

Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Klinische Kriterien zur Abschätzung einer dauerhaften Shuntpflicht nach einer
aneurysmatischen Subarachnoidalblutung**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Bastian Franz Ludwig Stemmer
geboren am: 27.09.1979 in: Schwabmünchen

Betreuer: Prof.(Univ. Harbin) Dr. med. Dr. h.c. mult. V. Heidecke, UK Augsburg

Gutachterin/ Gutachter:

Prof.(Univ. Harbin) Dr. med. Dr. h.c. mult. V. Heidecke, UK Augsburg

Prof. Dr. V. Tronnier, UK Schleswig-Holstein/ Lübeck

Prof. Dr. R. Wirtz, UK Ulm

21.08.2018

10.12.2019

Referat

Eine häufige Komplikation der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist der chronische Hydrozephalus. Die Therapie besteht in der Anlage einer dauerhaften Liquorableitung, meistens in Form eines ventrikuloperitonealen Shunts. Die Indikationsstellung zur Implantation eines Shunts beruht auf mehreren klinischen Gesichtspunkten, welche durchaus zwischen den einzelnen Kliniken variieren können. Um eine schnellere Rehabilitation der Patienten, eine Verkürzung der stationären Aufenthalte und eine Senkung des Infektionsrisikos bei externer Ventrikeldrainage zu erreichen, sollte ein Shunt zügig implantiert werden. Dies darf aber unter keinen Umständen zu einer voreiligen Indikationsstellung führen, zumal die Anlage eines Shunts ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen kann. Entsprechende Richtlinien oder etablierte Klassifikationen stehen aktuell nicht zur Verfügung.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, klinische Kriterien zur Abschätzung einer dauerhaften Shuntpflicht nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung zu untersuchen und in einer Klassifikation darzulegen.

Nach bestimmten Einschlußkriterien wurden 115 Patienten ausgewählt, die von Januar 2010 bis Juli 2015 in der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Augsburg an einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt wurden. Die Daten wurden aus den Krankenakten und dem archivierten Bildmaterial erhoben, in eine Tabelle überführt und statistisch ausgewertet.

Anhand der zur Verfügung stehenden Daten konnte für Patienten ab dem 46. Lebensjahr ein signifikant erhöhtes Risiko zur Shuntpflichtigkeit gezeigt werden ($p < 0,001$). Auch der klinisch schlechtere Zustand des Patienten ging mit einem erhöhten Risiko einher (Hunt und Hess-Grad > 3 , GCS < 10 Punkten, mRS-Grad > 3 bei stationärer Aufnahme; jeweils $p \leq 0,001$).

Der Vasospasmus ($p < 0,001$) und vermehrter Liquorverlust in der ersten Woche ($p = 0,028$) über eine externe Ventrikeldrainage zeigten ebenfalls, wie auch verschiedene Indizes zur Quantifizierung der Ventrikelweite (jeweils $p < 0,01$), einen signifikanten Zusammenhang mit einem chronischen Hydrozephalus. Geschlecht, Fisher-Grad, eine intraventrikuläre Einblutung, Größe, sowie Lage und Art der Versorgung des rupturierten Aneurysmas erwiesen sich in dieser Studie hingegen nicht als sinnvolle Parameter zur Risikoabschätzung.

Um die gewonnenen Ergebnisse für den klinischen Alltag praktikabel zu machen, wurden sechs Merkmale ausgewählt und in einer Klassifikation zusammengefasst. Die so gewonnene Einteilung zeigte eine signifikante Korrelation und gute Diskriminierung bezüglich Sensitivität und Spezifität. Weitere Validierungen sind zur Beurteilung der prädiktiven Aussagekraft dieser Klassifikation noch nötig.

Stemmer, Bastian: Klinische Kriterien zur Abschätzung einer dauerhaften Shuntpflicht nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Halle, Univ. Med. Fak., Diss., 71 Seiten, 2018

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

1. Einleitung und Aufgabenstellung	1
1.1 Die spontane aneurysmatische Blutung – Definition und Epidemiologie.....	1
1.2 Klinisches Bild und Diagnostik der spontanen Subarachnoidalblutung.....	1
1.3 Pathophysiologie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung.....	3
1.4 Therapie und Verlauf.....	5
1.5 Coiling oder Clipping.....	5
1.6 Vasospasmus.....	6
1.7 Betrachtung der cerebralen Perfusion im Rahmen einer aneurysmatischen SAB	7
1.8 Hydrozephalus.....	9
1.9 Risikofaktoren für die Ausbildung eines chronischen Hydrozephalus nach Subarachnoidalblutung.....	10
1.10 Klinische Bedeutung der Risikoabschätzung einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit	11
2. Ziel und Fragestellung	13
3. Material und Methoden	15
3.1 Auswahl des Patientenkollektivs.....	15
3.2 Datenerhebung.....	16
3.3 Definition der Shuntpflichtigkeit.....	17
3.4 Klinische Bewertung der SAB	18
3.4.1 Hunt-und-Hess-Grad.....	18
3.4.2 Glasgow-Coma-Skala (GCS).....	19
3.4.3 Modifizierte Rankin Skala (mRS).....	20
3.5 Vasospasmus.....	20
3.6 Drainierte Liquormenge.....	20
3.7 Radiologische Beurteilung der Subarachnoidalblutung	21
3.7.1 Fisher-Grad.....	21
3.7.2 Intraventrikuläre Blutung (IVH).....	21
3.7.3 Ventrikelindizes (maximale Breite des 3. Ventrikels, Evans-Ratio, Dritt-Ventrikel- Index, Cella-media-Index, Ventrikel-Score).....	22
3.8 Das Aneurysma – Therapie, Lokalisation und Größe.....	23

3.9 Statistische Auswertung und Entwicklung einer Klassifikation zur Abschätzung des Risikos einer dauerhaften Shuntabhängigkeit nach aneurysmatischer SAB.....	24
3.9.1 Deskriptive Statistik.....	24
3.9.2 Induktive Statistik.....	24
3.9.3 Entwicklung einer Klassifikation (Risk of Shunt-Score).....	25
4. Ergebnisse.....	26
4.1 Das Patientenkollektiv.....	26
4.1.1 Das Alter.....	26
4.1.2 Das Geschlecht.....	27
4.2 Korrelation zwischen klinischer Bewertung der SAB und einer Shuntpflicht.....	28
4.2.1 Hunt-und-Hess-Grad.....	28
4.2.2 Glasgow-Coma-Skala (GCS).....	29
4.2.3 Modifizierte Rankin Skala (mRS).....	30
4.3 Korrelation zwischen cerebralem Vasospasmus und dauerhafter Shuntpflichtigkeit.....	32
4.4 Korrelation der drainierten Liquormenge über eine externe Ventrikeldrainage (EVD) und einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit.....	33
4.5 Korrelation der radiologischen Parameter mit einer dauerhaften Shuntabhängigkeit	37
4.5.1 Fisher-Grad.....	37
4.5.2 Intraventrikuläre Blutung (IVH).....	38
4.5.3 Ventrikelindizes (maximale Breite des 3. Ventrikels, Evans-Ratio, Dritt-Ventrikel-Index, Cella-media-Index, Ventrikel-Score).....	39
4.6 Bedeutung des Aneurysmas für die Risikoabschätzung einer dauerhaften Shuntabhängigkeit.....	41
4.6.1 Lokalisation des Aneurysmas.....	41
4.6.2 Art der Versorgung des Aneurysmas (endovaskulär versus operativ).....	42
4.6.3 Größe des Aneurysmas.....	43
4.7 Entwicklung einer Einteilung zur Abschätzung des Shuntrisikos nach SAB (Risk of Shunt - / ROS-Score).....	44
5. Diskussion.....	47
5.1 Betrachtung des Patientenkollektivs.....	47
5.2 Überlegungen zur Datenerhebung.....	48
5.3 Definition der Shuntpflichtigkeit.....	48
5.4 Alter und Geschlecht	49

5.5 Diskussion der klinischen Bewertung einer SAB als Prädiktor einer Shuntpflichtigkeit.	50
5.5.1 Hunt-und-Hess-Grad.....	50
5.5.2 Glasgow-Coma-Skala (GCS).....	51
5.5.3 Modifizierte Rankin Skala (mRS).....	51
5.6 Zusammenhang zwischen einem cerebralen Vasospasmus und einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit	52
5.7 Betrachtung der Korrelation der drainierten Liquormenge über eine EVD und der Entwicklung eines shuntpflichtigen Hydrozephalus.....	52
5.8 Diskussion der radiologischen Parameter im Hinblick auf eine dauerhafte Shuntabhängigkeit.....	54
5.8.1 Fisher-Grad.....	54
5.8.2 Intraventrikuläre Blutung (IVH).....	55
5.8.3 Ventrikelindizes (maximale Breite des 3. Ventrikels, Evans-Ratio, Dritt-Ventrikel-Index, Cella-media-Index, Ventrikel-Score).....	55
5.9 Diskussion der Bedeutung des Aneurysmas für die Risikoabschätzung einer dauerhaften Shuntabhängigkeit.....	56
5.9.1 Aneurysmalokalisation.....	56
5.9.2 Art der Aneurysmaversorgung (Coiling/ Clipping).....	57
5.9.3 Aneurysmagröße.....	57
5.10 Entwicklung einer neuen Klassifikation zur Abschätzung einer Shuntabhängigkeit nach aneurysmatischer SAB.....	58
5.11 Ausblick.....	59
6. Zusammenfassung.....	60
7. Literaturverzeichnis.....	62
8. Anlagen.....	69
9. Thesen.....	70
Selbstständigkeitserklärung	
Erklärung über frühere Promotionsversuche	
Lebenslauf	
Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

A.	Arteria
α	alpha (Wahrscheinlichkeit von alpha beschreibt das Signifikanzniveau)
Abb.	Abbildung
ACI	Arteria carotis interna
Asymp. Sig.	Asymptotische Signifikanz (entspricht dem P-Wert)
AUROC	Area under ROC-curve; Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve;
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRAT-Studie	Barrow Ruptured Aneurysm Trial
BNI-Score	Barrow Neurological Institute
ca.	Circa
CBF	Cerebral blood flow cerebraler Blutfluß
CCT	Cranielle Computertomographie
CHESS	Chronic hydrocephalus ensuing from SAH-Score
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
CPP	Cerebral perfusion pressure
CONSCIOUS-Studie	Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarct occurring after subarachnoid hemorrhage
CVR	Cerebrale vaskuläre Resistenz
CO ₂	Kohlenstoff-Dioxid
d	dias
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
et al.	et alii
EVD	Externe Ventrikeldrainage
Fa.	Firma
GCS	Glasgow-Coma-Scale
H/H	Hunt- und Hess-Grad
ICP	Intracranial Pressure
ISAT-Studie	International Subarachnoid Aneurysma Trial
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
Inc.	Incorporated, entspricht einer Aktiengesellschaft

MAP	Mean arterial pressure
m.E.	meines Erachtens
m	männlich
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule als Masseinheit des Drucks
mRS	modifizierte Rankin Skala
ml	Milliliter
n	Fallzahl bezogen auf eine Untergruppe innerhalb der Studie
N	Gesamt-Fallzahl
OP	Operation
OR	Odds Ratio/ Quotenverhältnis/ relative Chance
P	P-Wert (Beschreibt die Irrtumswahrscheinlichkeit)
Patienten-ID	Patienten-Identifikator
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PSPP	PSPP ist eine freie Software zur Analyse von statistischen Daten und kompatibel mit SPSS; GNU Free Software Foundation, Inc.
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
ROS-Score	Risk of Shunt-Score
SAB/ SAH	Subarachnoidalblutung/ Subarachnoid Hemorrhage
SD	Standard Deviation; Standardabweichung;
SDASH-Skala	shunt dependency in aneurysmal subarachnoid hemorrhage
Sig.	Signifikanz
Sog.	Sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, IBM
Tab.	Tabelle
VA-Shunt	Ventrikuloatrialer Shunt
Vb	Intrakranielle Blutvolumen
Vg	Intrakranielle Gesamtvolumen
vgl.	Vergleiche
Vh	Intrakranielle Hirnvolumen
VI	Intrakranielle Liquorvolumen
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt
vs.	Versus
w	weiblich
WFNS-Grad	World Federation of Neurological Surgeons
WHO	World Health Organisation
z.B.	Zum Beispiel

$\%$	Prozent
$^\circ$	Grad
$<$	kleiner als
$>$	größer als
\leq	kleiner oder gleich als
\geq	größer oder gleich als
\neq	ungleich
$=$	gleich
\pm	Plus minus

1. Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Die spontane aneurysmatische Blutung – Definition und Epidemiologie

Bei der subarachnoidalen Blutung (SAB) handelt es sich um eine akute arterielle Blutung unterhalb der Arachnoidea. Etwa 5% aller „Schlaganfälle“ beruhen auf einer nicht traumatischen SAB [1]. Wiederum 80% der spontanen, also nicht-traumatischen Subarachnoidalblutungen resultieren aus der Ruptur eines Aneurysmas der Hirnarterien [2]. Insgesamt handelt es sich um ein schwerwiegendes Krankheitsbild. Wobei die Inzidenz dieser Erkrankung große regionale Unterschiede zeigt. Einer großen multinationalen Studie der WHO zufolge reicht die Spannbreite von 2 jährlichen Neuerkrankungen /100.000 Einwohnern in China/ Peking bis zu 22,5 jährlichen Neuerkrankungen /100.000 Einwohnern in Finnland [1,3]. Frauen sind mit ca. 60% häufiger betroffen als Männer. Der Altersgipfel der Aneurysmaruptur liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr [2].

Trotz verbesserter medizinischer Behandlungsoptionen beträgt die Mortalität dieses Krankheitsbildes noch bis zu 45% [1,3]. 10-15% der Patienten versterben bereits auf dem Weg in die Klinik, 5% überleben die ersten 24 Stunden nicht und nur 40%-50% der Betroffenen erleben die ersten 30 Tage nach dem Blutungsereignis. Die Hälfte der Überlebenden bleibt jedoch ein Leben lang auf fremde Hilfe angewiesen (Karnofsky-Index < 50) [1,2,3].

1.2 Klinisches Bild und Diagnostik der spontanen Subarachnoidalblutung

Die meisten aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen treten meist aus völliger Gesundheit heraus auf. Das typische klinische Bild und somit wegweisend für die Diagnose ist die Angabe eines noch nie erlebten „Vernichtungskopfschmerzes“ der im Rahmen körperlicher Anstrengung innerhalb von Sekunden auftritt. Desweiteren kommt es oft als Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung zu Erbrechen, Vigilanzminderung und schließlich in ca. 50% der Fälle zur Bewußtlosigkeit [2,4]. In einigen Fällen können auch fokale neurologische Defizite auftreten. Aneurysmen der A. communicans anterior und der Bifurkation der A. cerebri media können beispielsweise in das angrenzende Hirnparenchym einbrechen und durch raumfordernde Blutungen Symptome wie eine Hemiparese, Aphasie oder Abulie hervorrufen [4].

In manchen Fällen können fokale neurologische Defizite aber auch Vorboten einer bevorstehenden Subarachnoidalblutung sein. Ein Aneurysma am Abgang der A. communicans

posterior aus der A. carotis interna kann im Vorfeld zu einer Okulomotoriusparese mit Pupillendilatation und ipsilateralem Verlust des Lichtreflexes führen. Eine Abduzensparese kann hingegen auf ein Aneurysma des Sinus cavernosus hinweisen [4].

Ebenso können im Vorfeld heftigste Kopfschmerzattacken auftreten, bei denen es sich um sogenannte „Warning leak“, also kleine Warnblutungen, handelt. In 60-75% der Fälle treten in den darauf folgenden 2 Wochen manifeste Subarachnoidalblutungen auf [2,5]. Die Genese dieses Ereignisses ist nicht gänzlich geklärt. Diskutiert werden Einblutungen in die Gefäßwand, mögliche Kompression von Nervenstrukturen, Duradehnung bei Größenprogredienz des Aneurysmas oder lokale Ischämien bei lokalem Vasospasmus [2,4].

Zur Diagnosestellung einer Subarachnoidalblutung und zum Nachweis des rupturierten Aneurysmas werden derzeit die kraniale Computertomographie mit der CT-Angiographie, sowie die konventionelle Angiographie (DSA) eingesetzt. In den ersten 6 Stunden nach Symptombeginn beträgt die Sensitivität der Computertomographie bis zu 98,5 % [6], innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Akutereignis noch ca. 95% [6,7]. Danach fällt die Sensitivität weiter ab, wobei für die Magnetresonanztomographie ähnliche Werte gelten [7].



Abb. 1: CCT des Schädels, 3D-Rekonstruktion einer CT-Angiographie und DSA. Rupturiertes Aneurysma des Ramus communicans anterior (weißer und schwarzer Pfeil) und bildmorphologischer Nachweis einer Subarachnoidalblutung. Bilder: Klinikum Augsburg.

Obwohl laut aktueller Studienlage negative CT-Untersuchungen, die innerhalb von 6 Stunden nach dem Akutereignis durchgeführt wurden, insbesondere dann, wenn das akute Kopfschmerzereignis die einzige Symptomatik darstellte, als sehr zuverlässig gelten, sollte dennoch die Indikation zur Lumbalpunktion gerade bei Vorliegen einer meningealen Reizung weiterhin großzügig gestellt werden [6,7,8].

So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die sich außerhalb der 6 Stunden Frist nach dem Akutereignis mit negativem CT-, aber positivem Liquorbefund vorstellen und eine

Kopfschmerzsymptomatik aufweisen, in 40-50% der Fälle ein rupturiertes Aneurysma in der konventionellen Angiographie gefunden wird [8,9].

1.3 Pathophysiologie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Prädilektionsstellen für die Ausbildung von Aneurysmen sind besonders die Gefäßabgänge des Circulus arteriosus Willisii [10]. Hämodynamische Besonderheiten im Bereich der Arteriengabelungen führen durch turbulente Blutströme zu einer vermehrten Belastung der Gefäßwände und begünstigen damit die Entstehung und schließlich die Ruptur der Aneurysmen[11]. Insbesondere bei vorbestehender Wandschwäche der Tunica media und Tunica intima kommt es dann zur allmählichen Ausbildung eines meist sakkulären Aneurysmas [10].

Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung intrakranieller Aneurysmen sind insbesondere eine positive Familienanamnese, aber auch zahlreiche fibromuskuläre Erkrankungen wie z.B. das Ehlers-Danlos-Syndrom, das Marfan-Syndrom, das Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom und besonders die autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration [12].

Die modifizierbaren Risikofaktoren einer Subarachnoidalblutung sind Rauchen, arterieller Hypertonus sowie exzessiver Alkoholgenuß [13].

Die häufigste Lokalisation der Aneurysmen liegt im Bereich des vorderen Hirnkreislaufs des Circulus arteriosus Willisii (85-95 %). Davon entfallen 30 % auf die A. cerebri anterior, insbesondere auch auf die A. communicans anterior, 20% auf die A. cerebri media und 25% auf die A. communicans posterior.

Die restlichen 5-15% der Aneurysmen sind im Bereich des vertebrobasilären Stromgebietes zu finden [10,14].

Besonders im Rahmen von körperlicher Belastung, in Verbindung mit einem Blutdruckanstieg kann es dann zur Ruptur eines Aneurysmas kommen [15].

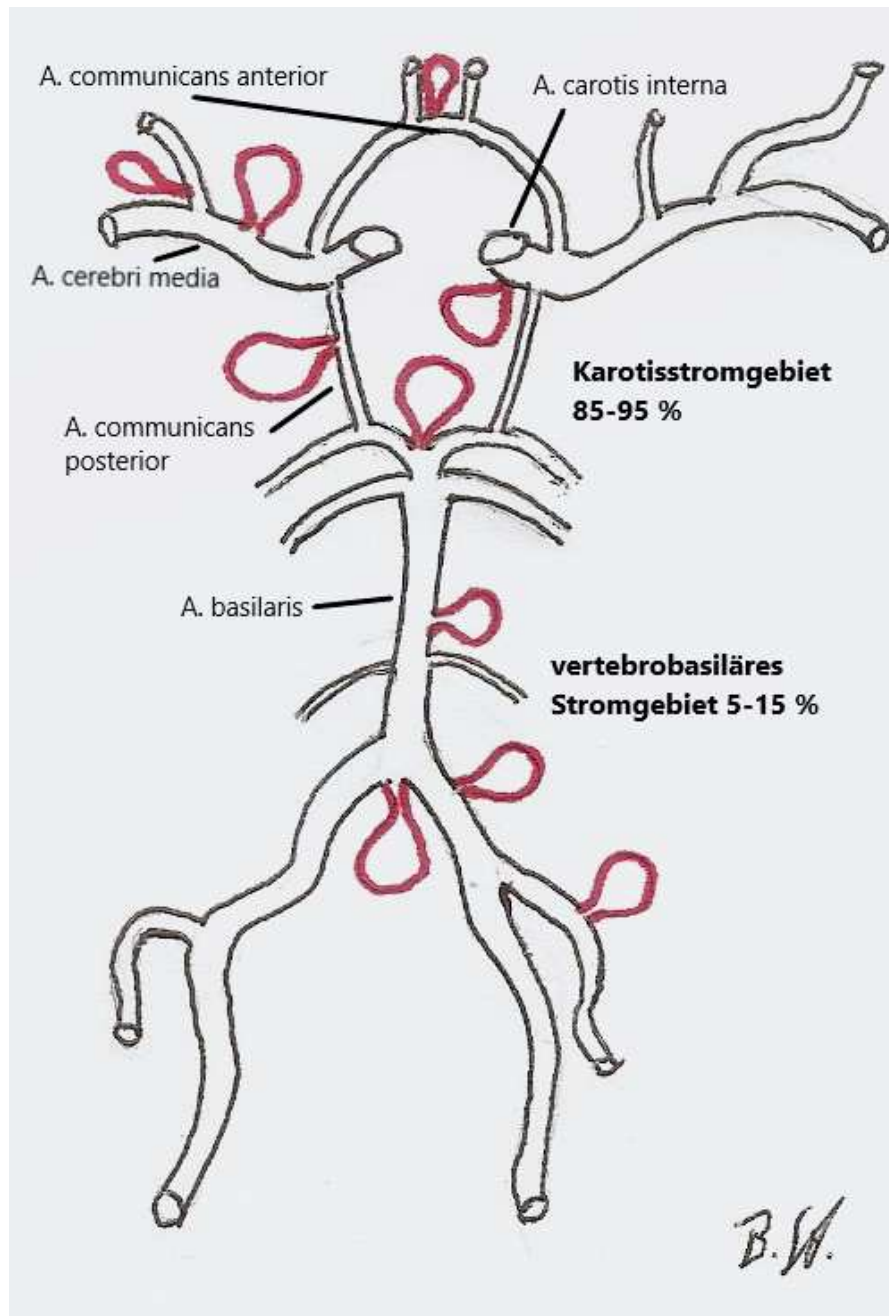


Abb. 2: Eigene Zeichnung zur Veranschaulichung der häufigsten Lokalisationen von cerebralen Aneurysmen im Bereich des Circulus arteriosus Willisii.

Im Augenblick der Ruptur eines Aneurysmas steigt der intrakranielle Druck, was die transiente Bewußtlosigkeit in bis zu 50% der Fälle erklärt [2,4]. Allerdings führt genau dieser Anstieg des ICP's, sobald er den systolischen Blutdruck übersteigt, zu einem Sistieren der Blutung. Es kommt zu einer primären Tamponade mit anschließender Thrombozytenanlagerung an der Rupturstelle. Später wird diese dann durch Fibrin irreversibel verschlossen. In der Regel normalisiert sich der ICP wieder nach 24 Stunden [14].

1.4 Therapie und Verlauf

Wesentliches Therapieziel nach aufgetretener SAB ist die Vermeidung von Sekundärschäden.

Entscheidend für die Prognose ist eine schnellstmögliche Behandlung der Betroffenen. So konnte in einer Arbeit von Lieshout et al. 2017 [16] gezeigt werden, dass bei verlängerter Transportzeit zwischen dem Auftreten der akuten Subarachnoidalblutung und der Ankunft in einem neurochirurgischen Zentrum die Mortalität signifikant ansteigt [14].

Neben der Stabilisation der Vitalparameter und der Behandlung eines akuten Hydrozephalus durch eine temporäre Liquorableitung stellt die Behandlung des rupturierten Aneurysmas das primäre Therapieziel dar. Die Spätbehandlung des Aneurysmas in der 3. Woche nach Abklingen der Blutungsfolgen ist heute eher von historischem Interesse.

Eine sinnvolle Alternative scheint die Spätversorgung nur noch bei Patienten zu sein, die aufgrund eines ausgeprägten Hirnödems tief komatös sind (Hunt und Hess-Grad 5) und eine endovaskuläre Versorgung nicht verfügbar oder möglich ist [17].

In einer amerikanischen Studie, die 32.000 Patienten anhand einer nationalen Datenbank analysierte, konnte gezeigt werden, dass die Versorgung des rupturierten Aneurysmas innerhalb der ersten 48 Stunden nach einer Subarachnoidalblutung ein besseres Outcome generiert; allerdings zeigt sich in der Gruppe der früh versorgten Patienten eine höhere Mortalität [18].

Das Risiko einer Nachblutung durch Re-Ruptur des unversorgten Aneurysmas innerhalb der ersten 24 Stunden beträgt 15% und geht mit einer Letalität von 70-90% einher [14].

1.5 Coiling oder Clipping

Grundsätzlich bieten sich heute zwei Behandlungsmethoden bei der Versorgung von Aneurysmen an. Zum einen das Clipping, das vor mittlerweile 80 Jahren durch Walter Dandy (1937) etabliert wurde und zum anderen die endovaskuläre Aneurysmaversorgung, die erstmals 1991 von Guglielmi beschrieben wurde [17,19].

Nach Einführung der endovaskulären Aneurysmaversorgung wurde die Wahl der optimalen Methode zur Aneurysmaausschaltung oftmals diskutiert [14].

Im Rahmen zweier groß angelegter Studien, der ISAT- und BRAT-Studie, wurde dieser Frage nachgegangen.

Die ISAT-Studie zeigte innerhalb des ersten Beobachtungs-Jahres ein besseres neurologisches Outcome und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die endovaskulär

versorgt wurden. Diese Erkenntnis führte 2002 sogar zum vorzeitigen Abbruch dieser Studie. In den mittlerweile vorliegenden Langzeitergebnissen bis zum Jahre 2013 können allerdings im ISAT-Patientenkollektiv keine wesentlichen Unterschiede mehr zwischen dem chirurgischen und dem endovaskulären Verfahren aufgezeigt werden. Die höhere Nachbehandlungsrate infolge einer Reperfusion des gecoilten Aneurysmas, aber auch Nachblutungen durch eine Aneurysmaruptur relativieren die anfänglich angenommene Überlegenheit des Coilings [20,21].

Eine zweite große Studie, die BRAT-Studie, bestätigte dass es nach 3 und 6 Jahren bezüglich des neurologischen Outcomes keine wesentlichen Unterschiede mehr zwischen den chirurgisch und endovaskulär versorgten Patienten gibt. Allerdings konnte bei Aneurysmen des hinteren Kreislaufs eine leichte Überlegenheit des Coilings und im vorderen Kreislauf eine leichte Überlegenheit des Clippings aufgezeigt werden [22].

Die Studien zeigen, dass beide Verfahren grundsätzlich weiterhin als gleichwertig anzusehen sind, beide Methoden ihre Vor- und Nachteile besitzen und letztlich das Vorgehen im Einzelfall nach genauer Abwägung entschieden werden muss.

1.6 Vasospasmus

Neben der Versorgung des rupturierten Aneurysmas und der Anlage einer temporären Liquorableitung bei akutem Hydrozephalus, stellen aber auch weitere Massnahmen wichtige Säulen der Behandlung dar.

Bereits ab dem 3. Tag nach einer Subarachnoidalblutung können in 30-70% der Fälle Vasospasmen auftreten, die zu einer passageren oder permanenten Ischämie führen. Der Goldstandard für den Nachweis eines zerebralen Vasospasmus ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Als Screening-Methode wird daneben die transkraniale Doppler-Sonographie eingesetzt.

Zerebrale Vasospasmen stellen mindestens bis zur zweiten Woche nach dem Akutereignis ein Risiko zur Ausbildung weiterer Sekundärschäden dar. Bei etwa 7 % der Patienten mit SAB kommt es im Rahmen des Vasospasmus zu ausgeprägten Hirninfarkten mit entsprechend fatalem Ausgang [17].

Als möglicher Risikofaktor eines Vasospasmus wird auch das Ausmaß und die initiale Blutverteilung der SAB angenommen. So konnte in einer Studie ein direkter Zusammenhang zwischen der maximal gemessenen Dicke der arachnoidalen Blutgerinnsel und dem Risiko der

Entstehung eines Vasospasmus gefunden werden [23].

Die orale Gabe von Kalziumantagonisten ist derzeit die einzige medikamentöse Vasospasmus-Prophylaxe mit nachgewiesenem klinischen Nutzen [24].

2012 wurde in der CONSCIOUS-3-Studie nochmals die Wirkung des endogenen Rezeptor-A-Inhibitors Clazosentan auf den Vasospasmus untersucht. Auch wenn die Vasospasmus-assoziierte Morbidität und Mortalität durch das Medikament gesenkt wird, kann jedoch aufgrund massiver Medikamentennebenwirkungen kein klinischer Vorteil in Bezug auf das Outcome gesehen werden [25].

Die klassische „Triple-H“ Therapie bestehend aus Hypervolämie, Hypertonie und Hämodilution wird als Primärprophylaxe nicht mehr angewendet. Jedoch soll laut den AWMF-Leitlinien eine Hypovolämie und Hypotonie vermieden werden. Beim Auftreten von verzögerten ischämischen Defiziten kann eine induzierte Hypervolämie und Hypertension versucht werden [7].

Bei klinisch relevanten Vasospasmen stehen auch die endovaskuläre Angioplastie und die ebenfalls endovaskuläre Gabe von vasodilativen Substanzen, wie Papaverin, zur Verfügung [17,26].

1.7 Betrachtung der cerebralen Perfusion im Rahmen einer aneurysmatischen SAB

Von Bedeutung in der Behandlung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist auch die Einstellung des Blutdrucks. Eine Hypotonie sollte vermieden werden [7].

Entscheidend dabei ist, gerade in der Frühphase, durch zu hohe Blutdruckspitzen eine Nachblutung aus einem noch nicht versorgten rupturierten Aneurysma zu vermeiden. Gleichzeitig ist jedoch bei zunehmender Hirnschwellung und akutem Hydrozephalus eine ausreichende cerebrale Perfusion zu gewährleisten [1,2,7].

Zur Erreichung dieser Ziele hat sich ein mittlerer arterieller Blutdruck zwischen 60-90 mmHg als günstig erwiesen [1,2].

Im späteren Verlauf wird ein leicht angehobener arterieller Mitteldruck dann auch zur Behandlung eines Vasospasmus und somit wiederum zur Aufrechterhaltung der cerebralen Perfusion eingesetzt [2,7].

Die cerebrale Perfusion wird neben dem arteriellen Mitteldruck auch durch den intracraniellen Druck bestimmt [2]. Steigt dieser an, kann er limitierend wirken und somit eine ausreichende Durchblutung im Gehirn verhindern. Der zerebrale Perfusionsdruck ist ein kritischer Parameter

für die Hirnfunktion und bestimmt die hohe Mortalitätsrate einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung entscheidend mit [4].

Der Zusammenhang zwischen cerebralem Perfusionsdruck (CPP), intracraniellem Druck (ICP) und dem mittleren arteriellen Druck (MAP) läßt sich durch folgende Formel beschreiben :

$$\mathbf{CPP = MAP - ICP [2,27];}$$

Im Normalfall beträgt beim gesunden Erwachsenen der cerebrale Perfusionsdruck > 50 mmHg. Der cerebrale Blutfluss (CBF) ergibt sich wiederum aus dem cerebralen Perfusionsdruck (CPP) und dem cerebralen vaskulären Widerstand (CVR) wie folgt :

$$\mathbf{CBF = CPP / CVR [2];}$$

Der cerebrale vaskuläre Widerstand wird in einem gewissen Rahmen über die cerebrale Autoregulation gesteuert und ermöglicht zumindest unter physiologischen Bedingungen die Aufrechterhaltung eines weitestgehend konstanten cerebralen Blutflusses bei Änderungen des systemischen Blutdrucks [27]. Bei einem Anstieg des CO₂-Partialdrucks und einem Abfall des mittleren arteriellen Drucks kommt es zur Vasodilatation, bei einem Anstieg des cerebralen arteriellen Mitteldrucks und einem Abfall des CO₂-Partialdrucks kommt es durch den sogenannten Bayliss-Effekt zu einer Vasokonstriktion [28].

Analog zu den oben angeführten Formeln führt also ein Anstieg des ICP's im Rahmen einer SAB zur Senkung des CPP's, wodurch sich dann ein niedriger zerebraler Blutfluss ergibt.

Ein ausreichender Blutfluss kann dann durch einen höheren MAP, eine im Falle einer Blutung nur noch eingeschränkt wirksame Autoregulation [27] und durch Senkung des ICP's wieder erreicht werden.

Darüber hinaus ist auch bekannt, dass allein ein Anstieg des ICP (> 20 mmHg) bereits schädlicher ist als eine Änderung des CPP. Auch wirkt ein höherer CPP nicht protektiv bei einem signifikanten ICP-Anstieg [27].

Dies zeigt die Bedeutung der ICP-Senkung im Rahmen der Behandlung einer SAB.

Die wesentliche Ursache eines ICP-Anstiegs im Rahmen einer spontanen SAB ist neben der Hirnschwellung oder einer raumfordernden Blutung die Entwicklung eines Hydrozephalus[14]. In diesem Zusammenhang ist die Monro-Kellie- „Doktrin“ zu betrachten. Sie besagt, dass das intrakranielle Gesamtvolumen (V_g) aus drei Teilvolumina, dem Hirnvolumen (V_h), dem Blutvolumen (V_b) und dem Liquorvolumen (V_l) besteht.

Das intrakranielle Volumen bleibt für den nicht expandierenden Erwachsenenschädel konstant. Es gilt damit folgende Formel :

$$V_g = V_h + V_b + V_l = \text{konstant} \quad [27];$$

Jede Veränderung eines der Teilvolumina hat somit Auswirkung auf die anderen Volumina und somit auf den intracraniellen Druck [27].

1.8 Hydrozephalus

In der Literatur wird die Entwicklung eines Hydrozephalus als häufige Komplikation einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung beschrieben. Die Inzidenz für einen akuten Hydrozephalus in den ersten 3 Tagen nach einer SAB wird mit bis zu 75% angegeben [1,2,29,30].

Ein Hydrozephalus kann akut innerhalb der ersten 48 Stunden nach einer spontanen Subarachnoidalblutung oder als chronischer Hydrozephalus auftreten [29,31,32].

Patienten mit einer SAB sollten bei beginnendem Liquoraufstau mit eingeschränkter Vigilanz zunächst eine temporäre Liquorableitung erhalten [33].

9-64% der Patienten entwickeln nach einer aneurysmatischen SAB einen chronischen Hydrozephalus und benötigen in der Regel eine dauerhafte Liquorableitung [2,29,30,31,32].

Im Mittel kann man davon ausgehen, dass 20-30% der Patienten nach einer SAB einen Shunt implantiert bekommen [2,30,31]. Bedenkt man, dass die Mortalität dieses Krankheitsbildes 45% beträgt, sind dies mehr als die Hälfte der überlebenden Patienten [1,3].

Bereits Bagley vermutete 1928 einen Zusammenhang zwischen der Zunahme der Ventrikelweite und dem Blut im Subarachnoidalraum. Später wurde in einer Vielzahl von Fällen die leptomeningeale Verdickung nach einer Subarachnoidalblutung beschrieben [34,35]. Der exakte pathophysiologische Zusammenhang ist trotz intensiver Studien immer noch nicht gänzlich verstanden. Obwohl es allgemein akzeptiert wird, dass es sich beim Hydrozephalus nach einer Subarachnoidalblutung um einen kommunizierenden Typ handelt, scheint es doch so, als gäbe es auch eine nicht-kommunizierende Komponente. Traditionell handelt es sich bei der Erweiterung aller 4 Ventrikel um einen kommunizierenden Hydrozephalus, wobei diese Betrachtungsweise allerdings nicht die Obstruktion im Bereich der Foramina Luschka und Magendie beinhaltet [31].

Diese Betrachtungsweisen legen vielmehr nahe, dass die Pathophysiologie des akuten Hydrozephalus, der sich unmittelbar nach einer Subarachnoidalblutung entwickelt, vom chronischen Hydrozephalus abgegrenzt werden sollte.

Der akute Hydrozephalus wird im Wesentlichen auf eine Liquorabflußbehinderung durch Hirnschwellung und Blutclots, besonders in den unteren Ausflußbahnen der Ventrikel, aber auch im Bereich der Paccioni-Granulationen, zurückgeführt [2,31].

Der chronische Hydrozephalus hingegen tritt eher später ca. 2-6 Wochen nach Blutungsereignis auf. Ursächlich hierfür werden subarachnoidale Verklebungen, insbesondere der Paccioni-Granulationen, in Folge des Blutaustritts angenommen, welche die Liquorresorption behindern [2,31].

Meiner Erfahrung nach ist der Übergang vom akuten in einen chronischen Hydrozephalus meistens fließend. Dennoch kann es sein, dass ein chronischer Hydrozephalus erst Wochen nach dem Blutungsereignis und bei bereits entfernter temporärer Liquorableitung klinisch relevant wird. Oft fällt dies dann durch eine Stagnation während der Rehabilitation auf.

1.9 Risikofaktoren für die Ausbildung eines chronischen Hydrozephalus nach Subarachnoidalblutung

Bisher wurde bereits in einigen Studien versucht, Risikofaktoren für die Ausbildung eines shuntpflichtigen Hydrozephalus nach einer aneurysmatischen Blutung zu detektieren.

Im Fokus stehen dabei das Geschlecht, das Lebensalter, das Vorhandensein einer intraventrikulären Einblutung/ höherer Fisher-Grad, ein höherer Hunt und Hess- bzw. WFNS-Grad oder ein schlechterer Glasgow-Coma-Scale bei Aufnahme, sowie der Nachweis von Vasospasmen. Aber auch die Lokalisation und Größe des rupturierten Aneurysmas könnten eine wesentliche Rolle spielen [29,30,31,32,36].

In einer großen Übersichtsarbeit der Kuopio Universitätsklinik in Finnland konnte gezeigt werden, dass bereits die Indikation zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage bei akutem Hydrozephalus das Risiko einer dauerhaften Liquorableitung von 1% auf mindestens 22% erhöht. Weiter konnte diese Studie bestätigen, dass neben dem radiologisch nachweisbaren Hydrozephalus das Lebensalter, der Hunt und Hess-Grad, Fisher-Grad, wie auch die Lokalisation der Aneurysmen Einfluß auf das Risiko einer dauerhaften Shunt-Abhängigkeit haben [36].

Die mittlerweile als Standardverfahren etablierte Methode der endovaskulären Versorgung von Aneurysmen, hauptsächlich entwickelt von Guglielmi, führte natürlich auch zu der Frage,

inwieweit die Art der Therapie Einfluß auf das Outcome im Allgemeinen und auf das Risiko einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit im Speziellen hat.

In der bereits oben angeführten Studie wurde sogar aufgezeigt, dass die endovaskuläre Versorgung tendenziell mit einem höheren Risiko der Shuntpflichtigkeit vergesellschaftet ist [36].

Auch konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass insbesondere rupturierte Aneurysmen des hinteren Stromgebietes, also dem vertebrobasilären, signifikanten Einfluß auf die Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus haben [29,36,37,38].

Desweiteren konnte auch schon gezeigt werden, dass die initiale Ventrikelweite, insbesondere die des 3. Ventrikels ein weiteres Indiz für die Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus sein könnte. Auch das Vorhandensein von intraventrikulärem Blut bei Aufnahme scheint ebenfalls ein weiterer Risikofaktor zu sein [29,36,37,38].

Neben den aufgezeigten Risikofaktoren zur Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus, wurde auch ein möglicher Zusammenhang mit der Liquormenge, die über eine externe Ventrikeldrainage in den Tagen nach der Subarachnoidalblutung drainiert wird, bereits untersucht. Es wird angenommen, dass Patienten, die nach einer Subarachnoidalblutung mehr Liquor drainieren, also einen höheren Drainagebedarf haben, eher einen shuntpflichtigen Hydrozephalus entwickeln werden [29,32].

1.10 Klinische Bedeutung der Risikoabschätzung einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit

Durch die Anlage einer dauerhaften Liquorableitung bestehen für die Patienten zusätzliche Risiken. An erster Stelle steht sicherlich die Shunt-Infektion, aber auch eine Shunt Dysfunktion ist eine nicht gänzlich ungewöhnliche Komplikation. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Komplikationen auch Jahre nach der Implantation auftreten können. Auch entwickeln einige Patienten nach Anlage eines Shunts chronische Cephalgien. Natürlich bestehen auch zusätzliche operative Risiken bei der Anlage einer dauerhaften Liquorableitung [29].

Die Shuntpflichtigkeit nach stattgehabter SAB geht somit mit einer höheren Morbidität und Mortalität einher [29,36].

Für den einzelnen Patienten bedeutet ein implantierter Shunt daher unter Umständen erneute Operationen und stationäre Klinikaufenthalte.

Auf der anderen Seite ermöglicht die zügige Implantation einer dauerhaften Liquorableitung die

schnellere Rehabilitation des Patienten, verkürzt den stationären Aufenthalt, senkt die Behandlungskosten und das Risiko einer EVD-assoziierten Infektion. In der Literatur wird das Risiko einer solchen Infektion mit bis zu 27 % angegeben, wobei sich das Risiko mit längerer Liegezeit der Drainage erhöht. In einer Studie am Klinikum Augsburg konnte eine mittlere EVD-assoziierte Infektionsrate von 7,1% im Rahmen einer Studie ermittelt werden [39,40].

Vor diesem Hintergrund erscheint es umso wichtiger, Risikofaktoren für eine dauerhafte Shuntpflichtigkeit zu erkennen und zu verstehen [36].

Nur so kann eine sichere Indikation gestellt und ein optimaler Zeitpunkt für die Implantation einer dauerhaften Liquorableitung gewählt werden.

Entsprechende Richtlinien oder etablierte Klassifikationen stehen derzeit nicht zur Verfügung.

Im klinischen Alltag wäre allerdings eine Klassifikation zur besseren Abschätzung des dauerhaften Shuntrisikos hilfreich, um eine abgesicherte Indikation zur Shuntanlage frühzeitig stellen oder eine voreilige Shuntimplantation vermeiden zu können.

2. Ziel und Fragestellung

Eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung führt in bis zu 75% der Fälle zur Entstehung eines Hydrozephalus [1,2,29,30]. Viele dieser Patienten sind sogar dauerhaft von einer Liquordrainage in Form eines Shunts abhängig [2,29,30,31,32].

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, klinische Merkmale hinsichtlich eines signifikanten Risikos zur dauerhaften Shuntpflichtigkeit nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung zu untersuchen. Bereits in der Literatur als Risikofaktoren beschriebene Merkmale wurden unter Berücksichtigung eigener klinischer Beobachtungen und Überlegungen den nachstehend erarbeiteten Thesen zu Grunde gelegt.

Durch Untersuchung dieser Thesen anhand erhobener Daten soll eine Verfeinerung der Vorhersagegenauigkeit einer Shuntpflichtigkeit erreicht werden. Aus den so gewonnenen Erkenntnissen soll eine Klassifikation entwickelt werden, die im klinischen Alltag hilft, die Indikationsstellung zur Shuntimplantation zu optimieren.

Zur Datenerhebung wurden 115 Patienten nach bestimmten Kriterien (vgl. 3.1) ausgewählt, die zwischen dem 02.01.2010 und dem 24.07.2015 in der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum Augsburg nach einer gesicherten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt worden waren.

Folgende Thesen wurden erarbeitet und untersucht :

1. Mit Beginn des 46. Lebensjahres besteht ein erhöhtes Risiko der dauerhaften Shuntpflichtigkeit nach aneurysmatischer SAB
2. Frauen haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung
3. Patienten mit Hunt und Hess Grad > 3 bei stationärer Aufnahme haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung
4. Patienten mit einem initialen GCS < 10 Punkten haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung
5. Patienten mit einem mRS > 3 haben bei stationärer Aufnahme ein erhöhtes Risiko einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit
6. Das Auftreten eines cerebralen Vasospasmus begünstigt die dauerhafte Shuntpflichtigkeit nach aufgetretener Subarachnoidalblutung
7. Patienten mit einer Liquor-Drainagemenge > 1500 ml in der ersten Woche nach Subarachnoidalblutung haben ein höheres Risiko für eine Shuntabhängigkeit

8. Patienten mit Fisher-Grad 4 bei stationärer Aufnahme haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung
9. Patienten mit einem radiologisch nachweisbaren akuten Hydrozephalus haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung
10. Aneurysmablutungen aus dem vertebrobasilären Stromgebiet erhöhen das Risiko einer Shuntpflichtigkeit

3. Material und Methoden

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Derzeit wird angenommen, dass bis zu 75 % der Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung innerhalb der ersten 3 Tage einen akuten Hydrozephalus entwickeln [1,2,29,30]. Nach den aktuellen Leitlinien der DGN wird empfohlen allen Patienten mit symptomatischen oder vermutlich symptomatischen Hydrozephalus zunächst eine temporäre oder gegebenenfalls sogar eine dauerhafte Liquorableitung anzulegen[7,33]. In der vorliegenden Studie sollte unter anderem untersucht werden, ob Patienten mit einem initial höherem Drainagebedarf über eine temporäre Liquorableitung grundsätzlich ein höheres Risiko haben eine dauerhafte Liquorableitung zu benötigen. Eingeschlossen wurden deshalb nur Patienten, die im Rahmen des Akutereignisses (Tag 0-3) zunächst eine temporäre Liquorableitung erhalten haben.

Mit Hilfe der OP-Dokumentation (OpDIS, cHMS Version 18.0.2, Fa. c.a.r.u.s. Hospital Management System) konnten zunächst unter den Suchbegriffen „Subarachnoidalblutung“, „posthämorrhagischer Hydrozephalus“, „Anlage EVD“ und „Anlage VP-Shunt/ VA-Shunt“ 1370 Operationen ausfindig gemacht werden, die im Zeitraum vom 02.01.2010 bis zum 24.07.2015 in der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Augsburg durchgeführt wurden.

Aufgrund der Tatsache, dass Patienten mehrfach operiert wurden und unter Berücksichtigung der unten aufgeführten Einschlusskriterien konnten schließlich 115 Patienten in die retrospektive Studie aufgenommen werden.

Da ich in der Zeit vom 02.01.2010 bis zum 24.07.2015 bereits selbst in der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Augsburg tätig und in den meisten Fällen an der Behandlung der Patienten beteiligt war, bin ich mit den zugrundeliegenden Behandlungsabläufen vertraut.

Einschlusskriterien waren im Einzelnen :

- Nachweis einer SAB in einer kraniellen Schnittbildgebung oder durch Liquorpunktion
- Angiographischer (DSA) oder CT-angiographischer Nachweis eines cerebralen Aneurysmas als Blutungsursache
- Anlage einer externen Ventrikeldrainage bei beginnendem Liquoraufstau innerhalb der ersten 3 Behandlungstage
- Überleben des Patienten mindestens 12 Monate nach dem Akutereignis

- keine wesentliche Nachblutung oder sonstige schwerwiegende Komplikationen im Verlauf (vgl. 5.1)

Die vorliegende Studie wurde von der **Beratungskommission für klinische Forschung des Klinikums Augsburg** begutachtet (Forschungsvorhaben 2018-17). Es bestanden keine Bedenken gegen die Durchführung. Ein zusätzliches Ethikvotum der zuständigen Landesärztekammer wurde nicht gefordert.

3.2 Datenerhebung

Zum Zwecke der Datenakquisition wurde zunächst ein Erhebungsbogen entwickelt. Der Bogen diente der Erfassung der Patientendaten und der klinischen Parameter. (vgl. Anlage 1)

Die demographischen, klinischen und radiologischen Daten wurden den archivierten Patientenakten und -kurven entnommen. Die vorliegenden klinischen Untersuchungsbefunde, wurden unter Anwendung der gängigen Klassifikationen (Hunt und Hess Grad, Glasgow Coma Scale, modifizierte Rankin Skala) objektiviert.

Der Fisher-Grad und die einzelnen Messwerte zur Berechnung der Ventrikel-Indizes (Evans-Ratio, Dritt-Ventrikel-Index, Cella-media-Index, Ventrikel-Score) wurden direkt aus den archivierten Schnittbildgebungen, in aller Regel einer Computertomographie, ermittelt.

Jedem Patienten wurde eine laufende Nummer (Patienten-ID) zugeordnet, Namen und Geburtsdaten wurden irreversibel entfernt, wodurch eine Anonymisierung der Daten im Rahmen dieser Studie gewährleistet ist.

Die erhobenen Daten wurden anschließend in eine Excel-Tabelle (Fa. Microsoft, Excel 2010) überführt. Dabei wurden folgende Merkmale berücksichtigt :

Tab. 1 : Für die Auswertung berücksichtigte Daten, die in einer Excel-Tabelle gesammelt wurden.

Patienten ID	Fortlaufende Nummerierung
Geschlecht	Männlich oder weiblich
Alter	Zum Zeitpunkt der Blutung
Shunt	Erfolgte innerhalb 1 Jahres die Anlage einer dauerhaften Liquordrainage ? (Ja/Nein)

Hunt und Hess-Grad	vgl. 3.4;
Fisher-Grad	vgl. 3.7;
Glasgow-Coma-Scale	vgl. 3.4;
IVH	Lag bei Aufnahme eine intraventrikuläre Blutung vor ? (Ja/Nein)
Vasospasmus	Wurde während des Aufenthaltes ein Vasospasmus nachgewiesen ? (Ja/Nein)
mRS	Bei Aufnahme (vgl. 3.4);
mRS	Bei Entlassung (vgl. 3.4);
mRS	Nach mindestens 1 Jahr (vgl. 3.4);
Versorgung des Aneurysmas	Wurde das rupturierte Aneurysma operativ oder endovaskulär versorgt ?
Drainierte Liquormenge	Tag 0 bis Tag 14; tägliche Drainagemenge in ml;
A	Maximale bifrontale Distanz der Ventrikel-Vorderhörner in mm
B	Distanz zwischen den Nuclei caudatii auf Höhe des Foramen magnum in mm
C	Maximale Weite des 3. Ventrikels in mm
D	Minimalste Breite beider Cella media
E	Maximaler innerer Schädel Durchmesser auf Höhe von A in mm
F	Maximaler äußerer Schädel Durchmesser auf Höhe von D in mm
Lokalisation Aneurysma	Media, ACI, Anterior oder Vertebrobasilär
Größe des Aneurysmas	Größter gemessener Durchmesser in mm

Zur weiteren Aufbereitung für die statistische Auswertung wurden die Daten den beiden Studienarmen shuntpflichtige und nicht-shuntpflichtige Patienten zugeordnet.

3.3 Definition der Shuntpflichtigkeit

In der vorliegenden Studie wurde jeder Patient, der innerhalb der ersten 12 Monate nach dem Akutereignis einen Shunt zur dauerhaften Liquorableitung aufgrund eines posthämorrhagischen chronischen Hydrozephalus implantiert bekam, als shuntpflichtig eingestuft. Die Indikation zur Shunt-Implantation wurde unter mehreren klinischen Gesichtspunkten gestellt.

Nach Anlage einer externen Ventrikeldrainage innerhalb der ersten 72 Stunden nach Blutung, wurde für mindestens 7 – 10 Tage eine kontinuierliche Liquordrainage fortgeführt. Die externe Tropfkammer wurde dafür 15 cm oberhalb des Foramen Monroi's positioniert.

Da nach ca. 12 Tagen aufgrund eines steigenden Infektionsrisikos [39,40] entweder die externe

Liquordrainage entfernt oder gewechselt werden sollte, wurde in unserer Klinik in der Regel nach ca. 7-10 Tagen bei sinkenden Drainagemengen und klarer werdendem Liquor ein erster Entwöhnungsversuch unternommen. Wesentliche Voraussetzung hierfür war natürlich der stabile Patient und nach Möglichkeit die klinische neurologische Beurteilung des Patienten.

Zunächst wurde die Tropfkammer täglich um 5 cm, bis auf 30 cm über dem äußeren Gehörgang (entspricht der Höhe des Foramen Monroi), angehoben. Hat der Patient dies klinisch gut vertragen, insbesondere keine ersten Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen und Übelkeit entwickelt und war der gemessenen ICP normwertig, wurde die Drainage für 2 Tage abgeklemmt. Zeigte sich nun in einer Computertomographie keine Zunahme der Ventrikelweite, wurde die Drainage ersatzlos entfernt. Andernfalls wurde die Indikation zur Implantation einer dauerhaften Liquorableitung gestellt oder nach Wechsel der externen Ventrikeldrainage zu einem späteren Zeitpunkt ein erneuter Versuch der Entwöhnung unternommen.

In einigen wenigen Fällen wurden die Patienten zunächst ohne Liquorableitung in die Anschlußheilbehandlung entlassen. Zeigten sie aber innerhalb des Folgejahres doch das Bild eines Hydrozephalus, bekamen sie eine dauerhafte Liquorableitung implantiert. Klinisch fiel der „späte“ Hydrozephalus meistens durch eine Stagnation der Rehabilitation und durch eine Zunahme der Ventrikelweite in einer craniellen Computertomographie auf. Auch diese Patienten wurden als shuntpflichtig definiert.

In der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Augsburg wurden im untersuchten Zeitraum vorwiegend ventrikuloperitoneale Shunts implantiert, nur in wenigen Ausnahmen, z.B. bei Verwachsungsbäuchen, wurde ein ventrikuloatrialer Shunt angelegt.

3.4 Klinische Bewertung der SAB

3.4.1 Hunt-und-Hess-Grad

Zur orientierenden klinischen Beurteilung der aneurysmatischen SAB und als möglicher Prognosefaktor bezüglich einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit wurde der Hunt und Hess-Grad in dieser Studie berücksichtigt. Die Klassifikation erfolgte entsprechend der traditionellen und in unserer Klinik üblichen Einteilung nach Hunt und Hess aus dem Jahre 1968 [41].

TABLE 1
Classification of patients with intracranial aneurysms according to surgical risk

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.

* Serious systemic disease such as hypertension, diabetes, severe arteriosclerosis, chronic pulmonary disease, and severe vasospasm seen on arteriography, result in placement of the patient in the next less favorable category.

Abb. 3 : Die Klassifikation aus der Originalveröffentlichung Hunt and Hess von 1968 [41]

3.4.2 Glasgow-Coma-Skala (GCS)

Als weiterer klinischer Parameter wurde die Einteilung der Patienten nach der Glasgow-Coma-Skala in die Arbeit mit aufgenommen. Die Skala wurde erstmals 1974 von Teasdale und Jennett beschrieben und dient in erster Linie der Einschätzung des Grades einer Bewusstseinsstörung [42]. Da Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen im Rahmen einer SAB oft intubiert in der Klinik aufgenommen wurden, erfolgte die Einteilung in diesen Fällen in erster Linie anhand der archivierten Notarztprotokolle.

Tab. 2: Die Glasgow-Koma-Skala nach Teasdale und Jennett 1974 [42].

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

3.4.3 Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Zur Bewertung der neurologischen Defizite bei Aufnahme, bei Entlassung und mindestens 12 Monate nach der Blutung wurde die modifizierte Rankin Skala (mRS) verwendet. Diese modifizierte Form der ursprünglich von Rankin erstmals 1957 verwendeten Einteilung [43] wurde 1988 von van Swieten et al. beschrieben [44]. Die Bewertung erfolgte anhand der vorliegenden Untersuchungsbefunde in Arztbriefen, Protokollen und sonstigen archivierten Unterlagen. Der neurologische Status mindestens 12 Monate nach Ereignis konnte in nahezu allen Fällen im Rahmen der Nachsorge evaluiert werden.

Tab. 3: Die modifizierte Rankin Skala nach van Swieten et al. 1988 [44].

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

3.5 Vasospasmus

Ein Vasospasmus wurde dann angenommen, falls er laut den vorliegenden Unterlagen sicher mittels transkranieller Dopplersonografie oder einer Angiographie nachgewiesen werden konnte.

3.6 Drainierte Liquormenge

Nach Anlage einer externen Ventrikeldrainage am Tag 0 wurden die täglich drainierten Liquormengen routinemäßig in den archivierten Patientenkurven dokumentiert. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden aber nur tägliche Drainagemengen berücksichtigt, die über volle 24 Stunden gesammelt wurden. Der OP-Tag und der erste Tag der Entwöhnungsphase,

also der Tag an dem die Tropfkammer höher gehängt wurde, wurden ausgeschlossen. Aus den täglichen Drainagemengen wurden für jeden Patienten, soweit möglich, die Gesamtmenge nach 5 Tagen, nach 7 Tagen, nach 10 Tagen, sowie für die zweite Woche berechnet und die durchschnittliche tägliche Drainagemenge ermittelt.

3.7 Radiologische Beurteilung der Subarachnoidalblutung

3.7.1 Fisher-Grad

Die 1980 von Fisher et al. beschriebene Skala stellte einen Zusammenhang zwischen der im CCT dargestellten Blutverteilung und dem Risiko eines später auftretenden Vasospasmus her [45]. In neueren Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen dem **Fisher-Grad** und dem Auftreten eines chronischen Hydrozephalus untersucht [29,30,32,36].

Zur Feststellung des Fisher-Grades, wie auch zur Ermittlung der weiteren radiologischen Parameter, dienten die in allen Fällen vorliegenden CT-Scans (Schichtdicke 4,8mm/ 7,2mm) bei Aufnahme.

Tab. 4: Fisher-Skala von 1980 [45].

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

3.7.2 Intraventrikuläre Blutung (IVH)

Da aus der Fisher-Einteilung nicht eindeutig hervorgeht, ob eine intraventrikuläre Blutung (IVH) vorlag, wurde dies als eigenständiges Merkmal untersucht.

3.7.3 Ventrikelindizes (maximale Breite des 3. Ventrikels, Evans-Ratio, Dritt-Ventrikel-Index, Cella-media-Index, Ventrikel-Score)

Nach einer Subarachnoidalblutung kommt es oft zur Entstehung eines akuten Hydrozephalus.

Das Ausmaß eines solchen akuten Hydrozephalus könnte durchaus ein weiterer Prognosefaktor für die Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus und somit für eine Shuntpflichtigkeit sein.

Zur Objektivierung dieses ersten Liquoraufstaus soll die Quantifizierung der Ventrikelweite dienen.

In der vorliegenden Studie wurden die **maximale Breite des 3. Ventrikels**, die **Evans Ratio**, der **Dritt-Ventrikel-Index**, der **Cella media-Index** und der **Ventrikel-Score** ausgewertet. Zur Ermittlung der Indizes wurden analog einer bereits erwähnten Studie zur Shunt-Abhängigkeit nach SAB [29], die maximale bifrontale Distanz der Vorderhörner der Seitenventrikel (**A**), die Distanz zwischen den Nuclei caudatii auf Ebene des Foramen Monroi (**B**), die maximale Breite des dritten Ventrikels (**C**), die minimale Breite beider Cella media (**D**), der maximale innere Schädeldurchmesser auf der Ebene der maximalen bifrontalen Distanz der Vorderhörner (**E**) und der maximale äußere interparietale Schädeldurchmesser auf der Ebene der gemessenen minimalen Breite beider Cella media (**F**) aus der initialen craniellen Computertomographie gemessen. Die Messungen wurden mit dem Bildbetrachtungs-Programm IMPAXX (Fa. Agfa-Healthcare) durchgeführt.

Aus den so erhobenen Daten wurden wie folgt die einzelnen **Indizes** für jeden Patienten berechnet :

$$\text{Evans-Ratio} = A / E \text{ [mm];}$$

$$\text{Dritt-Ventrikel-Index} = C / E \text{ [mm];}$$

$$\text{Cella-media-Index} = D / F \text{ [mm];}$$

$$\text{Ventrikel-Score} = [(A + B + C + D) / E] \times 100 \text{ \%};$$

Zur bildlichen Veranschaulichung der Messungen soll folgende Abbildung dienen :

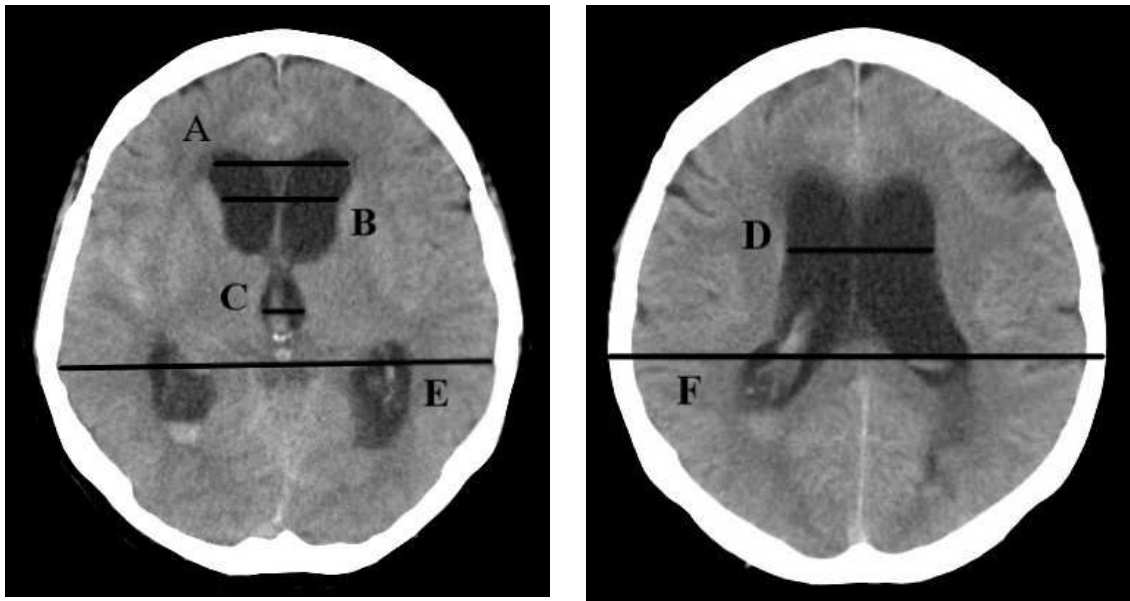


Abb. 4: Veranschaulichung der Messungen zur Ermittlung der Ventrikel-Indizes. CCT-Bilder : Klinikum Augsburg.

3.8 Das Aneurysma – Therapie, Lokalisation und Größe

Als weiterer möglicher Risikofaktor für eine dauerhafte Shuntableitung nach einer SAB wurde in dieser Studie auch das rupturierte Aneurysma betrachtet.

Unterschieden wurde die endovaskuläre von der operativen Versorgung des rupturierten Aneurysmas.

In den untersuchten Fällen wurde in der Regel kurz nach Aufnahme (innerhalb 48 Stunden) eine Angiographie (DSA) durchgeführt. In wenigen Fällen wurde auf eine konventionelle Angiographie verzichtet. In diesen wenigen Fällen lag aber auf jeden Fall eine CT-Angiographie vor. Das rupturierte Aneurysma konnte, auch bei Vorhandensein multipler Aneurysmen, immer sicher auffindig gemacht und beurteilt werden.

Die Aneurysmen wurden entsprechend ihrer Beziehung zur cerebralen arteriellen Zirkulation vier verschiedenen Gebieten zugeordnet. Die Regionen entsprachen dem Stromgebiet der A. cerebri media, dem der A. carotis interna, dem der A. cerebri anterior und dem vertebrobasilären Stromgebiet.

Zur Bewertung der Größe eines Aneurysmas wurde der in der initialen diagnostischen Angiographie (DSA, in wenigen Ausnahmen CT-Angiographie) gemessene größte Durchmesser des rupturierten Aneurysmas in mm aus den entsprechenden Unterlagen ermittelt und anhand der archivierten Bildgebung überprüft.

3.9 Statistische Auswertung und Entwicklung einer Klassifikation zur Abschätzung des Risikos einer dauerhaften Shuntabhängigkeit nach aneurysmatischer SAB

Die erhobenen Rohdaten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle (Fa. Microsoft, Excel 2010) erfasst (vgl. 3.2). Mit Hilfe der Formel-Funktion konnten in Excel die Liquor-Gesamtmenge nach 5 Tagen, nach 7 Tagen, nach 10 Tagen, sowie für die zweite Woche berechnet und die durchschnittliche tägliche Drainagemenge für jeden Patienten ermittelt werden (vgl. 3.6). Außerdem wurden die Ventrikel-Indizes zur Quantifizierung der Ventrikelweite in Excel bestimmt (vgl. 3.7). Für die weiterführende statistische Auswertung wurde PSPP (psppire.exe; GNU pspp 0.10.2-g654fff; GNU GENERAL PUBLIC LICENSE Version 3, 29 June 2007; Copyright (C) 2007 Free Software Foundation, Inc.) eingesetzt. PSPP ist eine Statistik-Software, die als freier und kompatibler Ersatz für das proprietäre SPSS konzipiert wurde.

3.9.1 Deskriptive Statistik

Für alle binären oder kategorischen Daten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten bezüglich der beiden Studienarme ermittelt. Die Ergebnisse wurden größtenteils in Tabellen, aber auch in einzelnen Diagrammen veranschaulicht. Um eine statistische Maßzahl über die Stärke des beobachteten Zusammenhangs zweier Merkmale zu erhalten, wurde zusätzlich das Chancenverhältnis (Odds Ratio = OR) berechnet.

Für alle stetigen Daten wurde der Mittelwert mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall, der Median und vereinzelt auch das Perzentil zur Beschreibung der Verteilung von Daten verwendet. Zur Veranschaulichung dienten ebenfalls Tabellen und Diagramme, insbesondere hier auch das Boxplot-Diagramm.

3.9.2 Induktive Statistik

Zur Signifikanztestung von Hypothesen wurden für binäre und kategorische Variablen der Pearson-Chi-Quadrat-Test und/ oder der exakte Test nach Fisher verwendet. Bei stetigen Variablen wurde zuvor mittels Levene-Test die Varianzhomogenität überprüft und anschließend der T-Test für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanztestung eingesetzt. Nicht-parametrische Tests kamen nicht zum Einsatz, da immer Varianzhomogenität gegeben war.

3.9.3 Entwicklung einer Klassifikation (Risk of Shunt-Score)

Basierend auf den vorausgegangenen statistischen Untersuchungen wurden sechs Merkmale identifiziert, die einerseits einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer dauerhaften Shuntpflicht gezeigt haben und andererseits im klinischen Alltag leicht zu bestimmen sind. Für alle Merkmale wurde die relative Häufigkeit und die relative Chance (Odds Ratio = OR) für eine Shuntpflicht zusammenfassend dargestellt. An alle Patienten wurden pro Merkmal je 1 Punkt vergeben. Die zu erreichenden Punkte (0-6 Punkte) wurden in einer Tabelle mit den absoluten und relativen Häufigkeiten der beobachteten Shuntpflicht dargestellt. Die so ermittelte Häufigkeitsverteilung wurde mit dem Pearson Chi-Quadrat Test auf Signifikanz getestet. Zur Beurteilung der Qualität dieser Klassifikation in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität wurde eine logistische Regression durchgeführt. Zur Darstellung der Diskriminierung zwischen den erreichten Punkten und dem Auftreten einer Shuntabhängigkeit dient die ROC-Kurve und die errechnete Fläche unter der Kurve (AUROC).

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

4.1.1 Das Alter

Vom 02.01.2010 bis zum 24.07.2015 wurden in der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Augsburg insgesamt 115 Patienten behandelt die den Einschlußkriterien der vorliegenden Studie entsprachen. Davon entwickelten 74 (64,35 %) Patienten eine Shuntpflichtigkeit, 41 (35,65 %) Patienten kamen ohne die Anlage einer dauerhaften Shuntableitung aus. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug $54,85 \pm 13,31$ Jahre (Mittelwert, SD), der Median lag bei 54 Jahren. Betrachtet man die beiden Studienarme getrennt, ergab sich für Patienten mit einer dauerhaften Shuntabhängigkeit ein mittleres Alter von $56,36 \pm 12,58$ Jahren und für die Gruppe der Nicht-Shuntabhängigen ein mittleres Alter von $52,12 \pm 14,28$ Jahren.

Tab. 5: Darstellung der Perzentilen zur Veranschaulichung der Altersverteilung [Jahre] (erstellt mit PSPP).

			<i>Perzentile</i>						
<i>Shunt</i>			5	10	25	50	75	90	95
<i>Alter</i>	<i>JA</i>	<i>HAverage</i>	36,75	41,50	48,00	54,00	66,00	78,00	79,50
	<i>NEIN</i>	<i>HAverage</i>	33,10	36,00	40,00	49,00	66,50	71,00	73,00

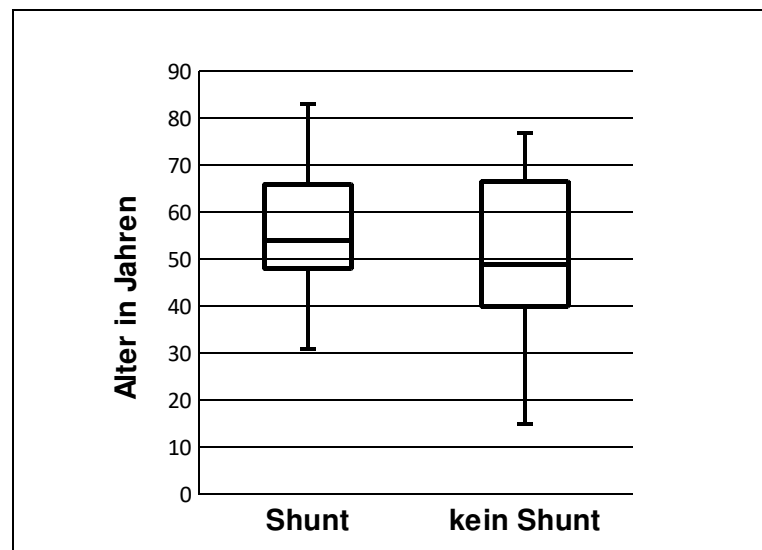


Abb. 5: Box-Whiskers Plot zur graphischen Darstellung der Altersverteilung in beiden Studiengruppen.

These 1: Mit Beginn des 46. Lebensjahres besteht ein erhöhtes Risiko der dauerhaften Shuntpflichtigkeit nach aneurysmatischer SAB

Bei Betrachtung des Box-Whiskers-Plot fällt bereits auf, dass über 75 % der Patienten, die einen chronischen Hydrozephalus entwickelten älter als 45 Jahre waren. Setzt man nun eine Altersgrenze bei 45 Jahren ergab sich folgende Verteilung der absoluten Häufigkeiten :

Tab. 6 : Häufigkeiten der über und unter 45-jährigen verteilt auf beide Studienarme. (Zeilenprozent).

Altersbereich	Shunt	Kein Shunt	Chi-Quadrat
< 45 Jahre	10 (37,04 %)	17 (62,96 %)	P < 0,001; OR(\geq 45) = 4,54;
\geq 45 Jahre	64 (72,73 %)	24 (27,27 %)	N = 115

Der Pearson-Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher bestätigten mit $p < 0,001$ einen signifikanten Zusammenhang im Sinne der oben beschriebenen Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Altersgruppen und einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit.

Bei einem Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ kann die These bestätigt werden, die Null-Hypothese wird verworfen.

4.1.2 Das Geschlecht

These 2: Frauen haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung

Insgesamt wurden in die Studie 80 Frauen und 35 Männer aufgenommen. Das entspricht einer prozentualen Verteilung von 69,6 % (w) versus 30,4 % (m). Von den weiblichen Patientinnen entwickelten 50 (62,5 %), von den männlichen Patienten 24 (68,6 %) eine dauerhafte Shuntpflichtigkeit.

Bereits die deskriptive Datenauswertung widerspricht der Annahme, dass Frauen ein höheres Shunt-Risiko haben.

Die statistische Auswertung bestätigt schließlich, dass zwischen dem Geschlecht und einer etwaigen Shuntpflichtigkeit keine signifikante Abhängigkeit besteht. Die These muß folglich verworfen werden. (Pearson-Chi-Quadrat-Test $p = 0,532$ / exakter Test nach Fisher $p = 0,673$; $OR(w) = 0,76$).

Auffällig ist hier jedoch der höhere Frauenanteil mit 69,6 % im gesamten Patientenkollektiv.

4.2 Korrelation zwischen klinischer Bewertung der SAB und einer Shuntpflicht

4.2.1 Hunt-und-Hess-Grad

These 3: Patienten mit Hunt und Hess Grad > 3 bei Aufnahme haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung

Von den insgesamt 115 untersuchten Patienten hatten 45 (39,1 %) Patienten bei Aufnahme einen schlechten Hunt und Hess Grad mit Grad 4 und 5. Von diesen 45 Patienten entwickelten schließlich 37 (82,2 %) einen chronischen Hydrozephalus mit einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit. Die Mehrzahl der Patienten zeigten bei Aufnahme einen guten Hunt und Hess Grad bis Grad 3 (n = 70). In dieser Gruppe entwickelten 37 (52,9 %) Patienten eine Shuntpflichtigkeit, die restlichen 33 (47,1 %) kamen auf Dauer ohne Shunt aus.

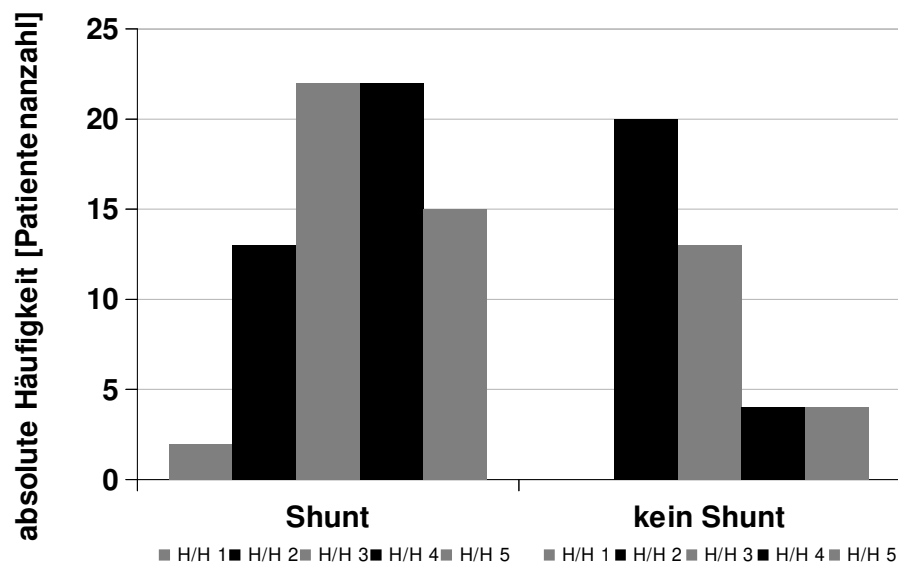


Abb. 6: Verteilung der Hunt-und Hess Grade (H/H) in beiden Studienarmen.

Auffallend ist, dass in der Gruppe der Nicht-Shuntpflichtigen die Anzahl der Patienten mit schlechtem Hunt-und Hess Grad (Grad 4 und 5) im Vergleich zur anderen Gruppe deutlich geringer ist (8 Patienten vs. 37). Die Hunt und Hess Grade 1, 2 und 3 sind in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Tab. 7 : Aufteilung der Patienten (N = 115) anhand des Hunt und Hess Grades und den beiden Studienarmen (Zeilenprozent).

Hunt und Hess	Shunt	Kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat-Test
Gut : 1°, 2°, 3°	37 (53 %)	33 (47 %)	P = 0,001; OR (H/H 4°/5°)= 4,17;
Schlecht : 4°, 5°	37 (82 %)	8 (18%)	N = 115;

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergab sich im Pearson-Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung eines shuntpflichtigen Hydrozephalus nach SAB und den Hunt-und Hess Graden 4 und 5 ($p = 0,001$; $\alpha = 0,05$). Die These konnte damit bestätigt werden.

4.2.2 Glasgow-Coma-Skala (GCS)

These 4 : Patienten mit einem initialen GCS < 10 haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung

Zur Beurteilung des initialen Bewußtseinsgrades der Patienten nach aufgetretener SAB wurde anhand der archivierten Notarztprotokolle bzw. der dokumentierten Aufnahmeuntersuchungen die Einteilung anhand der Glasgow-Koma-Skala (GCS) vorgenommen. Es erfolgte dann eine Unterteilung in einen schlechten GCS-Grad (3-9 Punkte) und einen guten GCS-Grad (10-15 Punkte).

Tab. 8: Aufteilung der Patienten (N = 115) anhand der Glasgow-Koma-Skala und den beiden Studienarmen. (Zeilenprozent).

Glasgow-Koma-Skala	Shunt	Kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat / exakter Test nach Fisher
GCS 3 – 9 Punkte	41 (87 %)	6 (13 %)	P < 0,001; OR (GCS 3-9)= 7,29;
GCS 10 – 15 Punkte	33 (49 %)	35 (51 %)	N = 115

Bei der Betrachtung der Häufigkeiten fällt besonders der Unterschied zwischen den shuntpflichtigen und den nicht shuntpflichtigen Patienten mit 87 % (Shunt) versus 13 % (ohne Shunt) in der Gruppe der schlechten GCS-Grade auf. Ein guter GCS-Grad hingegen scheint interessanterweise keinen Einfluß auf eine etwaige Shuntpflicht zu haben. Unterzieht man die Daten dem Pearson-Chi-Quadrat-Test ($p < 0,001$) und dem exakten Test nach Fisher ($p < 0,001$)

konnte hier tatsächlich ein signifikanter Zusammenhang bezüglich einer dauerhaften Shuntabhängigkeit bestätigt werden. Patienten mit einem schlechten GCS (< 10 Punkten) haben in der vorliegenden Studie eine knapp 90 % ige Wahrscheinlichkeit, eine dauerhafte Shuntabhängigkeit zu entwickeln. Allerdings läßt sich bei Patienten mit einem initial guten GCS-Grad (> 9 Punkte) keine prädiktive Aussage bezüglich der Shuntabhängigkeit treffen. Mit $p < 0,001$ ist der Zusammenhang als hochsignifikant einzustufen. Die These ist damit bestätigt.

4.2.3 Modifizierte Rankin Skala (mRS)

These 5 : Patienten mit einem mRS > 3 bei stationärer Aufnahme haben ein erhöhtes Risiko einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit

Zur Beurteilung des neurologischen Status konnte anhand der vorliegenden Untersuchungsprotokolle eine Einteilung nach der modifizierten Rankin Skala (mRS) getroffen werden. Analog zur Glasgow-Koma Skala erfolgte auch hier die Unterteilung in eine „gute“ (0°-3°) und eine „schlechte“ (4°-6°) Gruppe, wobei Grad 6° (= Tod) entsprechend den Einschlußkriterien nie vergeben werden konnte.

Tab. 9: Aufteilung der Patienten (N = 115) anhand der modifizierten Rankin Skala **bei stationärer Aufnahme** (Zeilenprozent/ Spaltenprozent).

Modifizierte Rankin Skala	Shunt	kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat / exakter Test nach Fisher
0° - 3°	15 (40,5%/20,3%)	22 (59,5%/53,7%)	P < 0,001; OR(4°-6°) = 4,57; N = 115
4° - 6°	59 (75,6%/79,7%)	19 (24,4%/46,3%)	

Bereits bei der Betrachtung der gefundenen Häufigkeiten vermutet man einen Zusammenhang zwischen einem schlechten mRS-Grad und einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit. Weiter kann man hier zudem auch einen Zusammenhang zwischen einem guten mRS-Grad und keiner dauerhaften Shuntpflicht vermuten. Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher konnte der signifikante Zusammenhang mit $p < 0,001$ bestätigt werden.

Vollständigkeitshalber wurde im Rahmen der Nachuntersuchung (vgl. Definition Shuntpflichtigkeit) der **mRS-Grad nach mindestens 12 Monaten** erneut erhoben. Hier konnte gesehen werden, dass in der Gruppe mit schlechtem mRS-Grad 88,5 % der Patienten mit einer

dauerhaften Liquorableitung versorgt waren. Insgesamt sah man aber eine Zunahme der absoluten Patientenzahlen in der Gruppe der guten mRS-Grade in beiden Studienarmen.

Tab. 10: Aufteilung der Patienten anhand der modifizierten Rankin Skala **mind. 1 Jahr nach Ictus** (Zeilenprozent/ Spaltenprozent).

mRS nach mind. 1 Jahr	Shunt	kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat-Test
0° - 3°	51 (57,3%/68,9%)	38 (42,7%/92,7%)	P = 0,004; OR(4°-6°) = 5,72; N = 115
4° - 6°	23 (88,5%/31,1%)	3 (11,5%/7,3%)	

Auch dieser Zusammenhang erwies sich im Pearson-Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p = 0,004$).

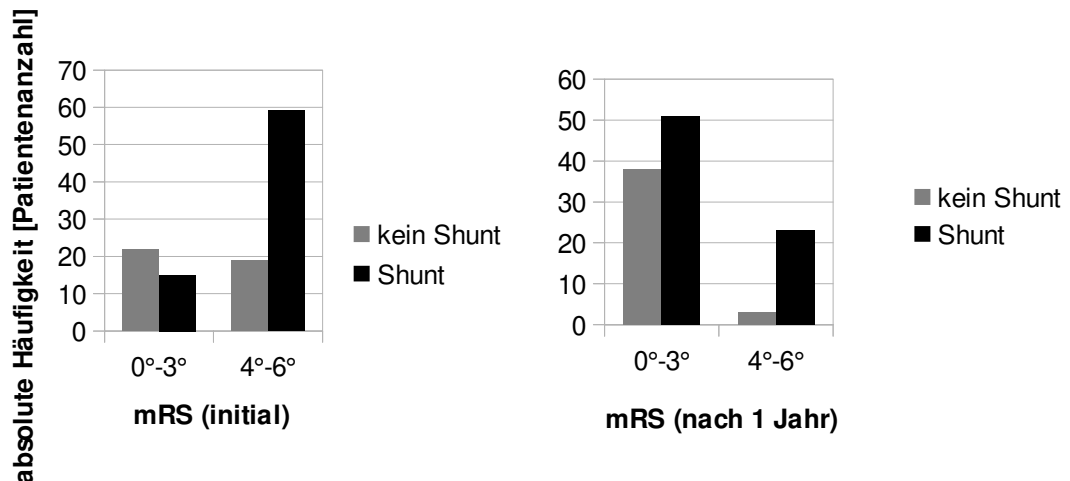


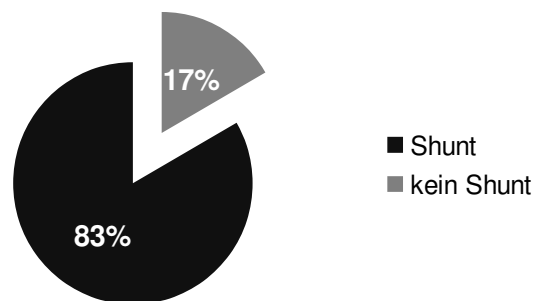
Abb. 7: Verteilung der mRS-Grade im zeitlichen Verlauf. Initiale Verteilung (links) und Verteilung 1 Jahr nach Ictus (rechts).

Vergleicht man die relativen Häufigkeiten der mRS Grade bei frischer Blutung und nach 1 Jahr innerhalb eines Studienarmes, verbessern sich 48,65 % der Patienten mit einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit und 39,02 % der nicht-shuntpflichtigen Patienten innerhalb ihrer Gruppe.

4.3 Korrelation zwischen cerebralem Vasospasmus und dauerhafter Shuntpflichtigkeit

These 6 : Das Auftreten eines cerebralen Vasospasmus begünstigt die dauerhafte Shuntpflichtigkeit nach aufgetretener SAB

Von den 115 untersuchten Patienten entwickelten insgesamt 54 während des stationären Aufenthaltes einen nachgewiesenen Vasospasmus. 45 (83,3%) dieser Patienten bekamen entsprechend den Kriterien einer Shuntpflichtigkeit (vgl. 3.3) eine dauerhafte Liquorableitung implantiert.



prozentuale Verteilung der Patienten mit Vasospasmus

Abb. 8: Verteilung der Patienten mit nachgewiesenem Vasospasmus auf die Studienarme (dauerhafte Shuntpflichtigkeit versus keine Shuntpflichtigkeit; N = 115).

Patienten, die keinen cerebralen Vasospasmus entwickelten zeigten hingegen eine ausgewogene Verteilung hinsichtlich der Studienarme. Eine prädiktive Aussage hinsichtlich einer Shuntpflicht ist bei Patienten ohne Vasospasmus daher nicht zu erwarten.

Tab. 11: Häufigkeit des Vasospasmus in beiden Studienarmen.

Vasospasmus	Shunt	kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat / exakter Test nach Fisher
JA	45 (83,3 %)	9 (16,7 %)	P < 0,001; OR (Vasospasmus)= 5,52; N = 115
NEIN	29 (47,5%)	32 (52,5%)	

Die These konnte mit Hilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher ($p < 0,001$) angenommen werden.

4.4 Korrelation der drainierten Liquormenge über eine externe Ventrikeldrainage (EVD) und einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit

In einem ersten Schritt zur Datenanalyse wurden für die täglichen Drainagemengen Mittelwert und Median jeweils für die beiden Studienarme berechnet. Ab dem 6. Tag nach Anlage der externen Ventrikeldrainage wurde bereits bei den ersten untersuchten Patienten ein Entwöhnungsversuch unternommen. Bei einigen Patienten kam es im weiteren Verlauf auch zu einer vorzeitigen Dislokation und Entfernung der Drainage, weshalb nicht alle 115 Patienten für den gesamten untersuchten Zeitraum von 14 Tagen zur Verfügung standen. Die einzelnen Fallzahlen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Tab. 12: Verteilung der Fallzahlen auf die Untersuchungszeitpunkte.

Tag nach Anlage EVD	Shunt	Kein Shunt	Gesamt N = 115
Tag 1	74	41	n=115
Tag 2	74	41	n=115
Tag 3	74	41	n=115
Tag 4	74	41	n=115
Tag 5	74	41	n=115
Tag 6	73	41	n=114
Tag 7	72	40	n=112
Tag 8	71	37	n=108
Tag 9	71	35	n=106
Tag 10	69	32	n=101
Tag 11	61	26	n=87
Tag 12	59	20	n=79
Tag 13	55	15	n=70
Tag 14	52	12	n=64

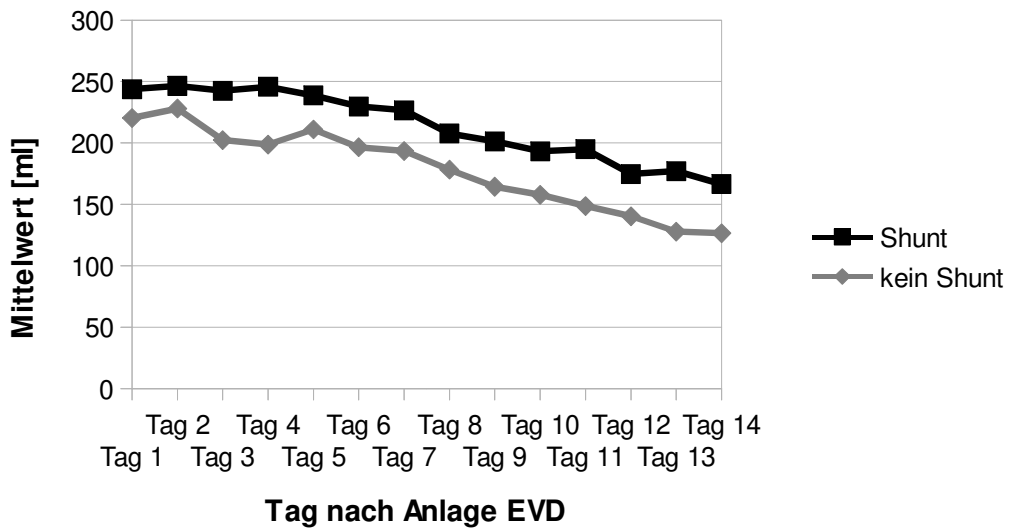


Abb. 9: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte [ml] der täglichen Drainagemengen aufgeteilt auf die beiden Studienarme.

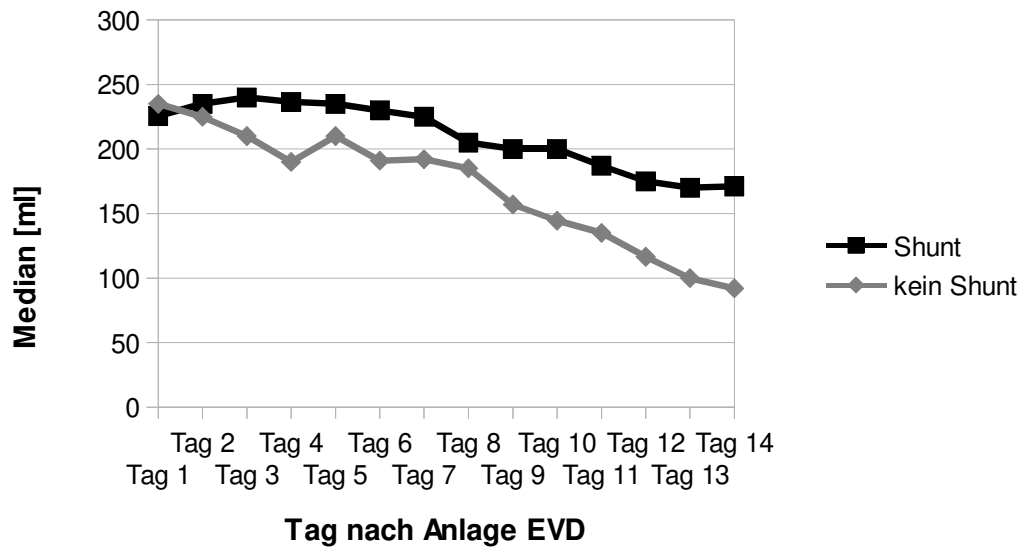


Abb. 10: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mediane [ml] der täglichen Drainagemengen aufgeteilt auf die beiden Studienarme.

Beide Darstellungen zeigen für Patienten, die einen chronischen Hydrozephalus entwickelten, im beobachteten Zeitraum einen durchgehend höheren mittleren Drainagebedarf.

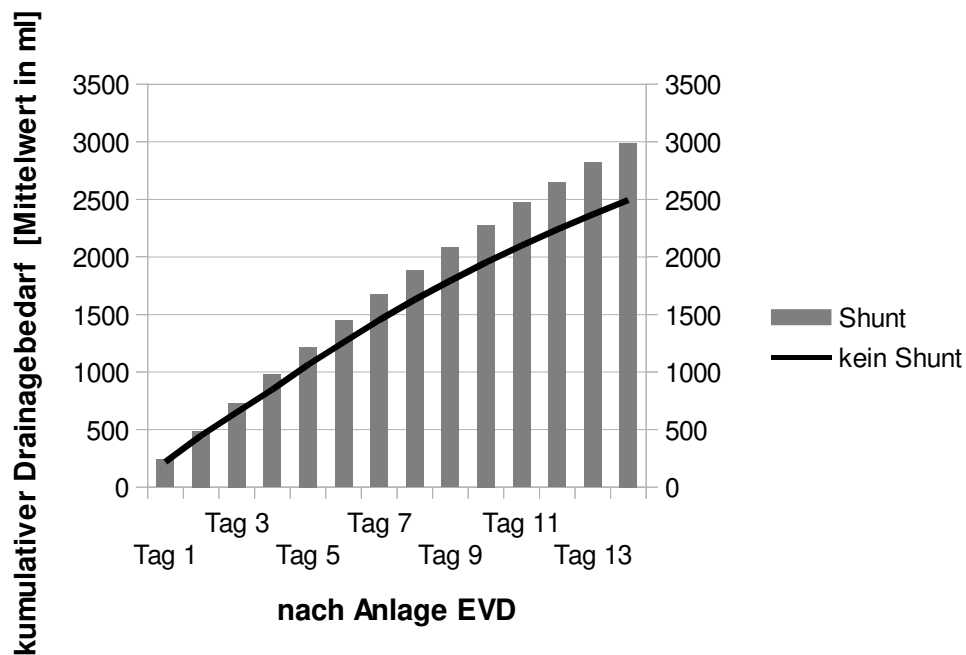


Abb. 11: Kumulativer mittlerer Drainagebedarf über den beobachteten Zeitraum in ml.

Die graphische Darstellung des kumulativen mittleren täglichen Drainagebedarfs zeigt anschaulich, dass der Drainagebedarf in der Gruppe der shuntpflichtigen Patienten nahezu linear anstieg. Die Kurve der nicht-shuntpflichtigen Patienten zeigte im zeitlichen Verlauf eine zunehmende Abflachung.

Für die weitere statistische Auswertung wurden die Mittelwerte (ml) mit Standardabweichung für die gesamte Drainagemenge nach 5 Tagen, nach 7 Tagen (1 Woche) und nach 10 Tagen sowie für die jeweiligen durchschnittlichen Tagesmengen berechnet. Desweiteren wurde auch der Mittelwert (ml) aus der Gesamtmenge der zweiten Woche und die entsprechend durchschnittliche tägliche Drainagemenge berechnet.

Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichung der Drainagemengen in ml (erstellt mit PSPP).

	<i>Shunt</i>	<i>N</i>	<i>Mittelwert [ml]</i>	<i>Std. Abweichung</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>
Liquormenge nach 5 Tagen	JA	74	1217,27	427,11	1118,32 - 1316,22
	NEIN	41	1060,46	357,61	947,59 - 1173,34
Liquormenge pro Tag (5 d)	JA	74	243,45	85,42	223,66 - 263,24
	NEIN	41	212,09	71,52	189,52 - 234,67
Liquormenge	JA	72	1689,26	561,34	1557,36 - 1821,17

nach 7 Tagen					
	NEIN	40	1456,95	459,19	1310,09 - 1603,81
Liquormenge pro Tag (7 d)	JA	72	241,32	80,19	222,48 - 260,17
	NEIN	40	208,14	65,60	187,16 - 229,12
Liquormenge nach 10 Tagen	JA	69	2305,80	750,79	2125,44 - 2486,16
	NEIN	32	1995,22	593,23	1781,34 - 2209,10
Liquormenge pro Tag (10 d)	JA	69	230,58	75,08	212,54 - 248,62
	NEIN	32	199,52	59,32	178,13 - 220,91
Liquormenge der 2. Woche	JA	52	1332,83	484,63	1197,90 - 1467,75
	NEIN	12	1200,00	545,50	853,41 - 1546,59
Liquormenge pro Tag (2. Woche)	JA	52	190,40	69,23	171,13 - 209,68
	NEIN	12	171,43	77,93	121,92 - 220,94

Für alle erfassten Zeitspannen zeigte sich ein höherer mittlerer Drainagebedarf für Patienten, die später einen chronischen Hydrozephalus entwickelten. Nach Durchführung des Levene-Tests kann in allen Fällen Varianzhomogenität angenommen werden.

Der T-Test für die Mittelwertgleichheit ergibt folgende P-Werte :

Tab. 14: Ergebnisse des T-Tests für ausgewählte Zeitintervalle der Liquordrainage.

	T-Test bei unabhängigen Stichproben
Liquormenge nach 5 Tagen	P = 0,049
Liquormenge pro Tag (5 d)	P = 0,049
Liquormenge nach 7 Tagen	P = 0,028
Liquormenge pro Tag (7 d)	P = 0,028
Liquormenge nach 10 Tagen	P = 0,042
Liquormenge pro Tag (10 d)	P = 0,042
Liquormenge der 2. Woche	P = 0,406
Liquormenge pro Tag (2. Woche)	P = 0,406

Somit kann konstatiert werden, dass ein höherer Drainagebedarf, zumindest bis zum 10. Tag nach dem Blutungsereignis, mit signifikant erhöhtem Risiko einer späteren Shuntpflichtigkeit einhergeht.

These 7 : Patienten mit einer Drainagemenge > 1500 ml in der ersten Woche nach SAB haben ein signifikant höheres Risiko für eine dauerhafte Shuntabhängigkeit

Zur Überprüfung der These wurden die beobachteten und die zu erwartenden Häufigkeiten aus den vorliegenden Daten ermittelt.

Tab. 15: Häufigkeitsverteilung gemäß Hypothese 7 (Zeilenprozent).

Liquormenge der 1. Woche	Shunt	kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat
≤ 1500 ml	25 (52,08 %)	23 (47,92 %)	P = 0,020; OR (>1500)= 2,54;
> 1500 ml	47 (73,44 %)	17 (26,56 %)	
	N= 72	N=40	N = 112

Bei einem zugrunde gelegten Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ konnte die These im Pearson-Chi-Quadrat-Test bestätigt werden.

4.5 Korrelation der radiologischen Parameter mit einer dauerhaften Shuntabhängigkeit

4.5.1 Fisher-Grad

Hinsichtlich der Risikostratifizierung einer dauerhaften Shuntabhängigkeit nach einer aneurysmatischen SAB wurden bei den Patienten auch radiologisch fassbare Merkmale erhoben.

Die beobachteten Häufigkeiten der Fisher-Grade sind in folgender Tabelle zusammengefasst :

Tab. 16: Häufigkeitsverteilung der Fisher-Grade in beiden Studienarmen (Spaltenprozent).

Fisher-Grad	Shunt (n = 74)	kein Shunt (n = 41)	Pearson-Chi-Quadrat
Grad 1	1 (1,35 %)	0 (0 %)	P = 0,353;
Grad 2	0 (0 %)	1 (2,44 %)	
Grad 3	16 (21,62 %)	12 (29,27 %)	
Grad 4	57 (77,03 %)	28 (68,29 %)	N = 115

Die Verteilung wurde mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einteilung nach Fisher-Grad und einer Shuntabhängigkeit konnte mit $p = 0,353$ nicht gefunden werden.

These 8 : Patienten mit einem Fisher-Grad 4 haben ein signifikant höheres Risiko für eine dauerhafte Shuntabhängigkeit

Zur Überprüfung der These wurden die gefundenen Häufigkeiten, jeweils für shuntpflichtige und nicht-shuntpflichtige Patienten, den beiden Gruppen Fisher-Grad 4 und Fisher-Grad $\neq 4$ zugeordnet.

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung gemäß These 8 (Zeilenprozent).

Fisher-Grad	Shunt	Kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat-Test
$\neq 4$	17 (56,67 %)	13 (43,33 %)	P = 0,307; OR(=4°) = 1,09;
= 4	57 (67,06 %)	28 (32,94 %)	N = 115

Auch hier lieferte der Pearson-Chi-Quadrat-Test mit $p = 0,307$ keinen signifikanten Zusammenhang. Die These muss daher abgelehnt werden.

4.5.2 Intraventrikuläre Blutung (IVH)

Da aus der Fisher Graduierung nicht eindeutig hervorgeht, ob eine SAB in das Ventrikelsystem eingebrochen ist oder nicht, wurden die CT-Bilder zusätzlich hinsichtlich einer **intraventrikulären Blutung (IVH)** separat ausgewertet.

Bei 74 (64,34 %) Patienten lag eine intraventrikuläre Blutung vor.

Davon bekamen 51 (69%) Patienten im späteren Verlauf einen Shunt implantiert. Im einzelnen ergab sich folgende Verteilung.

Tab. 18: Verteilung der Patienten hinsichtlich einer intraventrikulären Blutung (IVH) (Zeilenprozent).

IVH = intraventrikuläre Blutung	Shunt (n = 74)	Ohne Shunt (n = 41)	Pearson-Chi-Quadrat-Test
Ja (n = 74)	51 (68,92%)	23 (31,08%)	P = 0,169; OR(IVH)= 1,74;
Nein (n = 41)	23 (56,10%)	18 (43,90%)	N = 115

Anhand der erhobenen Daten ergibt sich nach statistischer Auswertung kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer dauerhaften Shuntabhängigkeit und einer intraventrikulären Blutung. ($p = 0,169$; Pearson-Chi-Quadrat-Test).

4.5.3 Ventrikelindizes (maximale Breite des 3. Ventrikels, Evans-Ratio, Dritt-Ventrikel-Index, Cella-media-Index, Ventrikel-Score)

These 9 : Patienten mit einem radiologisch nachweisbaren akuten Hydrozephalus haben ein signifikant höheres Risiko für eine dauerhafte Shuntabhängigkeit

Die These wurde durch die Berechnung von 4 verschiedenen Quotienten zur Beschreibung der Ventrikelweite und durch die Messung der maximalen Breite des 3. Ventrikels im initialen CCT überprüft. Die genauen Berechnungen der Ventrikelindizes sind im Kapitel Material und Methoden (3.7) beschrieben. Die deskriptive statistische Auswertung ergab folgende Mittelwerte :

Tab. 19: Darstellung der Mittelwerte der maximalen Breite des 3. Ventrikels [mm] und der Ventrikelindizes unterteilt in beide Studienarme (erstellt mit PSPP).

	<i>Shunt</i>	<i>N</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard Abweichung</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>
Maximale Breite des 3. Ventrikels [mm]	JA	74	8,29	2,92	7,61-8,97
	NEIN	41	6,76	2,28	6,03-7,48
Evans-Ratio	JA	74	0,29	0,04	0,28-0,29
	NEIN	41	0,26	0,04	0,25-0,27
Dritt-Ventrikel-Index	JA	74	0,06	0,02	0,06-0,07
	NEIN	41	0,05	0,02	0,05-0,06
Cella-Media-Index	JA	74	0,20	0,04	0,19-0,21
	NEIN	41	0,17	0,04	0,16-0,19
Ventrikel-Score	JA	74	0,73	0,13	0,70-0,76
	NEIN	41	0,64	0,12	0,60-0,68

Für alle untersuchten Merkmale gilt, dass die Mittelwerte für shuntabhängige Patienten größer als für nicht-shuntabhängige Patienten waren. Dies bedeutet, dass im Mittel das Ventrikelsystem der shuntabhängigen Patienten im initialen CCT weiter war als für nicht-shuntabhängige Patienten.

Zur Überprüfung der These wurden die Mittelwerte dem T-Test unterzogen. Es besteht Varianzhomogenität (Levene-Test).

Tab. 20: Ergebnisse des T-Tests für die ausgewählten 5 Merkmale zur Beschreibung der Ventrikelweite ($\alpha < 0,05$).

	T-Test bei unabhängigen Stichproben
Maximale Breite des 3. Ventrikels [mm]	P = 0,004
Evans-Ratio	P < 0,001
Dritt-Ventrikel-Index	P = 0,006
Cella-Media-Index	P = 0,003
Ventrikel-Score	P = 0,001

Der T-Test zeigte für alle untersuchten Ventrikelindizes einen signifikanten Unterschied zwischen den shuntpflichtigen und den nicht-shuntpflichtigen Patienten. Die These 9 konnte somit bestätigt werden.

Die **maximale Breite des 3. Ventrikels** lässt sich leicht aus dem initialen CCT ermitteln. Der Mittelwert für Patienten mit einer Shuntabhängigkeit betrug $8,29 \pm 2,92$ mm, der der nicht-shuntabhängigen Patienten betrug $6,76 \pm 2,28$ mm. Es lag nahe, einen Signifikanztest mit 7 mm als Schranken-Wert durchzuführen. Das Patientenkollektiv wurde daher in eine Gruppe mit einer maximal gemessenen Breite des 3. Ventrikels von < 7 mm und in eine Gruppe mit einer maximal gemessenen Breite von ≥ 7 mm unterteilt und den beiden Studienarmen zugeteilt.

Tab. 21: Absolute und relative Häufigkeiten (Zeilenprozent).

Maximale Breite des 3. Ventrikels	Shunt	kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat
< 7 mm	25 (50 %)	25 (50 %)	P = 0,005;
≥ 7 mm	49 (75,38 %)	16 (24,62 %)	OR (≥ 7 mm) = 3,06;
	n=74	n=41	N = 115

Da es sich um binäre Daten handelt wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test zur statistischen Auswertung eingesetzt. Mit $p = 0,005$ besteht ein signifikanter Zusammenhang.

4.6 Bedeutung des Aneurysmas für die Risikoabschätzung einer dauerhaften Shuntabhängigkeit

4.6.1 Lokalisation des Aneurysmas

Durch Zuordnung der rupturierten Aneurysmen, entsprechend ihrer Lokalisation innerhalb der cerebralen arteriellen Zirkulation zu vier verschiedenen Regionen, erhielt man im untersuchten Patientenkollektiv folgende Verteilung.

Tab. 22: Verteilung der Häufigkeiten (Anzahl, Gesamt-%) / (erstellt mit PSPP).

<i>Shunt</i>	<i>Region_Aneurysma</i>				<i>Gesamt</i>
	<i>ACI</i>	<i>Anterior</i>	<i>Media</i>	<i>Vertebro basilär</i>	
<i>JA</i>	15,00	26,00	16,00	17,00	74,00
	13,04%	22,61%	13,91%	14,78%	64,35%
<i>NEIN</i>	12,00	12,00	13,00	4,00	41,00
	10,43%	10,43%	11,30%	3,48%	35,65%
<i>Gesamt</i>	27,00	38,00	29,00	21,00	115,00
	23,48%	33,04%	25,22%	18,26%	100,00%

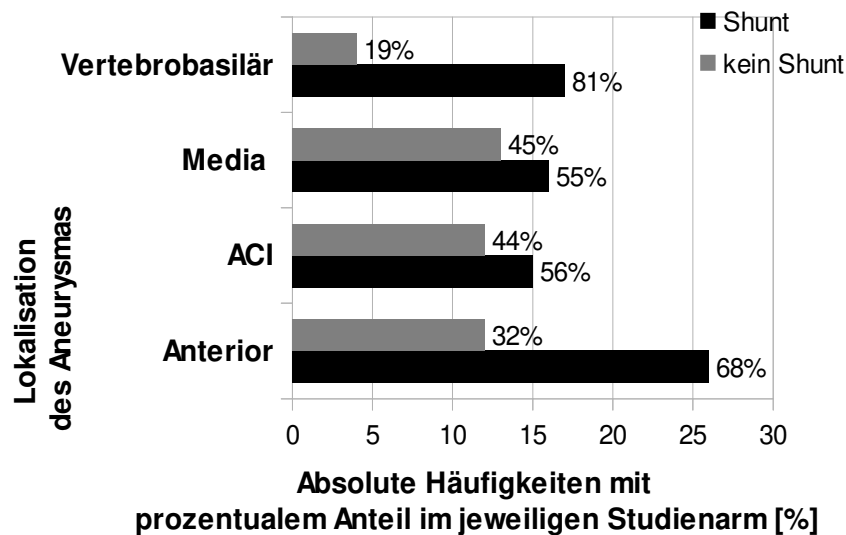


Abb. 12: Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der Aneurysmalokalisationen.

Die statistische Auswertung ergab mit $p = 0,189$ (Pearson Chi Quadrat-Test) keine signifikanten Zusammenhänge.

These 10 : Bei einer SAB infolge einer Aneurysmaruptur der hinteren Zirkulation (vertebrobasilär) besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus

Zur Überprüfung der These wurden die Häufigkeiten der Aneurysmen des vertebrobasilären Stromgebietes den übrigen Aneurysmen, aufgeteilt auf die beiden Studienarme, gegenübergestellt.

Tab. 23: Verteilung der Häufigkeiten [Anzahl, Gesamt-%] (erstellt mit PPSP).

	<i>Vertebrobasilär</i>		
<i>Shunt</i>	<i>JA</i>	<i>Nein</i>	<i>Gesamt</i>
<i>JA</i>	17,00	57,00	74,00
	14,78%	49,57%	64,35%
<i>NEIN</i>	4,00	37,00	41,00
	3,48%	32,17%	35,65%
<i>Gesamt</i>	21,00	94,00	115,00
	18,26%	81,74%	100,00%

Der anschließend durchgeführte **Fisher-Exakt-Test** ergab mit **p = 0,063** [OR (vertebrobasilär) = 2,76] keinen signifikanten Zusammenhang. Die These kann daher nicht angenommen werden.

4.6.2 Art der Versorgung des Aneurysmas (endovaskulär versus operativ)

Die statistische Auswertung hinsichtlich der Aneurysmaversorgung (endovaskulär versus operativ) ergab bei den vorliegenden Fallzahlen keinen signifikanten Hinweis auf eine Risikoabschätzung bezüglich einer dauerhaften Shuntabhängigkeit (P = 0,850; Pearson-Chi-Quadrat).

Tab. 24: Häufigkeitsverteilung einer Shuntabhängigkeit hinsichtlich der Aneurysmaversorgung (Zeilenprozent).

Versorgungstyp	Shunt	Kein Shunt	Pearson-Chi-Quadrat
Operativ/ Clipping	14 (66,67 %)	7 (33,33 %)	P = 0,850; OR(Clipping) = 1,14;
endovaskulär	58 (63,74 %)	33 (36,26 %)	
Keine Versorgung	2 (66,67 %)	1 (33,33 %)	
	74 (100 %)	41 (100 %)	N = 115

4.6.3 Größe des Aneurysmas

Ergänzend wurden die in der DSA oder in der CT-Angio (falls keine DSA erfolgte) gemessenen größten Durchmesser der Aneurysmen erfasst.

Tab. 25: Mittelwerte, Standardabweichungen und 95%-Konfidenzintervall [mm] des größten gemessenen Durchmessers der rupturierten Aneurysmen, sortiert nach den Studienarmen.

	Mittelwert	Standardabweichung	95%- Konfidenzintervall
Shunt	8,12 mm	± 4,69 mm	7,03-9,2 mm
Kein Shunt	6,9 mm	± 3,13 mm	5,91-7,89 mm

Im Mittel waren die rupturierten Aneurysmen der shuntabhängigen Patienten etwas größer. Die statistische Auswertung ließ hier allerdings keinen signifikanten Zusammenhang mit einer Shuntpflichtigkeit erkennen (**P = 0,099; T-Test für die Mittelwertgleichheit**).

4.7 Entwicklung einer Einteilung zur Abschätzung des Shuntrisikos nach SAB (Risk of Shunt - / ROS-Score)

Zur Abschätzung des Risikos einer dauerhaften Shuntabhängigkeit erscheint es sinnvoll, die aus den Daten gewonnenen Erkenntnisse in einer Klassifikation darzulegen.

Die einzelnen Merkmale sollten im klinischen Alltag leicht zu bestimmen sein und in den vorangegangenen Untersuchungen signifikante Zusammenhänge mit der Entwicklung einer dauerhaften Shuntpflicht gezeigt haben. Folgende Merkmale wurden ausgewählt :

Tab. 26: Auflistung der Merkmale des ROS-Scores und der absoluten Häufigkeiten bzgl. der Studienarme, sowie der relativen Häufigkeit für Shuntpflichtigkeit für die einzelnen Merkmale.

	Merkmale	Shunt	Kein Shunt	Relative Häufigkeit für Shuntpflichtigkeit und odds Ratio (OR)
P < 0,001	Alter \geq 45 Jahre	64	24	72,7 %; OR = 4,54;
P = 0,001	Hunt und Hess Grad > 3	37	8	82,2 %; OR = 4,17;
P < 0,001	Glasgow-Koma-Skala < 10	41	6	87 %; OR = 7,29;
P = 0,002	Nachgewiesener Vasospasmus	45	9	83,3 %; OR = 5,52;
P = 0,0195	Drainierte Liquormenge in den ersten 7 Tagen > 1500 ml	47	17	73,4 %; OR = 2,54;
P = 0,005	Maximale Breite des 3. Ventrikels \geq 7 mm	49	16	75,4%; OR = 3,06;

An jeden Patienten wurde pro vorhandenes Merkmal je 1 Punkt vergeben. Die maximal mögliche Punktzahl für einen Patienten betrug somit 6 Punkte.

Tab. 27: Aufstellung der absoluten und zeilenprozentigen relativen Häufigkeiten, verteilt auf beide Studienarme, für die zu erreichenden Punkte des ROS-Scores (erstellt mit PSPP).

ROS-Score	Shunt		Gesamt
	JA	NEIN	
0	0,00	5,00	5,00
	0,00%	100,00%	100,00%
1	5,00	9,00	14,00
	35,71%	64,29%	100,00%
2	8,00	12,00	20,00
	40,00%	60,00%	100,00%

3	17,00	13,00	30,00
	56,67%	43,33%	100,00%
4	17,00	2,00	19,00
	89,47%	10,53%	100,00%
5	19,00	0,00	19,00
	100,00%	0,00%	100,00%
6	8,00	0,00	8,00
	100,00%	0,00%	100,00%
Gesamt	n = 74,00	n = 41,00	N = 115,00
	64,35%	35,65%	100,00%

Die in Tabelle 27 aufgelisteten Häufigkeiten wurden statistisch mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test auf eine signifikante Verteilung hin getestet.

Tab. 28: Ergebnis der Signifikanztestung (erstellt mit PSPP).

Statistik	Wert	df	Asymp. Sig. (2-seitig)
Pearson Chi-Quadrat	40,16	6	0,000
Likelihood-Quotient	50,81	6	0,000
N der gültigen Fälle	115		

Mit $p < 0,001$ kann oben aufgeführte Verteilung als hochsignifikant angenommen werden. Es ergibt sich unter Zugrundelegung der ausgewerteten Daten folgende Risikoverteilung für eine dauerhafte Shuntpflicht nach aneurysmatischer Blutung und primärer Anlage einer temporären Liquorableitung :

Tab. 29: Risikoverteilung einer dauerhaften Shuntpflicht nach aneurysmatischer Blutung und primärer Anlage einer temporären Liquorableitung anhand des eingeführten ROS-Scores.

ROS-Score	0	1	2	3	4	5	6
P < 0,001	0,00 %	35,71 %	40,00 %	56,67 %	89,47 %	100,00 %	100,00 %

Zur Beurteilung der Qualität des ROS-Score wurde die empirische ROC-Kurve ermittelt.

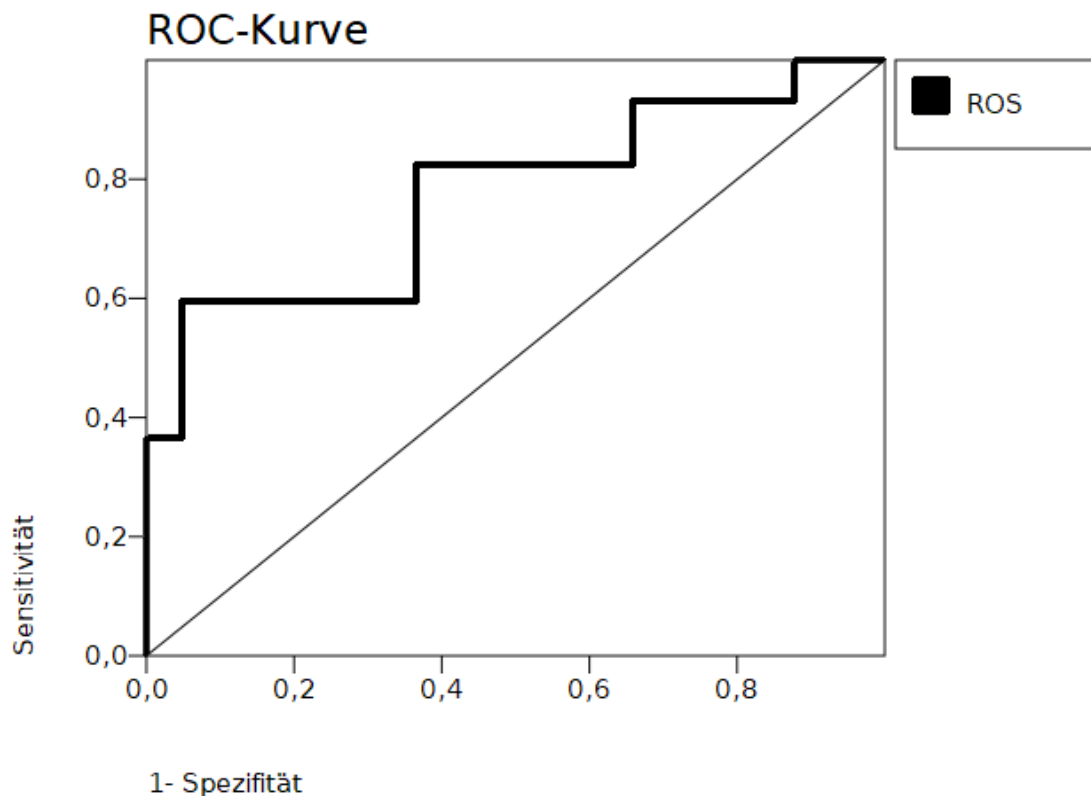


Abb. 13 : ROC-Kurve des ROS-Score (erstellt mit PSPP).

Zur Beurteilung der Diskriminierung zwischen shuntpflichtigen und nicht-shuntpflichtigen Patienten durch den ROS-Score wurde abschließend die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) bestimmt. Der **AUROC-Wert** beträgt **0,84**.

Tab. 30: Ergebnis der ermittelten Fläche unter der ROC-Kurve (ROS) (erstellt mit PSPP).

			<i>95% Konfidenzintervall</i>	
<i>Fläche</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>Asymptotisch Sig.</i>	<i>Untere Grenze</i>	<i>Obere Grenze</i>
0,84	0,04	0,000	0,78	0,90

5. Diskussion

5.1 Betrachtung des Patientenkollektivs

Ein wesentlicher Ansatz dieser retrospektiven Studie war die Beurteilung der Drainagemengen über eine temporäre Liquorableitung (EVD) im Hinblick auf das Risiko für die Anlage einer dauerhaften Liquorableitung. Es wurden daher nur Patienten mit einer gesicherten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung in die Studie eingeschlossen, die im Rahmen des Akutereignisses (Tag 0-3 nach Ictus) eine temporäre Liquorableitung erhalten haben. Patienten, die während des Krankheitsverlaufes ohne einen Eingriff am Liquorsystem auskamen, sind daher nicht in dieser Studie erfasst. Ergänzend sollte aber in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass zumindest im betrachteten Zeitraum an der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Augsburg kein Patient identifiziert werden konnte, der eine spätere Shuntpflichtigkeit entwickelte ohne initial eine temporäre Liquorableitung erhalten zu haben. Zur Erfassung einer verzögerten Manifestation des chronischen Hydrozephalus wurden alle Patienten als shuntpflichtig definiert, die innerhalb der ersten 12 Monate nach Ictus einen Shunt implantiert bekamen.

Patienten mit schwerwiegenderen Komplikationen, wie einer raumfordernden Nachblutung, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da man annehmen konnte, dass derartige Ereignisse die Entscheidung zur Anlage einer dauerhaften Liquorableitung in hohem Maße beeinflussen und die prädiktive Aussagekraft der zu untersuchenden Merkmale verfälschen könnten.

Ansonsten wurde darauf Wert gelegt, das Patientenkollektiv so heterogen wie möglich zu halten, um es den Verhältnissen der alltäglichen Krankenversorgung weitestgehend anzugleichen.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigte sich im betrachteten Kollektiv ungeachtet einer Shuntabhängigkeit mit 69,6 % ein höherer Frauenanteil. Dies entspricht einer höheren Inzidenz für Frauen, an einer aneurysmatischen SAB zu erkranken, wie in der Literatur beschrieben [2,32,40]. So konnte u.a. eine Studie aus Norwegen, in die ca. 75.000 Personen eingeschlossen wurden, aufzeigen, dass Frauen nahezu doppelt so häufig wie Männer an einer SAB erkranken [46]. Diese Beobachtung deckt sich mit dem höheren Frauenanteil in dieser Studie.

Das Hauptmanifestationsalter einer SAB liegt laut Literaturangaben in der 5. und 6.

Lebensdekade [2,13]. Das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie betrug $54,85 \pm 13,31$ Jahre (Mittelwert, SD), der Median lag bei 54 Jahren. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, die ähnliche Mittelwerte fanden [8,29,32,40].

Die Übereinstimmung der Geschlechts- und Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv mit anderen Studien ist ein Indiz für eine heterogene Stichprobe.

5.2 Überlegungen zur Datenerhebung

Aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus bestehen für diese Studie mehrere Nachteile und Limitationen.

Grundsätzlich können im Rahmen einer retrospektiven Studie lediglich Hypothesen aufgestellt und Hinweise für ihre Richtigkeit gefunden werden : ein endgültiger Beweis lässt sich nicht führen.

Auch kann die Richtung eines Kausalzusammenhangs oft nicht abschließend geklärt werden, da Ursache und Wirkung meist nicht eindeutig voneinander abgrenzbar sind.

Auf die Qualität der Daten hat man nur bedingt Einfluss, indem man sie auf Plausibilität prüft oder anhand vorliegender weiterer Informationen versucht, möglichst realitätsnah nachzuvollziehen. In der vorliegenden Studie wurden die erhobenen Werte weitestgehend aus „Rohdaten“ gewonnen. Klinische Einteilungen wie Hunt und Hess Grade, die Einteilung nach der modifizierten Rankin Skala oder der Glasgow Koma Skala wurden anhand der dokumentierten Befunde verschiedener Untersucher vorgenommen.

Radiologische Messwerte, insbesondere auch die Einteilung nach Fischer konnten direkt aus dem in allen Fällen vorliegenden Bildmaterial gewonnen werden.

Allerdings war man bei der Ermittlung der täglichen Liquordrainagemengen auf die gewissenhafte Dokumentation des Pflegepersonals angewiesen. Da auf unseren Intensivstationen der Drainagebedarf stündlich dokumentiert wird, bestand aber auch hier die Möglichkeit einer Plausibilitätsprüfung.

5.3 Definition der Shuntpflichtigkeit

In der Literatur variieren die Zahlen für die Entwicklung eines shuntabhängigen Hydrozephalus nach aneurysmatischer SAB zwischen 6,5 % und 67 % [2,29,30,31,32].

Diese große Spannbreite ist sicherlich der Tatsache geschuldet, dass es keine verbindlichen Richtlinien zur Indikationsstellung der Shuntanlage gibt. Die Entscheidung zur Anlage einer dauerhaften Liquorableitung wird unter mehreren klinischen Gesichtspunkten gestellt, die von Klinik zu Klinik variieren können. Letztlich ist immer individuell zu entscheiden. Der Beweis für einen dauerhaften chronischen Hydrozephalus als Folge einer aneurysmatischen SAB ist nicht zu führen.

In der vorliegenden Untersuchung bekamen 64,35 % der untersuchten Patienten eine dauerhafte Liquorableitung implantiert. Damit liegt man zwar noch im Bereich der in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten, dennoch erscheint dieser Wert auf den ersten Blick relativ hoch.

Es muss aber berücksichtigt werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv aufgrund der Einschlusskriterien bereits eine Subgruppe unter den Patienten mit aneurysmatischer SAB darstellt.

Zum einen wurden die Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Blutung verstarben und zum anderen die Patienten, die nie eine temporäre Liquorableitung erhielten, nicht in die Studie mit eingeschlossen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt konnte in einer großen Übersichtsarbeit der Kuopio Universitätsklinik in Finnland gezeigt werden, dass bereits die Indikation zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage bei akutem Hydrozephalus das Risiko einer dauerhaften Liquorableitung von 1% auf mindestens 22% erhöht [36].

Damit wird klar, dass es sich bei den untersuchten Patienten bereits um eine Subgruppe mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus handelt. Diese Tatsache erklärt somit die hohe „Shunt-Rate“, macht aber auch deutlich, dass die für diese Subgruppe gefundene Häufigkeit eines shuntabhängigen Hydrozephalus nicht für alle SAB-Patienten verallgemeinert werden kann.

5.4 Alter und Geschlecht

In mehreren Studien konnte bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem höheren Lebensalter und einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung gezeigt werden [36,38,48,49,50].

So waren Patienten, die einen Shunt implantiert bekamen im Schnitt ca. 5 Jahre älter als Patienten ohne Shunt. Das Durchschnittsalter lag in den meisten Studien in der 6. Lebensdekade.

In der vorliegenden Arbeit liegt das Durchschnittsalter für shuntabhängige Patienten bei 56,36

Jahren, für Nicht-Shuntabhängige bei 52,12 Jahren und entspricht somit der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung.

Die weitere Datenanalyse zeigt, dass Patienten mit Beginn des 46. Lebensjahres ein absolutes Risiko von 73 % haben, einen Shunt implantiert zu bekommen. Patienten, die einen Shunt implantiert bekamen, waren mit einer 4,54-fach höheren Wahrscheinlichkeit mindestens 45 Jahre alt (OR = 4,54). Dieser Zusammenhang konnte als signifikant bestätigt werden und unterstreicht das in der Literatur beschriebene höhere Risiko für die Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus nach aneurysmatischer SAB mit zunehmendem Lebensalter.

Wie bereits erwähnt besteht nach überwiegender Literaturmeinung für Frauen eine höhere Inzidenz an einer SAB zu erkranken [2,32,40]. Dies legt die Vermutung nahe, dass hier auch ein Zusammenhang mit der Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus bestehen könnte.

Bereits die deskriptive Datenauswertung zeigt kein höheres absolutes Risiko für Frauen, einen Shunt implantiert zu bekommen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus kann nicht festgestellt werden.

Die derzeitige Datenlage ist hier sicher noch nicht eindeutig geklärt. Auch wenn einige wenige Studien hier eine signifikante Korrelation beschreiben [38,48], konnte diese in mehreren anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden [29,32,36,40,51].

5.5 Diskussion der klinischen Bewertung einer SAB als Prädiktor einer Shuntpflichtigkeit

5.5.1 Hunt-und-Hess-Grad

In zwei aktuellen Meta-Analysen konnten ein höherer Hunt-und Hess-Grad sowie ein geringerer GCS-Grad als Prädiktoren für eine Shuntpflichtigkeit nach aneurysmatischer SAB bestätigt werden [51,52]. Nach Literaturangaben werden besonders die Hunt- und Hess-Grade 4 und 5 mit einer Shuntabhängigkeit nach SAB assoziiert [29,32,37,40,48,51,52].

Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigt, dass Patienten mit einem Hunt-und-Hess-Grad von $> 3^\circ$ mit 82 % ein deutlich höheres absolutes Risiko einer Shuntpflichtigkeit haben. Betrachtet man das Quotenverhältnis, kann festgestellt werden, dass Patienten, die einen Shunt implantiert bekamen, mit einer 4,17-fach höheren Wahrscheinlichkeit bei stationärer Aufnahme einen Hunt-und-Hess-Grad von $> 3^\circ$ hatten, als Patienten, die keine Shuntpflichtigkeit im Verlauf entwickelten (OR = 4,17). Dieser Zusammenhang konnte als signifikant bestätigt werden.

5.5.2 Glasgow-Coma-Skala (GCS)

Die Glasgow-Coma Skala dient der Einschätzung des Grades einer Bewußtseinsstörung, wie sie bei erhöhtem Hirndruck nach einer SAB auftreten kann.

Betrachtet man die Daten dieser Untersuchung, fällt auf, dass 87 % der Patienten mit einem GCS < 10 bei stationärer Aufnahme später einen Shunt implantiert bekamen. Anders ausgedrückt haben Patienten mit einer späteren Shuntpflichtigkeit 7,29-fach häufiger einen GCS-Grad < 10 nach erfolgter Blutung. Dieser Zusammenhang zeigte sich sowohl im Pearson-Chi-Quadrat Test als auch im exakten Test nach Fisher als hochsignifikant ($P < 0,001$).

Bei Patienten mit gutem GCS-Grad (> 9 Punkten) zeigte sich hinsichtlich der Shuntpflichtigkeit eine ausgewogene Verteilung (49 % vs. 51 %), weshalb sich in diesem Fall keine prädiktive Aussage ableiten ließ.

In einer Meta-Analyse von 2017 konnte ein GCS < 9 bereits als Prädiktor für eine Shuntabhängigkeit identifiziert werden [52]. In der Literatur werden für die Hunt-und Hess-Einteilung oft GCS-Äquivalente angegeben, wobei dem Grad 4° nach Hunt und Hess GCS-Punkte von 7-12 und dem Grad 5° GCS-Punkte von 3-6 zugeordnet werden [53]. Patienten mit einem GCS < 10 entsprechen damit den Hunt und Hess Graden 4 und 5, wofür bereits oben ein ähnlicher Zusammenhang im Bezug auf eine Shuntpflichtigkeit beschrieben wurde.

5.5.3 Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Die modifizierte Rankin Skala (mRS) dient der Beurteilung des neurologischen Status. Die Patienten wurden entsprechend vorliegender Untersuchungsprotokolle einer „guten“ (0°-3°) und einer „schlechten“ (4°-6°) Gruppe zugeordnet. Besonders fiel auf, dass Patienten, die später einen Shunt implantiert bekamen 4,57-fach häufiger der „schlechten“ Gruppe zugeordnet wurden als die Nicht-Shuntpflichtigen (OR = 4,57). Dies entspricht einem absoluten Risiko von 75,6 %. Diese Korrelation konnte durch einen Hypothesen-Test als hochsignifikant bestätigt werden. Dieser Zusammenhang zwischen einem schlechten mRS-Grad und einer Shuntabhängigkeit findet sich auch in der Literatur [54].

Zur Beurteilung des Outcomes wurde der mRS nach mindestens 12 Monaten im Rahmen der Nachuntersuchung erneut erhoben. Hier zeigt sich in beiden Studienarmen eine deutliche Verschiebung der absoluten Patientenzahlen zugunsten der „guten“ Gruppe. So verbesserten sich bei den Shuntpflichtigen rund 48 % und bei den Nicht-Shuntpflichtigen 39 % von der „schlechten“ hin zur „guten“ Gruppe. Auffallend ist, dass gerade in der Gruppe der shuntpflichtigen Patienten eine deutliche Verbesserung des Outcomes gesehen werden konnte.

Diese Beobachtung wurde bereits durch Hop et al im Jahre 2001 beschrieben. In der damaligen Untersuchung verbesserten sich 50 % der Patienten ungeachtet einer Shuntpflichtigkeit vier Monate nach einer SAB um mindestens 1 Punkt auf der modifizierten Rankin Skala [55].

5.6 Zusammenhang zwischen einem cerebralen Vasospasmus und einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich mit einer odds ratio = 5,52 ein deutlich erhöhtes Auftreten eines Vasospasmus in der Gruppe der shuntpflichtigen Patienten. Dieser Zusammenhang konnte als hochsignifikant ($p < 0,001$) bestätigt werden. Allerdings zeigte sich bei Patienten, die keinen cerebralen Vasospasmus entwickelten kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Studienarmen. Eine prädiktive Aussage hinsichtlich einer Shuntpflicht bei Patienten ohne Vasospasmus ist somit nicht zu erwarten.

In der Literatur gibt es durchaus Hinweise auf eine signifikante Beziehung zwischen dem Auftreten eines Vasospasmus und eines Hydrozephalus [56,69]. So konnte in einer retrospektiven Studie bei dopplersonographisch nachgewiesenem Vasospasmus ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit einer Shuntabhängigkeit nach nicht-traumatischer SAB gezeigt werden. Die dabei ermittelte odds ratio betrug 5,2 ($p = 0,015$) und gleicht interessanterweise der hier errechneten OR [57].

5.7 Betrachtung der Korrelation der drainierten Liquormenge über eine EVD und der Entwicklung eines shuntpflichtigen Hydrozephalus

Ein zentraler Gesichtspunkt dieser Studie ist die Beurteilung der drainierten Liquormengen über eine externe Ventrikeldrainage im Hinblick auf die Entwicklung eines shuntpflichtigen chronischen Hydrozephalus nach aneurysmatischer SAB. In die Auswertung wurden nur tägliche Drainagemengen aufgenommen, die über einen kompletten Tag gesammelt werden konnten. Der Tag der EVD-Anlage und der Tag, an dem mit dem „Weaning“ begonnen oder die Drainage aufgrund einer Dislokation sogar entfernt wurde, sind nicht erfasst. Problematisch könnte zum einen die Tatsache sein, dass sich nach dem 10. Tag bis zum 14. Tag die Anzahl der Patienten mit liegender EVD von ursprünglich 115 auf bis zu 64 reduzierte, was einer Reduktion des Kollektivs um 44 % entspricht (vgl. Abb. 7).

Vergleicht man die täglichen Drainagemengen, fällt auf, dass die errechneten Mittelwerte und Mediane für shuntpflichtige Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum höher lagen als

für nicht-shuntpflichtige. Trägt man die kumulativen täglichen Drainagemengen in einem Diagramm für beide Studienarme gegeneinander auf, zeigt sich eine zunehmende Abflachung der Kurve für nicht-shuntpflichtige Patienten im Gegensatz zu einem linearen Anstieg bei den shuntpflichtigen.

Kasuya et al konnten 1991 bereits feststellen, dass Patienten mit einer vermehrten Liquordrainage signifikant häufiger einen shuntpflichtigen Hydrozephalus entwickeln. Ob dieser Effekt durch eine forcierte Liquordrainage begünstigt wurde oder aber shuntpflichtige Patienten schlichtweg einen höheren Drainagebedarf haben, blieb unklar [58]. Aus diesem Grund war es wichtig, im Rahmen der vorliegenden Studie auf vergleichbare Drainagebedingungen für alle Patienten zu achten, soweit dies in einer retrospektiven Studie möglich ist.

Innerhalb der statistischen Auswertung konnten für alle Patienten, die später einen Shunt implantiert bekamen, in den untersuchten Zeitspannen höhere mittlere Drainagemengen gefunden werden. Diese Zusammenhänge konnten zumindest bis zum 10. Tag als signifikant erachtet werden. Für die Mittelwerte der gesamten drainierten Liquormenge der 2. Woche ergab sich allerdings keine signifikante Verteilung. Es ist anzunehmen, dass dies dem bereits oben geschilderten Problem der Reduktion des Patientenkollektivs um bis zu 44% ab dem 10. Tag zu schulden ist.

In der Literatur wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren Drainagemengen in den ersten Tagen nach Blutungsereignis und einer späteren Shuntpflichtigkeit nach aneurysmatischer SAB bereits beschrieben [32,51,59,60,61]. Allerdings konnte ab der 3. Woche kein signifikanter Unterschied mehr gesehen werden [32], was eine weitere Erklärung für die fehlende Signifikanz ab dem 10. Tag der Liquordrainage in vorliegender Studie sein könnte. Eine Untersuchung von Erixon et al an der Universitätsklinik Oslo zeigte zudem, dass eine Drainagemenge > 1500 ml in der ersten Woche nach Ictus einen signifikanten Prädiktor für eine Shuntabhängigkeit darstellt [29].

Diese Erkenntnis konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Mit einem Quotenverhältnis $OR = 2,54$ hatten Patienten mit einem shuntpflichtigen Hydrozephalus signifikant häufiger eine Drainagemenge > 1500 ml in der ersten Woche als Nicht-Shuntpflichtige.

Per definitionem beschreibt der p-Wert in der Statistik die Wahrscheinlichkeit, mit der, unter Annahme einer Nullhypothese, mindestens das beobachtete Resultat auftritt. Mit anderen Worten : Je kleiner der p-Wert desto größer ist die Evidenz der vorhandenen Daten gegen die Nullhypothese [62].

Für die Drainagemengen der ersten 7 Tage zeigte sich im Vergleich mit den anderen getesteten

Zeitspannen mit $p = 0,028$ der kleinste p-Wert, was die prädiktive Aussagekraft der drainierten Liquormenge in den ersten 7 Tagen nach Blutung im Hinblick auf die Entwicklung einer Shuntpflichtigkeit hervorhebt.

5.8 Diskussion der radiologischen Parameter im Hinblick auf eine dauerhafte Shuntabhängigkeit

5.8.1 Fisher-Grad

Der Fisher Grad wurde ursprünglich entwickelt, um das Risiko für das Auftreten eines Vasospasmus besser einschätzen zu können. Patienten mit dem Grad 3 nach Fisher haben das höchste Vasospasmus-Risiko [45]. In der Literatur wurde bereits ein etwaiger Zusammenhang zwischen dem Fisher-Grad und einem späteren Auftreten eines chronischen Hydrozephalus nach SAB diskutiert [29,30,32,36,40,57]. Aufgrund des technischen Fortschritts und der verbesserten Bildgebung der neuen CT-Geräte muß eine Vielzahl der Patienten als Fisher-Grad 3 und bei Nachweis bereits geringer Blutmengen im Ventrikel oder Parenchym als Fisher-Grad 4 eingestuft werden. Die Korrelation mit der Vasospasmus-Häufigkeit hat sich daher über die Jahre verloren. Vor diesem Hintergrund ist es durchaus nachvollziehbar, dass eine Korrelation der Fisher-Grade mit einem shuntpflichtigen Hydrozephalus nicht ohne weiteres erwartet werden kann. Durch den BNI-Score, der 2012 von Wilson et al veröffentlicht wurde, konnte eine neue Einteilung aufgrund der im CCT gemessenen maximalen Breite der subarachnoidalen Blutung zur Abschätzung des Vasospasmus-Risikos gefunden werden [23]. In einer Arbeit von Diesing et al konnte später sogar eine Korrelation des BNI-Scores mit der Häufigkeit des Auftretens eines shuntpflichtigen Hydrozephalus beschrieben werden [40].

In der vorliegenden Arbeit konnte zwischen dem Fisher-Grad und einer Shuntpflicht kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Auch die Aufteilung der Patienten in Fisher Grad = 4 und Fisher-Grad \neq 4 brachte diesbezüglich kein anderes Ergebnis.

Betrachtet man die Literatur, ist es tatsächlich so, dass insbesondere etwas ältere Publikationen (1997 und 1999) einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen Fisher-Grad und einem shuntpflichtigen Hydrozephalus erkennen konnten [30,63,64], jüngere Veröffentlichungen in der Regel jedoch nicht mehr [29,40,32,36].

5.8.2 intraventrikuläre Blutung (IVH)

Da aus der Fisher-Graduierung nicht eindeutig hervorgeht, ob Blut in das Ventrikelsystem eingebrochen ist oder nicht, wurden die Bilder hinsichtlich einer intraventrikulären Blutung separat ausgewertet. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Patienten mit intraventrikulärer Blutung in knapp 70 % der Fälle einen Shunt implantiert bekamen, jedoch ergab sich mit $p = 0,169$ keine Signifikanz.

Die Literatur berichtet jedoch in den meisten Fällen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer intraventrikulären Einblutung und dem Auftreten eines shuntpflichtigen Hydrozephalus [36,40,65]. In einer Arbeit von Tapaninaho et al [38] zeigte sich eine ähnliche prozentuale Aufteilung der Patienten mit intraventrikulärer Blutung (27 % ohne Shunt/ 63 % mit Shunt) wie in vorliegender Arbeit (31% ohne Shunt/ 69 % mit Shunt). Dass hier ein signifikanter Unterschied gefunden wurde liegt wohl an der sehr großen Kohorte mit 835 Patienten. Ein weiterer Grund für die Abweichung könnte sein, dass in vorliegender Studie bereits diskretere Hyperdensitäten im CCT im Bereich des 4. Ventrikels als intraventrikuläre Hämorrhagie gewertet wurden. Hilfreich wäre hier entweder eine Reevaluation durch einen unabhängigen Radiologen oder eine exaktere Klassifizierung der intraventrikulären Blutung z.B. mit der LeRoux – Einteilung oder der modifizierten Fisher-Skala, wie sie in manchen anderen Arbeiten getroffen wurde [29].

Dennoch konnte eine gewisse Tendenz gezeigt werden, zumal Patienten die mit einem Shunt versorgt wurden eine 1,74-fach höhere Wahrscheinlichkeit einer intraventrikulären Blutung hatten.

5.8.3 Ventrikelindizes (maximale Breite des 3. Ventrikels, Evans-Ratio, Dritt-Ventrikel-Index, Cella-media-Index, Ventrikel-Score)

Ein in der Literatur oft beschriebener Prädiktor für Shuntabhängigkeit nach einer SAB ist das Vorhandensein eines akuten Hydrozephalus. Eine Studie von Adams et al aus der Kuopio Universitätsklinik in Finnland zeigte, dass die Anlage einer externen Ventrikeldrainage das Risiko eines shuntpflichtigen Hydrozephalus von 1% auf mindestens 22 % erhöht [36].

Auch weitere Studien bestätigten den akuten Hydrozephalus als wichtigen Prädiktor einer späteren Shuntabhängigkeit [37,38,40,66].

In vielen Studien wird die Anlage einer externen Ventrikeldrainage oft als Indiz für den akuten Hydrozephalus gewertet. In diese Studie wurden aber nur Patienten aufgenommen, die eine externe Ventrikeldrainage innerhalb der ersten 3 Tage implantiert bekamen. Zur Quantifizierung

eines vorliegenden Liquoraufstaus wurden daher die Ventrikelweiten gemessen und entsprechende Ventrikel-Indizes errechnet (vgl. 3.7).

Analog einer Studie von Erixon et al [29] konnten für alle erhobenen Ventrikel-Indizes, sowie auch für die im CCT gemessene maximale Breite des 3. Ventrikels, höhere Mittelwerte für Patienten mit einem shuntpflichtigen Hydrozephalus als für Patienten ohne Shuntpflicht errechnet werden. In allen Fällen erwies sich der Zusammenhang als stark signifikant.

In der Literatur findet man ähnliche Beobachtungen [37,61,67], weshalb davon ausgegangen werden muß, dass eine messbare Erweiterung der inneren Liquorräume als Hinweis auf einen akuten Hydrozephalus ein wichtiger Prädiktor für eine spätere Shuntabhängigkeit sein muß.

Im klinischen Alltag ist besonders die einfache Messung der maximalen Breite des 3. Ventrikels ohne weitere Berechnungen von Interesse [37]. Bei einem Mittelwert für Patienten mit einer Shuntabhängigkeit von $8,29 \pm 2,92$ mm und einem Mittelwert für nicht-shuntabhängige Patienten von $6,76 \pm 2,28$ mm zeigte ein Signifikanztest mit einem Schranken-Wert von 7 mm einen stark signifikanten Zusammenhang. Patienten mit Shunt hatten eine 3,06 häufigere Wahrscheinlichkeit, eine maximale Breite des 3. Ventrikels ≥ 7 mm zu haben. Vergleichbare Daten mit einem ähnlichen Schranken-Wert konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Jedoch zeigte eine weitere Arbeit eine signifikante Korrelation des aus dem initialen CCT nach SAB ermittelten Volumens des 3. Ventrikels und einer späteren Shuntabhängigkeit [71].

5.9 Diskussion der Bedeutung des Aneurysmas für die Risikoabschätzung einer dauerhaften Shuntabhängigkeit

5.9.1 Aneurysmalokalisation

Die vertebrobasiläre Lage eines Aneurysmas wird in der Literatur häufig als Prädiktor für eine spätere Shuntabhängigkeit beschrieben [36,51]. In der vorliegenden Studie konnte hier allerdings keine signifikante Korrelation mit einer Shuntpflichtigkeit gefunden werden. Andere Arbeiten, wie auch eine große Studie aus Japan, in die 4693 Patienten mit einer aneurysmatischen SAB eingeschlossen wurden, konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der vertebrobasilären Lage eines Aneurysmas und eines shuntabhängigen Hydrozephalus finden [40,68].

Die Datenlage ist hier nicht eindeutig. Womöglich sind die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedenen lokalen Behandlungsstrategien, wie bei der Aneurysmabehandlung oder anderen Entscheidungskriterien zur Beurteilung der Shuntpflichtigkeit geschuldet.

5.9.2 Art der Aneurysmaversorgung (Coiling/ Clipping)

Seit Einführung der endovaskulären Aneurysmaversorgung besteht eine andauernde Diskussion über die Vor- und Nachteile dieser Methode im Vergleich zum chirurgischen Clipping. Die ISAT- und BRAT-Studien konnten im Wesentlichen keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Verfahren zeigen [20,21,22].

Hinsichtlich einer Shuntpflichtigkeit nach aneurysmatischer SAB konnte in der bereits oben angeführten Studie aus Japan ein höheres Risiko für chirurgisch versorgte Patienten gefunden werden [68]. Demgegenüber steht das Ergebnis einer weiteren Arbeit, in der 596 Patienten untersucht wurden, die ein geringeres Risiko für eine Shuntabhängigkeit nach chirurgischer Aneurysmaversorgung beschreibt [69]. In einer anderen Studie, in der 10.899 Patienten untersucht wurden, konnte letztlich kein Unterschied bezüglich der Aneurysmaversorgung im Hinblick auf eine Shuntpflichtigkeit erkannt werden [70,71].

Die Auswertung der vorliegenden Daten dieser Studie lässt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den endovaskulär und den chirurgisch versorgten Patienten erkennen.

5.9.3 Aneurysmagröße

Als ein weiterer Prädiktor für die Entwicklung einer dauerhaften Shuntabhängigkeit nach SAB wird in der Literatur zum Teil auch die Größe des rupturierten Aneurysmas diskutiert. So konnte in einer Arbeit, in der 897 Patienten untersucht wurden, gezeigt werden, dass eine Zunahme der Aneurysmagröße auch mit einem höheren Risiko der Entwicklung eines Hydrozephalus einhergeht [67]. In einer anderen Studie, die 1533 Patienten inkludierte, konnte im Rahmen einer multivariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße und einer Shuntabhängigkeit gezeigt werden, im separat durchgeführten T-Test zeigte sich dann allerdings keine Signifikanz ($p=0,340$) [36].

In der vorliegenden Studie lässt sich ebenfalls eine derartige Tendenz erkennen, da der errechnete Mittelwert für den größten gemessenen Durchmesser des rupturierten Aneurysmas bei shuntpflichtigen Patienten mit $8,12 \pm 4,69$ mm über dem entsprechenden Mittelwert von $6,9 \pm 3,13$ mm liegt. Ein durchgeführter T-Test ließ bei $p=0,099$ jedoch keinen signifikanten Zusammenhang erkennen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,099$ im T-Test und unter Betrachtung der oben angeführten Studien (mit $N = 897$ und $N = 1533$) lässt sich vermuten, dass sich der gefundene Unterschied bezüglich der Mittelwerte in einem größeren Patientenkollektiv durchaus als signifikant herausstellen könnte.

5.10 Entwicklung einer neuen Klassifikation zur Abschätzung einer Shuntabhängigkeit nach aneurysmatischer SAB

Für den klinischen Alltag wäre es hilfreich, die gefundenen Erkenntnisse in einer Klassifikation aufzubereiten, um die Indikationsstellung zur Shuntanlage nach einer aneurysmatischen SAB zu erleichtern und gegebenenfalls zu optimieren.

Eine bereits in der Literatur beschriebene Methode zur Risikoeinschätzung eines späteren shuntabhängigen Hydrozephalus ist die sog. „failure risk index“ - Skala. Diese berücksichtigt den Durchmesser des 3. Ventrikels, die Distanz zwischen den Nuclei caudatii, den Hunt und Hess Grad, die Eiweiß-Konzentration im Liquor, das Geschlecht und eine etwaige Lokalisation des Aneurysmas im hinteren Hirnkreislauf [37]. Die bereits 2009 veröffentlichte „failure risk index“-Skala fand wohl auch aufgrund der etwas aufwendigeren Anwendung bis heute keine weite Verbreitung im klinischen Alltag.

In 2016 veröffentlichte Jabbarli et al den „Chronic Hydrocephalus Ensuing from SAH-Score“ (CHESS-Score). Dieser berücksichtigte einen Hunt und Hess Grad ≥ 4 , eine Lokalisation des rupturierten Aneurysmas im hinteren Hirnkreislauf, einen akuten Hydrozephalus, eine intraventrikuläre Hämorrhagie und eine im Verlaufs-CCT nachgewiesene frühe cerebrale Ischämie [66].

Eine erst kürzlich veröffentlichte weitere Klassifikation stellt die sog. „SDASH“-Skala dar. In ihr wurde neben dem akuten Hydrozephalus und dem Hunt und Hess-Grad in besonderem Maße der 2012 von Wilson et al veröffentlichte „BNI-Score“ berücksichtigt [40]. Der BNI-Score ist eine Einteilung aufgrund der im CCT gemessenen maximalen Breite der subarachnoidalen Blutung und wurde ursprünglich zur Abschätzung des Vasospasmus-Risikos entwickelt [23].

Im Gegensatz dazu wurde in vorliegender Arbeit ein besonderes Augenmerk auf die über eine externe Ventrikeldrainage drainierte Liquormenge gerichtet. Diese wurde in den vorstehend beschriebenen Klassifikationen nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse in einer neuen Klassifikation darzulegen.

Ausgewählt wurden sechs Merkmale, die im klinischen Alltag ohne besonderen Aufwand bestimmt werden können und in der vorangegangenen Untersuchung signifikante Zusammenhänge mit der Entwicklung einer dauerhaften Shuntpflicht gezeigt haben.

Im Einzelnen wurden berücksichtigt :

- Alter ≥ 45 Jahre;
- Hunt und Hess-Grad > 3 ;

- Glasgow-Coma-Skala < 10 Punkte;
- nachgewiesener Vasospasmus (Doppler-Sonographie/ Angiographie);
- drainierte Liquormenge in den ersten 7 Tagen > 1500 ml;
- maximale Breite des 3. Ventrikels ≥ 7 mm;

Für jedes zutreffende Merkmal wurde der/m Patientin/en 1 Punkt zugeteilt. Demnach konnten 0-6 Punkte erreicht werden. Die so gewonnene Häufigkeitsverteilung innerhalb des Patientenkollektivs, bezogen auf beide Studienarme, konnte mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test ($P < 0,001$) als hochsignifikant angenommen werden.

Die Risikoverteilung einer dauerhaften Shuntpflicht nach aneurysmatischer Blutung und primärer Anlage einer temporären Liquorableitung stieg innerhalb der Patientenkohorte im Ergebnis (wie unter 4.7/ Tab. 29 ersichtlich) kontinuierlich von Patienten mit 0 Punkten (0%) bis zu Patienten mit 6 Punkten (100%) an.

Zur Beurteilung der Diskriminierung und zum Vergleich mit den eingangs beschriebenen Klassifikationen wurde als Fläche unter der ROC-Kurve der AUROC-Wert mit 0,84 bestimmt.

Vergleicht man damit die in der Literatur gefundenen AUROC-Werte der in diesem Abschnitt eingangs beschriebenen Klassifikationen (AUROC (BNI) = 0,654; AUROC (CHESS) = 0,769; AUROC (SDASH) = 0,785) [40], zeigt dies mit einem P-Wert < 0,001 eine mindestens vergleichbare prädiktive Aussagekraft der neu erstellten Klassifikation.

5.11 Ausblick

Die neu entwickelte Klassifikation bedarf nun einer weiteren Validierung durch eine prospektive Studie. Außerdem könnte im Rahmen der Validierung eine Modifizierung der einzelnen Merkmale auch hinsichtlich ihrer Gewichtung die prädiktive Aussagekraft der Klassifikation eventuell noch verbessern.

In der Literatur werden derzeit auch eine erhöhte Protein-Konzentration im Liquor [73] und eine erhöhte Interleukin-6 Konzentration ($\geq 10,000$ pg/ml) im Rahmen einer intrathekalen inflammatorischen Reaktion nach einer aneurysmatischen SAB als Risikofaktoren für eine Shuntpflicht diskutiert [74]. Es ist somit anzunehmen, dass neben den klinischen Kriterien in Zukunft auch laborchemische Untersuchungen des Liquors helfen werden, das Risiko einer Shuntpflicht noch besser einzuschätzen.

6. Zusammenfassung

Der posthämorrhagische chronische Hydrozephalus ist eine wesentliche Komplikation nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Die Kriterien der Indikationsstellung zur Implantation eines Shunts können dabei zwischen den einzelnen neurochirurgischen Kliniken variieren. Entsprechende Richtlinien oder etablierte Klassifikationen existieren derzeit nicht. Eine bessere Einschätzung des tatsächlich bestehenden individuellen Risikos eines chronischen Hydrozephalus könnte daher eine wichtige Grundlage zur zeitgerechten Shuntimplantation bilden.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, klinische Kriterien hinsichtlich eines signifikant erhöhten Risikos zur dauerhaften Shuntpflicht nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung zu untersuchen. Aus den gewonnenen Ergebnissen war eine Klassifikation zu entwickeln, die im klinischen Alltag bei Verdacht auf einen chronischen Hydrozephalus hilft, die Indikationsstellung zur Anlage eines dauerhaften Shunts zu optimieren.

Entsprechend den Einschlusskriterien wurden 115 Patienten ausgewählt, die zwischen dem 02.01.2010 und dem 24.07.2015 in der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum Augsburg an einer gesicherten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt wurden .

Die Daten wurden aus den Krankenakten und dem archivierten Bildmaterial erhoben, in eine Tabelle überführt und statistisch ausgewertet .

Entsprechend den vorliegenden Ergebnissen besteht ab dem 46. Lebensjahr ein signifikant erhöhtes Risiko zur Shuntpflicht ($p < 0,001$). Auch der klinisch schlechtere Zustand der Patienten ging mit einem erhöhten Risiko einher (Hunt und Hess-Grad > 3 , GCS < 10 Punkten, mRS-Grad > 3 bei stationärer Aufnahme; jeweils $p \leq 0,001$).

Das Auftreten eines Vasospasmus ($p < 0,001$) und insbesondere eines vermehrten Liquorverlusts in der ersten Woche ($p = 0,028$) über eine externe Ventrikeldrainage zeigten, wie auch verschiedene Indizes zur Quantifizierung der Ventrikelweite (jeweils $p < 0,01$), einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus. Geschlecht, Fisher-Grad, eine intraventrikuläre Einblutung, Größe, sowie Lage und Art der Versorgung des rupturierten Aneurysmas erwiesen sich in dieser Studie hingegen nicht als sinnvolle Parameter zur Risikoabschätzung.

Zur einfachen Risikoabschätzung einer dauerhaften Shuntpflicht für den klinischen Alltag wurde eine Klassifikation entwickelt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den höheren Liquorverlust bei shuntpflichtigen Patienten gelegt. Als Schrankenwert wurden 1500 ml innerhalb der ersten Woche gewählt ($p = 0,0195$). Neben dem Alter (> 45 Jahre), dem klinischen Zustand des Patienten bei Aufnahme (H/H > 3 , GCS < 10), wurde auch das Auftreten eines

Vasospasmus berücksichtigt. Dem in der Literatur als Risikofaktor allgemein beschriebenen akuten Hydrozephalus wurde insofern Rechnung getragen, als er nun als meßbares Merkmal (maximale Breite des 3. Ventrikels im initialen CCT ≥ 7 mm) in die Klassifikation mit einfließt. Entsprechend des entwickelten ROS-Scores (0-6 Punkte) hatten Patienten in der vorliegenden Studie mit 4 Punkten ein knapp 90 %iges und Patienten mit 5 und 6 Punkten ein 100%iges Risiko der dauerhaften Shuntpflicht. Die so gewonnene Einteilung zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) und gute Diskriminierung (AUROC-Wert = 0,84) bezüglich Sensitivität und Spezifität.

Die klinische Relevanz dieser gewonnenen Erkenntnisse bestünde m.E. darin, den Hochrisiko-Patienten mit 4, 5 oder 6 Punkten nach einem frustranen Entwöhnungsversuch frühzeitig einen Shunt zu implantieren, um die Gefahr der EVD-assoziierten Komorbiditäten (Ventrikulitis, Thrombose, Pneumonie) zu minimieren und eine Rehabilitation zügig zu ermöglichen. Bei den übrigen Patienten erscheint es durchaus sinnvoll, die EVD auch noch nach ca. 12 Tagen zu wechseln, um weitere Entwöhnungsversuche zu unternehmen. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit 0, 1 oder 2 Punkten.

Eine weitere Validierung in Form einer prospektiven Studie ist zur abschließenden Beurteilung der prädiktiven Aussagekraft dieser Klassifikation m.E. nötig. In Zukunft könnten auch laborchemische Untersuchungen des Liquors (z.B. Protein-Konzentration, Interleukin-6) eine wichtige Rolle bei der Einschätzung des Risikos einer Shuntpflicht nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung spielen.

7. Literaturverzeichnis

1. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH, American Heart Association (2009) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 40:994–1025.
2. Kellner P, Stoevesandt D, Soukup J, Bucher M, Raspé C (2012) Aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung. *Anaesthesist* 61:792–814.
3. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R (2000) A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke* 31:1054–1061.
4. Dietel M, Harrison TR: *Harrisons Innere Medizin*. 16. Aufl. ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 2005, S. 2570-2571.
5. Jakobsson K E, Säveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L (1996) Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 85:995–999.
6. Backes D, Rinkel GJE, Kemperman H, Linn FHH, Vergouwen MDI (2012) Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 43:2115–2119.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Steinmetz H: S1-Leitlinien Subarachnoidalblutung, AWMF-Registernummer 030/07, Stand September 2012, Gültigkeit verlängert bis 29.09.2017.
8. Steinmetz H (2012) Spontane Subarachnoidalblutung. *Nervenarzt* 83:785–793.
9. Horstman P, Linn F H H, Voorbij H A M, Rinkel G J E (2011) Chance of aneurysm in patients suspected of SAH who have a ‘negative’ CT scan but a ‘positive’ lumbar puncture. *J Neurol* 259:649–652.
10. Greenberg MS, Arredondo N : *Handbook of neurosurgery*. 6th ed. Thieme, New York, 2006, pp. 800-801.
11. Czebral J R, Mut F, Weir J, Putman C M (2011) Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 :264–270.
12. Rinkel GJE (2005) Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol* 4:122–128.

13. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS (2005) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 36:2773–2780.
14. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ (2017) Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int* 114:226–236.
15. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, van der Bom JG, Algra A (2011): Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: a case-crossover study. *Stroke* 42:1878–1882.
16. Van Lieshout JH, Bruland I, Fischer I, Corenlius JF, Kamp MA, Turowski B, Tortora A, Steiger HJ, Petridis AK (2017) Time is life. Increased mortality of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med* 35:45–50.
17. Moskopp D, Wassmann H: *Neurochirurgie. Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*. 2. Aufl. Schattauer GmbH, Stuttgart, 2015, S. 458-463.
18. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, Suri MFK, Qureshi AI (2012) Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery* 71:670-677; discussion 677-678.
19. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75:8–14.
20. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P (2005) International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366:809–817.
21. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, Raymond J (2013) International subarachnoid aneurysm trial – ISAT Part II: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:156.
22. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC (2015) The Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT): 6-year results. *J Neurosurg* 123:609–617.

23. Wilson DA, Nakaji P, Abla AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF (2012) A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery* 71:869–875.
24. Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J (2005) Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000277.
25. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Nowbakht P, Roux S, Kassell N (2012) Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling (CONSCIOUS-3). *Stroke* 43:1463–1469.
26. Eddleman CS, Hurley MC, Naidech AM, Batjer HH, Bendok BR (2009) Endovascular options in the treatment of delayed ischemic neurological deficits due to cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 26:E6.
27. Greenberg MS, Arredondo N : *Handbook of neurosurgery*. 6th ed. Thieme, New York, 2006, pp.647-649 and 763.
28. Schmidt RF, Thews G : *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1997, S. 86.
29. Erixon HO, Sorteberg A, Sorteberg W, Eide PK (2014) Predictors of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a single-center clinical trial. *Acta Neurochir* 156:2059–2069.
30. Czorlich P, Ricklefs F, Reitz M, Vettorazzi E, Abboud T, Regelsberger J, Westphal M, Schmidt NO (2015) Impact of intraventricular hemorrhage measured by Graeb and LeRoux score on case fatality risk and chronic hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 157:409–415.
31. Zimmer A, Reith W (2011) Sekundärkomplikationen der akuten Subarachnoidalblutung. *Radiologe* 51:120–125.
32. Hayek MA, Roth C, Kaestner S, Deinsberger W (2017) Impact of External Ventricular Drainage Volumes on Shunt Dependency after Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 78:227–230.
33. Suarez-Rivera O (1998) Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 49:563–565.
34. Bagley C (1928) Blood in the cerebrospinal fluid. *Arch Surg* 17:18.
35. Blaylock RL, Kempe LG (1978) Hydrocephalus associated with subarachnoid haemorrhage. *Neurochirurgia* 21:20–28.

36. Adams H, Ban VS, Leinonen V, Aoun SG, Huttunen J, Saavalainen T, Lindgren A, Frosen J, Fraunberg M, Koivisto T, Hernesniemi J, Welch BG, Jaaskelainen JE, Huttunen TJ (2016) Risk of Shunting After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Collaborative Study and Initiation of a Consortium. *Stroke* 47:2488–2496.
37. Chan M, Alaraj A, Calderon M, Herrera SR, Gao W, Ruland S, Roitberg BZ (2009) Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 110:44–49.
38. Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M, Niskanen M, Kari A, Luukkonen M, Puranen M (1993) Shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage and aneurysm surgery: Timing of surgery is not a risk factor. *Acta Neurochir* 123:118–124.
39. Lajcak M, Heidecke V, Haude KH, Rainov NG (2013) Infection rates of external ventricular drains are reduced by the use of silver-impregnated catheters. *Acta Neurochir* 155:875–881.
40. Diesing Dominik, Wolf S, Sommerfeld J, Sarrafzadeh A, Vajkoczy P, Dengler NF (2018) A novel score to predict shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 128:1273–1279.
41. Hunt WE, Hess RM (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28:14–20.
42. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2:81–84.
43. Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2:200–215.
44. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604–607.
45. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1–9.
46. Sandvei MS, Romundstad PR, Müller TB, Vatten L, Vik A (2009) Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway. *Stroke* 40:1958–1962.
47. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V (2009) Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 8:355–369.

48. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D (2003) Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 52:763-769; discussion 769-771.
49. O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Urbach D, Wallace MC (2009) Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *Clinical article. J Neurosurg* 111:1029–1035.
50. Yoshioka H, Inagawa T, Tokuda Y, Inokuchi F (2000) Chronic hydrocephalus in elderly patients following subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 53:119-124; discussion 124-125.
51. Wilson CD, Safavi-Abbasi S, Sun H, Kalani MYS, Zhao YD, Levitt MR, Hanel RA, Sauvageau E, Mapstone TB, Albuquerque FC, McDougall CG, Nakaji P, Spetzler RF (2017) Meta-analysis and systematic review of risk factors for shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 126:586-595.
52. Xie Z, Hu X, Zan X, Lin S, Li H, You C (2017) Predictors of Shunt-dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 106:844-860.
53. Spindel MC (2008) Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 9:20-30.
54. Koyanagi M, Fukuda H, Saiki M, Tsuji Y, Lo B, Kawasaki T, Irooi Y, Fukumitsu R, Ishibashi R, Oda M, Narumi O, Chin M, Yamagata S, Miyamoto S (2018) Effect of choice of treatment modality on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* Mar 9:1–7 [Epub ahead of print].
55. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (2001) Changes in functional outcome and quality of life in patients and caregivers after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 95:957–963.
56. Black PM (1986) Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 18:12–16.
57. Vinas Rios JM, Sanchez-Aguilar M, Kretschmer T, Heinen C, Medina Govea FA, Jose Juan SR, Schmidt T (2018) Predictors of hydrocephalus as a complication of non-traumatic subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational cohort study in 107 patients. *Patient Saf Surg* 12:13.
58. Kasuya H, Shimizu T, Kagawa M (1991) The effect of continuous drainage of cerebrospinal fluid in patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis of 108 patients. *Neurosurgery* 28:56–59.

59. Zolal A, Juratli T, Dengl M, Ficici KHS, Schackert G, Sobottka SB (2015) Daily drained CSF volume is a predictor for shunt dependence - A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg* 138:147–150.
60. Lewis A, Kimberly TW (2016) A retrospective analysis of cerebrospinal fluid drainage volume in subarachnoid hemorrhage and the need for early or late ventriculoperitoneal shunt placement. *J Neurosurg sci* 60:289–295.
61. Widenka DC, Wolf S, Schürer L, Plev DV, Lumenta CB (2000) Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Neurol Neurochir Pol* 34:56–60.
62. Held L, Rufibach K, Seifert B : *Medizinische Statistik. Konzepte, Methoden, Anwendungen.* Pearson Deutschland GmbH, Hallbergmoos, 2013, S. 102-103.
63. Gruber A, Reinprecht A, Bavinzski G, Czech T, Richling B (1999) Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 44:503-509. discussion 509-512.
64. Vale FL, Bradley EL, Fisher WS (1997) The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg* 86:462–466.
65. Sugawara T, Maehara T, Nariai T, Aoyagi M, Ohno K (2016) Independent predictors of shunt-dependent normal pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci* 60:154–158.
66. Jabbarli R, Bohrer AM, Pierscianek D, Müller D, Wrede KH, Dammann P, ElHindy N, Özkan N, Sure U, Müller O (2016) The CHESS score: a simple tool for early prediction of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol* 23:912-918.
67. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF (1999) Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 45:1120-1127; discussion 1127-1128.
68. Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K, Ino T, Kimura T, Kobayashi S (2015) Aneurysm location and clipping versus coiling for development of secondary normal-pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Japanese Stroke DataBank. *J Neurosurg* 123:1555–1561.
69. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, Raabe A (2007) Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery* 61:924-933; discussion 933-934.

70. Hoh BL, Kleinhenz DT, Chi YY, Mocco J, Barker FG (2011) Incidence of ventricular shunt placement for hydrocephalus with clipping versus coiling for ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database: 2002 to 2007. *World Neurosurg* 76:548–554.
71. Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de Tribolet N (2004) Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg* 101:402–407.
72. Pinggera D, Kerschbaumer J, Petr O, Ortler M, Thomé C, Freyschlag CF (2017) The Volume of the Third Ventricle as a Prognostic Marker for Shunt Dependency After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 108:107–111.
73. Lewis A, Irvine H, Ogilvy C, Kimberly WT (2015) Predictors for delayed ventriculoperitoneal shunt placement after external ventricular drain removal in patients with subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* 29:219–224.
74. Wostrack M, Reeb T, Martin J, Kehl V, Shiban E, Preuss A, Ringel F, Meyer B, Ryang YM. (2014) Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the role of intrathecal interleukin-6. *Neurocrit Care* 21:78–84.

8. Anlagen

Erhebungsbogen :

Name :
 Vorname :
 Geburtsdatum :
 Fallnummer :

Diagnose : () Media
 () ACI
 () Anterior
 () Vertebrobasilär

Shunt Ja () Nein () Größe Aneurysma :

Aufnahmedatum :
 klinischer Befund: () mRS bei Aufnahme
 () mRS bei Entlassung
 () mRS nach 12 Monaten
 Glasgow Coma Scale : 3-15 ()

Anlage EVD am :

Hunt und Hess Grad : 1 () 1a () 2 () 3 () 4 () 5 ()

Fisher-Grad : 1 () 2 () 3 () 4 ()

Antikoagulation : Ja (), welche ? _____ Nein ()

D S A : wann ? _____ Befund : _____

Art der Aneurysmaversorgung : operativ () endovaskulär ()

Zeitspanne bis zur Entfernung der EVDTage am _____.____._____
 ggf. Zeitspanne bis zur OP-Indikation :

Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Liquormenge EVD																
Zellzahl Liquor																

Radiologische Messwerte zur Objektivierung der Ventrikelweite :
 (Evans-Ratio; Dritt-Ventrikel-Index; Cella-Media-Index; Ventrikel-Score)
 A = ; B = ; C = ; D = ; E = ; F = ;

Vasospasmus Ja ()/Nein () ; **IVH** Ja ()/Nein () ;

Anlage 1 : Erhebungsbogen zur Datenakquisition.

9. Thesen

Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Thesen der Dissertation

**Klinische Kriterien zur Abschätzung einer dauerhaften Shuntpflicht nach einer
aneurysmatischen Subarachnoidalblutung**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)**

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Bastian Franz Ludwig Stemmer
geboren am: 27.09.1979 in: Schwabmünchen

Betreuer: Prof.(Univ. Harbin) Dr. med. Dr. h.c. mult. V. Heidecke, Klinikum Augsburg

- (1) Mit Beginn des 46. Lebensjahres besteht ein erhöhtes Risiko der dauerhaften Shuntpflichtigkeit nach aneurysmatischer SAB. Die These konnte bestätigt werden.
- (2) Frauen haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung. Die These mußte abgelehnt werden.
- (3) Patienten mit Hunt und Hess Grad > 3 bei Aufnahme haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung. Die These konnte bestätigt werden.
- (4) Patienten mit einem initialen GCS < 10 haben ein höheres Risiko einer Shuntpflichtigkeit nach Subarachnoidalblutung. Die These konnte bestätigt werden.
- (5) Patienten mit einem mRS > 3 bei stationärer Aufnahme haben ein erhöhtes Risiko einer dauerhaften Shuntpflichtigkeit. Die These konnte bestätigt werden.
- (6) Das Auftreten eines cerebralen Vasospasmus begünstigt die dauerhafte Shuntpflichtigkeit nach aufgetretener SAB. Die These konnte bestätigt werden.
- (7) Patienten mit einer Drainagemenge > 1500 ml in der ersten Woche nach SAB haben ein signifikant höheres Risiko für eine dauerhafte Shuntabhängigkeit. Die These konnte bestätigt werden.
- (8) Patienten mit einem Fisher-Grad 4 haben ein signifikant höheres Risiko für eine dauerhafte Shuntabhängigkeit. Die These mußte abgelehnt werden.
- (9) Patienten mit einem radiologisch nachweisbaren akuten Hydrozephalus haben ein signifikant höheres Risiko für eine dauerhafte Shuntabhängigkeit. Die These konnte für alle betrachteten Ventrikelindizes bestätigt werden.
- (10) Bei einer SAB infolge einer Aneurysmaruptur der hinteren Zirkulation (vertebrobasilär) besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines chronischen Hydrozephalus. Die These mußte abgelehnt werden.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Augsburg, den

(B. Stemmer)

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. ein Promotionsverfahren begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Augsburg, den

(B. Stemmer)

Lebenslauf

persönliche Angaben :

Vornamen, Name : Bastian Franz Ludwig, Stemmer
Geburtsort : D-86830 Schwabmünchen / Bayern
Geburtstag : 27.09.1979
Familienstand : ledig, keine Kinder

Schulbildung :

16.09.1986-25.07.1990 Grundschole: Sankt-Ulrich-Volksschole in Schwabmünchen
01.09.1990-25.06.1999 Gymnasium: Leonhard- Wagner-Gymnasium Schwabmünchen
abgeschlossen mit Allgemeiner Hochschulreife

Wehrdienst :

01.07.1999-30.04.2000 Grundausbildung in Germersheim, anschließend beim
Lufttransportgeschwader L TG 61 in Penzing

Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians- Universität München :

02.05.2000/ SS 2000 Vorlesungsbeginn 1. Fachsemester
19.03.2002 Ärztliche Vorprüfung
25.03.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.09.2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
25.10.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Studienabschluss
(Zeugnis vom 01.11.2006)

Approbation :

20.11.2006 Erteilung der Approbation als Arzt

Famulaturen :

26.08.2002 – 25.09.2002 Zentralklinikum Augsburg II. Med. Klinik
01.09.2003 – 30.09.2003 Zürcher Höhenklinik Davos/Clavadel
08.03.2004 – 07.04.2004 Augenklinik der LMU München
16.08.2004 – 15.09.2004 Internistisch - hausärztliche Praxis
Dr. med. Helmut Reitmeier, Schwabmünchen

Praktisches Jahr :

17.10.2005 – 05.02.2006 Chirurgie am Zentralklinikum Augsburg
06.02.2006 – 28.05.2006 Anästhesiologie am Klinikum Großhadern
29.05.2006 – 17.09.2006 Innere Medizin am städt. Krankenhaus München-Harlaching
(Zentrum für internistische Akutmedizin - ZIAM)

Weitere Tätigkeit :

01.01.2003 – 31.12.2004 Pflegehelfer am deutschen Herzzentrum München auf der
kardiologischen Intensivstation

ärztliche Tätigkeit :

01.01.2007 – 31.08.2009 chirurgischer Assistenzarzt an der Donau-Ries-Klinik
Donauwörth (CA Dr. R. Koch und CA Dr. F. Erckmann)
seit 01.12 2009 Assistenzarzt in der neurochirurgischen Klinik am Klinikum
Augsburg (CA Prof. (Univ. Habin) Dr. Dr. h.c. mult. Heidecke)
dort seit 02.02.2016 Facharzt für Neurochirurgie

Augsburg, den

(B. Stemmer)

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Chef Herrn Prof.(Univ. Harbin) Dr. med. Dr. h.c. mult. Volkmar Heidecke für die hervorragende Betreuung, aber auch für die stets sehr gute Zusammenarbeit bedanken.

Danken möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern Sophie und Arthur Stemmer für ihre unermüdliche und liebevolle Unterstützung.

Meiner Freundin Marina danke ich besonders für ihr Verständnis und ihre Geduld.