

**DER EINFLUSS DES HÄMOGLOBINWERTES AUF DAS OUTCOME
NACH ANEURYSMATISCHER SUBARACHNOIDALBLUTUNG**

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER ZAHNMEDIZIN

DES FACHBEREICHS MEDIZIN

DER JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

VORGELEGT VON LISA ELISABETH MAJA BROKMEIER

AUS MÖNCHENGLADBACH

GIESSEN 2013

AUS DEM MEDIZINISCHEN ZENTRUM FÜR NEUROLOGIE UND NEUROCHIRURGIE

KLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH

STANDORT GIEßEN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. EBERHARD UHL

GUTACHTER: PROF. DR. M. OERTEL

GUTACHTER: PROF. DR. D. HÄNGGI

TAG DER DISPUTATION: 30.09.2013

Der Einfluss des Hämoglobinwertes auf das Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Inhaltsverzeichnis

1	Theoretische Hintergründe.....	1
1.1	Epidemiologie und Definition der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung	1
1.2	Komplikationen.....	4
1.2.1	Die Rezidivblutung.....	4
1.2.2	Vasospasmus.....	5
1.2.3	Hydrocephalus.....	6
1.3	Klinische Einteilungen.....	7
1.3.1	Hunt und Hess.....	7
1.3.2	Glasgow Coma Scale.....	8
1.3.3	World Federation of Neurological Surgeons Scale.....	9
1.4	Diagnostik.....	10
1.5	Therapie.....	11
1.6	Risikofaktoren.....	13
1.7	Einfluss einer Anämie auf das Outcome.....	13
1.8	Fragestellung der Dissertation.....	16
1.8.1	Hauptfragestellung.....	16
1.8.2	Nebenfragestellung.....	16
2	Materialien und Methoden.....	17
2.1	Patienten.....	17
2.2	Auswertung der CT-Scans und Angiographien.....	17
2.3	Definition von Vasospasmus.....	18
2.4	Auswertung des Outcomes.....	18
2.5	Ethische Zulassung.....	19
2.6	Statistische Analyse.....	19
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Das Patientenkollektiv.....	20
3.1.1	Geschlechts-und Altersverteilung der Patienten.....	20
3.1.2	Merkmale des Patientenkollektivs.....	21
3.2	30-Tages Mortalität.....	23

3.3	Funktionelles Outcome.....	25
3.4	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	30
3.5	Vasospasmus und Hirninfarkt.....	31
4	Diskussion.....	34
4.1	Die wichtigsten Ergebnisse	34
4.2	Anämie und SAB	34
4.3	Transfusion und SAB.....	35
4.4	Vasospasmus, Anämie und Transfusion	38
4.5	Hirninfarkt und Anämie	39
4.6	Limitationen	40
4.7	Zukunftsperspektiven	41
4.8	Schlussfolgerung	42
5	Zusammenfassung (Deutsch und Englisch).....	43
6	Literaturverzeichnis	47

1 Theoretische Hintergründe

1.1 Epidemiologie und Definition der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Eine spontane Subarachnoidalblutung ist ein lebensbedrohlicher neurochirurgischer Notfall. Sie ist gekennzeichnet durch den Austritt von Blut in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum, welcher das Zentralnervensystem zwischen den beiden Hirnhäuten Arachnoidea und Pia mater ausfüllt (Poeck K 2006).

Handelt es sich um eine spontane Subarachnoidalblutung, also nicht um eine traumatische Subarachnoidalblutung, ist in 80% aller Fälle die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas als Ursache vorhanden (Suarez JI 2006).

Aneurysmen sind gekennzeichnet durch eine lokalisierte, spindel- oder sackförmige, permanente Erweiterung von Blutgefäßen und können erworben oder angeboren sein (Poeck K 2006). In ca. 5% aller Fälle treten sie im Zusammenhang mit vererbten Erkrankungen des Bindegewebes auf (Moore AJ 2005). Sie können zum Beispiel im Zusammenhang mit genetisch bedingten Gefäßwunderkrankungen wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom oder Typ-III-Kollagenstörungen vorkommen. Außerdem kann in 15% der Fälle eine familiäre Häufung vorhanden sein (Poeck K 2006). Laut Schievink et al. ist das Risiko eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung zu erleiden zwischen ebenfalls betroffenen Verwandten ersten Grades viermal höher (Schievink WI 1997). Zu den erworbenen Ursachen gehören zum Beispiel degenerative Gefäßerkrankungen oder entzündliche Arterienkrankheiten. Neben der Ruptur von Aneurysmen sind in 5% aller Fälle noch arteriovenöse Malformationen als Ursache für eine Subarachnoidalblutung zu nennen (Fuller G 2000). Weitere Ursachen sind beispielsweise Traumata, Dissektionen, Blutkrankheiten und Intoxikationen.

Histologisch betrachtet wird bei den meisten Aneurysmen angenommen, dass eine embryonale Fehlbildung der Tunica media vorliegt. Dies ist die mittlere Schicht aller Blutgefäße, die aus glatten Muskelzellen, elastischen Bindegewebsfasern und Kollagen besteht. In strömungsbeanspruchten Gebieten, wie den Gabelungsstellen der großen Arterien, weitet sich an den fehlgebildeten Stellen die Arterienwand aus

und es kommt zu einer Abnahme der elastischen Fasern (Poeck K 2006). Die Wand eines Aneurysmas besteht demzufolge hauptsächlich aus Adventitia und Intima, der äußeren und inneren Schicht der Blutgefäße, sowie einer variablen Menge an Bindegewebe zwischen diesen beiden Schichten (Schievink WI 1997). Intrakranielle Gefäße sind besonders gefährdet für die Ausbildung eines Aneurysmas, da bei diesen die Adventitia fehlt (Diener HC 2004).

In ca. 20-30% aller Fälle wird mehr als ein Aneurysma gefunden, an der Zahl meist zwei oder drei Aneurysmen (Schievink WI 1997).

Das Risiko, dass ein Aneurysma rupturiert, steigt mit der Größe und der Lokalisation (Suarez JI 2006; Loftus CM 2008). Laut der ISUIA-Studie aus dem Jahr 2003 liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Aneurysma, welches kleiner als 7 mm ist, rupturiert bei 0,1%, wenn der Patient keine vorherige Subarachnoidalblutung erlitten hat. Bei Patienten, die schon eine Subarachnoidalblutung erlitten haben, ist bereits ein Aneurysma kleiner als 7 mm rupturgefährdet. Hingegen ist das Risiko für eine Ruptur bei Patienten ohne vorherige Subarachnoidalblutung ab einer Aneurysmagröße von 7 mm deutlich höher.

Ein weiterer Einflussfaktor für das Risiko einer Ruptur ist, die Lokalisation des Aneurysmas. Zu den zwei besonders gefährdeten Lokalisationen gehören die Arteria communicans anterior mit einer Häufigkeit von 22% und die Arteria communicans posterior mit einer Häufigkeit von 26% (Lai HP 2009).

In 80-85% aller Fälle befinden sich Aneurysmen in der anterioren Zirkulation, meistens an der Gabelung der Arteria carotis interna und der Arteria communicans posterior oder im Bereich der Arteria communicans anterior sowie im Bereich der Arteria cerebri media. 10-15% der Aneurysmen befinden sich in der posterioren Zirkulation, hier meist an der Gabelung der Arteria basilaris sowie an der Abzweigung der Arteria vertebralis und den seitengleichen Arteriae cerebelli inferior posterior.

Die Ruptur eines Aneurysmas kann neben einer Einblutung in den Subarachnoidalraum auch eine intraventrikuläre, intrazerebrale oder subdurale Einblutung hervorrufen, wobei diese wesentlich seltener vorkommen.

Eine Subarachnoidalblutung, die auf der Ruptur eines Aneurysmas beruht, geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Ungefähr 12% der Patienten sterben bevor sie klinisch versorgt werden, 40% aller Patienten versterben innerhalb eines

Monats nach der Blutung im Krankenhaus und mehr als ein Drittel aller Überlebenden tragen neurologische Defizite davon (Schievink WI 1997). Laut J. Suarez haben sogar 46% aller Überlebenden eine kognitive Langzeitschädigung, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt (Suarez JI 2006). Die primären Defekte, die durch eine Subarachnoidalblutung verursacht werden, sind unvermeidlich, jedoch ist es von enormer Bedeutung für den Patienten kurz nach der Blutung schnell zu intervenieren, um sekundäre Schäden zu vermeiden und das Outcome des Patienten zu verbessern. Eine verspätete Diagnose kann irreversible Konsequenzen für den Patienten haben. Es kommt darauf an, die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Subarachnoidalblutung zu erkennen und richtig zu deuten. Die Patienten berichten meistens von den schlimmsten Kopfschmerzen, die sie jemals hatten. Am häufigsten treten Subarachnoidalblutungen während körperlicher Anstrengungen, Heben schwerer Lasten oder während des Geschlechtsverkehrs auf, wobei sie auch in völliger Ruhe stattfinden können. Die Schmerzen werden meistens als retro-orbital beschrieben und strahlen in den Nacken aus (Loftus CM 2008). Weitere Leitsymptome sind Nackensteifigkeit, Übelkeit und Erbrechen, akute Bewusstseinsstörungen, Atemstörungen und Lichtscheue (Poeck K 2006). Etwa ein Drittel bis ungefähr die Hälfte aller Patienten haben Tage bis einige Wochen vor der Blutung ungewöhnliche und akute Kopfschmerzen (Schievink WI 1997). Diese gehen dann meistens in weniger starke Dauerkopf- und Nackenschmerzen über. Dieses Phänomen wird als Warnblutung bezeichnet (Poeck K 2006). Häufig werden sie zum Beispiel als Migräne, Sinusitis oder Grippe fehldiagnostiziert (Schievink WI 1997). Es wird vermutet, dass diese der eigentlichen Subarachnoidalblutung vorrausgehenden Kopfschmerzen, daher kommen, dass ein wenig Blut durch einen kleinen Spalt im Aneurysma bereits in die Wand des Aneurysmas oder in den Subarachnoidalraum austritt. Innerhalb der nächsten zwei Wochen folgt dann möglicherweise die eigentliche und schwere Rezidiv-Subarachnoidalblutung (Poeck K 2006).

In den USA erleidet jährlich eine Person von 10.000 Einwohnern eine Subarachnoidalblutung. Das heisst, dass schätzungsweise 27.000 Amerikaner jährlich von einer Aneurysmaruptur betroffen sind (Schievink WI 1997). Der Durchschnittswert der Inzidenz von Subarachnoidalblutungen wird jährlich auf 10 bis 11 Personen von 100.000 Einwohnern geschätzt. Von doppelt so hohen

Inzidenzraten wird in Finnland und in Japan berichtet (Seo B 2010; de Rooij et al. 2007). Die Inzidenzrate der Subarachnoidalblutungen liegt in Finnland bei 21,4 Personen von 100.000 Einwohnern (de van der Rooij NK 1996) und in Japan bei 21 Personen von 100.000 Einwohnern (Ohkuma H 2002).

Die Wahrscheinlichkeit eine Subarachnoidalblutung zu erleiden, steigt mit höherem Alter, wobei das Durchschnittsalter bei 55 Jahren liegt. Bei Frauen ist das Risiko um den Faktor 1,6 erhöht (Suarez JI 2006). Patienten, die eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung erlitten haben, sind einem erhöhtem Risiko ausgesetzt ein erneutes Aneurysma zu entwickeln (Schievink WI 1997).

1.2 Komplikationen

1.2.1 Die Rezidivblutung

Eine Rezidivblutung stellt nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung das größte Risiko dar, wenn das ursächliche Aneurysma nicht versorgt wird (Poeck K 2006). Sie ist die Haupttodesursache sowie der Hauptgrund für eine Langzeitschädigung der Patienten (Cha KC 2010). Die Sterblichkeitsrate liegt bei ungefähr 50% (Suarez et al. 2006). Ohkuma et al. zeigten, dass bei Patienten mit unversorgtem Aneurysma die Nachblutungsrate bei 13,6% liegt (Ohkuma H 2001). Hingegen wurden weniger Nachblutungen festgestellt, wenn das Aneurysma bereits durch mikrochirurgische Aneurysmaclipping versorgt wurde. Dies zeigten Ki Chul Cha et al. in ihrer Studie, die 492 Patienten beinhaltete, von denen nur 7,7% (38 Patienten) eine Nachblutung nach erfolgter Aneurysmaversorgung erlitten. Sie zeigten außerdem, dass die meisten Nachblutungen kurz nach der initialen Subarachnoidalblutung stattfinden. Bei 74,3% der Patienten, die eine Nachblutung erlitten, trat diese in den ersten zwei Stunden nach der initialen Subarachnoidalblutung auf (Cha KC 2010).

Um einer Rezidivblutung vorzubeugen, ist es wichtig den Blutdruck niedrig zu halten. Es sollte versucht werden einen arteriellen Mitteldruck von 70-90 mmHg aufrechtzuerhalten (Loftus CM 2008).

1.2.2 Vasospasmus

Einige Tage nach einer Subarachnoidalblutung kann es durch das frei gewordene Blut zu einer Reizung und in Folge zu einer inflammatorischen Reaktion der gesunden Blutgefäße kommen, die sich dadurch verengen (Loftus CM 2008). Der genaue pathophysiologische Prozess der Gefäßspasmen ist bis heute nicht vollständig geklärt (Poeck K 2006).

Es sind etwa 60-70% aller Patienten von dieser als Vasospasmus bezeichneten Komplikation betroffen (Loftus CM 2008). Er tritt meistens vier bis zwölf Tage nach der Subarachnoidalblutung auf (Heros RC 1983).

Etwa ein Drittel aller Patienten erleiden einen symptomatischen Vasospasmus, bei dem es durch eine Unterversorgung des Hirngewebes zu einer Ischämie kommt, die zu bleibenden Schäden führen kann (Suarez JI 2006). Die Behandlung eines neurologischen Defizits besteht aus der Triple „H“ Therapie, nämlich Hypervolämie, Hypertension und Hämodilution (Loftus CM 2008).

Im Jahr 1980 wurde der Fischer-Grad vorgestellt, um einen Vasospasmus nach einer Subarachnoidalblutung zu prognostizieren. Nach Auswertung der CCT-Bilder wurden die Patienten anhand der Menge und Lokalisation des Blutes in vier verschiedene Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 war kein Blut im Subarachnoidalraum sichtbar und in Gruppe 2 fanden sich diffuse Ablagerungen oder dünne Schichten von weniger als 1mm Dicke in allen vertikalen Schichten. Innerhalb dieser beiden Gruppen war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Vasospasmus sehr gering, in nur einem von insgesamt 18 Fällen, die einer dieser beiden Gruppen zugeordnet werden konnten, entwickelte sich ein Vasospasmus. Gruppe 3 beinhaltete alle Patienten, bei denen sich im CCT lokalisierte Koagel im Subarachnoidalraum oder eine vertikale Schicht von mehr als 1mm Dicke zeigten und Gruppe 4 schloss die Patienten ein, bei denen sich intrazerebrale oder intraventrikuläre Gerinnsel mit oder ohne Subarachnoidalblutung zeigten. Bei 23 Patienten von insgesamt 24 Patienten, die einer dieser beiden Gruppen angehörten, trat ein Vasospasmus auf. Demnach ist es anhand der Blutmenge im Subarachnoidalraum und deren Lokalisation an spezifischen Stellen möglich, die Ausbildung eines Vasospasmus zu erkennen (Fisher CM 1980).

Die zerebrale Angiographie ist der Goldstandard für die Beurteilung von Hirnarterien

und zur Diagnose eines Vasospasmus (Keyrouz SG 2007).

Außerdem kann das nicht-invasive Verfahren der transkraniellen Dopplersonographie zur Diagnosesicherung eines Vasospasmus eingesetzt werden, indem es die Blutflussgeschwindigkeiten in den Gefäßen misst. Ein normaler Durchschnittswert liegt bei 80 bis 120 cm pro Sekunden in der Arteria cerebri media (Suarez JI 2006).

1.2.3 Hydrocephalus

Eine weitere schwere Komplikation nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist die Entstehung eines Hydrocephalus.

Man unterscheidet den Hydrocephalus occlusus von dem Hydrocephalus malresorptivus, auch als Hydrocephalus communicans bezeichnet. Bei einem Hydrocephalus occlusus ist die Liquorzirkulation durch beispielsweise ein Blutkoagel behindert (Poeck K 2006), hingegen kommt es bei einem Hydrocephalus malresorptivus zu einer Störung der Liquor-Rückresorption im Subarachnoidalraum (Schirmer M 2005).

Ein Hydrocephalus kann einerseits in der akuten Form durch Verlegung des Aquädukts oder des vierten Ventrikels auftreten, oder auch subakut bei Verklebung der Pacchioni- Granulationen (Berlit P 2007). Er wird bei Patienten mit Subarachnoidalblutung mit einer Häufigkeit von 15%-20% angegeben (Loftus CM 2008).

Die Entwicklung eines Hydrocephalus kann kurz nach einer Subarachnoidalblutung auftreten oder auch einige Wochen später.

Die Diagnosesicherung erfolgt meist durch ein CCT, da hier die vergrößerten inneren Liquorräume gut zu erkennen sind (Poeck K 2006).

Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt es innerhalb von 24 Stunden zu einer spontanen Remission des Hydrocephalus (van Asch CJ 2010).

Bleibt ein akuter Hydrocephalus unbehandelt, kann dies zu erhöhtem intrakraniellm Druck führen, was wiederum zu einer erhöhten Mortalitätsrate führt (Stein M 2010).

Wenn ein vorliegender Hydrocephalus zu einer klinischen Verschlechterung führt, ist eine externe Ventrikeldrainage unumgänglich (Gilroy J 2000). Allerdings ist die

externe Ventrikeldrainage mit einigen Risiken verbunden. Das Risiko einer Infektion ist in jedem Fall höher und weiterhin wird diskutiert, ob durch eine Ventrikeldrainage das Risiko einer Nachblutung steigt (van Asch CJ 2010). Bei 30% aller Patienten ist eine Ableitung des Liquors für einen längeren Zeitraum erforderlich (Mehta V 1996). Dies kann durch einen ventrikuloatrialen oder einen ventrikuloperitonealen Shunt erfolgen (Poeck K 2006).

Es existieren verschiedene Score-Systeme für Hydrocephalus. Das System von Diringer et al. dichotomisiert den Hydrocephalus occlusus in vorhanden oder nicht vorhanden basierend auf 24 Punkten. Ein Hydrocephalus war vorhanden, wenn der Score 1 war oder größer (Diringer MN 1998).

In unserer Studie verwendeten wir das Score-System nach Stein et al., welches die Entwicklung eines Hydrocephalus genauer in verschiedene Schweregrade unterteilt. Unterschieden wird bei diesem System zwischen nicht vorhandenem, beginnendem, mäßigem und schwerem Hydrocephalus (Stein M 2010).

1.3 Klinische Einteilungen

Die bisher bekannten Hauptfaktoren, welche den größten Einfluss auf das Outcome der Patienten haben, sind die Dauer der Bewusstlosigkeit, das Alter und die Blutmenge, die im initialen CCT zu sehen ist. Es wurde eine Vielzahl von Skalen zur Schweregradeinteilung entwickelt. Die Geläufigsten werden im Folgenden nun mit ihren Vorteilen und Limitationen dargestellt (Suarez JI 2006).

1.3.1 Hunt und Hess

Im Jahre 1968 erschien die Einteilung von Hunt und Hess, die eine modifizierte Form des 1956 entwickelten Systems von Botterell und seinen Kollegen darstellt. Sie basiert auf der Auswertung von 275 Patientendaten (Hunt WE 1968).

Ein Vorteil dieser Graduierung ist, dass sie in den Neurowissenschaften weit verbreitet und außerdem sehr einfach anzuwenden ist. Allerdings sind die Bedingungen, die die einzelnen Grade definieren sehr vage. Hinzu kommt, dass

jeder Grad drei verschiedene Einschlusskriterien enthält, wobei der Behandler, bei Patienten die Kriterien aus verschiedenen Graden mit sich bringen, selbst entscheiden muss, welches Kriterium das Überwiegende darstellt (Rosen DS 2005).

Klinische Stadien der akuten Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess:

Grad 0	Nicht rupturiertes Aneurysma
Grad 1	Asymptomatisch oder leichte Kopfschmerzen und/oder geringfügige Nackensteifigkeit
Grad 2	Mäßig bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenparesen, z.B. N. oculomotorius oder N. trochlearis
Grad 3	Leichtes fokales Defizit, Lethargie oder Konfusion
Grad 4	Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Symptome
Grad 5	Tiefes Koma, moribunder Patient

1.3.2 Glasgow Coma Scale

Im Jahr 1974 beschrieben Teasdale und Jennett die Glasgow Coma Scale, ein Bewertungssystem für neurologische Erkrankungen zum Einschätzen einer Bewusstseinsstörung, die ursprünglich bei traumatischen Kopfverletzungen zum Einsatz kam und erst sekundär für die Beurteilung von Patienten nach Subarachnoidalblutung verwendet wurde (Teasdale G 1974). Sie ist ein allgemein akzeptiertes und bekanntes System. Im Gegensatz zu der Einteilung nach Hunt und Hess und dieser zum Vorteil wird jede Rubrik einzeln graduiert.

Es gibt drei verschiedene Rubriken, in die der Behandler die Patienten einstuft, um dann am Ende die Punkte zu addieren. Es hat sich jedoch als nachteilig erwiesen, dass die verbale Reaktion des Patienten so stark mit in das Ergebnis einfließt, da Patienten mit Subarachnoidalblutung oft intubiert und so in ihrer verbalen Kommunikation eingeschränkt sind (Rosen DS 2005).

Glasgow Coma Scale für Erwachsene nach Teasdale, Jennett, 1974

Punkte	Augen öffnen	Beste verbale Reaktion	Beste motorische Reaktion
6			auf Aufforderung
5		konversationsfähig, orientiert	auf Schmerzreiz, gezielt (wehrt Schmerz ab)
4	spontan	konversationsfähig, desorientiert	auf Schmerzreiz, abnorme Abwehr (Anziehen der Arme)
3	auf Aufforderung	inadäquate Äußerung (Wortsalat)	auf Schmerzreiz, Beugeabwehr (abnormale Beugung)
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz, Streckesynergismen
1	keine Reaktion auf Schmerzreiz	keine Reaktion auf Ansprache	keine Reaktion auf Schmerzreiz

1.3.3 World Federation of Neurological Surgeons Scale

Im Jahr 1988 wurde unter dem Vorsitz von Charles Drake die World Federation of Neurological Surgeons Scale definiert. Sie ist an die Glasgow Coma Scale angelehnt und beinhaltet zusätzlich das Vorhandensein eines fokalen neurologischen Defizit (Rosen DS 2005).

World Federation of Neurological Surgeons (WFNS):

- Grad 0 Nicht rupturiertes Aneurysma
- Grad 1 Glasgow Coma Scale (GCS) - von 15, fokales Defizit fehlt
- Grad 2 GCS 13 bis 14, fokale Defizite fehlen
- Grad 3 GCS 13 bis 14, fokales Defizit vorhanden
- Grad 4 GCS 7 bis 12, fokales Defizit fehlt oder vorhanden
- Grad 5 GCS 3 bis 6, fokales Defizit fehlt oder vorhanden

1.4 Diagnostik

Es ist sehr wichtig, die Diagnose einer Subarachnoidalblutung schnell zu stellen, da eine Fehldiagnose lebensgefährliche Konsequenzen wie Nachblutung, Hirninfarkt durch Vasospasmus oder die Entwicklung eines Hydrocephalus haben kann (Poeck K 2006).

Bei auffälligen Patienten wird zunächst ein CCT durchgeführt, welches in 95 % aller Fälle eine Subarachnoidalblutung zuverlässig entdecken kann (Loftus CM 2008). Laut Suarez et al. ist das CCT innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Blutung sogar bis zu 100% zuverlässig (Suarez JI 2006). Innerhalb der ersten drei Tage nach der Blutung fällt die Sensitivität des CCT auf 80%, nach fünf Tagen auf 70%, nach einer Woche auf 50% und nach zwei Wochen auf 30% (Schievink WI 1997). In einem CCT lassen sich außerdem intraparenchymatöse Hämatome, Hydrocephalus sowie zerebrale Ödeme erkennen (Suarez JI 2006).

Mit Hilfe der Einteilung nach Fischer kann anhand des CCT, wie bereits erwähnt, eine Einteilung der Menge der Subarachnoidalblutung erfolgen, die prognostischen Wert für einen Vasospasmus hat. Außerdem kann ein CCT Aufschluss über den Ort der Blutungsquelle geben (Loftus CM 2008).

Bei jedem Patient mit klaren klinischen Anzeichen einer Subarachnoidalblutung, aber einem negativem CCT, sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden (Suarez JI 2006). Dadurch kann das Blut, welches bei der Subarachnoidalblutung freigesetzt ist, im Liquor nachgewiesen werden, was nicht mit dem Blut verwechselt werden darf, das durch den Eingriff entsteht (Poeck K 2006).

Lässt sich im CCT eine Subarachnoidalblutung nachweisen oder ist die Lumbalpunktion eindeutig positiv oder unklar, wird als nächstes eine CT-Angiographie sowie eine konventionelle Angiographie durchgeführt (Suarez JI 2006). Die konventionelle Angiographie gehört für den Nachweis von Aneurysmen zur Methode der Wahl, da die Bildauflösung dieses Verfahrens unübertroffen ist. (Schievink WI 1997). Die Aneurysmen werden dabei als Kontrastmittelaussackungen abgebildet. Mittels der Angiographie ist es möglich die Lokalisation sowie die Konfiguration des Aneurysmas, das Vorhandensein multipler Aneurysmen, einen Vasospasmus und Gefäßmalformationen als Ursache der Subarachnoidalblutung ausfindig zu machen (Poeck K 2006).

Abhängig vom WFNS-Grad soll die Angiographie bei Grad I-III innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme erfolgen und bei Grad IV-V in Abhängigkeit von der Op-Indikation und der klinischen Situation.

Es muss beachtet werden, dass in den ersten sechs Stunden nach der Angiographie ein Risiko von 20% einer Nachblutung besteht (Steiger HJ 2006).

Eine weitere Möglichkeit Aneurysmen darzustellen, stellt heutzutage die CT-Angiographie dar. Diese Methode gewinnt immer mehr an Interesse, da sie im Gegensatz zur konventionellen Angiographie keinen invasiven Eingriff benötigt, der immerhin mit einem 0,07% Risiko einer dauerhaften neurologischen Komplikation einhergeht (Jayaraman MV 2004). Jedoch ist es eine große Limitation der CT-Angiographie, dass sie Aneurysmen nur ab einer Größe von größer als 4 mm darstellt (Berlit P 2007). Sind die Befunde der CT-Angiographie und der konventionellen Angiographie normal, wird die CT-Angiographie nach 1-3 Wochen wiederholt (Suarez JI 2006).

Wenn auch die wiederholte CT-Angiographie keinen Nachweis liefert, sollte ein MRT durchgeführt werden. Mit Hilfe eines MRT lassen sich akute Subarachnoidalblutungen nicht gut darstellen, dafür jedoch subakute oder chronische Subarachnoidalblutungen, lange nachdem das CCT schon wieder normale Ergebnisse liefert (Schievink WI 1997). Ein MRT ist außerdem hilfreich, um die Größe eines Aneurysmas bestimmen zu können, besonders wenn es sich um ein thrombosiertes Aneurysma handelt (Suarez JI 2006).

1.5 Therapie

Ziel der Therapie ist es das Aneurysma schnell auszuschalten, um eine Rezidivblutung zu vermeiden, die in erster Linie für die hohe Gesamtletalität von 60-90% nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung verantwortlich ist (Moskopp D 2004).

Es existieren zurzeit zwei Haupttherapieverfahren zur Behandlung eines rupturierten Aneurysmas. Es handelt sich zum einen um die mikrochirurgische Aneurysmaclipping und zum anderen um das endovaskuläre Coiling. Bei der mikrochirurgischen Aneurysmaclipping wird ein Titanclipp um den Hals des

Aneurysmas platziert (Schievink WI 1997). Ziel ist es das Aneurysma vom Blutstrom auszuschliessen und dabei das Aneurysmaträgergefäß zu erhalten. Der operative Zugang, der individuell in Abhängigkeit von der Lokalisation des Aneurysmas gewählt wird, erfolgt durch eine Kraniotomie (Moskopp D 2004). Im Jahr 1991 wurde von Guido Guglielmi das endovaskuläre Coiling als Therapiealternative zum mikrochirurgischem Aneurysmaclipping entwickelt (Guglielmi G 1991). Es findet seinen Einsatz, wenn der Zustand des Patienten oder die Lokalisation des Aneurysmas eine chirurgische Therapie nicht zulassen (Guglielmi G 1991). Um diese Methode anwenden zu können, sollte das Verhältnis von Aneurysmasack zu Aneurysmahals mindestens 2:1 sein (Lumenta CB 2009). Bei diesem Verfahren wird zunächst ein Führungskatheter transfemoral in die ACl oder Arteria vertebralis eingeführt. Durch diesen werden dann mittels eines Mikrokatheters Platincoils in den Aneurysmasack eingebracht. Der erste Coil sollte im Durchmesser dem Aneurysma entsprechen und an der Innenkontur des Aneurysmas eine korbähnliche Struktur bilden, die die weiteren kleineren Coils aufnehmen kann. Diese sollten das Aneurysma möglichst dicht und homogen ausfüllen, wobei die Dichte meistens nicht mehr als ein Drittel des Volumens erreicht. Ziel ist es, dass sich durch Gerinnungsvorgänge ein Thrombus um die Coils ausbildet, der zu einer Obliteration des Aneurysmasacks führt (Lumenta CB 2009; Moskopp D 2004).

Molyneux et al. untersuchten in einer Studie 2143 Patienten mit rupturierten Aneurysmen, die gleichermaßen geeignet waren für beide Therapieformen. Sie fanden heraus, dass bei Therapie mit endovaskulärem Coiling das Outcome der Patienten besser war, welches definiert war als ein Jahr Überleben ohne Behinderung. Allerdings war bei dieser Therapieform das Risiko einer Nachblutung höher (Molyneux A 2002). Trotzdem muss bedacht werden, dass nicht alle Aneurysmen immer für beide Therapieformen geeignet sind. Es müssen individuelle Faktoren analysiert werden, die die Entscheidung beeinflussen. Dazu gehören Faktoren wie das Alter des Patienten, der allgemein medizinische Zustand, die Lokalisation und Größe des Aneurysmas sowie die Beziehung desselben zu anderen Blutgefäßen. Allgemein kann man sagen, dass ältere Patienten mit einem schlechten allgemeinmedizinischen Zustand besser geeignet sind für das endovaskuläre Coiling. Dafür sind beispielsweise Aneurysmen mit großen parenchymatösen Hämatomen besser für die mikrochirurgische Aneurysmaclipping geeignet (Suarez JI 2006).

Der Zeitpunkt der Operation ist ein häufiges Diskussionsthema. Es wird meistens eine frühzeitige Operation bevorzugt (Suarez JI 2006). Klinische Studien ergaben, dass eine frühe Operation mit einem geringeren Risiko einer Nachblutung einhergeht (Whitfield PC 2010). Außerdem erleichtert ein ausgeschaltetes Aneurysma die Behandlung des Vasospasmus (Mayberg MR 1994). Allerdings ist die zeitige Ausschaltung des Aneurysmas technisch anspruchsvoller, als eine Operation nach 10 bis 14 Tagen, da beispielsweise ein Hirnödem dann die Situation verkomplizieren kann (Schievink WI 1997).

1.6 Risikofaktoren

Viele Studien haben sich schon mit Risikofaktoren beschäftigt, die einen Einfluss auf eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung haben könnten. Sicher gezeigt werden konnte, dass mit dem Alter das Risiko einer Blutung steigt.

Ein weiterer Risikofaktor, der sicher identifiziert werden konnte, ist das Rauchen von Tabakprodukten wie Zigaretten. Das Risiko einer Subarachnoidalblutung ist bei Rauchern geschätzt drei bis zehnmal höher als bei Nichtrauchern. Es ist allerdings bislang noch nicht genau geklärt inwiefern das Rauchen die Entwicklung von Aneurysmen beeinflusst (Schievink WI 1997).

Ein weiterer diskutierter Risikofaktor ist Bluthochdruck, wobei die Ergebnisse der Studien unterschiedlich ausfallen. Weiterhin sind erhöhter Alkoholkonsum, Drogenkonsum und Hypercholesterinämie Diskussionsthemen (Schievink WI 1997; Suarez JI 2006). Auch Kontrazeptiva stehen zurzeit noch in der Diskussion (Poeck K 2006).

1.7 Einfluss einer Anämie auf das Outcome

Nach einer Subarachnoidalblutung ist eine Anämie eine der am häufigsten auftretenden Komplikationen. Bei 39-57% aller betroffenen Patienten fällt der Hämoglobinwert nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung unter 10 g/dL (Sampson TR 2010). Sampson et al. fanden im Jahr 2010 heraus, dass vor allem

das weibliche Geschlecht, ein anfänglicher Hämatokrit von unter 36%, Bluthochdruck und ein schlechter klinischer Schweregrad der Subarachnoidalblutung mit der Entwicklung einer Anämie einhergehen.

Mögliche Ursachen des Hämatokritabfalls sind die operative Aneurysma-Therapie, (Operationen haben einen größeren Blutverlust als endovaskuläre Interventionen), ein höherer SIRS-Score (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) bei Aufnahme und eine darauf folgende Zytokin-vermittelte Hemmung der Produktion roter Blutkörperchen.

Eine Anämie tritt meistens ab dem dritten Tag nach der Subarachnoidalblutung auf (Naidech AM 2007). Durch eine Anämie kann es zu einer Reduktion der Sauerstoffversorgung kommen, die mit einer verspäteten, zerebralen Ischämie einhergeht. Außerdem kann es durch ein zu niedriges Hämoglobinlevel zu einer höheren Rate zerebraler Infarkte kommen (Sampson TR 2010). Es ist bereits bekannt, dass zerebrale Ischämie und Infarkte, vor allem im Hinblick auf Vasospasmus, mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung einhergehen. Um die Sauerstoffkapazität des Blutes anzuheben, kann eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erfolgen. Derzeit wurde von der American Heart Association in den Richtlinien zum Management akuter Subarachnoidalblutungen noch kein Hämoglobinwert empfohlen (Bederson JB 2009). Die deutsche Bundesärztekammer empfiehlt in ihren Leitlinien für Evidenz-basierte Empfehlungen für die Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Hämotherapie Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz, wenn die Hämoglobinkonzentration niedriger als 8 g/dl ist (Heim MU 2009). Jedoch wurde noch kein Richtwert definiert, wann eine Transfusion bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung notwendig ist.

Insbesondere wurde noch kein Grenzwert festgelegt, ab wann man von einer Anämie ausgeht (Levine J 2010). Um einen Patient erfolgreich behandeln zu können, ist es allerdings sehr wichtig, genau zu diagnostizieren, ob er überhaupt anämisch ist. Dieser Grenzwert ist schwer zu definieren, da er auf einem Durchschnittswert der Bevölkerung beruht und im individuellen Fall unterschiedlich sein könnte.

Beutler et al. definierten 2006 in einer Studie zwei untere Grenzwerte für eine normale Hämoglobinkonzentration im Blut, die sie anhand von zwei großen Datenbanken berechnen konnten. Der untere Grenzwert für eine normale

Hämoglobinkonzentration für Männer ist laut dieser Studie 13,7 g/dL und für Frauen 12,2 g/dL (Beutler E 2006).

In aktuellen Studien wird derzeit untersucht, ob eine aufgetretene Anämie das Outcome nach verschiedenen Krankheiten negativ beeinflusst (Beutler E 2006). Beispielsweise fanden Kramer et al. in einer aktuellen Studie heraus, dass das Outcome bei Patienten, die eine Subarachnoidalblutung erlitten haben, besser war, wenn diese in den ersten zwei Wochen nach der Blutung eine höhere Hämoglobinkonzentration hatten und im Umkehrschluss das Outcome schlechter war, wenn die Hämoglobinkonzentration niedriger war (Kramer AH 2009).

Oddo et al. fanden außerdem heraus, dass ein Hämoglobinlevel unter 9 g/dL mit einer Mangelversorgung an Sauerstoff im Gehirn und einer Funktionsstörung der Zellenergie assoziiert ist (Oddo M 2009). Zusätzlich untersuchten Kramer et al., ob der Zusammenhang zwischen niedriger Hämoglobinkonzentration und schlechtem Outcome des Patienten von verschiedenen Patientencharakteristiken abhängt, wie z.B. der Häufigkeit der Subarachnoidalblutung. Jedoch gab es hier keinen Zusammenhang (Kramer AH 2009). Bis heute wurde allerdings keine optimale Hämoglobinkonzentration für Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung definiert (Kumar M).

Eine Anämie wird auf der Intensivstation durch eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt. Allerdings konnten viele größere klinische Studien zeigen, dass eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten mit einer Verschlechterung der Organfunktion und Infektionen einhergeht (Levine J 2010). In einer aktuellen Studie mit 421 Patienten, die eine Subarachnoidalblutung erlitten haben, wurde gezeigt, dass Komplikationen häufiger bei transfundierten Patienten auftraten. Bemerkenswert ist, dass obwohl Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten die zerebrale Sauerstoffversorgung verbessern, der zerebrale Blutfluss in Bereichen, in denen ein Vasospasmus aufgetreten ist, reduziert wird. Die Behandlung eines Vasospasmus erfolgt mittels hypervolämischer, hypertoner Hämodilution (Triple-H-Therapie). Angestrebt wird dabei mittels Kolloiden ein zentralvenöser Druck von 10 ± 2 mmHg, mittels Vasopressoren ein mittlerer arterieller Blutdruck von über 10% über dem Normaldruck und ein Hämatokrit von 30-35% (Moskopp D 2004).

Da der Einsatz von Erythrozytenkonzentraten fraglich ist, sollte man über

Behandlungsalternativen einer Anämie nachdenken, zum Beispiel über Erythropoese-stimulierende Faktoren.

Zurzeit ist es das weit verbreitete Ziel bei Patienten mit akutem Schlaganfall durch Bluttransfusionen ein Hämoglobinlevel von 10 g/dL zu erreichen, obwohl in diesem Zusammenhang ein Mangel an evidenzbasierten Daten besteht.

1.8 Fragestellung der Dissertation

1.8.1 Hauptfragestellung

Da es bisher noch keine klar definierten Grenzwerte für die mittlere Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration nach Subarachnoidalblutungen gibt, soll in dieser Arbeit nun untersucht werden, ob Grenzwerte für die mittlere Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration nach stattgefundenener Subarachnoidalblutung definiert werden können. Hierbei soll untersucht werden, ab wann ein gutes Outcome noch wahrscheinlich ist und ab welchen Grenzwerten mit einem schlechten Outcome zu rechnen ist. Weiterhin soll der Zusammenhang eines möglichen Grenzwertes der Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration mit anderen bekannten Prädiktoren des Outcomes nach Subarachnoidalblutung untersucht werden.

1.8.2 Nebenfragestellung

Als Nebenfragestellung soll der Zusammenhang eines möglichen Grenzwertes für die mittlere Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration mit der 30-Tages Mortalität, der Entwicklung eines Vasospasmus und dem Auftreten von Hirninfarkten nach Subarachnoidalblutung untersucht werden.

Als weitere Nebenfragestellung soll ein möglicher Zusammenhang zwischen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Infektionen während der Akuttherapie nach Subarachnoidalblutung untersucht werden.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser beobachtenden, prospektiven Studie wurden die Daten von 702 Patienten ausgewertet, die im Universitätsklinikum Gießen und Marburg im Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 2008 auf der Intensivstation aufgenommen wurden. Aufgrund von einigen fehlenden Patientenangaben umfasste das endgültige Patientenkollektiv 522 Patienten.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose einer akuten Subarachnoidalblutung im Alter zwischen 18 und 90 Jahren. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen die Subarachnoidalblutung durch ein Schädel-Hirn-Traumata, durch eine Gefäßfehlbildung, durch die Erweiterung eines Hämatoms in den Gehirnstamm, durch eine Tumorblutung oder durch einen ischämischen Schlaganfall ausgelöst wurde. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit vorherigem neurologischem Defizit und Patienten mit Antikoagulantientherapie. Die folgenden klinischen und demographischen Daten wurden erfasst: Alter, Geschlecht, Glasgow Coma Scale bei Aufnahme, Pupillenreaktion, Hunt und Hess Grad, Therapie durch Aneurysmaclipping oder endovaskuläres Coiling, Nachblutung, Shunt-Abhängigkeit, Kraniektomie, Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Aus den gemessenen Hämoglobin- und Hämatokritwerten wurden für jeden Patient ein Minimal-, ein Maximal- und ein Mittelwert errechnet.

2.2 Auswertung der CT-Scans und Angiographien

Bei allen Patienten wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach der akuten Subarachnoidalblutung ein CCT angefertigt, welches von zwei unabhängigen Personen auf den Fischer-Grad und einen eventuell vorhandenen Hydrocephalus untersucht wurde. Der Hydrocephalus wurde nach dem System von Stein et al. ausgewertet (Stein M 2010). Alle Formen des Hydrocephalus, gemeint sind eine beginnende, mäßige und schwere Form, wurden als Hydrocephalus definiert und

ausgewertet.

Die Lokalisation der Aneurysmen wurde bei allen Patienten mit Hilfe einer anfänglichen Angiographie in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme beurteilt. Alle Angiographien wurden von einem Neuroradiologen analysiert, der hinsichtlich der klinischen Parameter verblindet war. Einmal pro Woche wurde ein Kontroll-CCT angefertigt. Dieses wurde auf das Auftreten eines Hydrocephalus und eines eventuell neu vorhandenen Hirninfarktes untersucht.

2.3 Definition von Vasospasmus

Bei allen Patienten wurde zunächst eine initiale Angiographie durchgeführt, um das Aneurysma darzustellen. Allerdings wurden bei der Mehrzahl der Kohorte während der Akutversorgung des Aufenthalts keine Kontroll-Angiographien durchgeführt. Transkranielle Dopplersonographien wurden in den ersten 14 Tagen nach Beginn der Subarachnoidalblutung täglich gemacht. Aaslid et al. untersuchten in einer Studie Normwerte von Flußgeschwindigkeiten bei transkraniellen Dopplersonographien in den basalen Hirnarterien. Eine Untersuchung von 50 gesunden Probanden ergab, dass die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior und Arteria cerebri posterior 62 ± 12 cm/s, 51 ± 12 cm/s und 44 ± 11 cm/s war. Bei allen Patienten mit Vasospasmus war die Flußgeschwindigkeit des Blutes über 120cm/s, weshalb dieser Wert als Grenzwert für zerebralen Vasospasmus in der Literatur Eingang fand und auch von uns verwendet wurde. (Aaslid R 1982; Frontera JA 2009).

2.4 Auswertung des Outcomes

Das Outcome der Patienten wurde am Ende der Rehabilitation über den Abschlussbericht der rehabilitativen Einrichtung beurteilt. Wenn kein Bericht der letzten entlassenden Klinik verfügbar war, wurden die Patienten über ein Telefon-Interview evaluiert. Außerdem wurden das Auftreten von Vasospasmus, Hirninfarkten und die 30-Tages-Mortalität in die Bewertung mit einbezogen. Das funktionelle

Outcome wurde durch die Glasgow Outcome Scale (GOS) beurteilt. Ein gutes Outcome wurde als GOS 4 oder 5 definiert. Das Outcome wurde als schlecht beurteilt, wenn der GOS kleiner als 3 war.

2.5 Ethische Zulassung

Die Ethikkommission des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Gießen Campus, hat Deutschland das Studienprotokoll befürwortet (Protokoll-Nummer: 56567777).

2.6 Statistische Analyse

Für die univariate Analyse wurde der Student T-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um Unterschiede in den kontinuierlichen Variablen zu ermitteln und der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um Unterschiede in Proportionen binärer Variablen herauszufinden. Es wurde außerdem eine multivariate logistische Regressionsanalyse unter Verwendung des schrittweisen variablen Ausschlusses durchgeführt, die auf der Likelihood-Ratio basierte und alle Parameter einbezog, die in der univariaten Analyse $P < 0,1$ erreichten. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient wurde berechnet, um Assoziationen zwischen kontinuierlichen Variablen zu bestimmen. Eine Wahrscheinlichkeit von 0,05 oder weniger wurde als signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen, die beschrieben wurden, wurden mit der SPSS Software 17.0 für Windows berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 522 Patienten von ursprünglich 702 Patienten, die über einen Zeitraum von 15 Jahren im Universitätsklinikum Gießen, Deutschland, aufgenommen wurden, in die aktuelle Studie eingeschlossen. 201 Patienten wurden wegen fehlender klinischer Daten ausgeschlossen.

3.1.1 Geschlechts-und Altersverteilung der Patienten

Das Patientenkollektiv bestand insgesamt aus 522 Patienten und umfasste 308 Frauen und 214 Männer (Abbildung 4). Das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren. Abbildung 5 zeigt die Altersverteilung der Patienten.

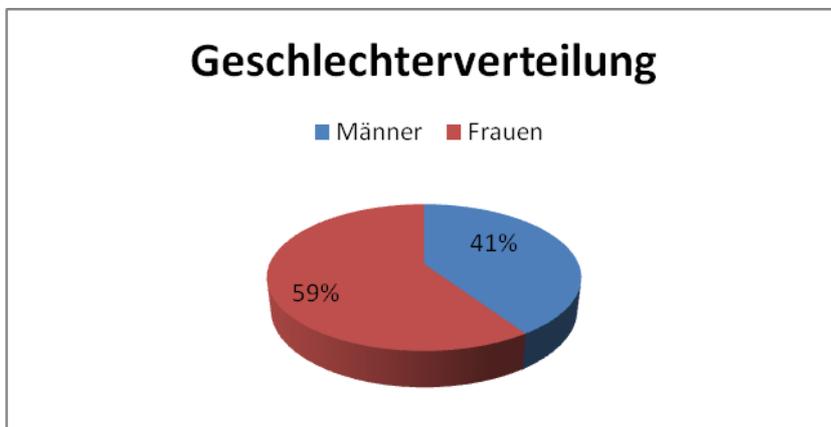


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs in Prozent (N=522 Patienten).

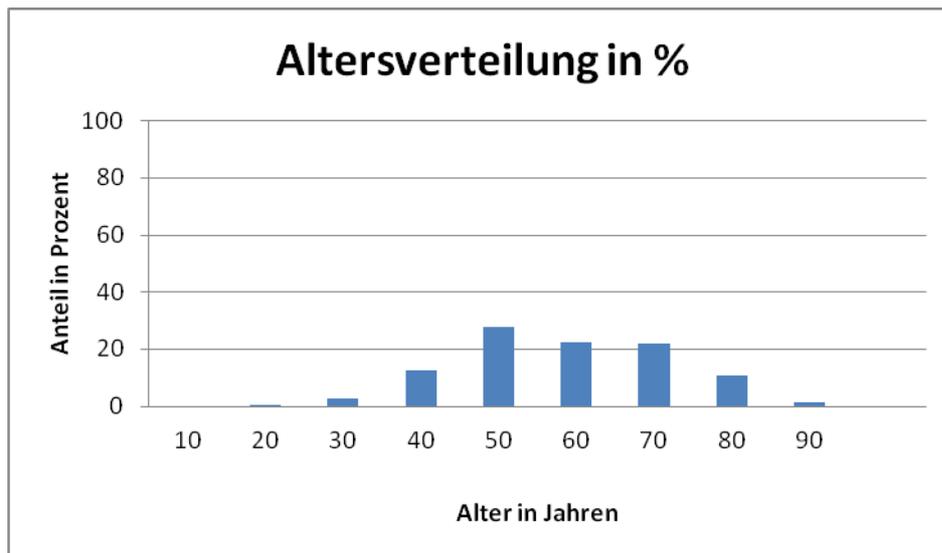


Abbildung 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs in Prozent.

3.1.2 Merkmale des Patientenkollektivs

Die wichtigsten Merkmale des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 dargestellt. Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration während des Aufenthalts auf der Intensivstation betrug 11,3 g/dl (\pm SD 1,6 g/dl). Die dokumentierte Nadir-Hämoglobinkonzentration während des Aufenthalts auf der Intensivstation betrug 9,4 g/dl (\pm SD 2 g/dl). Die durchschnittliche Hämatokritkonzentration und die Nadir-Hämatokritkonzentration während des Aufenthalts auf der Intensivstation betrug retrospektiv betrachtet 33,9% (\pm SD 4,3%) und 28,3% (\pm SD 5,7%). Es wurde eine starke positive Korrelation (Pearson: 0,981 $p < 0,001$) zwischen Hämoglobin und Hämatokrit beobachtet.

Tabelle 1: Hauptcharakteristika von 522 Patienten nach einer Subarachnoidalblutung bei günstigem und bei ungünstigem Outcome

Patienten	N=264 (50.6%)	N=258 (49.4%)		N=522 (%)
Charakteristika	Ungünstiges Outcome	Günstiges Outcome	<i>P-Wert</i>	Gesamt
Alter	56.3 \pm 13.4*	49.6 \pm 12.7*	< 0.001	53 \pm 13.1*

Geschlecht				
Männlich, n (%)	96(45.3)	116(54.7)	0.046	212
Weiblich, n (%)	168(54.2)	142(45.8)		310
Lokalisation d. Aneurysmas: n(%)				
ICA	7(2.7)	21(8.1)	0.065	28(5.4)
A.opthalmica	7(2.7)	5(1.9)	0.587	12(2.3)
ACoA	77(29.2)	82(31.8)	0.516	159(30.5)
ACA	9(3.4)	10(3.9)	0.776	19(3.7)
PCoA	37(14.0)	37(14.3)	0.915	74(14.2)
MCA	77(29.2)	45(17.4)	0.002	122(23.3)
BA	18(6.8)	12(4.7)	0.288	30(5.8)
SCA	1(0.4)	2(0.8)	0.549	3(0.6)
PICA	10(3.8)	5(1.9)	0.206	15(2.9)
VA	11(4.2)	4(1.6)	0.074	15(2.9)
Kein Aneurysma	15(5.7)	30(11.6)	0.016	45(8.6)
GCS	8.7±5.0*	13.1±3.6*	< 0.001	10.9±4.3*
Hunt&Hess°	3.3±1.3*	1.9±1.1*	< 0.001	2.6±1.2*
Fischer°	3.3±1.0*	2.5±1.1*	< 0.001	2,9±1.1*
Anisokorie	49(18.6)	16(6.2)	< 0.001	65(12.4)
Hydrocephalus	157(59.5)	65(25.2)	< 0.001	222(42.4)
Clipping	152(57.6)	132(51.2)	0.141	284(54.4)
Coiling	63(23.9)	77(29.8)	0.123	140(26.9)
Nachblutung	43(16.3)	13(5.0)	< 0.001	56(10.7)
Vasospasmus	91(34.5)	76(29.5)	0.220	167(32)
Kraniotomie	37(14.0)	11(4.3)	< 0.001	48(9.2)
Shunt	84(31.8)	38(14.7)	< 0.001	122(23.3)
Hirnfarkt	85(3.2)	20(7.8)	< 0.001	105(5.5)
GOS	1.9±1.0*	4.5±0.5*	< 0.001	3.2±0.8*

* (Mittelwert ± SD)

3.2 30-Tages Mortalität

Insgesamt betrug die 30-Tages-Mortalität 26,6% (139 Patienten). Der Mittelwert der Hämoglobinkonzentration von allen Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Subarachnoidalblutung verstarben, betrug 11,0 g/dl (\pm SD 1,3 g/dl). Im Vergleich dazu betrug der Mittelwert bei den Patienten, die die ersten 30 Tage nach der Subarachnoidalblutung überlebten, 11,5 g/dl (\pm SD 1,6 g/dl) (Abbildung 1a). Die niedrigste Hämoglobinkonzentration in der Gruppe der Überlebenden betrug 9,4 g/dl (\pm SD 2,2 g/dl) im Vergleich zum niedrigsten Wert von 9,2 g/dl (\pm SD 1,7 g/dl) in der Gruppe der Verstorbenen. Zwischen den Gruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden ($p = 0,217$).

Die Hämotokritwerte waren signifikant höher bei den Patienten, die die ersten 30 Tage nach der Subarachnoidalblutung überlebten (Abbildung 2a).

Nach Anpassung des Alters und des Geschlechts wurden Nachblutung (OR: 4.4; 95% CI: 2.3-8.3; $p < 0.001$), ein hoher Hunt-und Hess-Grad (IV-V) bei Aufnahme (OR: 3.4; 95% CI: 2.1-5.4; $p < 0.001$), Anisokorie (OR: 2.39; 95% CI: 1.3-4.4; $P = 0.005$) und ein hoher Fischer-Grad (≥ 3) (OR: 2.16; 95% CI: 1.2-3.8; $P = 0.007$) als unabhängige Prädiktoren für die 30-Tages-Mortalität identifiziert.

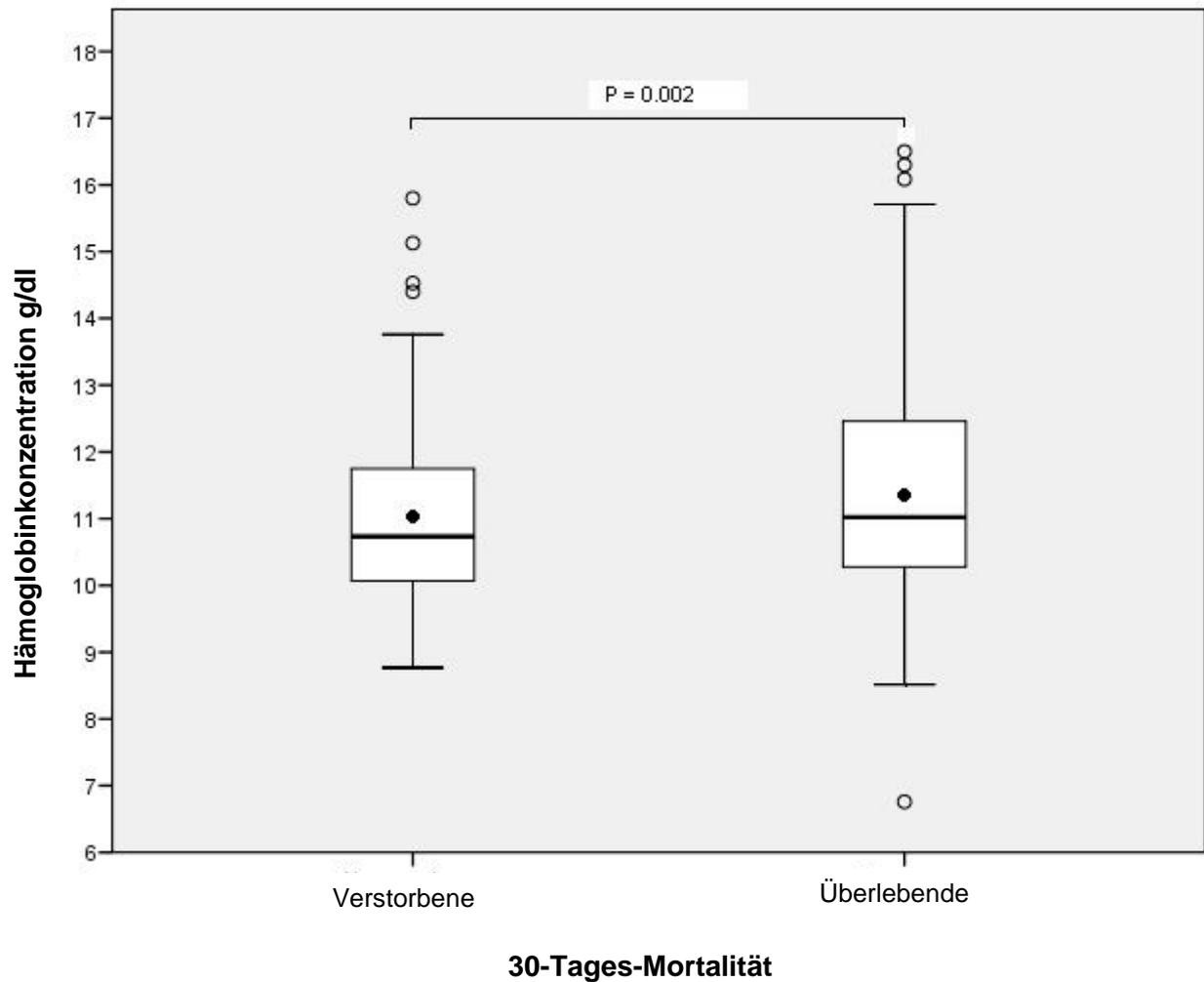


Abbildung 1a: Die Hämoglobinkonzentration bezogen auf die 30-Tages-Mortalität.

Mittelwert (ausgefüllter Kreis), Median (horizontale Linie), 25% und 75% Perzentile (Box) und Spannweite (Antenne) der Hämoglobinkonzentration bezogen auf die 30-Tages- Mortalität, Ausreißer sind mit einem Kreis und extreme Fälle mit einem Asterixis gekennzeichnet.

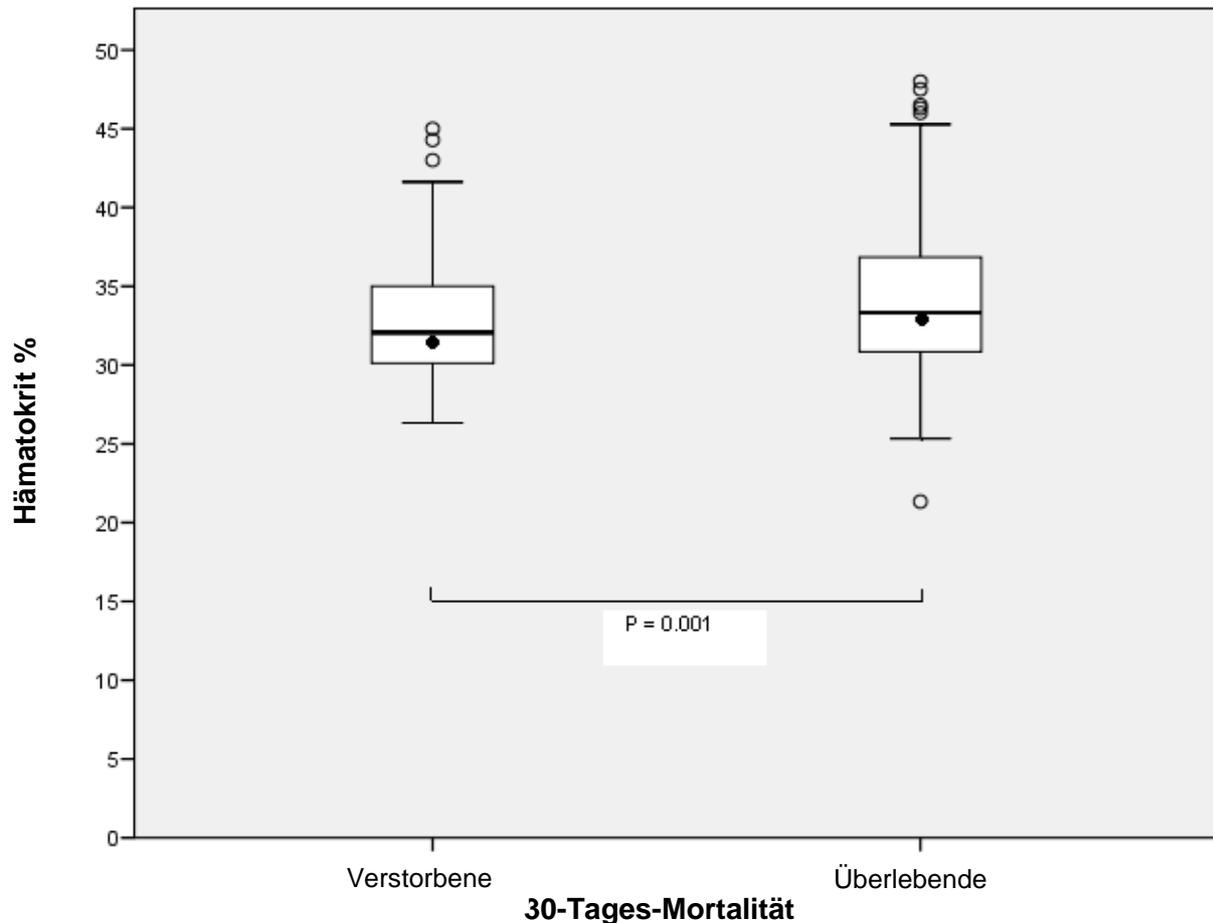


Abbildung 2a: Der Hämatokrit bezogen auf die 30-Tages-Mortalität.

Mittelwert (ausgefüllter Kreis), Median (horizontale Linie), 25% und 75% Perzentile (Box) und Spannweite (Antenne) der Hämatokritkonzentration bezogen auf die 30-Tages-Mortalität, Ausreißer sind mit einem Kreis und extreme Fälle mit einem Asterixis gekennzeichnet.

3.3 Funktionelles Outcome

Ein günstiges Outcome (GOS 5-4) wurde retrospektiv betrachtet in 49,4% aller Patienten beobachtet und ein ungünstiges Outcome (GOS 3-1) in 50,6% der Patienten. Die durchschnittliche Zeit (in Tagen) für die Beurteilung des funktionellen Outcomes war zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich (74 Tage gegenüber

114 Tage, $p < 0,001$). Die Charakteristika der Patienten mit günstigem und ungünstigem Outcome und die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei Patienten mit günstigem Outcome lag die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration bei 11,9 g/dl (\pm SD 1,7 g/dl) im Vergleich zu Patienten mit ungünstigem Outcome mit einem durchschnittlichen Wert von 10,8 g/dl (\pm SD 1,1 g/dl) (Abbildung 1b). Patienten mit niedrigeren Hämatokritwerten hatten eher ein ungünstiges Outcome (Abbildung 2b).

Die berechneten Hämoglobinkonzentrationen und Hämatokritwerte für verschiedene Risikostufen eines ungünstigen Outcomes sind in Abbildung 3a und 3b dargestellt. Die beobachtete Nadir-Hämoglobinkonzentration betrug 8,7 g/dl (\pm SD 1,5 g/dl) für Patienten mit ungünstigem Outcome und 10 g/dl (\pm SD 2,3 g/dl) für Patienten mit günstigem Outcome. Der Unterschied in der Nadir-Hämoglobinkonzentration zwischen den beiden Gruppen war in der univariaten Analyse signifikant, jedoch nicht in der multivariaten Analyse.

Hämoglobin wurde dichotomisiert in $\leq 11,3$ g/dl und $> 11,3$ g/dl. Die neue dichotome Variable wurde in einer binären logistischen Regressionsanalyse angewendet.

Tabelle 2 zeigt die unabhängigen Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome angepasst für Alter und Geschlecht mit einer binären logistischen Regressionsanalyse berechnet.

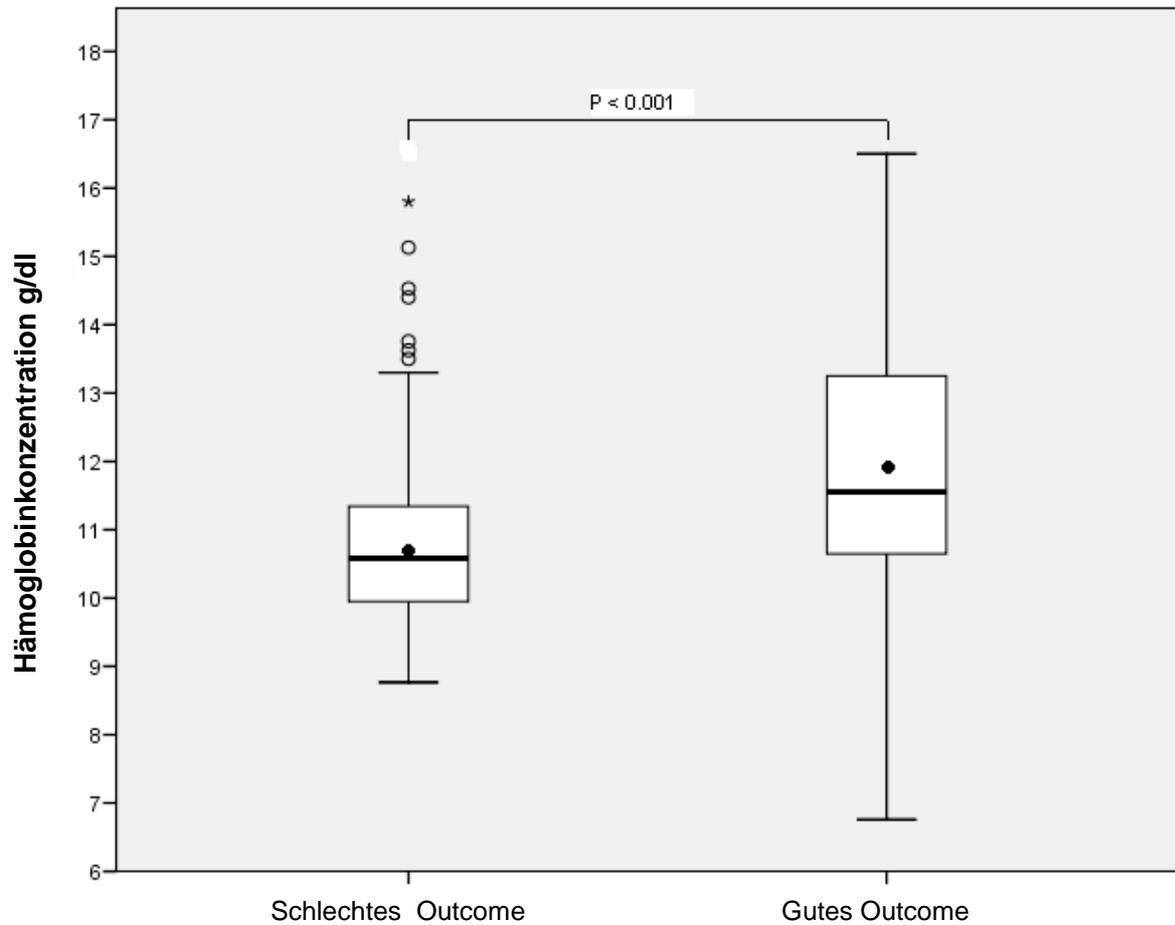


Abbildung 1b: Die Hämoglobinkonzentration bezogen auf ein ungünstiges oder günstiges Outcome.

Mittelwert (ausgefüllter Kreis), Median (horizontale Linie), 25% und 75% Perzentile (Box) und Spannweite (Antenne) der Hämoglobinkonzentration bezogen ein ungünstiges oder günstiges Outcome.

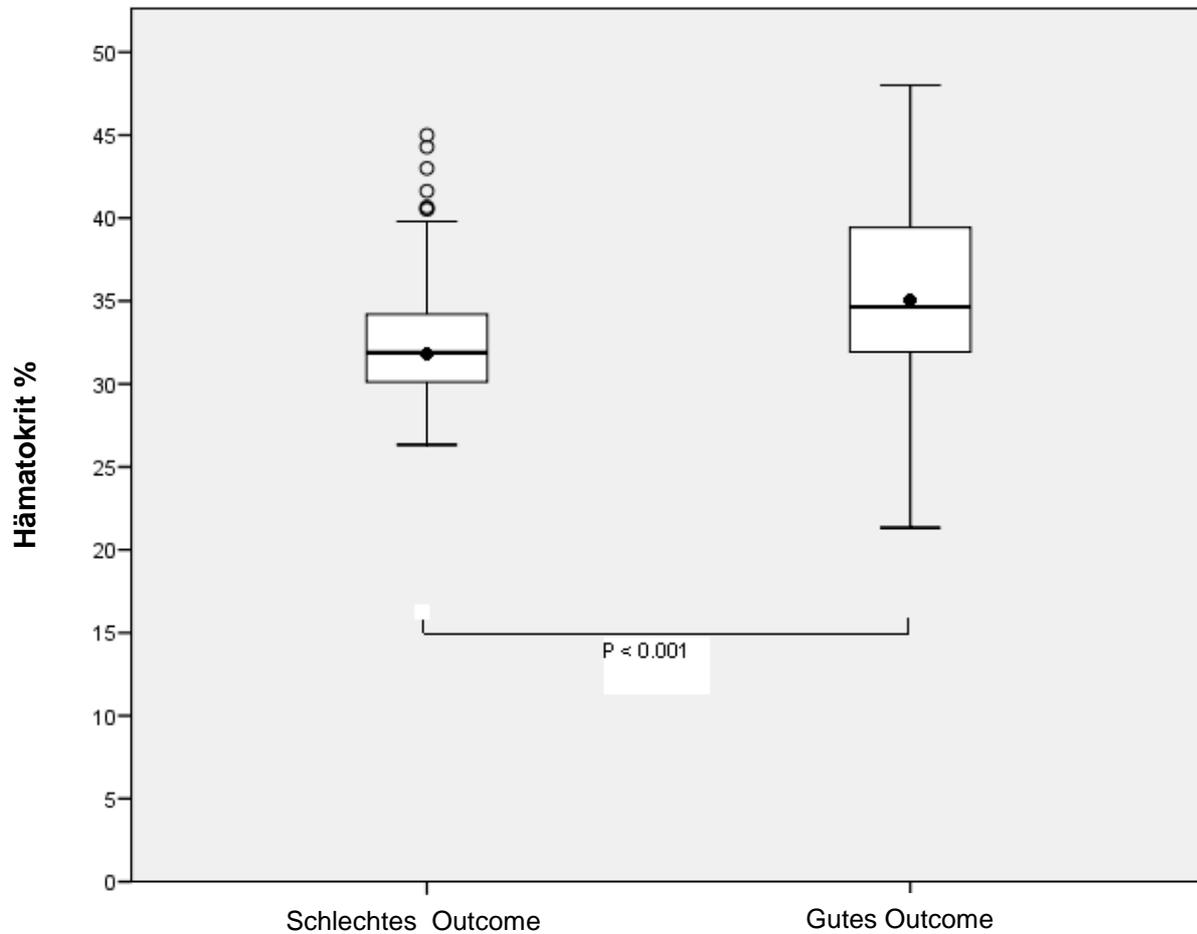


Abbildung 2b: Der Hämatokrit bezogen auf das funktionelle Outcome.

Mittelwert (ausgefüllter Kreis), Median (horizontale Linie), 25% und 75% Perzentile (Box) und Spannweite (Antenne) der Hämatokritkonzentration bezogen ein gutes oder schlechtes Outcome

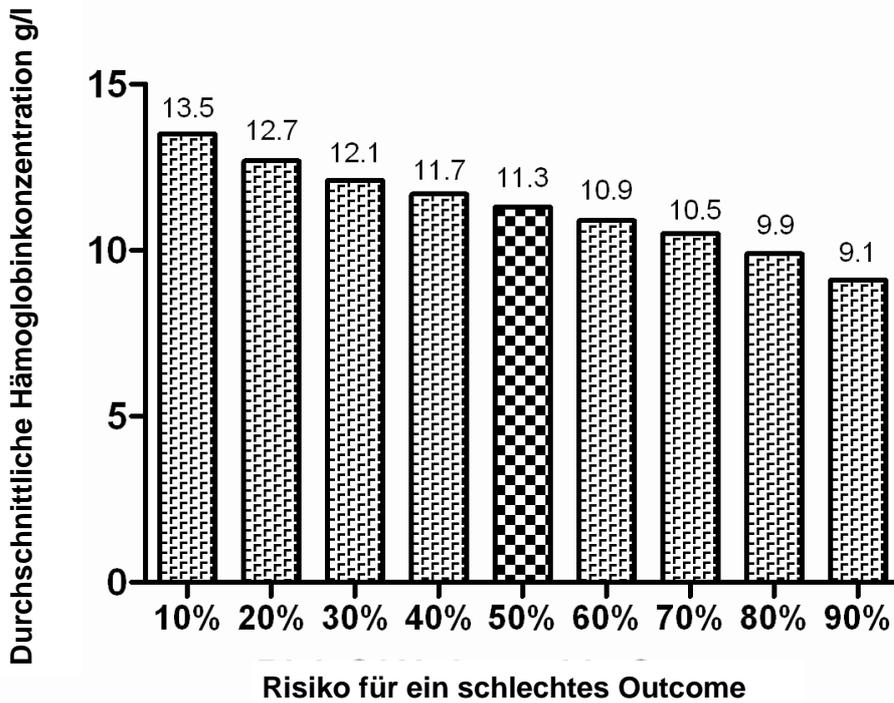


Abbildung 3a: Hämoglobinkonzentrationen für verschiedene Risikostufen eines ungünstigen Outcomes.

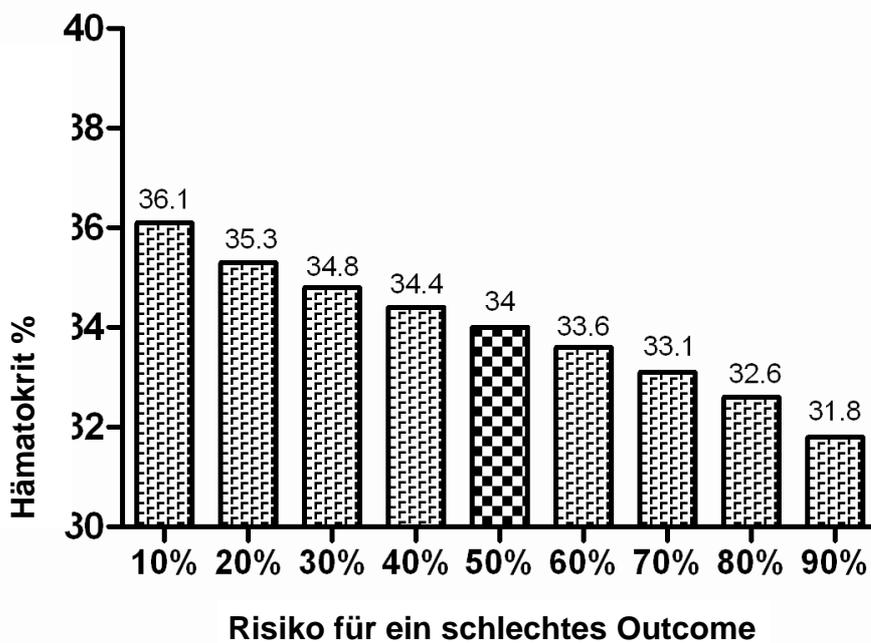


Abbildung 3b: Hämatokritwerte für verschiedene Risikostufen eines ungünstigen Outcomes.

Tabelle 2: Unabhängige Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome nach einer akuten Subarachnoidalblutung bei 522 Patienten nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht.

Prädiktor	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Schlechter Hunt & Hess Grad (IV-V)	5.59	3.1 – 10.0	< 0.001
Hirnfarkt	4.15	2.2 – 7.8	< 0.001
Nachblutung	3.19	1.4 – 7.1	0.004
Durchschnittliche Hämoglobin-Konzentration $\leq 11,3$ g/dl	3.17	1.9 – 5.2	< 0.001
Hoher Fischer-Grad (≥ 3)	2.22	1.3 – 3.7	0.002
Hydrocephalus	2.09	1.3 – 3.4	0.003

3.4 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Vom Jahr 2003-2009 standen die Daten der Patienten über den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten vollständig zur Verfügung. Somit konnten insgesamt 264 Patienten mit in die Analyse des Zusammenhangs zwischen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, 30-Tages-Mortalität, funktionellem Outcome und Infektionen während des Aufenthalts auf der Intensivstation einbezogen werden. 49 % dieser Patienten hatten eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhalten. Insgesamt 1, 2, 3, 4 oder mehr als 4 transfundierte Einheiten wurden retrospektiv in 5,4 %, 19,2 %, 4,6 %, 21,5 % und 49,2 % der Fälle beobachtet. Nadir-Hämoglobin war in der transfundierten Gruppe niedriger [8 g/dl (\pm SD 0,9 g/dl) gegenüber 10,5 g/dl (\pm SD 2,2 g/dl), $p < 0.001$]. Ähnliche Unterschiede wurden für die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration beobachtet [10,3 g/dl (\pm SD 0,8 g/dl) gegenüber 12,2 g/dl (\pm SD 1,7g/dl), $p < 0,001$].

In der Gruppe der Patienten, die transfundiert wurden, konnten Infektionen in 44,6 % der Fälle beobachtet werden, im Vergleich zu der Gruppe der Patienten, die nicht transfundiert wurden, nur in 7,5 % der Fälle ($p < 0.001$). Im Einzelnen zeigten sich signifikante Unterschiede für die Rate der Pneumonien während des Aufenthalts auf der Intensivstation (37,7 % versus 3,7 %, $p < 0,001$) und für das Auftreten von Ventrikulitis (6,5 % versus 1,5 %, $p = 0,047$). Hingegen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den transfundierten und nicht transfundierten Patienten für das Auftreten von Zystitis (4,6% versus 0,7%, $p = 0,05$), MRSA-Infektionen (2,3% versus 1,5%, $p = 0,627$) und Sepsis (5,5% versus 2,2%, $p = 0,181$) gefunden. Transfundierte Patienten hatten in der univariaten Analyse eine höhere Assoziation mit einem schlechten Outcome (66,2% versus 34,3%, $p < 0,001$). Die 30-Tages-Mortalität zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (19.2% versus 25.4%, $p = 0.231$). Nach Anpassung an die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration ist eine Transfusion nicht mehr signifikant mit einem schlechten Outcome assoziiert ($p = 0.052$).

3.5 Vasospasmus und Hirninfarkt

Ein Vasospasmus wurde in 32% ($n=167$) aller Patientenfälle gefunden. Niedrigere Hämoglobinkonzentrationen (10,7 g/dl versus 11,6 g/dl), Hydrocephalus, ein höherer Fischer-Grad, ein höherer Hunt und Hess Grad sowie Aneurysmaverschluss durch Coiling zeigten in der univariaten Analyse eine höhere Assoziation zu Vasospasmus (Abbildung 1c). Nach Anpassung von Alter und Geschlecht blieben nur noch Hydrocephalus (OR: 1.59; 95% CI: 1.1-2.4; $P = 0.025$), Aneurysmaverschluss durch Coiling (OR: 1.87; 95% CI: 1.2-2.9; $P = 0.05$) und eine Hämoglobinkonzentration kleiner als 11,3 g/dl (OR: 3.3; 95% CI: 2.1-5.2; $p < 0.001$) als unabhängige Prädiktoren für einen Vasospasmus. In 20,1% ($n=105$) aller Patientenfälle wurde während des Aufenthalts auf der Intensivstation ein Hirninfarkt im CCT dokumentiert. Patienten mit Hirninfarkt hatten niedrigere durchschnittliche Hämoglobinkonzentrationen als Patienten ohne Hirninfarkt (Abbildung 1d). In der univariaten Analyse standen ein höherer Hunt und Hess Grad, ein höherer Fischer-Grad, eine niedrigere Hämoglobinkonzentration und ein Hydrocephalus im

Zusammenhang mit einem Hirninfarkt. Allerdings waren nur das Vorhandensein eines Vasospasmus, wie er anhand der transkraniellen Dopplersonographie definiert wurde (OR: 2.70; 95% CI: 1.7-4.4; $p < 0.001$), eine Hämoglobinkonzentration $< 11,3$ g/dl (OR 2.6; 95% CI: 1.5-4.6; $P = 0.001$), ein Fischer-Grad ≥ 3 (OR: 2.17; 95% CI: 1.2-3.9; $P = 0.008$) und ein Hydrocephalus (OR: 1.70; 95% CI: 1.0-2.8; $P = 0.036$) unabhängig mit einem Hirninfarkt, während der Akutversorgung nach einer Subarachnoidalblutung, assoziiert. In einer logistischen Regressionsanalyse für ungünstiges Outcome konnte lediglich ein Hirninfarkt, jedoch kein Vasospasmus, als ein unabhängiger Prädiktor (Tabelle 2) identifiziert werden.

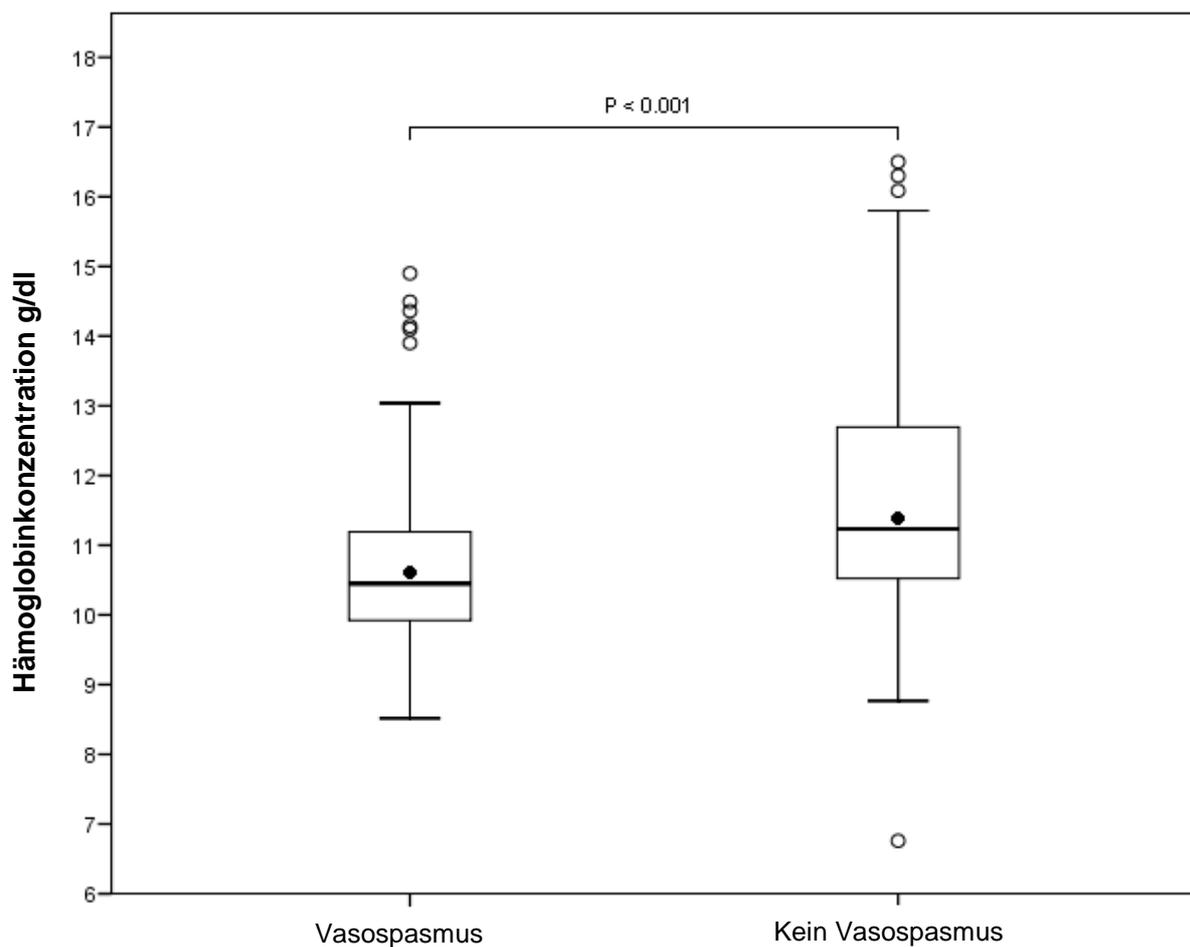


Abbildung 1c: Die Hämoglobinkonzentration bezogen auf Vasospasmus.

Mittelwert (ausgefüllter Kreis), Median (horizontale Linie), 25% und 75% Perzentile (Box) und Spannweite (Antenne) der Hämoglobinkonzentration bezogen auf Vasospasmus.

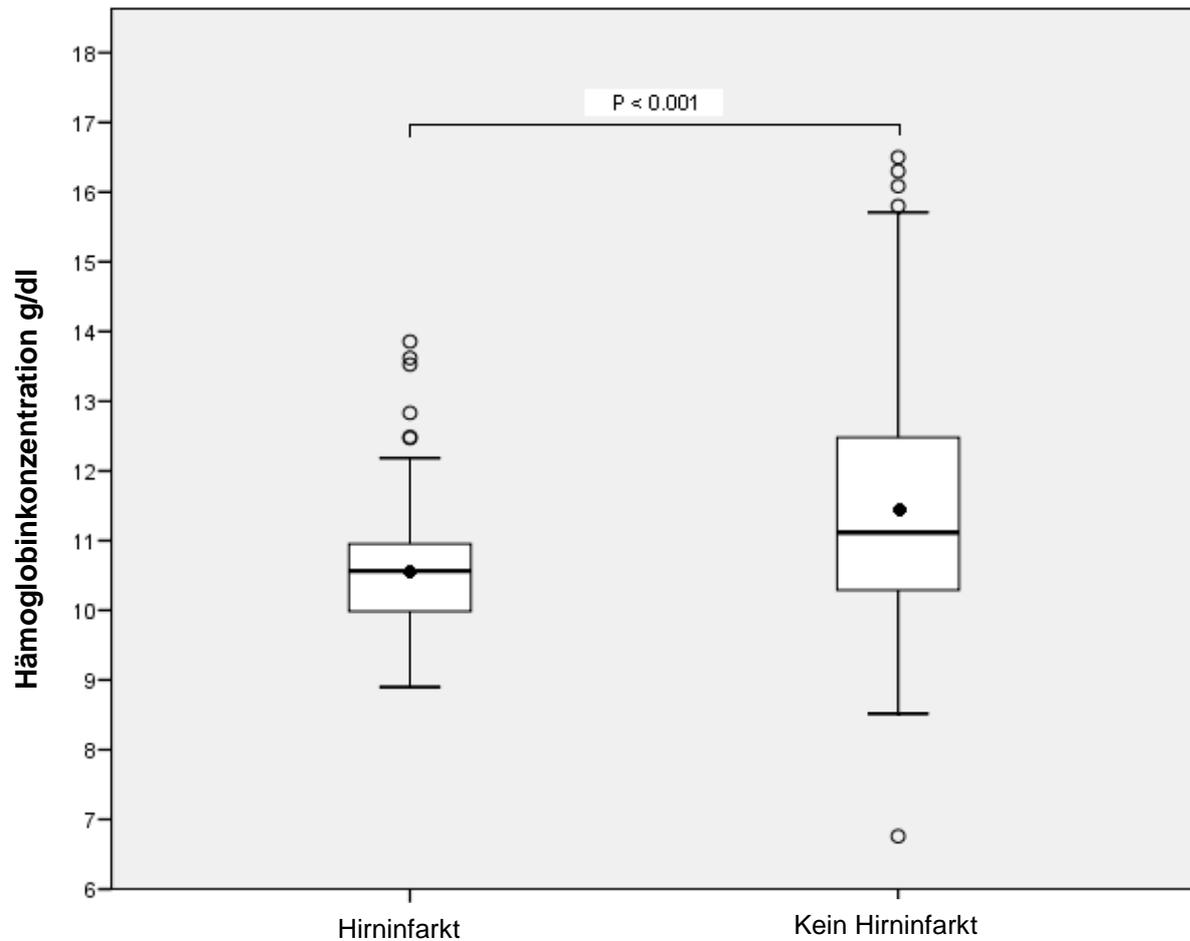


Abbildung 1d: Die Hämoglobinkonzentration bezogen auf Hirnfarkt.

Mittelwert (ausgefüllter Kreis), Median (horizontale Linie), 25% und 75% Perzentile (Box) und Spannweite (Antenne) der Hämoglobinkonzentration bezogen auf Hirnfarkt.

4 Diskussion

4.1 Die wichtigsten Ergebnisse

Ziel der gegenwärtigen Studie war es einen Cut-Off-Wert für eine Hämoglobinkonzentration zu finden, der mit einem ungünstigen Outcome nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung einhergeht.

In unserem Patientenkollektiv bestand bei Patienten mit einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl ein fünfzigprozentiges Risiko eines ungünstigen Outcomes. In einer logistischen Regressionsanalyse blieb, nach Anpassung des Alters und des Geschlechts, eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl als ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome. Außerdem wurde in unserer Datenbank eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl als ein unabhängiger Prädiktor für die Vorhersage von Vasospasmus und Hirninfarkt identifiziert. In der univariaten Analyse war die 30-Tages-Mortalität mit einem niedrigeren durchschnittlichen Hämoglobinwert assoziiert, jedoch konnte kein Grenzwert einer Hämoglobinkonzentration als ein unabhängiger Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität identifiziert werden.

4.2 Anämie und SAB

Bisher wurde eine Anämie nur bei gesunden Patienten definiert. Die untere Grenze einer normalen Hämoglobinkonzentration reicht bei gesunden Patienten, in Abhängigkeit vom Geschlecht und von der Rasse, von 13,7 g/dl für jüngere, hellhäutige Männer bis zu 11,5 g/dl für dunkelhäutige Frauen mit einem Alter ≥ 50 Jahren (Beutler E 2006). Die „World Health Organization“ definiert eine Anämie bei Frauen ab einem Hämoglobinwert kleiner als 12 g/dl und bei Männern ab einem Hämoglobinwert kleiner als 13 g/dl (Iron deficiency anemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers). Diese Werte sind jedoch nicht auf Patienten mit Subarachnoidalblutung übertragbar.

Auf der einen Seite ist eine Anämie nach einer Subarachnoidalblutung auf Blutverlust

und systemische, inflammatorische Reaktionen zurückzuführen (Sampson TR 2010). Auf der anderen Seite wird eine Anämie durch Hypervolämie, als ein Teil der Triple-H-Therapie für die Prävention von Vasospasmus, ausgelöst (Sen J 2003).

Bisher gibt es in früheren Publikationen keine klaren Leitlinien für die Definition einer Anämie, beziehungsweise keine untere Grenze einer Hämoglobinkonzentration, nach einer akuten Subarachnoidalblutung. Auch Naidech et al. haben den Mangel an Vorgaben zu einer optimalen Hämoglobinkonzentration nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung kritisiert (Naidech AM 2007; Naidech AM 2006).

Es ist bereits bekannt, dass eine Anämie mit einem schlechterem Outcome nach einer akuten Subarachnoidalblutung assoziiert ist (Kramer AH 2009c).

Im Umkehrschluss fanden Naidech et al. in einer Studie, mit einem Patientenkollektiv von 611 Patienten, heraus, dass höhere Hämoglobinlevel mit einem besserem Outcome assoziiert sind (Naidech AM 2007). Auch unsere Ergebnisse bestätigen den Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration und dem Outcome. Darüber hinaus konnten wir mit unseren Ergebnissen zum ersten Mal einen Cut-Off-Wert für eine mittlere Hämoglobinkonzentration als ein unabhängiger Prädiktor für ungünstiges Outcome, Vasospasmus und Hirninfarkt nach einer akuten Subarachnoidalblutung bestätigen. Ein Vergleich der Odds Ratios in einer binären logistischen Regressionsanalyse ergab eine mittlere Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl als den viert stärksten Prädiktor für ein ungünstiges Outcome nach einer akuten Subarachnoidalblutung. Darüber hinaus wurden die Chancen für ein ungünstiges Outcome 21,7% höher mit einer mittleren Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl, als mit einer mittleren Hämoglobinkonzentration von $> 11,3$ g/dl.

4.3 Transfusion und SAB

Es ist gängige Praxis die Hämoglobinkonzentration, bei Patienten nach akuter Subarachnoidalblutung, durch den Einsatz von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zu erhöhen. Es fehlen jedoch klare Vorschriften, ab welchem Grenzwert einer Hämoglobinkonzentration Transfusionen notwendig sind. Kramer et al. machten in diesem Zusammenhang eine Studie, die das Transfusionsverhalten von verschiedenen Klinikern nach einer

Subarachnoidalblutung bei Patienten mit niedrigem Hämoglobinwert testen sollte. Es beteiligten sich 283 Kliniker, die eine Umfrage zu einem hypothetischen Patient mit Subarachnoidalblutung erhielten. Bei Patienten mit einer schweren Subarachnoidalblutung und einem WFNS von IV lag die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration, bei der die Kliniker eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten verabreichten, bei 8,19 g/dl. Hingegen war das Transfusionsverhalten bei Patienten mit einer leichten Subarachnoidalblutung zurückhaltener. Der durchschnittliche Hämoglobinwert lag in diesem Fall bei 7,85 g/dl. Anzumerken ist allerdings, dass die Hämoglobinkonzentrationen, bei denen eine Transfusion verabreicht wurde, stark variierten (Kramer AH 2011). Derzeit existiert nur eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der verschiedenen Ziel-Hämoglobinkonzentrationen nach akuter Subarachnoidalblutung. In dieser Publikation wurden 44 Patienten mit Hämoglobinkonzentrationen von mindestens 10 und 11,5 g/dl verglichen und keine Unterschiede im Outcome nach 28 Tagen oder 3 Monaten beobachtet. Weitere Untersuchungen wurden von den Autoren empfohlen (Naidech AM 2010). Eine höhere Ziel-Hämoglobinkonzentration und eine höhere Anzahl von Patienten könnten diese Ergebnisse wesentlich ändern. Es ist möglich, dass neben einer Anämie auch der Einsatz von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten einen negativen Einfluss auf das Outcome von Patienten nach akuter Subarachnoidalblutung haben kann.

Levine et al. erkannten in ihrer Studie, die 421 Patienten beinhaltete, einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Erythrozytenkonzentraten und medizinischen Komplikationen, Infektionen, Pneumonien, Sepsis und Patienten, die beatmet werden mussten. Jedoch blieb der Grund dafür unbekannt und fordert noch weitere Studien. Außerdem erwähnten sie die Notwendigkeit von Indikationen für Transfusionen nach akuter Subarachnoidalblutung (Levine J 2010).

Kramer et al. fanden außerdem in einer Studie heraus, dass Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit Subarachnoidalblutung ein Prädiktor für Tod, schwere Behinderung und verspäteten Infarkt ist. Desweiteren war Transfusion mit der Entwicklung von nosokomialen Infektionen assoziiert. Sie schlussfolgerten, dass obwohl eine Anämie im Zusammenhang mit einem schlechtem Outcome steht, dies keine Rechtfertigung für eine liberale Transfusionsstrategie ist (Kramer AH 2011). Andere Autoren fanden wiederum keine höhere Mortalitätsrate im

Krankenhaus oder höhere Raten eines ungünstigen Outcomes nach dem Einsatz von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (Broessner G 2009).

In unserer Studie waren Daten über Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Infektionen von 264 Patienten vorhanden. Es konnte kein signifikanter Effekt von Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten auf die 30-Tages-Mortalität beobachtet werden. Ein ungünstiges Outcome war häufiger bei Patienten, die eine Transfusion erhalten hatten. Trotz der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten war die mittlere Hämoglobinkonzentration in dieser Gruppe niedriger, im Vergleich zu Patienten ohne Transfusion (10,5 g/dl versus 11,8 g/dl). Transfundierte Patienten hatten eine höhere Rate von Infektionen während der Akutversorgung (44,6% versus 7,5%). Besonders Pneumonien und Ventrikulitis waren signifikant häufiger in der transfundierten Gruppe. Dennoch ist unklar, ob die beobachtete höhere Rate eines ungünstigen Outcomes und die höhere Infektionsrate durch eine geringere, mittlere Hämoglobinkonzentration oder durch Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten induziert wurden. Weiterhin steht zur Frage, ob das Alter von Erythrozytenkonzentraten einen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat oder mit Nebenwirkungen einhergeht. Naidech et al. machten in diesem Zusammenhang eine Studie und konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Alter von Erythrozytenkonzentraten und Nebenwirkungen sowie schlechtem Outcome feststellen (Naidech AM 2006).

Da Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten eventuell nicht risikofrei sind, sollte man über den Einsatz von Alternativen nachdenken. Derzeit steht der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen zur Debatte. Erythropoetin stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Progenitorzellen der Erythrozyten. Im neuronalen Gewebe arbeitet Erythropoetin über Erythropoetin-Rezeptoren und induziert nicht-hämatopoetische Wirkungen. Neuste Studien zeigen, dass Erythropoetin im Zusammenhang mit Subarachnoidalblutungen einen therapeutischen Effekt zeigt, indem es ischämische Infarkte und das Blutungsvolumen reduziert. Der Mechanismus von Erythropoetin, bei neurologischen Erkrankungen, umfasst Neuroprotektion sowie die Förderung der Neurogenese und Angiogenese (Liu X 2008). Weiterhin zeigten mehrere Studien, dass Erythropoetin zwar nicht das Auftreten eines Vasospasmus verhindern kann, jedoch den Schweregrad und das letztendliche Outcome verbessert (Turner JD 2010). Neben Erythropoese-stimulierenden Substanzen zeigten Statine therapeutische

Effekte nach akuter Subarachnoidalblutung. Ihre bekannteste Wirkung ist die Senkung des Cholesterinspiegels. Interessant ist, im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, die Fähigkeit von Statinen, eine Hochregulierung der endothelialen NO-Synthase zu bewirken, um die vasomotorische Reaktivität zu verbessern, den zerebralen Blutfluss zu erhöhen und möglicherweise die Entwicklung einer zerebralen, proliferativen Vaskulopathie zu verändern (Tseng M 2005). Die Steigerung der NO-Bioverfügbarkeit hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation und wirkt darüber hinaus antiinflammatorisch (Liao JK 2005). Eine Studie zeigte, dass die akute Behandlung mit Pravastatin nach einer Subarachnoidalblutung einen zerebralen Vasospasmus sowie die zerebrale Autoregulation verbessert und ein verspätetes neurologisches Defizit, durch einen Vasospasmus bedingt, reduziert (Tseng M 2005). Eine weitere Studie entdeckte Simvastatin mit Nutzen in der Prävention des zerebralen Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung (McGirt MJ 2006b).

4.4 Vasospasmus, Anämie und Transfusion

Die zerebrale Ischämie nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist das Ergebnis einer eingeschränkten zerebralen Sauerstoffzufuhr verbunden mit Vasospasmus und einer Reduktion des zerebralen Blutflusses (Powers WJ 1985). Einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl findet man bei 39-57% aller Patienten und ist somit keine Seltenheit nach einer Subarachnoidalblutung. Der Rückgang des Hämoglobinwertes beeinträchtigt die Lieferung von Sauerstoff an die gefährdeten Hirnregionen weiter (Giller CA 1998; Kramer AH 2008). In unserer Studie konnte nun eine Hämoglobinkonzentration kleiner als 11,3 g/dl als ein unabhängiger Prädiktor für einen Vasospasmus aufgezeigt werden.

Eine mögliche Erklärung für das Auftreten eines Vasospasmus ist die Erschöpfung oder die Inaktivierung von Stickstoffmonoxid, einem endogenen Vasodilator (Ng WH 2001). In früheren Studien wurde gezeigt, dass die zirkulierenden Erythrozyten Stickstoffmonoxid während Bedingungen der lokalen Hypoxie speichern, transportieren und abgeben, um das Angebot und die Nachfrage von Sauerstoff zu regulieren (Pawloski JR 2001). Studien beweisen, dass transfundierte Erythrozyten

nicht „normal“ funktionieren. Der Vorgang des Bindens und Entladens von Stickstoffmonoxid durch Hämoglobin ist bei transfundierten Erythrozyten verändert (Moore EE 2003). Eine Studie von Smith et al. bestätigte, dass postoperative Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten einen angiographisch bestätigten Vasospasmus verschlimmern können (Le Smith MJ 2005). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass obwohl Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten die zerebrale Sauerstoffversorgung verbessern, der zerebrale Blutfluss in Bereichen, in denen ein Vasospasmus aufgetreten ist, reduziert wird (Dhar R 2009). Der Grund dafür ist, dass Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten auch die Viskosität des Blutes erhöhen. Dies führt in Kombination mit der autoregulatorischen Vasokonstriktion, als Reaktion auf die gestiegene Sauerstofftransportkapazität (CaO_2), zu einer verminderten Hirndurchblutung. Dieser Effekt kann dem Nutzen von erhöhter Sauerstoffzufuhr zum Gehirn entgegenwirken (Brown MM 1985; Hudak ML 1986). Desweiteren kann die zerebrale Sauerstoffversorgung durch zu starke hypervolämische Hämodilution, ein Teil der Triple-H-Therapie für die Behandlung eines Vasospasmus zur Erhöhung des zerebralen Blutflusses, reduziert werden (Ekelund A 2002).

Eine andere Studie zeigte, dass der Zusammenhang zwischen Anämie und schlechtem Outcome, größer war, bei Patienten mit einem diagnostizierten Vasospasmus, wohingegen er bei Transfusion größer war, bei Patienten ohne Vasospasmus. Die Grenzen zum Einsatz von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten könnten deswegen variieren, in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Vasospasmus (Kramer AH 2011).

4.5 Hirninfarkt und Anämie

In früheren Publikationen bestand eine Assoziation zwischen einer niedrigen Nadir- und einer niedrigen durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration und Hirninfarkt (Kramer AH 2008; Naidech AM 2006). In der univariaten Analyse stimmen unsere Ergebnisse mit diesen Daten überein. In einer logistischen Regressionsanalyse blieb jedoch nur eine Assoziation zwischen einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration und Hirninfarkt. Es konnte ein Cutoff-Wert von Hämoglobin

($\leq 11,3$ g/dl) als ein unabhängiger Prädiktor für einen Hirninfarkt nach einer akuten Subarachnoidalblutung bestätigt werden. Außerdem ergab unsere Studie, dass der Hirninfarkt ein unabhängiger Prädiktor für ein ungünstiges Outcome ist.

In einer Studie von Naidech et al. wurde bestätigt, dass ein höherer Hämoglobinwert während des Krankenhausaufenthalts mit weniger zerebralen Infarkten verbunden ist (Naidech AM 2006). Wenn dieser Befund stimmt, dann könnte eine Bluttransfusion eine wirksame Behandlung zur Verhinderung zerebraler Infarkte sein. Diese Daten wurden jedoch retrospektiv gesammelt und die Ergebnisse nach der Entlassung wurden nicht beurteilt, deshalb verlangen sie eine Bestätigung in einer unabhängigen Stichprobe mit Follow-up. Diesen Behandlungsansatz widerlegten Kramer et al., da sie in einer anderen Studie herausfanden, dass eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten ein Prädiktor für einen verspäteten Hirninfarkt ist (Kramer AH 2008).

Desweiteren bestätigten unsere Daten einen Zusammenhang zwischen niedrigen Hämatokritwerten und schlechtem Outcome (Abbildung 1b). In der univariaten Analyse konnten niedrige Hämatokritlevel als Prädiktor für Hirninfarkt aufgezeigt werden. Nach Anpassung von Hämoglobin und dem Hunt- und Hess-Grad war ein niedriger Hämatokritwert jedoch kein unabhängiger Prädiktor für Hirninfarkt.

Basierend auf der Annahme, dass die Sauerstoffversorgung des Gehirns als Ganzes wichtiger ist als ein erhöhter zerebraler Blutfluss als Teil bei reduzierter Viskosität des Blutes, unterstützen unsere Ergebnisse diese Hypothese.

4.6 Limitationen

Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt, aber die Daten wurden in einer prospektiv, beobachtenden Datenbank gesammelt. Dies könnte eine Limitation unserer Studie sein. Die Daten wurden über einen Zeitraum von 15 Jahren gesammelt. Selbst minimale Änderungen in den Behandlungsstrategien der akuten Subarachnoidalblutung könnten zu statistischen Verzerrungen der Ergebnisse führen. Außerdem wurde, in der vorliegenden Studie, Vasospasmus nur von Kriterien der transkraniellen Dopplersonographie definiert. Auch wenn dafür die Angiographie derzeit der Goldstandard ist, standen Angiographien im größten Teil der Kohorte

nicht zur Verfügung. Obwohl die transkranielle Dopplersonographie fast gleichermaßen sensitiv ist wie die Angiographie einen symptomatischen Vasospasmus zu erkennen, limitieren einige Faktoren ihren Einsatz. Die Rate der falsch-Negativen ist unakzeptabel hoch (Lysakowski C 2001) und sie ist nicht in der Lage, veränderte Autoregulationen während hämodynamischer Manipulationen zu berücksichtigen (Manno EM 1998). Angiographien wurden nur bei der Aufnahme gemacht, Kontrollangiographien standen jedoch im größten Teil der Kohorte nicht zur Verfügung. Dies sollte bei der Interpretation unserer Daten berücksichtigt werden. Das Outcome wurde durch den endgültigen Rehabilitationsbericht des Patienten bestimmt. Dies führt zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erfolgskontrolle für ein günstiges und ein ungünstiges Outcome (74 Tage gegenüber 114 Tage). Eine mögliche Erklärung ist, dass Patienten mit günstigem Outcome früher aus der Rehabilitation entlassen wurden.

4.7 Zukunftsperspektiven

Obwohl Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten die Sauerstoffkapazität bei Patienten mit Subarachnoidalblutung erhöhen können, wurden höhere Infektionsraten in transfundierten Patienten mit Subarachnoidalblutung beobachtet (Levine J 2010) und unsere Ergebnisse können diesen Befund bestätigen. Transfusionen sind nicht frei von Risiken und die vorgestellten Ergebnisse rechtfertigen keine liberalere Transfusionstrategie nach akuter Subarachnoidalblutung.

Auf der einen Seite müssen unsere Ergebnisse noch durch eine prospektive, randomisierte Studie bestätigt werden und auf der anderen Seite müssen neue Behandlungsstrategien für eine Anämie nach einer akuten Subarachnoidalblutung erarbeitet werden. Ein möglicher Ansatz ist die Behandlung einer systemischen Entzündungsreaktion nach einer Subarachnoidalblutung (McGirt MJ 2006a; Chello M 2006; Morikawa S 2002). Jedoch muss dieser Ansatz weiter durch zusätzliche randomisierte Studien getestet werden.

Eine Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen könnte eine Option für Patienten mit einem niedrigen Ausgangshämoglobinwert nach einer akuten

Subarachnoidalblutung sein. In einer aktuellen Studie zeigten Erythropoese-stimulierende Substanzen eine Wirkung auf schweren Vasospasmus und Outcome nach einer akuten Subarachnoidalblutung (Tseng M 2009). Allerdings erfordern diese Erkenntnisse weitere prospektive Untersuchungen (Springborg JB 2007).

4.8 Schlussfolgerung

Unabhängig von der klinischen Präsentation bei der Aufnahme der Patienten nach einer akuten Subarachnoidalblutung, wurde in unserer Datenbank eine Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl unabhängig mit einem ungünstigen Outcome assoziiert. Eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl war der viert stärkste Prädiktor für ein ungünstiges Outcome nach einer akuten Subarachnoidalblutung und war ein unabhängiger Prädiktor für Vasospasmus und Hirninfarkt. Insgesamt sind die Ergebnisse unserer Studie eine zusätzliche Unterstützung für die klinische Bedeutung der Hämoglobinkonzentration nach einer akuten Subarachnoidalblutung. Diese sollte in weiteren randomisierten Studien untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Ziel: Da es bisher noch keinen klar definierten Grenzwert für die mittlere Hämoglobinkonzentration nach akuter Subarachnoidalblutung gibt, war es Ziel der gegenwärtigen Studie einen Cut-Off-Wert für eine Hämoglobinkonzentration zu finden, der mit einem ungünstigen Outcome assoziiert ist. Außerdem sollten Zusammenhänge zwischen dem möglichen Grenzwert der mittleren Hämoglobinkonzentration mit der 30-Tages-Mortalität, der Entwicklung eines Vasospasmus und dem Auftreten von Hirninfarkten nach Subarachnoidalblutung untersucht werden. Weiterhin war es Ziel einen möglichen Zusammenhang zwischen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Infektionen, während der Akuttherapie nach Subarachnoidalblutung, zu finden.

Methoden: Insgesamt wurden 522 Patienten mit akuter Subarachnoidalblutung (durchschnittliches Alter 53 Jahre; 59% Frauen, 41% Männer) in die Studie eingeschlossen. Die folgenden Daten der Patienten wurden erfasst: Alter, Geschlecht, Glasgow Coma Scale bei Aufnahme, Pupillenreaktion, Hunt und Hess Grad, Therapie durch Aneurysmaclipping oder endovaskuläres Coiling, Nachblutung, Shunt-Abhängigkeit und Kraniektomie. Bei allen Patienten wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der akuten Subarachnoidalblutung ein CCT und eine Angiographie angefertigt. Transkranielle Dopplersonographien wurden in den ersten 14 Tagen nach Beginn der Subarachnoidalblutung täglich gemacht. Das Outcome der Patienten wurde am Ende der Rehabilitation durch die Glasgow Outcome Scale beurteilt.

Ergebnisse: In unserem Patientenkollektiv bestand bei Patienten mit einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl ein 50%iges Risiko eines ungünstigen Outcomes. In einer logistischen Regressionsanalyse blieb, nach Anpassung des Alters und des Geschlechts, eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl als ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome, Vasospasmus und Hirninfarkt.

Eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von $\leq 11,3$ g/dl konnte jedoch nicht als ein unabhängiger Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität identifiziert werden. Ein ungünstiges Outcome war häufiger bei Patienten, die eine Transfusion erhalten hatten. In dieser Gruppe war die mittlere Hämoglobinkonzentration niedriger, im Vergleich zu Patienten ohne Transfusion (10,5 g/dl versus 11,8 g/dl). Transfundierte Patienten hatten eine höhere Rate von Infektionen während der Akutversorgung (44,6% versus 7,5%). Besonders Pneumonien und Ventrikulitis waren signifikant häufiger in der transfundierten Gruppe. Dennoch ist unklar, ob die beobachtete höhere Rate eines ungünstigen Outcomes und die höhere Infektionsrate durch eine geringere mittlere Hämoglobinkonzentration oder durch Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten induziert wurden.

Schlussfolgerung: Dies ist die erste Bestätigung eines Cutoff-Wertes von Hämoglobin als ein unabhängiger Prädiktor für ein ungünstiges Outcome, Vasospasmus und Hirninfarkt nach einer akuten Subarachnoidalblutung.

Summary

The aim of the study: Currently, no threshold for mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage exists. The aim of the present study was to define a cut-off value for mean hemoglobin concentration, which is associated with unfavorable outcome. The study was also conducted to find a correlation between a possible threshold of a mean hemoglobin concentration and the relation to unfavorable outcome, 30-day mortality, vasospasm and brain infarction. Furthermore, the objective was to find a possible association between transfusion of red blood cells and infection during the acute therapy after subarachnoid hemorrhage.

Material and Methods: The study included 522 patients with acute subarachnoid hemorrhage (mean age 53 years, 59% women, 41% men). The following patient characteristics were recorded: age, gender, Glasgow Coma Scale on admission, pupil reaction, Hunt and Hess grade, aneurysm occlusion by clip or coil, rebleeding, shunt dependence, and craniectomy. In all patients within the first 24 hours after acute subarachnoid hemorrhage a CCT and an initial angiogram was done. Transcranial Doppler examinations were performed every day, for the first 14 days after subarachnoid hemorrhage onset. The outcome was assessed at the end of the patients rehabilitation by the Glasgow Outcome Scale.

Results: In our data a mean hemoglobin concentration ≤ 11.3 g/dl was associated with unfavorable outcome. In a logistic regression model remained after adjustment of age and sex an average hemoglobin concentration of ≤ 11.3 g/dl as an independent predictor for unfavorable outcome, vasospasm, and cerebral infarction. An average hemoglobin concentration of ≤ 11.3 g/dl could not be identified as an independent predictor for 30-day mortality. An unfavorable outcome was more frequent in patients who had received a red blood cell transfusion. In this group, the mean hemoglobin was lower compared to patients without transfusion (10.5 g/dl vs. 11.8 g/dl). Patients who received red blood cell transfusion had a significant higher rate of infections during the acute care (44.6% vs. 7.5%). Particularly pneumonia

and ventriculitis were significantly more frequent in the transfused group. Nevertheless, it remains unclear whether the observed higher rate of unfavorable outcomes and the higher rate of infections were induced by a lower mean hemoglobin concentration or by transfusion of red blood cells.

Conclusions: This is the first confirmation of a cutoff value of mean haemoglobin concentration as a predictor for unfavorable outcome, vasospasm and cerebral infarction after acute subarachnoid hemorrhage.

6 Literaturverzeichnis

- Aslid R, Markwalder T M, Nornes H (1982): Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. In: *J Neurosurg.* 57 (6), S.769-774.
- Bederson J B, Connolly E S, Batjer H H, Dacey R G, Dion J E, Diringer M N, Duldner J E, Harbaugh R E, Patel A B, Rosenwasser R H (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. In: *Stroke* 40 (3), S.994–1025.
- Berlit P (2007): Basiswissen Neurologie: Springer.
- Beutler E, Waalen J (2006): The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? In: *Blood* 107 (5), S.1747–1750.
- Broessner G, Lackner P, Hofer C, Beer R, Helbok R, Grabmer C, Ulmer H, Pfausler B, Brenneis C, Schmutzhard E (2009): Influence of red blood cell transfusion on mortality and long-term functional outcome in 292 patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage*. In: *Critical Care Medicine* 37 (6), S.1886–1892.
- Brown M M, Wade J P, Marshall J (1985): Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. In: *Brain* 108 (Pt 1), S.81–93.
- Cha K C, Kim J H, Kang H I, Moon B G, Lee S J, Kim J S (2010): Aneurysmal Rebleeding. Factors Associated with Clinical Outcome in the Rebleeding Patients. In: *Journal of Korean Neurosurgical Society* 47 (2), S.119.
- Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, SG Agro F, Carassiti M, Covino E (2006): Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. In: *Crit Care Med* 34 (3), S.660–667.
- Dhar R, Zazulia A R, Videen T O, Zipfel G J, Derdeyn C P, Diringer M N, (2009): Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 40 (9), S.3039–3044.
- Diener H C (2004): Schlaganfall: Thieme.
- Diringer M N, Edwards D F, Zazulia A R (1998): Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. In: *Stroke* 29 (7), S.1352–1357.
- Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E, Andersson A-M, Molund T, Kristiansson K-A, Romner B, Brandt L, Säveland H (2002): Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Acta Neurochir (Wien)* 144 (7), S.703-12; discussion 712-3.
- Fisher C M, Kistler J P, Davis J M (1980): Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage by computerized tomographic scanning. In: *Neurosurgery* 6 (1), S.1-9.
- Frontera J A, Fernandez A, Schmidt J M, Claassen J, Wartenberg K E, Badjatia N, Connolly E S, Mayer S A (2009): Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? In: *Stroke* 40 (6), S.1963–1968.
- Fuller G, Manford M (2000): Neurology: an illustrated colour text: Churchill Livingstone.
- Giller C A, Wills M J, Giller A M, Samson D (1998): Distribution of hematocrit values after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *J Neuroimaging* 8 (3), S.169–170.
- Gilroy J (2000): Basic neurology: McGraw-Hill.

- Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G (1991): Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. In: *J Neurosurg.* 75 (1), S.8-14.
- Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V (1991): Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. In: *J Neurosurg.* 75 (1), S.1-7.
- Heim M U (2009): Die neuen Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer--Evidenzbasierte Empfehlungen für die Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Hämotherapie. In: *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 44 (3), S.186-97; quiz 199.
- Heros R C, Zervas N T, Varsos V (1983): Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. In: *Ann Neurol.* 14 (6), S.599-608.
- Hudak M L, Koehler R C, Rosenberg A A, Traystman R J, Jones M D (1986): Effect of hematocrit on cerebral blood flow. In: *Am. J. Physiol* 251 (1 Pt 2), S. H63-70.
- Hunt W E, Hess R M (1968): Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. In: *JNS* 28 (1), S.14-20.
- Iron deficiency anemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers.
- Jayaraman M V, Mayo-Smith W W, Tung G A, Haas R A, Rogg J M, Mehta N R, Doberstein C E (2004): Detection of Intracranial Aneurysms: Multi-Detector Row CT Angiography Compared with DSA. In: *Radiology* 230 (2), S.510–518.
- Keyrouz S G, Diringer M N (2007): Review Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. In: *Crit. Care Med.* 11 (4), S.220.
- Kramer A H, Diringer M N, Suarez J I, Naidech A M, Macdonald L R, Roux P D (2011): Red blood cell transfusion in patients with subarachnoid hemorrhage: a multidisciplinary North American survey. In: *Crit Care* 15 (1), S.R30.
- Kramer A H, Gurka M J, Nathan B, Dumont A S, Kassell N F, Bleck T P (2008): Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Crit Care Med* 36 (7), S.2070–2075.
- Kramer A H, Zygun D A (2009a): Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. In: *Crit Care* 13 (3), S.R89.
- Kramer A H, Zygun D A, Bleck T P, Dumont A S, Kassel N F, Nathan B (2009): Relationship Between Hemoglobin Concentrations and Outcomes Across Subgroups of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *Neurocrit Care* 10 (2), S.157–165.
- Kumar M: Anemia and blood transfusion in subarachnoid hemorrhage. In: *JHN Journal.* 4 (4), S.14-15
- Lai H P, Cheng K M, Yu Simon C H, Au Yeung K M, Cheung Y L, Chan C M, Poon W S, Lui W M (2009): Size, location, and multiplicity of ruptured intracranial aneurysms in the Hong Kong Chinese population with subarachnoid haemorrhage. In: *Hong Kong Med J* 15 (4), S.262–266.
- Le Smith M J, Stiefel M F, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, Roux P D (2005): Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation*. In: *Critical Care Medicine* 33 (5), S.1104–1108.
- Leal-Noval S R, Munoz-Gomez M, Murillo-Cabezas F (2008): Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. In: *Curr Opin Crit Care* 14 (2), S.156–162.

- Levine J, Kofke A, Cen L, Chen Z, Faerber J, Elliott J P, Winn H R, Roux P (2010): Red Blood Cell Transfusion Is Associated With Infection and Extracerebral Complications After Subarachnoid Hemorrhage. In: *Neurosurgery* 66 (2), S.312–318.
- Liao J K, Laufs U (2005): Pleiotropic effects of statins. In: *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45, S. 89–118.
- Liu X, Wang J, Yu S, Keogh C L, Wei L (2008): Therapeutic strategy of erythropoietin in neurological disorders. In: *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7 (3), S.227–234.
- Loftus C M (2008): Neurosurgical emergencies: Thieme.
- Lumenta C B, Rocco C D, Haase J, Mooij J J A (2009): Neurosurgery: Springer.
- Lysakowski C, Walder B, Costanza M C, Tramèr (2001): Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. In: *Stroke* 32 (10), S.2292–2298.
- Manno E M, Gress D R, Schwamm L H, Diringer M N, Ogilvy C S (1998): Effects of induced hypertension on transcranial Doppler ultrasound velocities in patients after subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 29 (2), S.422–428.
- Mayberg M R, Batjer H H, Dacey R, Diringer M, Haley E C, Heros R C, Sternau L L, Torner J, Adams H P, Feinberg W (1994): 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. In: *Circulation* 90 (5), S.2592–2605.
- McGirt M J, Pradilla G, Legnani F G, Thai Q, Recinos P F, Tamargo R J, Clatterbuck R E, (2006a): Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm. In: *Neurosurgery* 58 (5), S.945-51; discussion 945-51.
- McGirt M J, Pradilla G, Legnani F G, Thai Q, Recinos P F, Tamargo R J, Clatterbuck R E (2006b): Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm. In: *Neurosurgery* 58 (5), S.945-51; discussion 945-51.
- Mehta V, Holness R O, Connolly K, Walling S, Hall R (1996): Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Can J Neurol Sci* 23 (1), S.40–45.
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R (2002): International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. In: *J Stroke Cerebrovasc Dis* 11 (6), S.304–314.
- Moore E E: (2003): Blood substitutes: the future is now. In: *J Am Coll Surg* 196 (1), S.1–17.
- Moore A J, Newell D W (2005): Neurosurgery: Principles and Practice: Springer.
- Morikawa S, Takabe W, Mataka C, Kanke T, Itoh T, Wada Y, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, Kodama T (2002): The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. In: *J. Atheroscler. Thromb* 9 (4), S.178–183.
- Moskopp D (2004): Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk: Schattauer.
- Naidech A M, Drescher J, Ault M L, Shaibani A, Batjer H H, Alberts M J (2006): Higher Hemoglobin is Associated with Less Cerebral Infarction, Poor Outcome, and Death after Subarachnoid Hemorrhage. In: *Neurosurgery* 59 (4), S.775–780.

- Naidech A M, Jovanovic B, Wartenberg K E, Parra A, Ostapkovich N, Connolly E S, Mayer S A, Commichau C (2007): Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage*. In: *Critical Care Medicine* 35 (10), S.2383–2389.
- Naidech A M, Shaibani A, Garg R K, Duran I M, Liebling S M, Bassin S L, Bendok B R, Bernstein R A, Batjer H H, Alberts M J (2010): Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. In: *Neurocrit Care* 13(3), S.313-20.
- Ng W H, Moochhala S, Yeo T T et al. (2001): Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated level in cerebrospinal fluid and their implications. In: *Neurosurgery* 49 (3), S.622-6; discussion 626-7.
- Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, Kofke W A, Levine J M, Roux P D (2009): Hemoglobin Concentration and Cerebral Metabolism in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *Stroke* 40 (4), S.1275–1281.
- Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S (2002): Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Shimokita, Japan, From 1989 to 1998. In: *Stroke* 33 (1), S.195–199.
- Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S (2001): Incidence and Significance of Early Aneurysmal Rebleeding Before Neurosurgical or Neurological Management. In: *Stroke* 32 (5), S.1176–1180.
- Pawloski J R, Hess D T, Stamler J S (2001): Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. In: *Nature* 409 (6820), S.622–626.
- Poeck K, Hacke W (2006): Neurologie: Springer.
- Powers W J, Grubb R L Jr, Baker R P, Mintun M A, Raichle M E (1985): Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron emission tomography. In: *J Neurosurg* 62 (4), S.539–546.
- De Rooij N K, Linn F H H, van der Plas J. A., Algra A, Rinkel G J E (2007): Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78 (12), S.1365–1372.
- Rosen D S, Macdonald R L (2005): Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. In: *Neurocrit Care* 2 (2), S.110–118.
- Sampson T R, Dhar R, Diring M N (2010): Factors associated with the development of anemia after subarachnoid hemorrhage. In: *Neurocrit Care*. 12 (1), S.4-9.
- Schievink W I (1997): Intracranial aneurysms. In: *N. Engl. J. Med* 336 (1), S.28–40.
- Schirmer M (2005): Neurochirurgie: Elsevier Urban & Fischer.
- Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N (2003): Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *Lancet Neurol* 2 (10), S.614–621.
- Seo B, Kim T, Joo S, Jang S, Lim J, Oh C (2010): Incidence rate of Aneurysmal SAH in Gwangju City and Jeollanamdo Province in 2007. In: *J Korean Neurosurg Soc* 47 (2), S.124.
- Springborg J B, Moller C, Gideon P, Jorgensen O S, Juhler M, Olsen N V (2007): Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial. In: *Acta Neurochir (Wien)* 149 (11), S.1089-101; discussion 1101.
- Steiger H J, Reulen H J (2006): Manual Neurochirurgie: Ecomed.
- Stein M, Luecke M, Preuss M, Boeker D K, Joedicke A, Oertel M F (2010): Spontaneous Intracerebral Hemorrhage With Ventricular Extension and the Grading of Obstructive

- Hydrocephalus: The Prediction of Outcome of a Special Life-Threatening Entity. In: *Neurosurgery* 67 (5), S.1243–1252.
- Suarez J I, Tarr R W, Selman W R (2006): Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *N. Engl. J. Med* 354 (4), S.387–396.
- Teasdale G, Jennett B (1974): Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. In: *The Lancet*. 2 (7872), S.81-4.
- Turner J D, Mammis A, Prestigiacomo C J (2010): Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review. In: *World Neurosurg* 73 (5), S.500–507.
- Tseng M, Hutchinson P J, Richards H K, Czosnyka M, Pickard J D, Erber W N, Brown S, Kirkpatrick P J (2009): Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical article. In: *J. Neurosurg* 111 (1), S.171–180.
- Tseng M, Czosnyka M, Richards H, Pickard J D, Kirkpatrick PJ (2005): Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. In: *Stroke* 36 (8), S.1627–1632.
- van Asch C J, Schaaf I C, Rinkel G J (2010): Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 31 (1), S.67–70.
- van der Rooij N K, Linn F H H, Plas J A, Algra A., Rinkel G J E de (1996): Incidence of Subarachnoid Hemorrhage. Role of Region, Year, and Rate of Computed Tomography: A Meta-Analysis. In: *Stroke* 27 (4), S.625–629.
- Whitfield P C, Kirkpatrick P (2010): Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *The Cochrane Collaboration* (2) CD001697

“Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten

Danksagung

Mit der Fertigstellung meiner Dissertationsschrift ist es an der Zeit, nochmals denjenigen zu danken, die mich begleitet und unterstützt haben. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Oertel und meinem Betreuer Dr. Marco Stein für die wissenschaftliche Betreuung meiner Dissertation. Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern, meinem Freund und Freunden für die unentwegte, gleichermaßen moralische wie tatkräftige Unterstützung sowohl während meines Studiums als auch während der Verfassung meiner Dissertation.