 73–75.

162. Sherlock, M., O'Sullivan, E., Agha, A., Behan, L. A., Rawluk, D., Brennan, P., et al. (2006). The Incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid hemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 64(3):250 – 4.

163. Tisdall, M., Crocker, M., Watkiss, J., & Smith, M. (2006). Disturbances of Sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol.* , 18(1):57 – 63, 18(1):57 – 63.
164. Mapa, B., Taylor, B. E. S., Appelboom, G., Bruce, E. M., Claassen, J., & Connolly, E. S. (2016). Impact of Hyponatremia on Morbidity, Mortality, and Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurgery*, 85, 305–314.
165. Lanzino, G., D’Urso, P. I., & Suarez, J. (2011). Seizures and Anticonvulsants after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 15(2), 247–256.
166. Maciel, C. B., & Gilmore, E. J. (2016). Seizures and Epileptiform Patterns in SAH and Their Relation to Outcomes. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(3), 183–195.
167. Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, Fernandez A, Schmidt M, Kapinos G, Wittman J, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA: Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor – grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 4:103–112, 2006
168. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;99:978–985.
169. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47:157–160.
170. Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V.. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20(7), 864–870.
171. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für die Neurologie “Status epilepticus im Erwachsenenalter“. Stand September 2012.
172. Lowenstein, D. H., Bleck, T., & Macdonald, R. L. (1999). It’s Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 40(1), 120–122.
173. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10), 1515–1523.
174. R. Loch Macdonald, Randall T. Higashida, Emanuela Keller, Stephan A. Mayer, Andy Molyneux, Andreas Raabe, Peter Vajkoczy, Isabel Wanke, Doris Bach, Aline Frey, Angelina Marr, Sébastien Roux, Neal Kassell: Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid

haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double – blind, placebo – controlled phase 3 trial (CONSCIOUS – 2). In: The Lancet. Neurology. Band 10, Nr. 7, 2011, S. 618–625.

175. S.H. Mahmoud, J. Buxton. Seizures and Choice of Antiepileptic Drugs Following Subarachnoid Hemorrhage: A Review. Can J Neurol Sci. 2017;44(6):643 – 653.

176. D. Mees, G.J.E. Rinkel, V.L. Feigin, A. Algra, W.M. van den Bergh, M. Vermeulen, J. van Gijn. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art.

16. Thesen

1. Akute symptomatische epileptische Anfälle (ASA) treten mit ähnlicher Häufigkeit bei Patienten mit nicht – perimesencephalen nicht – aneurysmatischen und aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen (SAB) auf.
2. Die Inzidenz der unprovzierten epileptischen Anfälle (UA) ist bei den Patienten mit perimesencephalen, nicht – perimesencephalen nicht – aneurysmatischen und aneurysmatischen SAB vergleichbar.
3. Das Patientenalter zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Auftreten von ASA.
4. Patienten mit septischen Komplikationen weisen ein erhöhtes Risiko für UA auf.
5. Das Auftreten von sowohl ASA als auch UA hat keinen Zusammenhang mit einem schlechten funktionellen Outcome bei der Entlassung.
6. Das Auftreten von epileptischen Anfällen bei den Patienten mit nicht – traumatischen SAB kann mit einer schlechten Prognose im mittelfristigen Verlauf assoziiert sein. Die Analyse des 90 – Tage – Outcome zeigte in der vorliegenden Studie einen Trend zu einem schlechteren Outcome bei Patienten, deren Verlauf durch epileptische Anfälle kompliziert wurde.
7. Ein schweres initiales neurologisches Defizites zeigte eine signifikante Korrelation mit einem schlechteren funktionellen Outcome.
8. Aneurysmatische SAB stellten im Vergleich zu den Patienten mit perimesencephalen und nicht – perimesencephalen nicht – aneurysmatischen SAB eine prognostisch ungünstigere Gruppe dar und zeigen signifikant schlechtere mRS – Werte sowohl bei der Entlassung als auch am Ende des 90 – Tage – Nachbeobachtungsdauer.

17. Anhang

Tabelle 1:

Die Graduierung der Subarachnoidalblutungen nach Botterell (1956).

Operatives Risiko	Criteria
1	patient who was conscious with or without clinical signs of blood in the subarachnoid space
2	drowsy patient without significant neurological deficit
3	patient with a neurological deficit and probably an intracerebral clot
4	patients with major neurological deficit and deteriorating because of large intracerebral clots or older patients with less severe neurological deficit but pre-existing degenerative cerebrovascular disease
5	moribund or near moribund patient with failing vital centres extensor rigidity

Tabelle 2:

Die Graduierung der SAB nach Hunt und Hess (1968).

Category	Criteria
Grade I	Asymptomatic, or minimal headache and slight nuchal rigidity
Grade II	Moderate to severe headache, nuchal rigidity, no neurological deficit other than cranial nerve palsy
Grade III	Drowsiness, confusion, or mild focal deficit
Grade IV	Stupor, moderate to severe hemiparesis, possibly early decerebrate rigidity and vegetative disturbances
Grade V	Deep coma, decerebrate rigidity, moribund appearance

Tabelle 3:
Die Glasgow Coma Scale (1974).

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6 Punkte	—	—	befolgt Aufforderungen
5 Punkte	—	konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4 Punkte	spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3 Punkte	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugesynergismen (abnormale Beugung)
2 Punkte	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Strecksynergismen
1 Punkt	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Tabelle 4:
Die WFNS Skala (1988).

WFNS Grade	GCS Score	Motorisches Defizit
I	15	Nicht vorhanden
II	13 – 14	Nicht vorhanden
III	13 – 14	Vorhanden
IV	7 – 12	Vorhanden/nicht vorhanden
V	3 – 6	Vorhanden/nicht vorhanden

Tabelle 5:

Die CT – morphologische Graduierung der SAB nach Fisher (1980).

Kriterien	
Grad I	Kein Blutnachweis
Grad II	Blutdicke <1 mm. oder diffuse SAB ohne "Clots"
Grad III	Blutdicke >1 mm. oder SAB ohne "Clots"
Grad IV	SAB mit ICB oder IVB ohne signifikanter Blutmenge im supratentoriellen Raum

Tabelle 6:

Die modifizierte CT – morphologische Graduierung der SAB (J.A. Frontera et. al. 2006).

Kriterien	
Grad 0	Kein Blutnachweis
Grad I	Fokale oder diffuse dünne SAB ohne IVB
Grad II	Fokale oder diffuse dünne SAB mit IVB
Grad III	Fokale oder diffuse dicke SAB ohne IVB
Grad IV	Fokale oder diffuse dicke SAB mit IVB

Tabelle 7:

NIHSS – Skala zur Einschätzung der neurologischen Defiziten aus der Originalartikel vom T. Brott et al. (1989) (170).

Stroke Scale

1.a. Level of Consciousness	Alert Drowsy Stuporous Coma	0 1 2 3	
1.b. LOC Questions	Answers both correctly Answers one correctly Incorrect	0 1 2	
1.c. LOC Commands	Obeys both correctly Obeys one correctly Incorrect	0 1 2	
2. Pupillary Response	Both reactive One reactive Neither reactive	0 1 2	
3. Best Gaze	Normal Partial gaze palsy Forced deviation	0 1 2	
4. Best Visual	No visual loss Partial hemianopia Complete hemianopia	0 1 2	
5. Facial Palsy	Normal Minor Partial Complete	0 1 2 3	
6. Best Motor Arm	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity	0 1 2 3	
7. Best Motor Leg	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity	0 1 2 3	
8. Plantar Reflex	Normal Equivocal Extensor Bilateral extensor	0 1 2 3	
9. Limb Ataxia	Absent Present in upper or lower Present in both	0 1 2	
10. Sensory	Normal Partial loss Dense loss	0 1 2	
11. Neglect	No neglect Partial neglect Complete neglect	0 1 2	
12. Dysarthria	Normal articulation Mild to moderate dysarthria Near unintelligible or worse	0 1 2	
13. Best Language	No aphasia Mild to moderate aphasia Severe aphasia Mute	0 1 2 3	
14. Change from Previous Exam	Same Better Worse	S B W	
15. Change from Baseline	Same Better Worse	S B W	

Tabelle 7a:

NIHSS – Skala zur Einschätzung der neurologischen Defiziten.
 (Arztmanual Stroke Unit und Neurologische Intensivstation, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock 2019).

Bewusstseinslage	0	Wach
	1	Benommen, Reaktionen auf geringe Stimuli
	2	Stuporös, Reaktionen nur auf wiederholte / starke Stimuli
	3	Komatös
Orientierung [Alter, Monat]	0	Beide Antworten richtig
	1	Eine Antwort richtig
	2	Keine Antwort richtig
Aufforderungen [Augen schließen, Hand drücken]	0	Beide Aufforderungen korrekt befolgt
	1	Eine Aufforderung korrekt befolgt
	2	Keine Aufforderung korrekt befolgt
Blickwendung	0	Normal
	1	Partielle Parese
	2	Forcierte Deviation (komplette Parese)
Gesichtsfeld	0	Normal
	1	Partielle Hemianopsie
	2	Komplette Hemianopsie
	3	Bilaterale Hemianopsie oder Blindheit
Mimik	0	Normal
	1	Geringe Asymmetrie
	2	Partiell, Parese der unteren Gesichtshälfte
	3	Komplette faziale Parese
Armmotorik [für beide Arme getrennt]	0	Kein Absinken
	1	Absinken innerhalb von 10 sec
	2	Sinkt auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich
	3	Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft
	4	keine Bewegung
Beinmotorik [für beide Beine getrennt]	0	Kein Absinken
	1	Absinken innerhalb von 5 sec
	2	Sinkt auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich
	3	Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft
	4	keine Bewegung
Ataxie	0	0 Fehlend oder nur paresebedingt
	1	1 In einer Extremität
	2	2 In zwei oder mehr Extremitäten

Sensibilität	0	Normal
	1	Partieller Sensibilitätsverlust
	2	Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
Sprache	0	Keine Aphasie
	1	Einschränkung von Wortflüssigkeit / Sprachverständnis
	2	Schwere Aphasie, fragmentierter Ausdruck
	3	Globale Aphasie / stumm
Sprechen	0	Normal
	1	Verwaschene Sprache, noch verständlich
	2	Unverständlich oder stumm / anarthrisch
Auslöschung und Nichtbeachtung	0	Kein Neglekt
	1	Partieller halbseitiger Neglekt einer Qualität
	2	Schwerer halbseitiger Neglekt mehrerer Qualitäten

Tabelle 8:

Hauptdiagnosen der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten.

Patient № 11	Verdacht auf noduläres Ependymom im Bereich des rechten Seitenventrikels mit rezidivierenden intraventrikulären Blutungen.
Patient № 27	Arteriovenöse Malformation der A. cerebelli superior links mit infratentoriell gelegener Subarachnoidalblutung in der Folge.
Patient № 37	Subakutes Subduralhämatom links mit Subarachnoidalblutung (SAB) links fronto – parietal. Intracerebrale Blutung links. Effiziente orale Antikoagulation mit Falithrom.
Patient № 43	Temporo – basale Subarachnoidalblutung bei multinidaler holo – calloso – septaler AV – Malformation (high flow AVM mit tiefer venöser Drainage, Spetzler/Martin Grad V).
Patient № 63	Medikamentös induzierte Subarachnoidalblutung rechts frontal bei Amyloidangiopathie und unter oraler Antikoagulation mit Falithrom.
Patient № 64	Sinusvenenthrombose links und V. a. fibromuskuläre Dysplasie mit atypischer Subarachnoidalblutung links fronto – parietal.
Patient № 83	Atypische intracerebrale und subarachnoidale Blutung rechts frontal bei hypertensiver Entgleisung und supratherapeutischer oraler Antikoagulation mit Falithrom.
Patient № 86	Medikamenten induzierte präpontine Subarachnoidalblutung unter suffizienter Falithrom – und ASS – Therapie.
Patient № 89	Sinusvenenthrombose mit Subarachnoidalblutung rechts bei großem parasagittalem Meningeom.

Patient № 96	Thrombose des Sinus transversus links und Brückenvenen mit einer ausgedehnten Subarachnoidalblutung.
Patient № 97	Brückenvenenthrombose hoch parietaler Subarachnoidalblutung im Sulcus centralis rechts.
Patient № 117	Subarachnoidalblutung bei multilokulären Raumforderungen im Bereich des Foramen magnum, HWS/LWS und BWS – Bereich mit V. a. Metastasen und zusätzlicher Meningeosis.
Patient № 120	Hochgradiger V. a. zerebrale Amyloidangiopathie bei assoziierter kortikaler superfizieller Häm siderose. Z. n. rezidivierenden kortikalen Subarachnoidalblutungen. Elektive Aufnahme aufgrund der progredienten mnestischen Defiziten.
Patient № 123	Atypische Intrapacerebrale Blutung der Zentralregion links mit angrenzender frischer Subarachnoidalblutung links frontal und parafaxial.

18. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Kurtieiev Kyrylo, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsarbeit „Retrospektive Analyse des Einflusses von symptomatischen epileptischen Anfällen auf die Prognose von Patienten mit Subarachnoidalblutungen“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Die wörtlich oder inhaltlich aus den fremden Quellen übernommene Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht. Weiterhin versichere ich, dass die vorliegende Arbeit bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Rostock, den

Kyrylo Kurtieiev

19. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Matthias Wittstock vom ganzen Herzen für die Organisation und seine Betreuung während der gesamten Dauer der Arbeit bedanken.

Zudem möchte ich mich bei allen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock für ihre unermüdliche Unterstützung von meinem ersten Tag an der neuen Arbeitsstelle bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Katrin Ohde aus dem Archiv unserer Klinik für die freundliche Vorbereitung der Patientenakten.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. Günther Kund und Frau Doreen Diedrich für die statistische Beratung danken.

Nicht zuletzt danke ich Frau Meike Prüfer für die fachkräftige Unterstützung bei der linguistischen Korrektur dieser Arbeit.

Tiefe Dankbarkeit möchte ich meinen Eltern und meiner Familie für allseitige Unterstützung bei allen Aspekten meines beruflichen und privaten Lebens zum Ausdruck bringen.

Vielen Dank!

Большое спасибо!

20. Publikationen

a. Originalartikel

Wittstock, M., Walter, U., Schirrmeister, D., Kurtieiev, K., Klinke, J., Grossmann, A., & Rösche, J. (2017). The diagnostic dilemma of non – convulsive status epilepticus in sporadic Creutzfeldt – Jakob disease. *Journal of Epileptology*, 25(1 – 2), 53–58.

Wittstock, M., Kurtieiev, K., Grossmann, A., Storch, A., & Walter, U. (2019). Epileptic seizures and outcome in different subtypes of subarachnoid haemorrhage – Results of a single – center retrospective analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*.

b. Kongress – Abstracts

Paravertebral gunshot wounds as severe spinal injuries. Mogila V.V., Maksimov S.A., Kurteev K.S.. Crimean state medical university, Department of Neurosurgery. Simferopol. Ukraine. International neurosurgical forum in Siberia. Novosibirsk 2012.

Sporadische Creutzfeldt – Jakob – Erkrankung und Non – konvulsiver Status epilepticus auf der neurologischen Intensivstation Christoph Metze, Kyrylo Kurtieiev, Anette Großmann, Reiner Benecke Johannes Rösche, Matthias Wittstock. Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland. ANIM 2015 Berlin.

Schlaganfall und Neuro – palliative Care – präliminäre Daten einer Standortbestimmung Tabea Stolz, Nicole Rühle, Jan Klinke, Kyrylo Kurtieiev, Uwe Walter Alexander Storch, Matthias Wittstock. Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland. ANIM 2016 Berlin.

Akute symptomatische epileptische Anfälle bei subarachnoidaler Blutung –
Ergebnisse einer retrospektiven Monocenter – Studie K. Kurtiev , S. Kolbaske,
H. Brehme, J. Klinke, A. Storch, M. Wittstock. Universitätsmedizin Rostock,
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland. DIVI 2016. Hamburg

Symptomatische epileptische Anfälle bei subarachnoidalen Blutungen –
präliminäre Analyse des 90 Tage Outcome. M. Wittstock, K. Kurtiev, A.
Grossmann, U. Walter, J. Klinke, A. Storch
Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock,
Deutschland. ANIM 2020. Karlsruhe.

21. Lebenslauf

BERUFSERFAHRUNG

02.06.2020

Anerkennung als Facharzt für die Neurologie auf Grund nachgewiesener Weiterbildung und mündlicher Prüfung **in der Ärztekammer Mecklenburg - Vorpommern** (Rostock, Deutschland)

08/2013 – 01.06.2020

Assistenzarzt in Weiterbildung in der **Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Rostock**

19.08.2014

Erteilung der Approbation als Arzt (Rostock, Deutschland)

26.06.2013

Anerkennung als Facharzt für die Neurochirurgie nach der Prüfung in der **Nationalen P.L. Schupik - Medizinakademie** (Kiev, Ukraine)

06/2012 – 06/2013

Assistenzarzt in Weiterbildung in **Institut für Neurochirurgie Akad. Romodanov AP Medizinischen Wissenschaften** (Kiev, Ukraine)

Schwerpunkt: Neurotraumatologie, funktionelle Neurochirurgie, vaskuläre Neurochirurgie.

08/2010 – 05/2012

Assistenzarzt in Weiterbildung in der **Klinik für Neurochirurgie** (Simferopol, Ukraine)

Schwerpunkt: Neurotraumatologie, Neuroonkologie, spinale Neurochirurgie

AUSBILDUNG

09/2004 – 06/2010

Studium der Medizin

Staatliche S.I. Georgijewsky - Medizinuniversität des Krimgebiets

Diplom mit Auszeichnung

09/1994 – 06/2004

Hochschulreife

Gymnasium №6, Saki, Ukraine

Abschluss mit Auszeichnung