

Diplomarbeit

Die geschlechtsspezifische Häufigkeit des Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung

eingereicht von

Benedikt Vitus Jockel Lorenz

Geb.Dat.: 05.09.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Henrika Voit-Augustin

Univ. Prof. Gotthard Fuchs

Graz, am

.....

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Meinen ganz herzlichen Dank möchte ich meiner Betreuerin Frau Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Henrika Voit-Augustin aussprechen für die Überlassung des Themas und die ständige Hilfsbereitschaft und hervorragende Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Wilhelm Nacimiento (Neurologie) und Professor Dr. med. Friedhelm Brassel (Radiologie und Neuroradiologie) vom Klinikum Duisburg Wedau, die mir nach meiner Famulatur die Überlassung der hier gezeigten Fotos ermöglicht haben.

Weiters geht mein Dank an die Herrn Professoren Mokry und Leber der neurochirurgischen Universitätsklinik Graz für die Überlassung der Patientenrohdaten.

Ein großes Dankeschön geht an meine Mutter: Einfach für alles!

Meinen alten Freunden danke ich, dass ihr mich auf meinem langen Weg zum Studium stets unterstützt und motiviert und die Semesterferien verfeinert habt. Den neuen Freunden aus Graz, danke ich für die tolle gemeinsame Studienzeit, die wir in Graz erlebt haben. Sie wird unvergesslich bleiben.

Besonders erwähnenswert ist meine liebe Freundin Britta für die vielen gemeinsamen Momente, die produktive Ablenkung vom Studium, die Unterstützung zu jedem Zeitpunkt und dafür, dass du einfach immer da warst!

Vielen Dank an meine ehemaligen Arbeitskollegen, ganz besonders der Malteser Lehrrettungswache Bad Münstereifel, dass ihr mir die Grundlagen der Medizin beigebracht habt. Das hat mir während des Studiums viel geholfen und wird mir hoffentlich auch zukünftig in kritischen Situationen dabei helfen, sie zu meistern.

Zusammenfassung

Zielsetzung

Der Vasospasmus ist eine häufige und gefürchtete Komplikation nach Subarachnoidalblutung (SAB). Frauen erleiden häufiger eine SAB als Männer¹. Diese Arbeit untersucht, die Häufigkeit des Vasospasmus bei PatientInnen mit SAB auf der neurochirurgischen Intensivstation der Uniklinik Graz, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.

Methode

In einer retrospektiven Datenanalyse wurde bei 298 PatientInnen mit akuter Subarachnoidalblutung, die im Zeitraum zwischen 2005 bis 2011 eine operative oder interventionelle Therapie erhielten, das Auftreten eines Vasospasmus und symptomatischen Vasospasmus ermittelt.

Da bei mitteleuropäischen Frauen im Schnitt mit 51,3 Jahren die Menopause beginnt² und damit hormonellen Veränderungen einhergehen, wurden die Daten in Altersgruppen unter 52 und über 52 Jahren und Geschlecht eingeteilt.

Ergebnisse

Es zeigte sich in unserer Untersuchung, dass deutlich mehr Frauen (n=198 (69,5%)) als Männer (n=87 (30,5%)) wegen einer SAB an unserer Klinik behandelt wurden.

Bei 74 (37,37 %) Frauen und bei 29 (33,33 %) Männern konnte ein Vasospasmus mit Hilfe der Transkraniellen Dopplersonografie nachgewiesen werden, der bei 45 (22,72 %) Frauen und 16 (18,39%) Männern symptomatisch wurde.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten des Vasospasmus zwischen Männern und Frauen ($p=0,513$), weder in der jüngeren ($p=0,215$) noch in der älteren Altersgruppe. Bei 62,5 % (n= 15) der Patientinnen und 33 % (n=3) der Männer in der älteren Altersklasse wurde der Vasospasmus symptomatisch. Frauen erleiden in beiden Altersklassen häufiger einen Vasospasmus als Männer.

Diskussion

Unsere Daten bestätigen das bekannte häufigere Auftreten einer SAB bei Frauen. Wir konnten bei unseren PatientInnen keinen signifikanten Unterschied im

Auftreten des Vasospasmus nach SAB in allen Altersklassen feststellen. Jedoch wurde der Vasospasmus bei den älteren Frauen doppelt so häufig symptomatisch als bei den Männern dieser Altersklasse.

Abstract

Objective

Vasospasm is a common and dreaded complication after a subarachnoidal hemorrhage (SAH). Women are more likely to suffer from SAH than men. This study is trying to investigate the frequency of vasospasm in patients suffering from SAH at the neurosurgical intensive care unit of the teaching hospital Graz, divided into gender and age.

Approach

Using a retrospective analysis of data the occurrence of vasospasm and symptomatic vasospasm was detected in 298 patients suffering from acute subarachnoidal hemorrhage who received an interventional therapy between 2005 and 2011.

As usually central-European women reach the natural menopause at the median age of 51.3 years and as this involves hormonal changes, we investigated the frequency of vasospasm and symptomatic vasospasm in the age groups under 52 and above 52 years.

Results

Our study demonstrated that considerably more women (n=198 (69.5%)) than men (n=87 (30.5%)) were treated in our hospital due to SAH. With the help of Transcranial Doppler Sonography we were able to detect vasospasm in 74 (37.37 %) of the female and 29 (33.33 %) of the male patients, which became symptomatic in 45 (22.72 %) of the female and 16 (18.39%) of the male patients.

We did not recognize significant differences regarding the occurrence of vasospasm between male and female patients (p=0.513), neither in the younger (p=0.215) nor in the older age group. Vasospasm became symptomatic in 62.5 % (n= 15) of the female patients and 33 % (n=3) of the male patients within the older age group.

In both age groups women suffer from vasospasm more often than men do.

Discussion

Our data proves that women are known to suffer from SAH more often. There is not any significant difference of the frequency of onset of vasospasm after SAH in male or female at any age. In the group of the older woman the vasospasm become symptomatic twice as often than in the male group of this age.

Inhaltsangabe

Glossar und Abkürzungen 10

Abbildungsverzeichnis 12

Tabellenverzeichnis 13

Einleitung 14

Die Subarachnoidalblutung 16

Einleitung und Definition 16

Epidemiologie 16

Ätiologie und Pathogenese 17

Klinik der Subarachnoidalblutung 20

Initial Therapie, klinische Untersuchung und Diagnostik 22

Die präoperative intensivmedizinische Phase 24

Die Versorgung des rupturieren Aneurysmas 25

Die intensivmedizinische Versorgung des Patienten mit versorgtem Aneurysma 27

Outcome 31

Der Vasospasmus 33

Einleitung 33

Epidemiologie 33

Definition und Pathophysiologie des Vasospasmus 34

Theorien zur Entstehung des Vasospasmus 34

Klinik 37

Diagnose 38

Weitere Methoden zur Detektion eines Vasospasmus 39

Risikofaktoren 41

Prophylaxe des Vasospasmus 42

Therapie des Vasospasmus 42

Gender 44

Grundbegriffe 44

Die Bedeutung der Geschlechtsunterschiede in der Medizin 45

Material und Methoden 47

Datenerhebung 47

Statistik 48

Ergebnisse 50

Ergebnisse Frauen 51

Ergebnisse Männer 55

Vergleich zwischen Männern und Frauen 59

Diskussion 65

Literatur 74

Glossar und Abkürzungen

Arterien:

ACA	Arteria cerebri anterior
ACoA	Arteria communicans anterior
AICA	Arteria cerebelli inferior anterior
BA	Arteria Basilaris
ICA	Arteria carotis interna
MCA	Arteria cerebri media
PCA	Arteria cerebri posterior
PCOA	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
VA	Arteria vertebralis

weitere Abkürzungen:

20-HETE	20-Hydroxyeicosatetraensäure
BOX	Bilirubin oxidation products
BOX A	4-Methyl-5-Oxo-3- Vinyl-(1,5-Dihydropyrrol-2- Ylidene)Acetamide
BOX B	3-Methyl-5-Oxo-4-Vinyl-(1,5- Dihydropyrrol-2- Ylidene)Acetamide
bzw.	Beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalzium
CSW	Zerebrales Salzverlustsyndrom
CT	Computertomograf(ie)
DAG	Diacylglycerol
DIND	Delayed ischaemic neurological deficits
DCI	Delayed cerebral ischemia
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
et al.	et alii/ et aliae
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl– Coenzym A
ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IP ₃	Inositol 1,4,5-Triphosphat
ISAT	International subarachnoid aneurysm trial

K ⁺	Kalium
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.
LKH	Landeskrankenhaus
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Torr)
MRT	Magnetresonanztomograf(ie)
NIRS	Nah-infrarot Spektroskopie
o.g.	Oben genannte
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5- bisphosphat
ptiO ₂	brain tissue oxygenation
RCT Studie	randomized controlled trial
SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung GbR (Software)
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion
TCD	Transkranielle Dopplersonografie
u.g.	Unten genannte
VCAM1	Vascular cell adhesion molecule 1
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

- Abb 1: Verteilung der Lokalisation der Aneurysmen bei Patientinnen und Patienten
- Abb 2: Gesamtverteilung des Vasospasmus
- Bild 1: Aneurysma eines intrakraniellen Gefäßes
- Bild 2: Aneurysma sichtbar durch Computertomografie
- Bild 3: Aneurysma sichtbar durch Computertomografie
- Bild 4: Subarachnoidalblutung mit Blut im 1. und 2. Ventrikel

Tabellenverzeichnis

- Tab 1: Klassifikation und Score bei Subarachnoidalblutung⁸²
- Tab 2: Anzahl der PatientInnen
- Tab 3: Lokalisation des Aneurysmas und Outcome bei Frauen
- Tab 4: Verteilung des Vasospasmus bei Frauen
- Tab 5: Lokalisation und Vasospasmus bei Frauen
- Tab 6: Lokalisation und Mortalität Frauen
- Tab 7: Altersgruppen Frauen und Verteilung des Vasospasmus
- Tab 8: Lokalisation des Aneurysmas und Outcome bei Männern
- Tab 9: Verteilung des Vasospasmus bei Männern
- Tab 10: Lokalisation und Vasospasmus bei Männern
- Tab 11: Altersgruppen Männer und Verteilung des Vasospasmus
- Tab 12: Lokalisation und Mortalität Männer
- Tab 13: Gesamtanzahl Patientinnen und Patienten
- Tab 14: Vergleich des Alters zwischen Patientinnen und Patienten
- Tab 15: Vergleich der Hunt und Hess- Graduierung bei Patientinnen und Patienten
- Tab 16: Vergleich der Maßnahmen bei Patientinnen und Patienten
- Tab 17: Vergleich der Anlage einer Ventrikeldrainage bei Patientinnen und Patienten
- Tab 18: Anzahl der Vasospasmuspatientinnen und -patienten
- Tab 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten der einzelnen Altersklassen und die Häufigkeit des Auftretens eines Vasospasmus und symptomatischen Vasospasmus

Einleitung

Eine 46 jährige Patientin wird ins Spital geflogen, weil sie vor knapp einer Stunde nach der Gartenarbeit zusammengebrochen ist. Der Notarzt erfährt vom Ehemann, dass sich seine Frau während der Arbeit schlecht gefühlt habe. Sie erlitt plötzlich einen heftigsten Kopfschmerz im Nacken, so stark, wie sie es nie zuvor erlitten hat. Während sich die Frau auf der Couch versucht zu erholen, geht es ihr kontinuierlich schlechter. Der Ehemann reagiert schnell und alarmiert den Notarzt. Der ersteintreffende Notarzt erkennt rasch den Ernst der Lage und alarmiert über die Leitstelle auch einen Rettungshubschrauber, um die Patientin schnell über die weite Strecke in das spezialisierte Zentrum zu bringen. Dort erkennt man schon im CT, dass sie eine Subarachnoidalblutung erlitten hat.

In diesem Zentrum am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg stehe ich neben der Patientin und beobachte den diensthabenden Intensivmediziner, wie er bei der Patientin eine Ultraschalluntersuchung der zerebralen Durchblutung bei der Patientin vornimmt. Man fürchtet sich in den Tagen nach einer Subarachnoidalblutung sehr davor, dass die Patienten zusätzlich auch noch einen Vasospasmus erleiden und überwacht dies mit dem Ultraschall.

Wenige Wochen zuvor habe ich eine Reportage der BBC gesehen, die drei Patienten und ihre Schicksale auf einer „Neuro-science-intensive-care-Unit“ begleitet.

Ich bin fasziniert, wie dramatisch unterschiedlich Patientenschicksale, gerade bei Verletzungen des Gehirns verlaufen können. Von der Regeneration, über die Behinderung bis zum Tod mit oder ohne vorheriger Organentnahme für Transplantationen ist alles möglich. Nun, im Angesicht der erkrankten Patientin, bin ich ein zweites Mal überrascht, als ich das erste Mal sehe, dass man vom Gehirn und dessen Durchblutung Ultraschallbilder erstellen kann.

Zufällig ergibt sich dann eine Diplomarbeit auf der Grazer neurochirurgischen Intensivstation, die sich genau diesem Thema widmen möchte. Ich erfahre, dass deutlich mehr Frauen als Männer an einer Subarachnoidalblutung erkranken und es wäre interessant zu wissen, ob die gefürchtete Komplikation, der Vasospasmus ebenfalls häufiger bei Frauen, als bei Männern auftritt.

Das Bio-Psycho-Soziale Model, das den erkrankten Patienten ganzheitlich betrachtet, sollte auch geschlechtsspezifische Unterschiede bei der gesamten

Interaktion zwischen dem Gesundheitssystem und dem Patienten bzw. der Patientin beinhalten. Die Betrachtung der geschlechtsspezifischen Unterschiede ist ein wichtiger Teil der ganzheitlichen und individualisierten Therapie und sollte bereits bei der Fragestellung in der Forschung beachtet werden, damit es durch Gender-Bias nicht zur Verzerrung der Ergebnisse kommt.

Es ist notwendig die unterschiedlichen Einflussfaktoren auf das Entstehen einer Krankheit und den Umgang und die Verarbeitung dieser nicht nur auf der biologischen Ebene zu betrachten, sondern auch auf einer sozialen und psychischen Ebene. Geschlechtsunterschiede gibt es dabei auf der biologischen (Sex) und der sozialen (Gender) Ebene.

Die vorliegende Arbeit untersucht die geschlechtsspezifische Inzidenz des Vasospasmus nach Subarachnoidalblutungen und erörtert die wichtigsten Grundbegriffe der Gender-Medizin.

Die Subarachnoidalblutung

Einleitung und Definition

Intrakranielle Blutungen werden abhängig ihrer Lokalisation und Bezug zu anatomischen Strukturen eingeteilt in die intrazerebrale Blutung, sowie in die extrazerebrale Epiduralblutung, Subduralblutung und Subarachnoidalblutung.

Subarachnoidale Blutungen sind akut einsetzende arterielle Blutungen, meist aus einem rupturierten intrakraniellen Aneurysma oder in Form einer traumatischen Subarachnoidalblutung. Folglich ergießt sich das Blut typischerweise in den unter der Arachnoidea mater gelegenen, liquorgefüllten Subarachnoidalraum.

Epidemiologie

Die Anzahl der jährlich neu auftretenden Blutungen ist regional sehr unterschiedlich und schwankt zwischen 7 in Nordamerika, 10 in der EU, 22,5 in Finnland³ und 30 Subarachnoidalblutungen pro 100.000 Einwohnern in Japan.⁴

Schlaganfälle sind die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Ländern, und fünf bis acht Prozent aller Schlaganfälle sind Subarachnoidalblutungen^{5,6}, wobei diese auf Grund Ihrer signifikanten Morbidität und hohen Mortalität einen hohen Stellenwert besitzen.

Nach der Kindheit treten Subarachnoidalblutungen in nahezu jedem Alter auf, wobei sie im fünften und sechsten Lebensjahrzent am häufigsten auftreten.⁷ Dies unterstreicht die große sozioökonomische Bedeutung der Erkrankung, weil viele Betroffene somit noch im arbeitsfähigem Alter sind⁸ und eine weitere hohe Lebenserwartung besitzen würden. In einer Untersuchung aus Texas¹ lag das relative Risiko für Frauen, an einer Subarachnoidalblutung zu erkranken bei 1.74 (95% CI: 1.16, 2.62) und stieg bei Frauen im Alter über 75 sogar auf 4,41 an. Weibliches Geschlecht geht demnach mit einem höheren Risiko einher, an einer Subarachnoidalblutung zu erkranken. Dies steht im Gegensatz zu allen anderen Formen des Schlaganfalls, bei denen sonst die Männer häufiger betroffen sind.

1,9,10

Ätiologie und Pathogenese

In 85 Prozent der Fälle kommt es zur Subarachnoidalblutung als Folge einer Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. Dabei sind die sackförmigen Aneurysmen häufiger als die fusiformen. In 10 bis 15 Prozent blutet es, obwohl keine Aneurysmen vorliegen. In weniger als 5 Prozent sind seltene Ursachen wie entzündliche Läsionen und Vaskulitiden, nichtentzündliche Schädigungen der Gefäße, Koagulopathien, Tumore und Drogen, vor allem Kokain und Amphetamine, für Subarachnoidalblutungen verantwortlich.¹¹

Das Aneurysma

Aneurysmen sind Veränderungen der Gefäßschichten, die zu verschiedenförmigen Aussackungen der Gefäßwand führen. Autopsiestudien zeigen, dass sich in 1 bis 9 Prozent aller untersuchten Patienten ein Aneurysma gebildet hat.^{11,12}

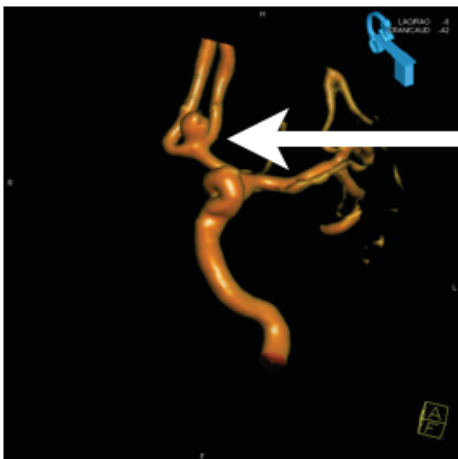


Bild 1:
Aneurysma eines intrakraniellen Gefäßes.

Die Inzidenz für ein Aneurysma liegt bei 0,5 bis 1 Prozent, was bedeutet, dass 25.000 bis 45.000 Österreicher mindestens ein intrakranielles Aneurysma besitzen. Die meisten dieser Aneurysmen sind kleiner als 4 Millimeter groß. 20 bis 30 Prozent der Patienten weisen zwei oder mehr Aneurysmen auf.¹²

Die Lokalisation ist in 85 Prozent der Fälle im vorderen Stromgebiet des circulus arteriosus willisii, in Reihung ihrer Häufigkeit besonders an A. communicans anterior, der A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. carotis interna. Im Bereich der A. carotis interna ist die Läsion häufiger supraklinoidal, also intradural, als im Sinus cavernosus und somit extradural.¹³

Die häufigste Lokalisation eines Aneurysmas im posterioren Stromgebietes des circulus arteriosus willisii ist im Bereich der Bifurkation der Basilarisarterie.

In einer retrospektiven Untersuchung an über 600 Patienten zeigte Ghods et al.⁹, dass die häufigste Lokalisation bei den Frauen in 54 % die Arteria carotis interna und bei den Männer in 29 % die Arteria cerebri anterior ist.

Die Inzidenz der Aneurysmaruptur liegt bei ca. 1/10.000 und ist somit höher als die Inzidenz für Multiple Sklerose oder Primäre Gehirntumoren.¹² Für Patienten nach Aneurysmaruptur steigt das Risiko erneut ein Aneurysma auszubilden deutlich an.

Die genaue Pathophysiologie der Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen ist noch nicht vollständig geklärt, aber einige Risikofaktoren sind bereits bekannt. Außerdem weiß man, dass die Stärke der Tunica media der cerebralen Arterien geringer ist, als die anderer Gefäße im Körper, was den intrakraniellen Prädilektionsort für Aneurysmen erklären könnte.¹²

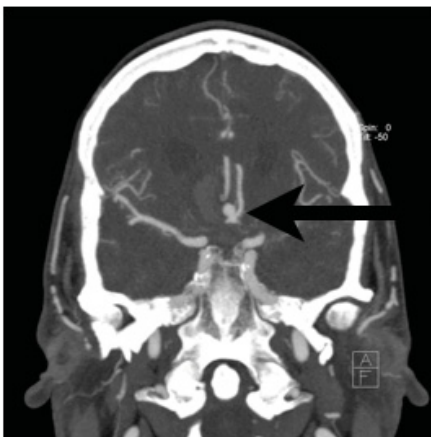


Bild 2:
Aneurysma sichtbar durch Computertomografie des Schädels.

Veränderungen der Strömungseigenschaften des Blutes, ausgelöst durch Rauchen und Hypertension sind Risikofaktoren¹⁴ mit großer Bedeutung, besonders deshalb weil sie beeinflussbar sind und durch Veränderungen im Lebensstil reduziert werden könnten. Dynamische Flussuntersuchungen am Computertomographen konnten Unterschiede des Blutflusses, der Geometrie und damit der Scherkräfte der cerebralen Gefäße zwischen

beiden Geschlechtern aufzeigen. So waren die Durchmesser der Bifurkationen bei den Frauen signifikant kleiner, als bei den Männern.⁹

Unterschiede bei den weiteren Risikofaktoren konnten zwischen Männern und Frauen bisher nicht festgestellt werden.¹

Ist die Gefäßwand allerdings einmal aneurysmatisch verändert, kann dies z.B. auch durch Beendigung des Nikotinkonsums nicht mehr rückgängig gemacht werden.¹⁴

Die Bedeutung des Nikotinkonsums bei der Ausbildung von Aneurysmen wird auch dadurch deutlich, dass er das Risiko des Vorhandenseins mehrerer Aneurysmen signifikant erhöht.¹⁴

Eine Hypothese lautet, dass Nikotin das Elastin in der Wand der Blutgefäße verringert.¹⁴ Außerdem hemmt Nikotin α -Antitrypsin, den wichtigsten Inhibitor der

Elastase. Die reduzierte Wirkung des α -Antitrypsin bei Rauchern und der erblich bedingte α -Antitrypsin-Mangel beim Laurell-Eriksson-Syndrom ist mit einem erhöhten Risiko für Aneurysmen verbunden. Gaetani et al. konnten zeigen, dass die Aktivität von α -Antitrypsin bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen verringert ist.¹⁵

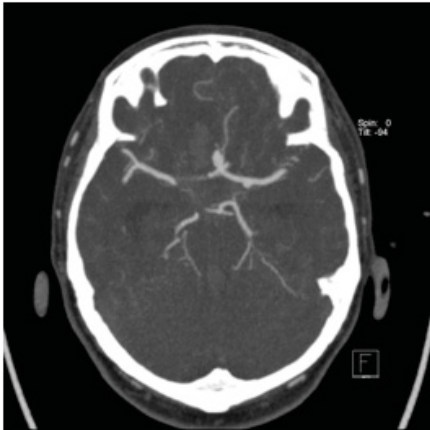


Bild 3:
Aneurysma sichtbar durch Computertomografie des Schädels.

Weitere Risikofaktoren sind Bluthochdruck und mit noch größerer Relevanz Alkoholkonsum.¹⁴

Zu den häufigsten genetischen Erkrankungen, die mit einer erhöhten Inzidenz von Aneurysmen vergesellschaftet sind, gehören das Marfan-Syndrom, eine Mutation des Fibrillin Gens, was zu einer Störung im Aufbau des Bindegewebes führt, die autosomal dominante polycystische Nierenerkrankung,

das Ehlers–Danlos Syndrome Type IV sowie Neurofibromatosis Typ 1.¹² Wityk et al. konnten dies in ihrer Untersuchung fünf Jahre später an 513 Patienten mit Marfan-Syndrom allerdings nicht bestätigen.¹⁶

Die familiäre Häufung von Aneurysmen in 15 Prozent¹³ lässt aber den Schluss zu, dass durchaus gewisse genetische Faktoren das Auftreten von Aneurysmen beeinflussen könnten.

Bei mikroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei sackförmigen Aneurysmen die Tunica media nur sehr dünn vorhanden ist, oder komplett fehlt.¹²

Das Vorhandensein eines Aneurysmas bedeutet nicht zwingend, dass daraus eine subarachnoidale Blutung mit all ihren möglichen dramatischen Konsequenzen resultieren muss. Kleine Aneurysmen (kleiner als sieben Millimeter) haben eine geringe Inzidenz zu rupturieren. Die International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators¹⁷ nennt eine Inzidenz von 0,1% pro Jahr. Da kleine Aneurysmen nur selten Symptome verursachen ist es Gegenstand aktueller

Diskussionen, wie diese therapiert werden sollen, was hier aber nicht näher erläutert werden soll.

Im Gegensatz dazu besitzen große Aneurysmen ein 50 bis 60 prozentiges Risiko innerhalb von 5 Jahren nach Detektion zu rupturieren, was laut Wiebers et al. in 45 Prozent mit schwerer Behinderung oder dem Tod einhergeht.¹⁷

Die optimale Therapie hängt also von Größe, Lokalisation und individuellen Risikofaktoren ab.

Häufig verlaufen Aneurysmen asymptomatisch bis sie rupturieren und sich als Subarachnoidalblutung manifestieren.¹⁸

Wie unten konkreter erläutert wird, gibt es als Therapiemöglichkeit ein neurochirurgisches Verfahren (Clipping) und ein interventionelles radiologisches Verfahren (Coiling).

Klinik der Subarachnoidalblutung

Aus völliger Gesundheit heraus, oft nach körperlicher oder psychischer Belastung wie schwere Arbeit, dem Heben schwerer Gegenstände, Koitus, Defäkation oder



Bild 4:
Subarachnoidalblutung mit Blut
im 1. und 2. Ventrikel

nach einem Streit kann es zur Ruptur eines Aneurysmas kommen. Ein nicht adäquat eingestellter Hypertonus erhöht die Gefahr zusätzlich. Bei Ruptur der Arterien oder des arteriellen Aneurysmas spritzt das Blut mit hohem Druck in den Subarachnoidalraum.

Es können aber auch parenchymatöse Wühlblutungen und Einbrüche in das Ventrikelsystem aus der akuten Ruptur eines Aneurysmas resultieren, die aber so gut wie immer mit einer subarachnoidalen Blutung einhergehen.¹²

Bederson et al. beschrieben¹⁸, dass die Blutung typischerweise (74 %) mit plötzlich einsetzenden, von Beginn an schwersten, als peitschenartig empfundenen Kopf- und oder Nackenschmerz auftritt, die oft mit vegetativen

Störungen wie Übelkeit und Erbrechen (77 %) assoziiert sind. Die typischen Symptome sind bei Frauen und Männern die selben.¹⁹ Fokale neurologische Defizite, wie Hirnnervenlähmungen, Krampfanfälle oder Veränderungen der Bewusstseinslage, bis hin zum tiefsten Koma (53 %), können sich einstellen.

80 Prozent der Patienten, die bei der Anamnese ansprechbar sind, berichten, dass sie einen schlimmsten, bisher nie dagewesenen Kopfschmerz verspürt haben.¹⁸

Die Verteilung der Symptome nimmt nach Edlow et al. eine Gaußsche Normverteilung an, wobei die meisten Patienten die typischen o.g. Symptome angeben. Rechts der Norm gibt es die wenigen Patienten, die vital gefährdet und beim Erstkontakt mit ärztlichem Personal nicht mehr anamnesefähig sind. 12 Prozent aller Patienten versterben bereits, bevor sie medizinisch behandelt werden.¹² Links der Norm befindet sich der Teil der Patienten, die nicht akut schwer erkrankt sind und auch nicht die typischen Symptome einer Subarachnoidalblutung zeigen.²⁰

12 % aller Patienten mit Subarachnoidalblutung werden anfangs nicht richtig diagnostiziert.⁵ Die Gründe hierfür sind nach Edlow et al.²⁰ fehlendes Wissen über die Symptome der Subarachnoidalblutung, fehlende Kenntnis über die limitierenden Faktoren der Computertomografie und Fehldeutung der falsch negativen Lumbalpunktion.

Außerdem lässt sich in 25 Prozent aller Patienten mit Subarachnoidalblutungen eruieren, dass es zwei Wochen bis 24 Stunden vor dem akuten Ereignis eine Warnblutung mit leichter Symptomatik gab¹¹, die häufig jedoch nicht als eine solche eingeschätzt wurde¹³, was daran liegen könnte, dass nur 1 bis 4 Prozent aller Patienten, die sich in einer Notaufnahme mit Kopfschmerzen vorstellen, tatsächlich eine Subarachnoidalblutung aufweisen, obwohl Kopfschmerz eines der häufigsten neurologischen Symptome ist, weshalb Patienten den Arzt aufsuchen²¹. Ein Prozent aller Patienten kommen wegen Kopfschmerzen in die Notaufnahme amerikanischer Krankenhäuser.^{18,20,22} Ungünstigerweise sind viele der Patienten, die sich mit leichter Subarachnoidalblutung im Sinne einer Warnblutung beim Arzt oder in der Notaufnahme vorstellen, außer den Kopfschmerzen, neurologisch vollkommen unauffällig.^{21,23} Byyny et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass in dieser, neurologisch nahezu unauffälligen

Patientengruppe, die Sensitivität der nativen Cranial- Computertomografie von 94 Prozent auf 91 Prozent absinkt.²¹

Es gibt drei intrazerebrale Kompartimente, die durch die knöcherne Schädelkalotte unausweichlich begrenzt sind: Das Gehirngewebe (80 - 83 %), das intrakranielle Blutvolumen, je nach Gefäßweitstellung zwischen 3 Prozent und 11 Prozent und der Liquor (5 - 15 %). Der physiologische Hirndruck liegt zwischen 5 und 15 mmHg.²⁴

Steigt eines der Volumina an oder kommt es zu pathologischer intrakranieller Blutansammlung, was einem vierten Kompartiment entspricht, so erhöht sich der intrazerebrale Druck.²⁴ In der Folge kommt es zu Änderungen der zerebralen Durchblutung und/oder zu Herniationen des Gehirns. Beides kann sekundär zu weiteren Schädigungen des Gehirns führen. Der Anstieg des intrakraniellen Druckes erfordert auch einen höheren mittleren arteriellen Druck, um das Gehirn ausreichend zu perfundieren.

Rupturiert ein arterielles intrakranielles Aneurysma, so gelangt das Blut mit arteriellem Druck aus dem Gefäßsystem in den Schädel. Der intrazerebrale Druck kann dabei bis auf das Niveau des aktuellen diastolischen Blutdrucks ansteigen. In Folge des erhöhten intrazerebralen Drucks vermindert sich die zerebrale Perfusion, da sie abhängig ist vom mittleren arteriellen Druck und dem intrazerebralen Druck; ggf. resultiert daraus ein zerebraler Kreislaufstillstand. Die verminderte zerebrale Perfusion bewirkt beim Patienten eine Bewusstlosigkeit, könnte aber auch das Sistieren der Blutung ermöglichen.

Ist die Subarachnoidalblutung stark ausgeprägt oder sind vitale Hirnareale von der verminderten Perfusion betroffen, bleibt die Bewusstlosigkeit bestehen oder der Patient verstirbt.¹³ Häufig präsentieren sich bewusstlose Patienten mit Subarachnoidalblutung mit der klassischen Cushing Trias, bestehend aus erhöhtem Hirndruck, Bradykardie und arterieller Hypertonie.

Initial Therapie, klinische Untersuchung und Diagnostik

Bei der präklinischen und frühen klinischen Versorgung steht die Sicherung der Vitalfunktionen entsprechend internationaler Standards²⁵ im Vordergrund. Eine gute Anamnese und die regelmäßige Schulung von Notärzten und

Rettungsdienstpersonal²⁶ erhöht auf Grund der typischen Symptome die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient von Anfang an im richtigen Zentrum therapiert wird. Es ist besonders wichtig, dass gerade das präklinisch tätige Rettungsdienstpersonal die typischen Symptome kennt, da in zwei Drittel aller Subarachnoidalblutungen der Erstkontakt zwischen dem Patienten und dem Rettungsdienst stattfindet. Der anschließende Transport sollte möglichst rasch und ohne Zeitverlust erfolgen.¹⁸

Der Patient sollte nach der präklinischen Versorgung in eine interdisziplinäre Notaufnahme mit 24 Stundenbereitschaft von Anästhesie, Neurochirurgie, Neurologie und Computertomografie sowie (interventioneller) Neuroradiologie gebracht werden.²⁶

Bei der ausführlichen körperlichen Untersuchung des Patienten in der Klinik kann man regelmäßig einen Meningismus, retinale Einblutungen und fokale neurologische Defizite, auf Grund von Hirnnerveneinklemmungen feststellen. Es gilt die o.g. Risikofaktoren zu eruieren und gerade bei jungen Patienten und Patienten mit bekanntem Abusus ein Drogenscreening durchzuführen.¹⁸ Für die

Hunt und Hess	Klinik	Glasgow Coma Scale	WFNS
1	asymptomatisch oder leichte Kopfschmerzen und leichter Meningismus	15	I
2	starke Kopfschmerzen, aber keine fokalneurologischen Ausfälle, außer Hirnnervenstörungen	13-14	II
3	Somnolenz, Verwirrtheit, leichte fokalneurologische Ausfälle		III
4	Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen	7-12	IV
5	Koma, Einklemmungszeichen	3-6	V

neurologische Beurteilung eignen sich die Glasgow-Coma-Scale unspezifisch, sowie speziell die Subarachnoidalblutung-Scores Hunt und Hess Klassifikation und der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Score.

Tab 1:
Klassifikationen und Score bei Subarachnoidalblutung

Während der gesamten Versorgung sollte der Patient engmaschig monitorisiert sein, da Veränderungen im Elektrokardiogramm sehr häufig sind²⁷ und es jederzeit zu einer lebensgefährlichen Verschlechterung des Zustandes des Patienten kommen kann.

Als diagnostische Maßnahme sollte in der Klinik frühzeitig eine Computertomografie durchgeführt werden und zwar bei allen Patienten mit typischer Symptomatik.

Die Computertomografie hat die Diagnostik der Subarachnoidalblutung revolutioniert und besitzt in den ersten 12 Stunden die höchste Sensitivität von 98 bis 100 Prozent, sinkt aber bereits nach 24 Stunden auf 93 Prozent und fällt dann in den folgenden Tagen stark ab, auf Werte zwischen 85 und 57 Prozent.²⁰ Limitierende Faktoren sind Anämie, weil ab einer Hämoglobinkonzentration geringer als 10g pro Deziliter, bzw. einem Hämatokrit unter 30 das Blut im Computertomogramm isodens erscheinen kann; sowie Bewegungsartefakte und technische Einschränkungen.^{20,22}

Das Ergebnis der Computertomografie wird mit der Graduierung nach Fisher angegeben.

Ist die Computertomografie unauffällig, obwohl der Patient klinische Zeichen einer Subarachnoidalblutung zeigt, so ist eine lumbale Liquorpunktion notwendig.^{7,8,20,22}

Die Lokalisation des Aneurysmas erfolgt meistens mittels Computertomografie-Angiografie, der Goldstandard ist aber immer noch die digitale Substraktionsangiografie.⁷

Die präoperative intensivmedizinische Phase

Nach der initialen Sicherung der Vitalfunktionen sollte der Patient bis zur definitiven Versorgung in jedem Fall intensivmedizinisch überwacht und therapiert werden. Die engmaschige Kontrolle des Patienten und die Prophylaxe sekundärer Schädigungen des Gehirns durch Komplikationen in der Folge der Subarachnoidalblutung sind besonders wichtig, wenn man bedenkt, dass 75 Prozent der Patienten bei der Aufnahme in einem guten klinischen Zustand sind, sich aber nur 25 bis 30 Prozent der Patienten von ihrer Erkrankung erholen.²⁸

Von Beginn der klinischen Therapie bis zur definitiven Versorgung des Patienten, ist die Rezidivblutung ein gefürchtetes Ereignis, da sie bedeutend zur hohen Mortalität der Subarachnoidalblutung beiträgt und potentiell beeinflussbar ist.²⁶ Deshalb soll das Aneurysma nach aktueller Datenlage möglichst schnell chirurgisch (Clipping) oder endovaskulär (Coiling) ausgeschaltet werden. Bei Patienten, die primär so instabil sind, dass sie nicht direkt operiert werden können, kann es während der Verzögerung bis zum Verschluss des Aneurysmas zu

Rezidivblutungen kommen. Das Risiko der Nachblutung ist bei sehr hohen Blutdrücken (über 160mmHg systolisch) höher.²⁸ Der Blutdruck muss engmaschig kontrolliert werden¹⁸, am besten kontinuierlich, Blutdruckspitzen sollten verhindert werden. Optimalerweise wird ein mittlerer arterieller Druck zwischen 60 und 90 mmHg eingestellt.^{29,30} Dafür eignen sich am besten kurzwirksame und gut steuerbare Medikamente, die intravenös verabreicht werden, wie z.B. Urapidil oder Labetalol. Nitroprussid, das durch Vasodilatation den Hirndruck weiter steigert, ist kontraindiziert!³⁰

Ein möglicherweise vorliegendes Flüssigkeitsdefizit ist vor der Operation auszugleichen, um eine adäquate Durchblutung des Gehirns jederzeit zu ermöglichen.

Um Krampfanfälle zu verhindern, gibt es Autoren⁵, die in der direkten Phase nach einer Subarachnoidalblutung antikonvulsive Medikamente prophylaktisch verabreichen. Green et al. verwenden Phenytoin (15-20 mg/kg intravenös als loading dose und weiter 100 mg i.v. alle 8 Stunden) oder Levetiracetam (500-1000 mg i.v. als loading dose gefolgt von 500-1000 mg i.v. alle 12 Stunden).

Weitere Maßnahmen, ohne wissenschaftliche Evidenz, sind die Einhaltung strenger Bettruhe und Regulierung des Blutdruckes bis zur Intervention.

Die Versorgung des rupturieren Aneurysmas

Zur definitiven Versorgung des Aneurysmas bieten sich die neurochirurgische Versorgung (Clipping), und seit 1991 die endovaskuläre Intervention (Coiling) an. Dies sollte möglichst frühzeitig nach der Ruptur des Aneurysmas und dem Auftreten der Subarachnoidalblutung erfolgen, da 4 Prozent aller Nachblutungen in den ersten 24 Stunden auftreten und 25% in den zwei Wochen nach der primären Ruptur.³¹ Auch wenn der Patient erst spät einer definitiven Therapie zugeführt wird, kann das Aneurysma sicher zwischen dem vierten und zehnten Tag nach der Ruptur per Coiling versorgt werden. Selbst eine operative Versorgung nach dem 10. Tag der Aneurysmaruptur ist sicher möglich. Ein Abwarten bis zu einem sicheren Zeitfenster nach dem zehnten Tag nach der Ruptur ist durch die Verfügbarkeit und Durchführbarkeit des interventionellen Coilings nicht mehr nötig. Bei der definitiven Therapie ist es wichtig, dass das

Aneurysma möglichst komplett ausgeschaltet wird¹⁸, um Rezidivblutungen zu vermeiden.

Das Rezidivblutungsrisiko ist nach Coiling höher, als nach neurochirurgischer Versorgung. 3,64 Prozent der Patienten, die in der ISAT Studie neurochirurgisch versorgt wurden, erlitten eine Rezidivblutung, während 4,19 Prozent der Patienten nach Coiling erneut aus dem Ursprungsaneurysma bluteten. Trotz dieser gering erhöhten Rezidivblutungsrate hat das Coiling ein besseres Outcome.^{28,32}

Die ISAT Studie³² verglich an 2143 Patienten in 42 Zentren die Folgen des neurochirurgischen Clippings mit dem Ergebnis des neurovaskulären Coilings. Ein Jahr nach der Versorgung waren 30,9 Prozent der neurochirurgisch versorgten Patienten tot oder pflegebedürftig, während dies nur auf 23,5 Prozent der Patienten zutraf, deren Aneurysma gecoint wurde. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 7,4 Prozent.³²

Das klinische Ergebnis, gemessen am MRS („modified ranking scale“), ist laut ISAT-Studie bei Patienten nach Coiling besser, als nach dem Clipping.²⁸

Als Strategie sollte gelten, dass Aneurysmen, die endovaskulär ausgeschaltet werden können, erstmal per Coiling zu versorgen sind und nur bei Versagen der Therapie einer neurochirurgischen Intervention zugeführt werden sollten.

Immer ist eine kollegiale Abstimmung auf Augenhöhe zwischen dem Neurochirurgen und dem interventionellen Radiologen notwendig, um unabhängig eigener Interessen, abhängig von den Erfahrungen des vorhandenen Teams, das für den Patienten optimale Therapieregime zu finden.

Zu beachten gilt dabei, dass es Aneurysmen gibt, die auf Grund ihrer Lokalisation besser operativ oder besser neuroradiologisch versorgt werden können.

Die Strategie, Aneurysmen zunächst interventionell auszuschalten ist so häufig erfolgreich, dass es nur noch wenige Experten für die operative Versorgung gibt, die eine permanent hohe Fallzahl an Clippings vorweisen können.

Für das anästhesiologische Management während der Intervention gibt es keine Vorgaben mit hoher Evidenz. Blutdruckspitzen, aber auch längere Zeiträume mit niedrigem Blutdruck, sollten während der Einleitung und der Operation vermieden

werden, eine therapeutische Hypothermie kann routinemäßig nicht empfohlen werden.^{18,26}

Wird das Aneurysma per Clipping versorgt, so sinkt der intrakranielle Druck und somit der extramurale Druck auf das Aneurysma nach der Eröffnung des Schädelknochens rasch stark auf den atmosphärischen Druck ab. In der Folge überwiegt der Druck im Aneurysma wieder und das Aneurysma kann erneut rupturieren. Die Entscheidung für oder gegen eine OP ist abhängig von der Lokalisation des Aneurysmas, der Erfahrung des Operateurs und wird interdisziplinär mit dem interventionellen Radiologen gefällt.

Die intensivmedizinische Versorgung des Patienten mit versorgtem Aneurysma

Die intensivtherapeutischen Ziele nach der definitiven Versorgung des Aneurysmas sind die Verhinderung und rechtzeitige Erkennung weiterer Komplikationen und Sekundärschäden des Gehirns.

Komplikationen nach Subarachnoidalblutung

Ist in der Folge der aneurysmatischen Ruptur Blut in das Ventrikelsystem gelangt, besteht das Risiko eines Hydrocephalus occlusus. Das Blut im Ventrikelsystem gerinnt und behindert den Abfluss des Liquors, wodurch der Hirndruck weiter ansteigt. Circa 20 Prozent aller Patienten nach Subarachnoidalblutung entwickeln einen Hydrocephalus occlusus, der in der Folge mit einer externen Ventrikeldrainage therapiert werden muss. Knapp 67 Prozent dieser Patienten waren in einer Untersuchung von Dorai et al.³³ Frauen. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hydrocephalus sind höheres Alter und die initiale Hunt und Hess Klassifikation. Je höher der Hunt und Hess Grad, desto gefährdeter sind die Patienten einen Hydrocephalus zu entwickeln.³³

Bei der Therapie mit externer Ventrikeldrainage muss darauf geachtet werden, dass der Liquor nicht zu rasch abgelassen wird, da dies sonst eine Rezidivblutung initialisieren kann.³⁰

26 Prozent aller Patienten nach Subarachnoidalblutung benötigen langfristig einen Shunt, um den Liquor abzuführen.^{5,18}

Der Vollständigkeit halber muss gesagt werden, dass ein Hydrocephalus auch ohne Blut im Ventrikelsystem entstehen kann.

Eine prophylaktische Therapie mit Phenytoin zur Vermeidung von Krampfanfällen nach der definitiven Therapie ist kontraindiziert, da sie das Outcome verschlechtert.²⁹ Kontinuierliche Elektroenzephalografie kann hier rechtzeitig den Beginn eines Krampfanfalls auch bei intubierten Intensivpatienten detektieren und ist daher Teil eines multimodalen Neuromonitorings.³⁴

Der Vasospasmus wird weiter unten ausführlich besprochen.

In 79 Prozent aller Patienten mit Subarachnoidalblutung treten internistische Komplikationen auf, bei 55 Prozent der Patienten sogar zwei oder mehrere.³⁵

Die häufigste internistische Nebenwirkung, die das Outcome der Patienten stark negativ beeinflusst, ist Fieber. Im Patientengut von Wartenberg et al.³⁵ haben 54 % der Patienten nach Subarachnoidalblutung im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes Fieber mit einer Körpertemperatur, höher als 38,3 Grad Celsius, entwickelt. Fieber, insbesondere in der ersten Woche nach der Subarachnoidalblutung³⁶, hat negative Auswirkungen auf das Outcome und erhöht das Risiko einen zerebralen Vasospasmus zu entwickeln.³⁷ Ursachen für Fieber sind das Blut und seine Bestandteile im Subarachnoidalraum, da sie pyrogen sind, sowie Pneumonien, Harnwegsinfekte, Bakteriämien und bei Patienten mit Ventrikeldrainage auch Ventrikulitiden.⁵ In 26 % der febrilen Patienten liegt aber keine Infektion als Ursache für das Fieber vor.³⁷

Zur Therapie des Fiebers und Induktion einer Normothermie ist in den ersten 14 Tagen nach Subarachnoidalblutungen laut einer Studie von Badjatia et al.³⁶ ein Advanced fever control mit Ganzkörperkühlung im Vergleich zur Standardtherapie mit Paracetamol und lokaler Kühlung, wie Beinwickel, besonders geeignet. Dies erhöht das 1-Jahres-Outcome, verlängert aber den Aufenthalt auf der Intensivstation.⁵

Eine weitere Komplikation nach Subarachnoidalblutungen sind die kardialen Komplikationen, die unmittelbar nach der Ruptur oder erst im Verlauf der Therapie auftreten können. Bereits präklinisch werden Subarachnoidalblutungen bei Patienten übersehen, weil neurologische Störungen wegen EKG-Veränderungen einer kardialen Erkrankung zugeschrieben werden. Als Folge der Subarachnoidalblutung kann eine erhöhte Konzentration von Katecholaminen im

Blut oder eine Stimulation des vegetativen Nervensystems über den Hypothalamus eine erhöhte Belastung des Herzens und damit eine Schädigung des Myocards mit ST-Streckenveränderungen oder einer Verlängerung der QT-Zeit bewirken. Es werden Herzrhythmusstörungen beobachtet, die zu kardialer Insuffizienz und in 5 %³⁰ zu malignen Herzrhythmusstörungen führen können.²⁷ Wenn man alle Formen der EKG-Veränderungen nach Subarachnoidalblutung einschließt, so liegen diese bei 90 Prozent aller Patienten vor.²⁸

Die starke Belastung des Herzens durch eine hohe Konzentration an Katecholaminen kann zur Tako-Tsubo-Kardiomyopathie führen und zwar besonders häufig bei postmenopausalen Frauen und Patienten mit schwerer Subarachnoidalblutung.⁵ Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch Wandbewegungsstörungen, die zu Herzinsuffizienz bis zum kardiogenen Schock führen kann.^{5,28,30}

Die myokardiale Schädigung ist durch einen Anstieg der Herzenzyme Troponin I und (NT-pro-)BNP laborchemisch nachweisbar. 31 Prozent der Patienten weisen nach Subarachnoidalblutung erhöhte Werte des Troponin I im Serum auf.³⁸

Medikamente, die eine Verlängerung der QT-Zeit bewirken, sollten bei betroffenen Patienten vermieden werden.³⁰

Zur Prävention einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie gehört das frühe Erkennen von Risikopatienten und -faktoren und die Abschwächung der sympathischen Wirkung mit Alpha- und Betablockern.⁵

Die häufigsten pulmonalen Komplikationen nach Subarachnoidalblutungen sind das Lungenödem unter anderem als Nebenwirkung der HHH-Therapie, auf die der Autor weiter unten eingehen wird, das neurogene Lungenödem, die Acute lung injury und das Acute respiratory distress syndrom mit einer Inzidenz von 27 bzw. 18 Prozent.³⁹

Eine Erhöhung des intrazerebralen Drucks erfordert auch einen höheren arteriellen Druck, um das Gehirn ausreichend mit Blut zu versorgen.

Eine Aktivierung des Sympathikus erhöht die Kontraktionsfähigkeit des Herzens, vermindert das venöse Pooling und erhöht die Vorlast, steigert den Tonus des arteriellen Gefäßbettes und erhöht so den Blutdruck. Wird dadurch der periphere Gefäßwiderstand exzessiv erhöht, kann es zum Linksherzversagen und einem

Lungenödem kommen.⁴⁰ Über den parasympathischen Weg kann es zu humoraler Aktivierung und Veränderung der Permeabilität des Gefäßbettes kommen, was die Entstehung des neurogenen Lungenödems zusätzlich fördert.

20 Prozent der Patienten erkranken während der Intensivtherapie nach Subarachnoidalblutung an einer Pneumonie³⁵, besonders an der nosokomialen ventilator-assoziierten Pneumonie.

Als Respiratoreinstellungen bei der Beatmungstherapie sollten möglichst lungenprotektive Parameter gewählt werden, wie ein druckkontrolliertes Tidalvolumen von 6 bis 8 ml pro Kilogramm idealem Körpergewicht. Zielwerte sind ein Sauerstoffpartialdruck über 100 mmHg und Kohlendioxidpartialdruck zwischen 35 und 42 mmHg. Ein positiver endexpiratorischer Druck sollte eingestellt werden.

Eine weitere Komplikation der langen Intensivtherapie und der damit verbundenen Immobilisation der Patienten ist die akute Lungenembolie.

Bei all diesen Erkrankungen kommt der Prävention eine größere Bedeutung zu, als der Therapie.

Jeder Patient sollte überwacht werden, dass er keine tiefe Beinvenenthrombose entwickelt, routinemäßig muss mit Kompressionsstrümpfen der Entstehung von Beinvenenthrombosen vorgebeugt werden. Die optimale medikamentöse Therapiestrategie ist noch nicht gefunden, moderate Evidenz hat der Beginn der Therapie mit niedermolekularem Heparin 24 Stunden nach der operativen Versorgung.²⁹

57 Prozent der Patienten mit Subarachnoidalblutung haben eine Hyponatriämie. Ursächlich hierfür ist das Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIAD), was zu einer erhöhten Wasserretention und Verdünnung des Serums führt. Dies bewirkt eine hypotone Hyponatriämie und erhöhte Urinosmolalität sowie Hypervolämie. Eine weitere Ursache für Hyponatriämie kann das Zerebrale Salzverlustsyndrom (CSW) sein. Dabei kommt es zu exzessiven Salz- und Wasserverlusten, gekennzeichnet durch Hyponatriämie und erhöhter Urinosmolalität, sowie Hypovolämie.

Mit 63 versus 6,5 Prozent ist das SIAD aber deutlich häufiger als das CSW.⁴¹

Bei der Therapie der Hyponatriämie ist zu beachten, dass der Ausgleich des Natriums nur sehr langsam mit 12 bis 24 mmol/l in 24 Stunden erfolgen darf, um eine zentrale pontine Myelinolyse zu vermeiden.⁵

Eine weitere häufige Komplikation, die 47 % aller Patienten nach Subarachnoidalblutung betrifft, ist die Anämie. Durchschnittlich sinkt der Hämoglobinwert bei Intensivpatienten nach Subarachnoidalblutungen um 3g/dl. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anämie sind weibliches Geschlecht, hohes Alter, schlechter klinischer Zustand des Patienten und mikrochirurgische Versorgung des Aneurysmas. Die Anämie ist ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome.⁴² Um im Falle einer Anämie das Gehirn trotzdem noch ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, ist eine Erhöhung der zerebralen Durchblutung nötig, was allerdings über das erhöhte intrazerebrale Blutvolumen einen Anstieg des intrazerebralen Drucks zu Folge hat. Eine Transfusion von Blut, um den Hämoglobinwert zu erhöhen, kann das Sauerstoffangebot für das Gehirn erhöhen, ist aber mit Nebenwirkungen wie Vasospasmus, internistischen Komplikationen durch die mit der Transfusion verbundenen Immunsuppression, Infektionen und einem schlechteren Outcome verbunden.⁴² Der optimale Hämoglobinwert, der für den Patienten während der intensivtherapeutischen Versorgung als Zielwert gelten sollte, ist noch nicht gefunden und hat daher keinen Einzug in die aktuellen Guidelines gefunden.²⁹

Weitere Komplikationen nach Subarachnoidalblutungen sind Störungen verschiedener endokriner Achsen, Diabetes Insipidus und andere Elektrolytstörungen wie Hypernatriämie und Hypomagnesiämie.

Outcome

12 Prozent aller Patienten mit Subarachnoidalblutung sterben, bevor sie das Krankenhaus erreichen, hauptsächlich durch Verlegung der Atemwege bei Bewusstlosigkeit, sowie wegen maligner Herzrhythmusstörungen; sollte es wegen Herzrhythmusstörungen zu einer Reanimation kommen, wird häufig nicht an die Subarachnoidalblutung als Ursache gedacht.

Von den Patienten, die im Krankenhaus therapiert werden, sterben 40 Prozent im Laufe des ersten Monats an den o.g. Komplikationen. Bei 30 Prozent der überlebenden Patienten bleiben schwere neurologische Schäden zurück.⁴³ Beachtet man auch die schwer messbaren Einschränkungen nach Subarachnoidalblutung, wie eine verminderte Leistungsfähigkeit und Angststörungen, so erlangen nur wenige Patienten den Gesundheitszustand von vor der Subarachnoidalblutung wieder.²⁸

Der Vasospasmus

Einleitung

Der Vasospasmus ist die häufigste neurologische Nebenwirkung und auf Grund der verbesserten Versorgung der Aneurysmen und der immer seltener auftretenden Rezidivblutung heute die häufigste Ursache für Mortalität und Morbidität nach Subarachnoidalblutungen.^{5,7,8} Gelegentlich wird der Vasospasmus in der akuten Phase beobachtet, meist tritt er zwischen dem dritten und 14. Tag nach Subarachnoidalblutung auf, weshalb man auch von Delayed ischaemic neurological deficits (DIND) spricht.

Geschichte

Die erste Beschreibung eines DIND stammt von William Gull.⁸⁰ Mitte des 19. Jahrhunderts beschreibt er eine Patientin, die sich fünf Tage nach einer Subarachnoidalblutung plötzlich neurologisch verschlechterte. Bei der Autopsie konnte später ein Aneurysma der Arteria cerebri media festgestellt werden.⁴⁴

In den 1920er Jahren wurde dann der erste Vasospasmus beschrieben; dieser wurde bei Hasen beobachtet; unabhängig eines sympathischen Stimulus kontrahierten sich die arteriellen corticalen Gefäße, als Folge eines mechanischen Stimulus.⁴⁴

Nachdem der portugiesische Neurologe António Caetano de Abreu Freire Egas Moniz die Arteriografie der Hirngefäße entwickelt hat, lies sich der Vasospasmus auch bildlich darstellen.

Die erste Beschreibung des Vasospasmus nach Subarachnoidalblutungen lieferten dann Reid und Johnson in ihrer großen Radiologiestudie auf einem Kongress im Jahr 1950.⁴⁴

Epidemiologie

Angiographisch ist ein Vasospasmus bei 30 bis 70 Prozent aller Patienten nachweisbar, symptomatisch wird er bei 20 bis 40 Prozent^{45,46} der Patienten und führt dann in 15 bis 20 Prozent zu Tod oder Behinderung.⁵

Wird die mikrochirurgische Therapie der Subarachnoidalblutung erst spät durchgeführt (Tag 7 bis 10 nach Ruptur), besitzen diese Patienten das größte Risiko für einen Vasospasmus.⁴⁵

Definition und Pathophysiologie des Vasospasmus

Definition

Vasospasmus ist die Verengung des Lumens der arteriellen Gefäße des Gehirns auf Grund von Vasokonstriktion, endothelialer Schwellung, Remodelling der Tunica media und/oder subendothelialer Fibrose.⁴⁷

Der symptomatische Vasospasmus ist ein im CT, MRT oder angiografisch nachgewiesener Vasospasmus mit klinischen Zeichen von Kopfschmerz oder neurologischen Ausfallerscheinungen.

Delayed cerebral ischemia (DCI)/Delayed ischemic neurologic deficit (DIND) ist ein symptomatischer Vasospasmus oder ein Vasospasmus und ein im CT oder MRT nachgewiesenes cerebrales ischämisches Infarktareal.⁵

Weitere mögliche Definitionen des Vasospasmus sind der angiografische Vasospasmus, der nur in der Angiografie nachweisbar ist und der Vasospasmus in der Transkraniellen Dopplersonografie, der durch eine erhöhte Fließgeschwindigkeit in den arteriellen Gefäßen von schneller als $120 \text{ cm}\cdot\text{sec}^{-1}$ Meanflow gekennzeichnet ist.

Ergänzend muss man sagen, dass Patienten mit Vasospasmus kein DIC/DIND entwickeln müssen und dass bei Patienten ohne detektierbarem Vasospasmus ein DIC/DIND resultieren kann.⁴⁸

Grundlagen

Nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz verhält sich der Widerstand, den der Blutfluss in den arteriellen Hirngefäßen erfährt, umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius. Eine Abnahme des Gefäßdurchschnitts bewirkt, dass die Durchblutung des distal der Verengung liegenden Gewebes vermindert wird oder ein höherer cerebraler Perfusionsdruck notwendig wird, um das Gehirn ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Die Gleichung von Bernoulli beschreibt, dass im Bereich der Verengung des Gefäßes die Fließgeschwindigkeit des Blutes erhöht ist. Beide Gesetze haben für die Klinik und die Diagnostik eine große Bedeutung.

Theorien zur Entstehung des Vasospasmus

Die physiologische Kontraktion der Gefäße

Die Vasokonstriktion resultiert meist aus der Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Die myogene Antwort der Gefäßmuskulatur auf einen

Dehnungsreiz ist Kalzium (Ca^{2+}) vermittelt. Es kommt zur mechanisch induzierten Öffnung von Kalziumkanälen, woraufhin sich intrazellulär die Konzentration der Kalziumionen erhöht. Dies stellt einen Reiz zur Aktivierung der Phospholipase A_2 dar und die Freisetzung von Arachidonsäure wird induziert. Die Arachidonsäure wird durch das Zytochrom P450 zu 20-HETE (20-Hydroxyeicosatetraensäure) oxidiert. 20-HETE hemmt Kaliumkanäle (K^+) und die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase. In der Folge kommt es zur Membrandepolarisation und einem zusätzlichem verstärkten Kalziumeinstrom, der eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur zur Folge hat.⁴⁹

Beim Vasospasmus kommt es zu einer abnormal verlängerten Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur.

Der Mechanismus, der nach Subarachnoidalblutung zum initialen Kalziumeinstrom führt, ist dabei trotz langjähriger Forschung in diesem Bereich noch weitestgehend unklar.

Blutabbauprodukte

Vermutlich aktivieren die freigesetzten Blutabbauprodukte, die sich ja pathologisch im Subarachnoidalraum befinden, membranständige Rezeptoren, wie die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität.⁸

G_q - Proteine aktivieren Phospholipase C, die eine Hydrolyse des Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) der Zellmembraninnenseite zu Inositol 1,4,5-Triphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) induziert. IP_3 und DAG sind second messenger; IP_3 bewirkt die Freisetzung von Kalzium aus dem intrazellulärem Speicher, dem sarkoplasmatischen Retikulum, und DAG erhöht über eine weitere Signalkaskade via Hemmung der Myosin-Light-Chain-Phosphatase die Ca^{2+} Sensitivität.

Die erhöhte intrazelluläre Konzentration an freiem Kalzium bewirkt dann die Kontraktion der Gefäßmuskulatur.

Seit langem diskutiert man, dass die Abbauprodukte des Blutes nach Subarachnoidalblutung spasmogene Eigenschaften besitzen. Gestärkt wird diese Theorie durch Studien die zeigen konnten, dass es einen Zusammenhang zwischen dem extravasalen Blutvolumen und der Schwere des angiografisch dargestellten Vasospasmus gibt.⁸ Zhang et al. konnte in einer aufwändigen Studie

an Affen den Zusammenhang zwischen sieben Tage altem Blut und der Entstehung eines Vasospasmus aufzeigen.⁵⁰

Außerdem ist schon seit den 80er Jahren der Zusammenhang zwischen der Blutmenge, die nach Subarachnoidalblutung im Computertomografen zu sehen ist und der Schwere des Vasospasmus bekannt.⁸

Als Ursache wird das oxygenierte Hämoglobin gesehen, das während des Vasospasmus in hoher Konzentration im Liquor nachgewiesen werden kann. Dabei scheint es aber eher der Initiator des Vasospasmus zu sein, die Aufrechterhaltung ist multifaktoriell, begünstigt durch Metaboliten der Arachidonsäure, Endothelin, freie Radikale, Serotonin und Adenosin.

Sogenannte Bilirubin oxidation products (BOX) werden als Ursache des Vasospasmus in Erwägung gezogen. Bei der Oxidation des Hämoglobins zu Bilirubin entstehen diverse Isomere wie: 4-Methyl-5-Oxo-3-Vinyl-(1,5-Dihydropyrrol-2-Ylidene)Acetamide (BOX A) und 3-Methyl-5-Oxo-4-Vinyl-(1,5-Dihydropyrrol-2-Ylidene)Acetamide (BOX B).⁵¹

Gebildet werden sie durch die Hämoxygenase 1 und 2. Typ 2 befindet sich insbesondere im Gehirn und im Endothel. Hämoxygenase-1 ist ein Hitzeschockprotein, das durch zahlreiche Stimuli hochreguliert werden kann. Auch die Injektion von Blut in den Subarachnoidalraum induziert die Hämoxygenase-1 der Mikroglia im gesamten Gehirn.⁵²

Diese Oxidationsprodukte konnten im Liquor nachgewiesen werden. Sie sind sowohl in vivo als auch in vitro vasoaktiv wirksam und es scheint einen Zusammenhang zwischen ihrer Konzentration und der Schwere des Vasospasmus zu geben.⁵²

Entzündliche Veränderungen

Entzündliche Veränderungen als Reaktion des Gewebes auf einen pathologischen Reiz werden diskutiert.

So konnte gezeigt werden, dass es nach Subarachnoidalblutung zur Erhöhung der Adhäsionsmoleküle ICAM1, VCAM1 und Integrine kommt.⁶ Diese stehen zu Beginn einer entzündlichen Kaskade, weil sie die Adhäsion der Entzündungszellen ermöglichen.

In den vom Vasospasmus betroffenen Gefäßen, konnte eine Up-Regulierung der Entzündungsgene festgestellt werden.⁶

Eine Nutzbarkeit dieser Erkenntnisse für die Therapie hat sich bislang nicht ergeben, so dass eine anti-inflammatorische Therapie in den aktuellen Guidelines keine Beachtung findet.

Hoffnung macht der Einsatz von Statinen, deren wirksamer Nutzen in der Zukunft erst bewiesen werden muss. Pleiotrope Effekte der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) - Reduktase durch Hemmung der Cholesterolsynthese und des Mevalonat-Pathways bewirken in der Folge eine anti-inflammatorische Wirkkomponente, eine verminderte Leukozytenmigration und die Induktion der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS).⁵³ Eine erhöhte Konzentration an lokalem Stickstoffmonoxid bewirkt eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur.

Einige Studien zeigten, dass die Einnahme von Statinen positive Auswirkungen auf die Entwicklung und Folgen des Vasospasmus hat⁵³, Metaanalysen der vorliegenden Studien zeigen aber keinen signifikanten Nutzen, obwohl der positive Effekt der Statine durchaus vorhanden zu sein scheint.⁵⁴

Endothelin

Endothelin 1 ist ein Peptid und hochpotenter Vasokonstriktor, das erstmal 1988 in Schweinen gefunden wurde.⁵⁵

Oxygeniertes Hämoglobin steht im Verdacht, die Expression von Endothelin 1 zu erhöhen, es wurde in erhöhter Konzentration im Liquor von Patienten mit Vasospasmus gefunden. Die Endothelin 1 Sensitivität der zerebralen Arterien scheint nach Subarachnoidalblutung erhöht zu sein.⁵⁶

Eine klinische randomisierte, doppel-blinde, plazebokontrollierte Phase 3 Studie (CONSCIOUS-2) untersuchte die Wirkung von Clazosentan, ein Endothelin Rezeptorantagonist, bei Vasospasmus, konnte aber leider keine signifikante Verbesserung des funktionellen Outcomes oder der Vasospasmus-vermittelten Morbidität aufzeigen.⁵⁷

Klinik

Wie oben bereits erwähnt erleiden zwischen 30 und 70 Prozent aller Patienten nach Subarachnoidalblutung einen Vasospasmus, typischerweise ab dem dritten bis fünften Tag und so gut wie nie nach der zweiten Woche nach der Ruptur des Aneurysmas.

Sinkt durch den Vasospasmus die arterielle Versorgung des Gehirngewebes so stark ab, dass dieses unterversorgt wird, kommt es zu fokalen neurologischen Defiziten. Ist der Vasospasmus stark ausgeprägt oder sind große Hirnareale von der Minderversorgung betroffen, so kann es zum akuten ischämischen Insult oder gar zum Tod des Patienten kommen.

Das erste Symptom eines DIND ist ein neu aufgetretenes fokales neurologisches Defizit, das nicht durch einen Hydrozephalus, Rezidivblutung, metabolische Störungen, Krampfanfälle, Infektion oder zu tiefer Sedierung erklärt werden kann. Auch kann der Anstieg des mittleren arteriellen Drucks ein Zeichen für die intrazerebrale Vasokonstriktion sein.¹⁸ Der Körper versucht den verminderten intrazerebralen Blutfluss durch Erhöhung des Blutdrucks, im Sinne eines Erfordernishochdrucks, zu erhöhen.

Diagnose

Der Goldstandard zur Diagnosestellung eines Vasospasmus ist die digitale Substraktionsangiographie, sie ist allerdings ein invasives Verfahren, das Nebenwirkungen besitzt.^{58,59} Zu nennen sind Dissektionen der Gefäßwand, Thrombosen, Rupturen und Blutungen, außerdem Hämatome der Leiste.

Weitere Möglichkeiten zur Detektion des Vasospasmus ist die transkranielle Dopplersonografie (TCD), dabei misst man die Fließgeschwindigkeit des Blutes in verschiedenen arteriellen Gefäßen des Gehirns.

Mittlere Fließgeschwindigkeiten des Blutes in der Arteria cerebri anterior und Arteria cerebri media von $120 \text{ cm}\cdot\text{sec}^{-1}$ bis $130 \text{ cm}\cdot\text{sec}^{-1}$ sind Zeichen eines milden Vasospasmus.

Beim moderater Vasospasmus werden mittlere Fließgeschwindigkeiten von 140 bis $170 \text{ cm}\cdot\text{sec}^{-1}$ gemessen. Ab Fließgeschwindigkeiten schneller als $180 \text{ cm}\cdot\text{sec}^{-1}$ Meanflow liegt ein hochgradiger Vasospasmus vor.⁵

Detektiert man bei einem Patienten in der Arteria cerebri media mittlere Fließgeschwindigkeiten von schneller als $120 \text{ cm}\cdot\text{sec}^{-1}$, so besitzt der TCD eine Sensitivität von 63%. Die Spezifität, also der korrekte Nachweis, dass bei Patienten ohne Beschleunigung der Fließgeschwindigkeit auch wirklich kein angiografisch nachweisbarer Vasospasmus vorliegt und keine DIND/DIC resultiert, liegt bei 52 Prozent.

Die bedeutet aber auch, dass fast 40 Prozent aller Patienten, die eine DIND/DIC erleiden, vorher keinen Vasospasmus im TCD bieten.⁶⁰

Die Sensitivität für andere arterielle Hirngefäße ist noch niedriger.

Die TCD Untersuchung sollte mindestens einmal täglich durchgeführt werden und wird in den Guidelines aus dem Jahr 2009 mit Evidenz- Klasse II, Level A empfohlen.¹⁸

Limitierend sind die Erfahrung des Untersuchers und die Schallbedingungen, abhängig vom Vorhandensein eines Schallfensters, des Patienten, sowie wie o.g. die niedrige Sensitivität. Frauen höheren Alters haben oft nur schlechte Schallfenster für die Doppleruntersuchung.

Der Vorteil der Untersuchung liegt aber darin, dass sie nicht invasiv und relativ einfach am Patientenbett durchführbar ist.

Weitere Methoden zur Diagnose eines Vasospasmus sind die computertomografische Angiografie (CT-Angio), und die Perfusion-Computertomografie sowie die klinischen Zeichen.

Klinische Zeichen für einen Vasospasmus sind eine Verschlechterung des neurologischen Status bei der physikalischen Untersuchung des Patienten, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind, außerdem der Nachweis eines Infarktes mit Hilfe einer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, wenn auch hier der Vasospasmus nach Ausschluss anderer Ursachen am wahrscheinlichsten ist.

Weitere Methoden zur Detektion eines Vasospasmus

Elektroenzephalografie

Verschiedene Studien haben einen Zusammenhang zwischen Vasospasmus und der EEG Aktivität gezeigt. Leider sind alle vorliegenden Studien vom Design her nur schwach aussagekräftig,⁶¹ die kontinuierliche Überwachung des tief sedierten Patienten kann mit Hilfe des EEGs frühzeitig einen sonst nicht detektierbaren Krampfanfall aufzeigen.

Limitierend ist, dass EEG Geräte sehr groß und unhandlich sind und nur wenige Anästhesisten, Neurochirurgen und Pflegepersonal in der Interpretation des EEG geschult sind.

Hirngewebe-Sauerstoff Partialdruck ($p_{ti}O_2$)

Die kontinuierliche Messung des Sauerstoff-Partialdrucks des Hirngewebes zeigt die Oxygenierung und damit die Perfusion des Gehirngewebes an. Dafür wird mittels Bohrloch eine Sonde nach intrakranial eingebracht. Für verwertbare Messergebnisse ist eine korrekte Lage notwendig, da der Sauerstoffpartialdruck im Gehirngewebe auch unter physiologischen Bedingungen von der Tiefe der Sonde abhängt.

Bei einer Untersuchung⁶² an einem kleinen Patientenkollektiv mussten Charbel et al. um die Jahrtausendwende allerdings feststellen, dass der Sauerstoffpartialdruck bei Patienten mit Vasospasmus nicht abfiel, im Vergleich zur Kontrollgruppe war aber ein Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks und ein Abfall des pH-Werts Folge des Vasospasmus. Weitere Studien in den folgenden Jahren, auch mit größeren Patientenkollektiv konnten einen Zusammenhang zwischen dem $p_{ti}O_2$ und Vasospasmus herstellen, die statistische Aussagekraft der Studien wird aber moderat bis niedrig bewertet.⁶¹

Zerebrale Mikrodialyse

Dabei werden mit kleinen Kathetern die Stoffwechselprodukte im Extrazellulär- raum untersucht und quantitativ bestimmt. Substanzen des zerebralen Metabolismus (Glukose, Laktat, Pyruvat) und spezifische neuronale intrazelluläre Substanzen, als Marker für die Membranintegrität, können damit gemessen werden.

Es gibt eine statistische Tendenz die zeigt, dass Veränderungen der Substanzkonzentrationen mit Vasospasmus einhergehen. Obwohl es schon seit 2001 Studien gibt, die der Mikrodialyse eine höhere Signifikanz und Spezifität bei der Diagnose des Vasospasmus bescheinigen⁶³, scheitert die Evidenz dieser Aussagen am Studiendesign.⁶¹

Direkte regionale zerebrale Blutflussmessung

Die Messung des lokalen Blutflusses erfolgt mittels Thermodiffusionsmethode. Über eine Mikrosonde wird die lokale Wärmeleitfähigkeit des Gehirngewebes gemessen. Die Energie, die für eine Temperaturerhöhung von 2 Grad Celcius mittels einer gut verträglichen Flüssigkeit nötig ist, korreliert mit dem lokalen cerebralen Blutfluss.

Auch bei dieser Methode ist die Studienlage äußerst schwach, obwohl Korrelationen zwischen Anti-Vasospasmustherapie und cerebralen Blutfluss mit der Methode gezeigt werden konnte.³⁴

NIRS

Ein weiteres nicht invasives Tool des modernen Neuromonitorings ist die Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS).

Nahinfrarotlicht penetriert den Schädelknochen und die Lichtbrechung des Blutes ist abhängig von dessen Sauerstoffsättigung, weil sie sich durch die Oxygenierung des Hämoglobins typisch verändert und quantitativ bestimmbar ist. Die Studienlage dazu ist noch nicht ausreichend evident.⁶¹

Der Patient profitiert am meisten von einem multimodalen Neuromonitoring.³⁴ Die neurologische Untersuchung und die TCD reichen für eine adäquate Detektion des Vasospasmus alleine nicht aus.⁶⁴

Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vasospasmus sind ein Alter jünger als 50 Jahre, ein WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) Grad 2 oder niedriger, die Menge des Blutvolumens im subarachnoidalen Raum nach der Ruptur und Hyperglykämie während der intensivmedizinischen Phase. Die Inzidenz des Vasospasmus ist unabhängig vom therapeutischen Verfahren der Aneurysmaausschaltung.⁶⁵

Die Vorhersagbarkeit, ob bei einem Patienten ein Vasospasmus auftreten könnte, ist mit Hilfe eines modifizierten Fisher-Skala möglich.⁴⁶

Prophylaxe des Vasospasmus

Zur Vermeidung eines Vasospasmus sollte frühzeitig das Aneurysma verschlossen werden.

Kalziumantagonisten wie Nifedipin sollen vom ersten Tag an oral verabreicht werden. Nifedipin ist ein Dihydropyridin und blockiert selektiv den L-Typ der Kalziumkanäle an den Gefäßen. Dies bewirkt eine Dilatation des Gefäßes. Gängig ist eine Dosierung von 6 mal 60mg per os. Dabei hat Nifedipin mehr eine generelle zerebroprotektive Eigenschaft und senkt die Morbidität, 3 Jahres Mortalität und erhöht das funktionelle Outcome nach Subarachnoidalblutung, als dass eine direkte Auswirkung auf den Vasospasmus beobachtet wird.^{18,66}

Nach der aktuellen Datenlage kann eine prophylaktische Gabe von Nifedipin auch aus ökonomischen Gründen empfohlen werden.

Therapie des Vasospasmus

Das Ziel bei der Therapie des Vasospasmus ist die Verhinderung ischämischer Schädigungen der minderdurchbluteten Hirnareale.

Therapeutische Maßnahmen waren bislang mit Auftreten des Vasospasmus die Tripple H (HHH) Therapie, bestehend aus Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution.

Sinn dahinter war, den zerebralen Blutfluss (CBF) zu erhöhen.

Mit Hilfe der Hämodilution sollte ein Zielwert des Hämatokrits zwischen 0,28 und 0,32 erreicht werden.¹⁸

Dafür wurden dem Patienten bis zu 12 Liter Flüssigkeit pro Tag angeboten, in einer Kombination aus Elektrolytlösung und Kolloidallösung.⁶⁷

Die Hypertonie erreichte man medikamentös mit Hilfe von α -mimetischen Katecholaminen wie Noradrenalin. Auf Grund der geringe Dichte an α -Rezeptoren in den Hirngefäßen, bewirkt Noradrenalin dort keine Vasokonstriktion, was natürlich kontraproduktiv wäre.⁴

Reichte dies nicht aus, konnte man Inotropika benutzen, um den Blutdruck konstant hochzuhalten. Für Dopamin konnte gezeigt werden, dass der Blutfluss in den ischämischen Arealen ansteigt, während er in den nicht betroffenen Hirnarealen konstant bleibt.⁶⁸

Heute gängiger ist die Verwendung von Dobutamin.

Die Nebenwirkungen der HHH-Therapie hängen direkt mit dem überladenden Flüssigkeitsvolumen zusammen, woraus Lungenödem, Herzinsuffizienz und Herzinfarkte resultieren können. Auch Pneumothorax und Hämatothorax werden genannt⁶⁷ und Pleuraergüsse wurden beobachtet.

Lennihan et al. konnten in ihrer Arbeit⁶⁹ keinen Nutzen der Tripple H- Therapie finden, weil der Cerebrale Blutfluss im Vergleich zu den Patienten, bei denen eine normovolämische Therapie angewandt wurde nicht anstieg. Lediglich der cardiale Füllungsdruck stieg an. Die Inzidenz des Vasospasmus sank nicht in der Gruppe, welche einer Tripple H- Therapie zugeführt wurde, sondern lag in beiden Gruppen bei 20%; auch das Outcome war gegenüber der Vergleichsgruppe, die euvolämisch therapiert wurden, nicht verbessert.

Eine weitere, als RCT designte Studie⁷⁰ mit 16 Patienten, konnte in der Gruppe, die nach Subarachnoidalblutung prophylaktisch mit einer hypervolämischen Flüssigkeitsstrategie versorgt wurden, keine Senkung der Inzidenz des Vasospasmus feststellen, in dieser Gruppe stieg aber die Komplikationsrate und die Behandlungskosten an.⁶⁶

Deshalb gilt die Tripple H Therapie heute als obsolet.

Erfolgreich, aber invasiv, bei der Therapie des Vasospasmus ist eine Applikation von vasodilatatorischen Medikamenten mit einem Katheter direkt in das spastische Gefäß. Der cAMP-Phosphodiesterasehemmer Papaverin wird dabei in einer Konzentration von 3mg/ml mit einer Geschwindigkeit von 6 bis 9 L/min lokal appliziert. Die Maximaldosis beträgt 300 mg pro Hirnareal.¹⁸

Nimodipin kann ebenfalls lokal in das spastische Gefäß appliziert werden.

Eine Ballondilatation des zerebralen Vasospasmus kann wegen der schwerwiegenden Komplikationen, wie Ruptur des Gefäßes, was in Studien zu iatrogenen Todesfällen geführt hat,⁶⁶ nicht in der Routine empfohlen werden.¹⁸

Gender

Grundbegriffe

Die Betrachtung medizinischer Fragestellungen unter Gender-Gesichtspunkten gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Zunächst gilt es aber, die grundwesentlichen Begriffe zu erklären:

Sex

Unter Sex versteht man die primären und sekundären Geschlechtsmerkmale und ist eindeutig genetisch determiniert. Sex ist das biologische Geschlecht.

Eine Frau besitzt zwei X Chromosomen und ist äußerlich und anatomisch am Vorhandensein einer Vagina, Uterus und Mammae zu erkennen.

Der Mann hingegen besitzt ein Y und ein X Chromosom und unterscheidet sich anatomisch von der Frau eindeutig durch das Vorhandensein eines Penis und Testis.

Sex ist also die biologische Klassifikation des Geschlechts.

Gender

Korrekt übersetzt bedeutet Gender Genus und beschreibt die grammatikalischen Geschlechter Maskulinum, Femininum und u.a. im Deutschen zusätzlich das Neutrum.

Gender hingegen reduziert nicht auf das biologische Geschlecht sondern umschreibt die gesellschaftliche und soziale Bedeutung und Rolle des Geschlechts. Es vereint die Begriffe Geschlechterrolle und Geschlechtsidentität als Folge der Sozialisation des Individuums.⁷¹

Die Benutzung des Begriffs Gender führt früher oder später zu Konflikten, denn nicht jede Frau ist gleich weiblich (oder fraulich) und der eine Mann ist möglicherweise männlicher, als ein anderer.

Kompliziert wird es, wenn sich eine Person mit zwei X Chromosomen, Vagina und Uterus gar nicht mit dem biologisch vorgeschriebenen eigenen Geschlecht identifiziert, sondern eine männliche Geschlechtsidentifikation besitzt.

Frauen, die im Laufe der Erziehung in eine männliche Geschlechterrolle gedrängt werden verhalten sich anders, als jene, die als Mädchen aufwachsen und sich zur Frau entwickeln können.

Wie verhält sich die Bedeutung des Genders in matriarchalischen Gesellschaften, welche Bedeutung hat dort der Begriff Frau oder Mann, bzw. weiblich und männlich?

Um diese philosophischen Fragen zu umgehen, wäre es besser, den deutschen Begriff „Geschlechtsunterschiede“ oder den englischen Begriff sex-dimorphism zu benutzen.

Die Bedeutung der Geschlechtsunterschiede in der Medizin

Obwohl der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern in den meisten Fällen offensichtlich ist und obwohl es zahlreiche physiologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt, wie das bei Frauen höhere Körperfett und Körperwasser oder der höhere Ruhepuls, wird noch nicht lange bei medizinischen Studien explizit auf das Geschlecht geachtet.

Lange Zeit verliefen Arzneimittelstudien unter Ausschluss von Frauen, da die Befürchtung zu groß war, mit einem neuen Medikament könnte man ein ungeborenes Leben schädigen. Besonders die dramatischen Folgen der Einnahme von Thalidomid während der Schwangerschaft veranlasste die amerikanische Zulassungsbehörde für Pharmaka (FDA) dazu, pharmazeutische Tests an Frauen zu verbieten.⁷²

Gerade bei der Therapie ist die geschlechtsspezifische Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten, aber auch der Intervention, von großer Bedeutung. Jeder Arzt will mit seiner Therapie dem jeweiligen Patienten mit der höchsten Präzision und Effektivität helfen.

Die Berücksichtigung des Geschlechts von der Entwicklung eines Medikaments, über die Studie bis zum therapeutischen Einsatz erhöht die Individualisierung der Medizin⁷² und erhöht die Effektivität des ärztlichen Handelns, außerdem wird damit einer Therapie unter biopsychosozialen Gesichtspunkten eher gerecht.

Von anderen Erkrankungen sind geschlechtsspezifische Unterschiede schon länger bekannt. So sind die Symptome des Herzinfarktes bei Frauen häufig anders ausgeprägt als bei Männern, bewirkt dadurch eine zu späte Erkennung und erhöht die Mortalität bei Frauen.

Die Migräne, bei der es zu anfallsartiger massiver Freisetzung von vasodilatatorischen Neuropeptiden kommt, ist bei Frauen doppelt so häufig, wie bei Männern und kann bei Frauen fest an die Periode gebunden sein.¹³

Auch die Wirkung der Narkose unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen auf Grund der niedrigeren Empfindlichkeit von Frauen gegen Narkotika, wie zunehmend beschrieben wird.⁷³

Selbst auf den ersten Blick banale Unterschiede, wie die bei Frauen in der Regel kleineren Tuben- und Maskengröße im Vergleich zu Männern, gilt es zu beachten.

Geschlechtsspezifischen Unterschiede einer Erkrankung sind selten so eindeutig, es ist aber wichtig, sie zu kennen, um eine individualisierte Medizin dem Patienten und der Patientin anbieten zu können. Daher bedarf es der speziellen geschlechtsspezifischen Betrachtung von Erkrankungen und ihren Folgen und Komplikationen, was mit dieser Arbeit an Hand des Vasospasmus nach nicht traumatischer Subarachnoidalblutung erfolgen soll.

Material und Methoden

Nachdem die Ethikkommission keinen Einspruch gegen das geplante Thema erhoben hat, wurden von der Universitätsklinik für Neurochirurgie der Medizinischen Universitätsklinik Graz/LKH Graz die Daten aller Patienten und Patientinnen zur Verfügung gestellt, die sich auf Grund eines zerebralen Aneurysmas einer Intervention am hiesigen Klinikum unterzogen haben. Diese Liste umfasste ca. 800 Interventionen in den Jahren 2005 bis 2011.

Datenerhebung

Im Zeitraum zwischen März bis Mai 2012 wurden vom Autor die Krankengeschichten all dieser Patienten retrospektiv betrachtet und die jeweiligen Krankheitsverläufe vom ersten dokumentierten Kontakt mit dem Gesundheitssystem bis zum letzten diagnosebezogenen Dokument gesichtet. Meistens war das erste Dokument der Aufnahmebericht der Notaufnahme. Besonderer Schwerpunkt lag dabei auf dem intensivmedizinischen Dekurs, weil dieser die meisten der notwendigen Informationen enthielt. Nach der Versorgung des Aneurysmas oder der Blutung stellten sich die meisten Patienten und Patientinnen weitere Male zur Nachsorge in der neurochirurgischen Ambulanz vor. Diese Dokumente wurden primär zur Bewertung des Outcomes herangezogen.

Zunächst wurden die Krankengeschichten aller 800 Interventionen gesichtet. Häufig handelte es sich dabei allerdings um Mehrfachinterventionen beim gleichen Patienten auf Grund des selben Aneurysmas oder bei multiplen Aneurysmen. Gelegentlich traten im Rahmen der Vor- oder Nachsorge Aneurysmen auf, die dann elektiv behandelt wurden, ohne dass zum Zeitpunkt der Intervention ein akutes Blutungsgeschehen als Folge einer Ruptur vorlag.

Es wurden nur die Patienten und Patientinnen berücksichtigt, bei denen eine akute Ruptur eines Aneurysmas vorlag und die an einer akuten Subarachnoidalblutung litten und deren Dokumentation hinsichtlich der gesuchten Parameter vollständig vorhanden war.

Bei allen Patienten, die in die Studie einbezogen werden konnten, wurde mit Hilfe des auf SAP basierenden Patientendokumentationssystems Medocs® der KAGes folgende Daten erhoben: Alter und Geschlecht des Patienten, Hunt und Hess-Klassifikation bei der Aufnahme in die Notaufnahme des LKHs, Lokalisation des

Aneurysmas, interventionelles Verfahren (operativ vs. radiologische Intervention), Entwicklung eines Vasospasmus und wenn ja, ob dieser symptomatisch wurde oder nur technisch nachweisbar war und schlussendlich das Outcome.

Beim Outcome wurde der letzte vorliegende Arztbrief der neurochirurgischen Nachsorge gewählt und die Einschätzung des neurochirurgischen Untersuchers übernommen. Diese Ergebnisse wurden vom Autor eingeteilt in unauffällig, mäßig, schlecht und Exitus.

Zu „unauffällig“ gehört eine unauffällige neurologische Untersuchung; gelegentlich gaben die Patienten dieser Gruppe subjektive Beschwerden wie „Wetterfühligkeit“ oder „Konzentrationschwierigkeiten“ an, was aber nicht mit einer in der neurologischen Untersuchung dem Untersucher nachvollziehbaren Einschränkung einhergeht und von diesem daher immer der Untersuchungsbefund „unauffällig“ konstatiert wurde.

Sind Einschränkungen wie gelegentliche Kopfschmerzen oder Wetterfühligkeit oder Konzentrationsstörungen so gravierend, dass der Untersucher den Gesundheitszustand des Patienten nicht mehr als unauffällig bezeichnen konnte, so wurde vom Autor hierfür das Outcome-level „Gut“ vergeben.

„Mäßig“ sind regelmäßige Einschränkungen im Alltag, wie z.B. Missempfindungen in Extremitäten und starke Kopfschmerzen. Die Einteilung „Schlecht“ erfolgte bei Vorliegen von Plegien einzelner Körperregionen, Appalischem Syndrom und wenn der Untersucher in der Nachsorge den Patientenzustand als schlecht bezeichnet hat. Verstirbt der Patient im Laufe der Intensivtherapie, so wird dies als „Exitus“ bezeichnet. Erscheint ein Patient nicht zu einer Nachsorge, so kann dies oftmals vom Autor nicht differenziert werden, ob die Nachsorge in einer anderen Klinik außerhalb des KAGes-Verbundes erfolgte oder ob der Patient im weiteren Verlauf gestorben ist oder schlichtweg nicht an einer Nachsorge teilgenommen hat.

Die Dokumentation der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Excel.

Statistik

Die Datensammlung und statistische Auswertung erfolgte mittels Excel von Microsoft sowie mittels der Software SPSS.

Als Grundlage diente der Chi-Quadrat-Test, dieser prüft, ob die zwei Merkmale, nämlich das Geschlecht und das Auftreten des Vasospasmus, bzw. das Geschlecht und das Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus stochastisch

unabhängig voneinander sind. Ist es also ein Zufall, dass eine Frau einen Vasospasmus bekommt und somit unabhängig oder ist das weibliche Geschlecht Ursache bzw. Risikofaktor, dass eine Patientin einen Vasospasmus entwickelt, so würde eine Abhängigkeit zwischen beiden Faktoren bestehen. Diese Abhängigkeit wird in der Nullhypothese formuliert und kann mittels mathematischer Formeln (automatisch berechnet durch die Statistik-Rechenprogramme) bestätigt oder widerlegt werden.

Als Signifikanzniveau wird $p=0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Von den ca. 800 Interventionen, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2011 stattfanden, mussten zahlreiche ausgeschlossen werden, weil sie nicht die geforderten Kriterien erfüllten. Dabei handelte es sich meist um elektive Eingriffe, ohne dass eine Subarachnoidalblutung vorlag oder um mehrere Interventionen bei dem selben Patienten wegen der selben Krankengeschichte.

Einige Patienten, besonders die der frühen Jahrgänge, konnten leider wegen nicht ausreichender Dokumentation nicht berücksichtigt werden. Die Hauptursache hierfür war meist eine uneinheitliche Dokumentationsform, die eine standardisierte Dokumentation nicht ermöglichte, sowie fehlende Unterlagen oder gesperrte Patientendokumente. Bei weiteren Patienten fehlte die komplette Dokumentation z.B. wegen Verlegung in Krankenhäuser außerhalb der Steiermark.

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2011 am LKH Universitätsklinikum Graz 328 Personen mit einem akut rupturierten Aneurysma und akuter Subarachnoidalblutung behandelt.

Von diesen 328 Patienten waren 99 Patienten (30,18%) männlich und 229 Patienten weiblich (69,81 %).

Die Dokumentation von 198 Frauen und 87 Männer war komplett vollständig und wurde in die statistische Auswertung genommen. Die Verteilung bleibt auch nach Ausschluss der Patienten, deren Dokumentation nicht vollständig verwendet werden konnte, bei 69,47 % weiblicher Patientinnen und 30,52 % männlicher Patienten nahezu unverändert.

Patienten	Anzahl (%)
Gesamt	285 (100)
Frauen	198 (69,47)
Männer	87 (30,52)

Tab 2:
Anzahl der PatientInnen

Ergebnisse Frauen

Allgemein

Das Durchschnittsalter der Patientinnen in unserer Population lag bei 53,93 Jahren.

Die jüngste Patientin war 18 und die älteste 86 Jahre alt.

Die Patientinnen hatten bei Eintreffen im Krankenhaus die durchschnittliche Hunt und Hess Klassifikation 2,15.

12,12 Prozent der Patientinnen kamen initial vom Notarzt oder der abgebenden Klinik intubiert in unserem Zentrum an, so dass keine Hunt und Hess Klassifizierung möglich war.

Procedere

Nach der Erstversorgung wurden 54,54 % der Frauen operiert und das Aneurysma geclippt. Bei 43 % der Frauen erfolgte die Versorgung des Aneurysmas endovaskulär als Coiling. Bei 5 Frauen (2,52 %) war die primär endovaskuläre Intervention leider erfolglos und machte eine anschließende Operation notwendig. Im Laufe der Therapie erhielten 56 % der Patientinnen eine Ventrikeldrainage

Lokalisation prozentuale Verteilung der Aneurysmen

29,29 % aller Patientinnen hatten ein Aneurysma im Bereich der Arteria communicans anterior (ACoA), dies war damit die häufigste Lokalisation eines rupturierten Aneurysmas bei den Frauen; ein Aneurysma im Bereich der Arteria cerebri media (MCA) war fast genauso häufig (25,75%) Ursache für die Subarachnoidalblutung.

Keine Patientin wies ein Aneurysma im Bereich der PCA auf.

Lokalisation ♀	Anzahl n (% von 198)	Vasospas. (% von n)	sympt. (% von n)	schlecht (% von n)	mittel (% von n)	unauffällig (% von n)	Exitus (% von n)	unklar
ACA	14 (7,07)	6 (42,85%)	4 (28,57)	4 (28,57)	0	8 (57,14)	1 (7,14)	1
ACoA	58 (29,29)	20 (34,48%)	10 (17,24%)	5 (8,62)	4 (6,90)	30 (51,72)	11 (18,97)	8
AICA	1 (0,5)	1 (100)	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0
BA Bifurkation	10 (5,05)	5 (50%)	4 (40%)	1 (10)	2 (20)	5 (50)	1 (10)	1
ICA	27 (13,64)	8 (29,63)	6 (22,22)	2 (7,41)	4 (14,81)	16 (59,26)	3 (11,11)	2
MCA	51 (25,75)	25 (49,01)	16 (31,37)	4 (7,84)	5 (9,80)	33 (64,71)	6 (11,76)	3
PCA	0	0	0	0	0	0	0	0
PCOA	23 (11,61)	7 (30,43)	0	2 (8,69)	2 (8,69)	18 (78,26)	1 (4,35)	0
PICA	10 (5,05)	2 (20)	1 (10)	0	1 (10)	7 (70)	0	2
VA	4 (2,02)	1 (25)	1 (25)	0	0	3 (75)	0	1

Tab 3:
Lokalisation des Aneurysmas und Outcome bei Frauen

Vasospasmus

37 % aller Patientinnen entwickelten einen Vasospasmus und bei 60,81 % der Patientinnen mit Vasospasmus wurde dieser auch symptomatisch.

Insgesamt entwickelten also knapp 23 Prozent aller Patientinnen einen symptomatischen Vasospasmus.

♀	Vasospasmus		kein Vasospasmus
	nachgewiesen	symptomatisch	
198	74	45	124

Tab: 4
Verteilung des Vasospasmus bei Frauen

Abhängig von der Lokalisation entwickelten die meisten Frauen einen Vasospasmus, wenn die Ursache der Subarachnoidalblutung ein Aneurysma im Bereich der MCA war. 49 Prozent aller Patientinnen mit einem Aneurysma im

Stromgebiet der MCA entwickelten einen Vasospasmus, der auch bei einem Drittel der Patientinnen neurologische Symptome zeigte.

Die Inzidenz des Vasospasmus liegt bei den Frauen mit einem perforiertem Aneurysma der MCA bei 12,63 Prozent. Diese Lokalisation ist für Frauen mit der höchsten Gefahr verbunden, einen symptomatischen Vasospasmus auszulösen. Die Inzidenz für einen symptomatischen Vasospasmus nach der Ruptur eines Aneurysmas im Stromgebiet der MCA beträgt 8,08.

Bei den Patientinnen ist die Lokalisation, die mit der zweihöchsten Inzidenz eines Vasospasmus und eines symptomatischen Vasospasmus einhergeht, ein Aneurysma im Bereich der ACoA.

Die Frauen wurden bei keiner Lokalisation von der Entwicklung eines Vasospasmus verschont, aber keine Patientin entwickelte einen symptomatischen Vasospasmus, wenn das Aneurysma im Bereich der PCOA lokalisiert war, obwohl über 10 % aller Patientinnen von einem derartigen Aneurysma betroffen waren.

Lokalisation ♀	Inzidenz Vasospasmus % von 198	Inzidenz sympt. Vasospasmus % von 198
ACA	3,03	2,02
ACoA	10,10	5,05
AICA	0,5	0,5
BA Bifurkation	2,52	2,02
ICA	4,04	3,03
MCA	12,63	8,08
PCA	0	0
PCOA	3,54	0
PICA	1,01	0,5
VA	0,5	0,5

Tab 5:
Lokalisation und Vasospasmus bei Frauen

Outcome

Ein Aneurysma der MCA ist für die Patientinnen am häufigsten mit einem guten Outcome verbunden. Über 64 Prozent aller Patientinnen überlebten ein Aneurysma der MCA mit gutem Outcome. Seltener, nämlich nur 23 mal, hatten Patientinnen ein Aneurysma der PCOA, dies endete in 78 Prozent mit einem guten Outcome und war nur einmal tödlich. Die Aneurysmen der ACoA hatten in 51 Prozent ein gutes Outcome, so dass die Patientinnen bei den Nachkontrollen beschwerdefrei waren.

Mortalität

Die meisten Patientinnen verstarben nach einem Aneurysma im Bereich ACoA. Fast 19 Prozent aller Patientinnen mit einem perforierten Aneurysma der ACoA

überlebten diese Ruptur nicht. Die zweithöchste Todesrate bei den Patientinnen hatten Subarachnoidalblutungen deren Ursache ein Aneurysma der MCA war. Von den 51 Patientinnen mit einem Aneurysma der MCA verstarben knapp 12 Prozent; ähnlich hoch (11,11 Prozent) war die Todesrate bei den Patientinnen mit einem rupturierten Aneurysma der ICA.

Lokalisation ♀	Mortalität % von 198
ACA	1 (0,51)
ACoA	11 (5,5)
AICA	0
BA Bifurkation	1 (0,51)
ICA	3 (1,52)
MCA	6 (3,03)
PCA	0
PCOA	1 (0,51)
PICA	0
VA	0

Tab 6:
Lokalisation und Mortalität
Frauen

Alter

95 Patientinnen waren 51 Jahre und jünger, 103 Patientinnen waren über 51 Jahre alt. 51 Jahre ist das durchschnittliche Alter bei der bei einer mitteleuropäische Frau die Menopause beginnt.²

Alter ♀	Anzahl	Vasospasmus	symptomatischer Vasospasmus (% von Vasospasmus- patientinnen)
51 Jahre und jünger	95 (47%)	50 (25,25%)	30 (60%)
über 51 Jahre	103 (52,01%)	24 (12,12%)	15 (62,5%)

Tab 7:
Altersgruppen Frauen und Verteilung des Vasospasmus

Vasospasmus und Alter

Knapp 23 Prozent aller Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 51 Jahre haben einen Vasospasmus entwickelt, der bei 15,15 % aller Frauen auch symptomatisch wurde. In beiden Altersklassen haben mehr Frauen als Männer einen Vasospasmus entwickelt. 60 Prozent aller Vasospasmen bei den Frauen bis 51 Jahre wurden symptomatisch. Bei den Frauen mit Vasospasmus (n= 24) in der Altersklasse über 51 Jahren kam es in knapp 63 Prozent zu neurologischen Symptomen.

Ergebnisse Männer

Allgemein

Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 51,97 Jahren und die Altersspanne bei den Männern lag zwischen 28 und 85 Jahren.

Die durchschnittliche Hunt und Hess Klassifikation der Männer war 2,13.

Initial waren 11,31 Prozent der Patienten intubationspflichtig.

Bei 3 Männern konnte die Hunt und Hess Klassifikation nicht erhoben werden, weil dies in den vorliegenden Krankenhausprotokollen nicht ausreichend dokumentiert war und nicht mehr mit eindeutiger Sicherheit aus den Unterlagen nachvollziehbar war.

Lokalisation ♂	Anzahl n (% von 87)	Vasospas. % von n	symp. (% von n)	schlecht	mittel	unauffällig	Exitus	unklar
ACA	5 (5,7%)	1 (20)	1 (20)	0	0	4 (80)	1 (20)	0
ACoA	46 (52,87)	14 (30,43)	9 (19,56)	10 (21,74)	2 (4,35)	29 (63,04)	3 (6,52)	2
AICA	0	0	0	0	0	0	0	0
BA Bifurkation	4 (4,59)	1 (25)	0	1 (25)	0	1 (25)	1 (25)	1
ICA	9 (10,34)	5 (55,56)	2 (22,22)	2 (22,22)	1 (11,11)	5 (55,56)	0	1
MCA	13 (14,94)	4 (30,77)	2 (15,38)	1 (7,69)	1 (7,69)	7 (53,85)	3 (23,07)	1
PCA	1 (1,15)	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	0
PCoA	4 (4,59)	2 (50)	1 (25)	0	0	4 (100)	0	0
PICA	1 (1,15)	0	0	0	1 (100)	0	0	0
VA	4 (4,59)	1 (20)	1 (20)	0	0	3 (75)	1 (25)	1

Tab 8:
Lokalisation des Aneurysmas und Outcome bei Männern

Procedere

51,72 % der Männer wurden operiert und bei 48 % der Männern wurde die Blutung endovaskulär behandelt.

57 % der Männer erhielten eine Ventrikeldrainage

Lokalisation prozentuale Verteilung der Aneurysmen

Die häufigste Lokalisation des Aneurysmas befand sich bei den männlichen Patienten im Bereich der Arteria communicans anterior (ACoA).

Über 50 Prozent aller Männer hatten ihr Aneurysma im Bereich der ACoA lokalisiert dies war damit mit Abstand der häufigste Prädilektionsort bei den männlichen Patienten. Kein Patient hatte ein Aneurysma im Bereich der AICA.

Vasospasmus

Ein Drittel der Männer entwickelte einen Vasospasmus, der bei 51,72 % symptomatisch wurde.

Insgesamt entwickelten also knapp 17 Prozent aller männlichen Patienten einen symptomatischen Vasospasmus.

♂	Vasospasmus		kein Vasospasmus
	nachgewiesen	symptomatisch	
87	29	16	58

Tab 9:
Verteilung des Vasospasmus bei Männern

Bei den Männern hat ein Aneurysma der ACoA die größte Inzidenz für die Entwicklung eines Vasospasmus. Diese beträgt hier 16,09 % und war auch mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen Vasospasmus

Lokalisation ♂	Inzidenz Vasospasmus % von 87	Inzidenz sympt. Vasospasmus % von 87
ACA	1,15	1,15
ACoA	16,09	10,34
AICA	0	0
BA Bifurkation	1,15	0
ICA	5,75	2,30
MCA	4,60	2,30
PCA	1,15	0
PCOA	2,30	1,15
PICA	0	0
VA	1,15	1,15

Tab 10:
Lokalisation und Vasospasmus bei Männern

verbunden. Fast 20 Prozent aller Patienten mit Vasospasmus nach Aneurysma der ACoA entwickeln einen symptomatischen Vasospasmus. Die Inzidenz eines symptomatischen Vasospasmus lag bei dieser Lokalisation bei 10,34 Prozent.

Die Gefahr einen symptomatischen Vasospasmus zu entwickeln war bei den Männern am höchsten im Bereich der ACoA (10,34 Prozent).

Die zweithöchste Inzidenz eines Vasospasmus ist bei den männlichen Patienten mit der Aneurysmalokalisation im Stromgebietes der ICA verbunden.

kein einziger Patient entwickelte bei einem Aneurysma im Bereich der PICA einen

Vasospasmus.

Im Bereich der PCA entwickelte außerdem kein Mann einen symptomatischen Vasospasmus.

Vasospasmus und Alter

In beiden untersuchten Altersklassen haben immer mehr Frauen als Männer einen Vasospasmus entwickelt. Bei den jüngeren Männer (Altersklasse 18 bis 51) wurde

ein Vasospasmus häufiger symptomatisch, als bei den Frauen in dieser Altersklasse (65 vs. 60 %). Bei Männern über 51 Jahre wurde der Vasospasmus in 30 Prozent symptomatisch.

Alter ♂	Anzahl n	Vasospasmus (%von n)	symptomatischer Vasospasmus (% von Vasospasmus- patienten)
51 Jahre und jünger	48 (55,17%)	20 (22,98%)	13 (65%)
über 51 Jahre	39 (44,82%)	9 (10,34%)	3 (33%)

Tab 11:
Altersgruppen Männer und Verteilung des Vasospasmus

Mortalität

Bei den Männern ist die Mortalität von ACoA und MCA gleich hoch (3,45 %) und stellt die Lokalisation mit der höchsten Gefahr zu versterben da.

Insgesamt versterben 10,34 Prozent der Männer.

Lokalisation ♂	Mortalität % von 87
ACA	1,15
ACoA	3,45
AICA	0
BA Bifurkation	1,15
ICA	0
MCA	3,45
PCA	0
PCOA	0
PICA	0
VA	1,15

Tab 12:
Lokalisation und Mortalität
Männer

Vergleich zwischen Männern und Frauen

Fast 70 Prozent der PatientInnen in unserem Kollektiv waren weiblich.

Patienten	Anzahl (%)
Gesamt	285 (100)
Frauen	198 (69,47)
Männer	87 (30,52)

Tab 13:
Gesamtanzahl Patientinnen und Patienten

Das Durchschnittsalter der Patientinnen war fast zwei Jahre höher, als das der Männer. Die jüngste und älteste Patientin war jeweils eine Frau. Die Altersspanne bei den Männern ist elf Jahre kleiner, als die der Frauen.

	Frauen ♀	Männer ♂
Durchschnittsalter	53,93	51,97
Alter max	86	85
Alter min	18	28

Tab 14:
Vergleich des Alters zwischen Patientinnen und Patienten

Die initiale Hunt und Hess- Klassifikation war bei beiden Geschlechtern vergleichbar, ebenso der Anteil der PatientInnen, die intubiert und beatmet vom Notarzt in unsere Klinik gebracht wurden.

Hunt und Hess	Frauen ♀	Männer ♂
Durchschnitt	2,15	2,13
Intubiert	24	13
unbekannt	0	3

Tab 15:
Vergleich der Hunt und Hess- Graduierung bei Patientinnen und Patienten

Procedere

Etwas mehr Frauen, als Männer wurden operiert (54,54 vs. 51,72 %). In unserer Studienpopulation gab es nur bei den Frauen frustrane Coilingversuche, die anschließend operativ versorgt werden mussten.

Procedere	Frauen ♀	Männer ♂
OP	108	45
Endovaskulär	86	42
Endovaskulär erfolglos	5	0
Endovaskulär + OP	5	0

Tab 16:
Vergleich der Maßnahmen bei Patientinnen und Patienten

Im Laufe der Therapie erhielten 56 % der Patientinnen 57 % der Patienten eine Ventrikeldrainage.

Ventrikeldrainage	Frauen ♀	Männer ♂
erhalten	112	50
keine	86	40

Tab 17:
Vergleich der Anlage einer Ventrikeldrainage bei Patientinnen und Patienten

Lokalisation

Sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern ist die Arteria communicans anterior (ACoA) die häufigste Lokalisation eines Aneurysmas. Bei den Frauen traten Aneurysmen im Bereich der ACoA und der MCA mit annähernd gleicher Häufigkeit auf.

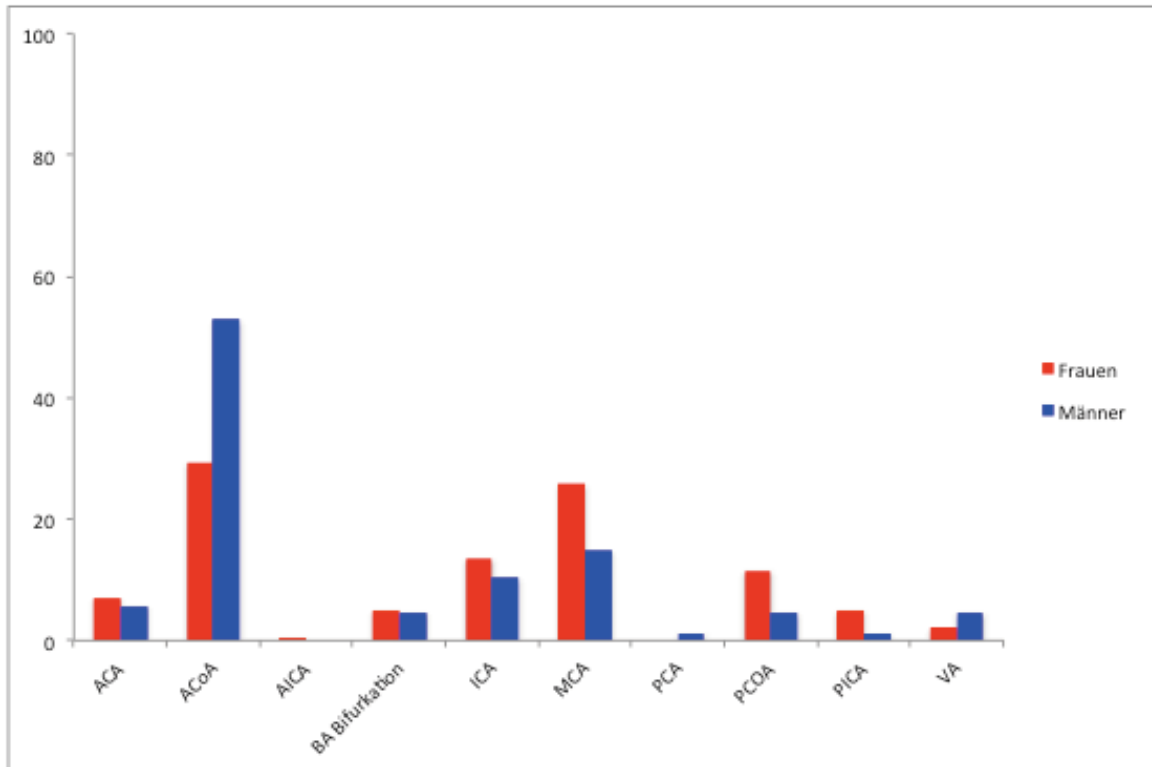


Abb. 1: Verteilung der Lokalisation des Aneurysmas bei Patientinnen und Patienten der neurochirurgischen Intensivstation Graz

Vasospasmus

37 % der Patientinnen und 33 % der Patienten mit Subarachnoidalblutung entwickelten einen Vasospasmus. Das relative Risiko einen Vasospasmus zu entwickeln ist für Frauen nur gering höher als für Männer (RR=1,054) und nicht signifikant.

60,81 % der Patientinnen und 55,17 % der Patienten mit nachgewiesenem Vasospasmus entwickelten einen symptomatischen Vasospasmus. Somit erlitten 23 % aller Patientinnen und 17 % aller Patienten mit Subarachnoidalblutung einen symptomatischen Vasospasmus.

Vasospasmus	Frauen ♀	Männer ♂
nachgewiesen	74 (37,37 %)	29 (33,33 %)
symptomatisch	45 (60,81 % von 74)	16 (55,17 von 29)

Tab 18:
Anzahl der Vasospasmuspatientinnen und -patienten

Die Gefahr einen symptomatischen Vasospasmus zu entwickeln war bei den Frauen am höchsten (8,08 %), wenn das Aneurysma im Bereich der MCA und bei den Männern im Bereich der ACoA lag (10,34 Prozent).

Die Frauen wurden bei keiner Lokalisation von der Entwicklung eines Vasospasmus verschont, während kein einziger männlicher Patient bei einem Aneurysma im Bereich der PICA einen Vasospasmus entwickelt hat.

Alter der PatientInnen

Die PatientInnen wurden in zwei Altersklassen eingeteilt. Grundlage für die Altersklassen ist eine Arbeit von Kato et al.², der ein durchschnittlichen Eintreten der Menopause bei Frauen im Alter von 51,3 Jahren festgestellt hat.

143 (50,18 %) PatientInnen waren 51 Jahre und jünger alt und 142 (49,82 %) PatientInnen waren über 51 Jahre alt.

Vasospasmus und Alter

Insgesamt haben 70 männliche und weibliche Patienten (49 %) der jüngeren Altersklasse einen Vasospasmus entwickelt, der bei 43 Patientinnen und Patienten (61,5 %) symptomatisch wurde. Das Auftreten eines Vasospasmus kommt bei Frauen nicht signifikant häufiger vor, als bei Männern ($p=0,513$).

Neurologische Symptome traten bei 65 % der Frauen und bei 60 % der Männer mit Vasospasmus in dieser Altersklasse auf, dies ist ebenfalls nicht signifikant ($p=0,411$).

33 Patientinnen und Patienten (23 %) über 51 Jahren entwickelten einen Vasospasmus, dieser wurde bei 18 PatientInnen (54,5 %) symptomatisch. In der Altersklasse über 51 Jahren ist das Auftreten des Vasospasmus nicht signifikant an das Geschlecht gebunden, ebenfalls nicht signifikant ist die Abhängigkeit

zwischen dem Auftreten eines symptomatischen Vasospasmus und dem Geschlecht in der Altersklasse über 51 Jahre ($p=0,393$).

Bei 65 % aller Männer, die unter 52 Jahre alt waren und einen Vasospasmus hatten, wurde dieser symptomatisch. Bei den Frauen der gleichen Altersklasse trat dies bei 60 % auf. Frauen im Alter bis einschließlich 51 Jahre sind nicht signifikant häufiger von einem symptomatischen Vasospasmus betroffen ($p=0,850$).

Bei den Männern über 51 Jahren wurde ein Drittel aller Vasospasmen symptomatisch bei den Frauen waren es sogar über 60 Prozent! Dies ist aber auf Grund der geringen Fallzahl nicht signifikant ($p=0,393$). Alle Männer mit symptomatischen Vasospasmus in der Altersklasse über 51 Jahre haben ein schlechtes Outcome gehabt.

Auch bei den Frauen in dieser Altersklasse geht der symptomatische Vasospasmus fast immer mit einem schlechten Outcome einher.

Alter ♀	Anzahl	Vasospasmus	symptomatischer Vasospasmus (% von Vasospasmus- patienten)
51 Jahre und jünger	95 (47%)	50 (25,25%)	30 (60%)
über 51 Jahre	103 (52,01%)	24 (12,12%)	15 (62,5%)
Alter ♂	Anzahl n	Vasospasmus (%von n)	symptomatischer Vasospasmus (% von Vasospasmus- patienten)
51 Jahre und jünger	48 (55,17%)	20 (22,98%)	13 (65%)
über 51 Jahre	39 (44,82%)	9 (10,34%)	3 (33%)

Tab 19:
Anzahl der Patientinnen und Patienten der einzelnen Altersklassen und die Häufigkeit des Auftretens eines Vasospasmus und symptomatischen Vasospasmus

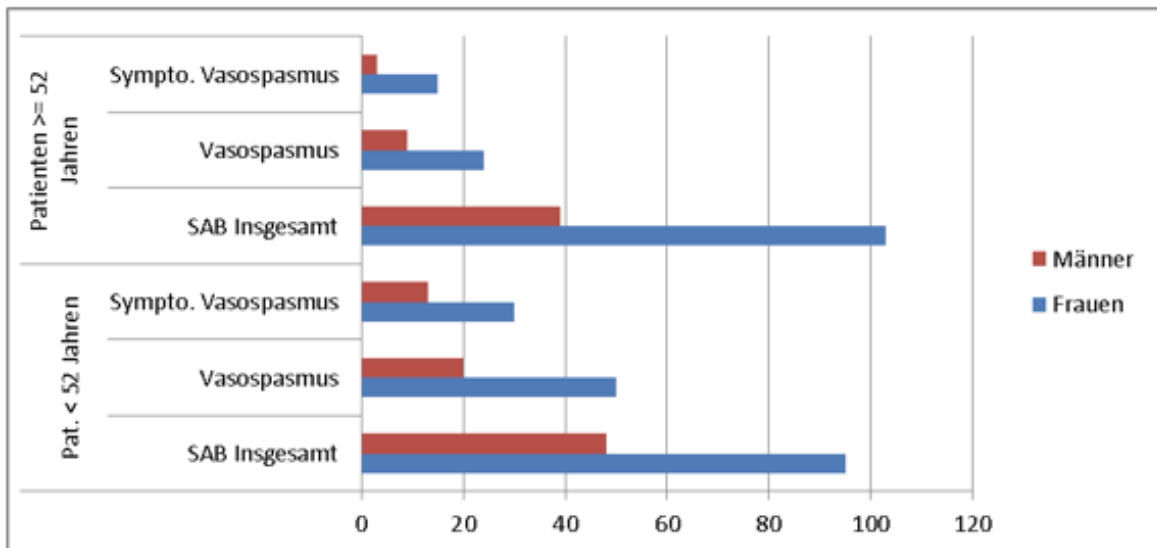


Abb. 2: Gesamtverteilung des Vasospasmus

Exitus

Insgesamt versterben 11,11 Prozent der Patientinnen und 10,34 Prozent der Patienten. Bei beiden Geschlechtern ist das Aneurysma im Strömungsgebiet der ACoA und MCA mit dem höchsten Risiko zu versterben verbunden.

Diskussion

Diese Arbeit sucht gezielt und explizit nach einer geschlechtsspezifischen Inzidenz des Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung.

Ziel der Arbeit

Intrakranielle Blutungen nach Ruptur aneurysmatischer Gefäßveränderungen stellen auch heute noch eine akute lebensbedrohliche Erkrankung dar, die mit einer hohen Letalität oder Behinderung einhergeht.

Es ist schon länger bekannt, dass die Inzidenz der Subarachnoidalblutung für Frauen größer ist, als für Männer. Dies trifft auch auf unsere Studie zu. Fast 70 Prozent aller PatientInnen mit Subarachnoidalblutung waren weiblich.

Mit dieser Arbeit sollte nun explizit untersucht werden, ob für die gefürchtete Komplikation des Vasospasmus auch eine geschlechtsspezifische Inzidenz vorliegt.

Zwar ist aus der täglichen Praxis bekannt, dass sowohl Frauen als auch Männer einen Vasospasmus entwickeln, so dass sich die Diagnostik und das Management des Vasospasmus im Sinne einer individualisierten Therapie vermutlich keine Veränderungen ergeben werden, aber für die Erklärung der Entstehung des Vasospasmus spielt auch das Geschlecht möglicherweise eine Rolle.

Obwohl weibliche Patientinnen nach Subarachnoidalblutungen häufiger von einem Vasospasmus betroffen waren als Männer, konnte diese Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Vasospasmus nach Subarachnoidalblutungen und dem Geschlecht aufzeigen.

Dies entspricht auch den Ergebnissen in den beiden einzigen vorhandenen Arbeiten zu diesem Thema.^{81,82}

Risiko für Subarachnoidalblutungen und die Bedeutung der Hormone

Bekannt ist, dass die Inzidenz der Subarachnoidalblutung für Frauen größer ist, als für Männer. Je nach Literatur zwischen 1,24⁷⁴ und bis zu 2 mal⁴ höher.

In der unserer Studienpopulation war der Anteil der Frauen fast 2,8 mal größer, als der Anteil der Männer. Einen nahezu gleich niedrigen Anteil der Männer im Patientenkollektiv beobachtete auch Quereshi et al. an 323 Patienten.¹⁴

Das Risiko für Frauen, eine Subarachnoidalblutung zu erleiden, steigt mit dem Alter an. 31,82 Prozent aller Frauen mit einer Subarachnoidalblutung waren in dieser Untersuchung über 60 Jahre alt. So haben postmenopausale Frauen das größte Risiko eine Subarachnoidalblutung zu erleiden, aber auch während oder kurz nach der Menstruation ist das Risiko für eine Subarachnoidalblutung bei Frauen erhöht.⁷⁵ Der Beginn der Menstruation wird auch durch einen Abfall der Östrogenkonzentration mit initiiert. Longstreth et al. liefern den Erklärungsversuch, dass der Östrogenabfall eine Blutung der Gebärmutter Schleimhaut bewirkt und dadurch auch das Blutungsrisiko zerebraler Gefäße indiziert. Dies müsste bedeuten, dass sich entweder in den Aneurysmen Hormonrezeptoren befinden, die eine Ruptur - abhängig vom Hormonstatus - indizieren würden oder dass im gesamten weiblichen Körper während der Menstruation Blutungen auftreten.

Bei der Erforschung der Ursachen der aneurysmatischen Blutung darf man aber die Bedeutung des Hormonstatus und die mit ihm verbundenen Veränderungen nicht außer Acht lassen, denn wie oben erwähnt gibt es einige Indizien, die für eine mitverantwortliche Rolle des Östrogens bei der Entstehung der Subarachnoidalblutung sprechen.

Welche Faktoren ursächlich dafür sind, dass Frauen so viel häufiger betroffen sind als Männer, ist allerdings nicht bekannt. Das Risiko für Frauen ist premenopausal dann am geringsten, wenn sie nie geraucht haben.¹⁴ Leider war die Erhebung des Nikotinkonsums, der anfangs für diese Studie geplant war, auf Grund der uneinheitlichen Dokumentation nicht durchführbar. Interessant wäre es, das Risikoprofil für Frauen und Männer getrennt zu betrachten. Es zeigt sich aber nicht nur in dieser Arbeit, dass die Anzahl der betroffenen Frauen mit dem Abfall des Östrogens mit zunehmendem Alter korreliert. Postmenopausal kommt es bei Frauen zu einem deutlichen Abfall der Östrogenkonzentration. Buchanan et al. beobachteten bei Frauen in ihrem Patientenkollektiv eine Östrogenkonzentration von 232 (103 – 508) prämenopausal und 48 (44 – 50) picomol pro Liter postmenopausal.⁷³

In der Arbeit von Longstreth et al. und in weiteren Arbeiten⁹ wurde gezeigt, dass bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhielten, das Risiko für eine Subarachnoidalblutung sank. Welchen Nutzen möglicherweise die Hormonersatztherapie haben kann, zeigte Jamous et al. an Ratten, die 10

Wochen lang mit Estradiol substituiert wurden. Von diesen entwickelten nur 7% ein Aneurysma, während 53% der Ratten ein Aneurysma erlitten, die kein Östrogen zusätzlich von Außen zugeführt bekamen.⁷⁶

Auch in unserer Untersuchung stellten Frauen der höheren Altersklasse, also nach der Menopause, die größte Subgruppe dar. 52 % aller Frauen mit einer Subarachnoidalblutung waren 52 Jahre und älter, wobei retrospektiv weder die Einnahme von Hormonen zur oralen Kontrazeption bei den jüngeren Patientinnen, noch eine mögliche Hormonersatztherapie bei den älteren Frauen und auch nicht der Hormonstatus oder der Eintritt in die Menopause bestimmt werden konnten.

Wieso der Menstruationszyklus und damit auch die Schwankung der Hormonkonzentration ein Risikofaktor darstellt ist unklar und derzeit auch nicht kausal erklärbar.

Um diese Unklarheiten zu erläutern, sollen an dieser Stelle zwei Beispiele genannt werden, die die Bedeutung der Hormone, deren komplexe Auswirkungen und damit die komplizierte Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung andeuten:

Wie oben genannt kommt es zur Entwicklung eines Aneurysmas unter anderem durch mechanische Beanspruchung des Endothels und in der Folge zur Ruptur.

Man könnte nun annehmen, dass Faktoren, die den Stress auf die Gefäße erhöhen auch mit einem erhöhten Risiko für Subarachnoidalblutungen einhergehen. Zwei Faktoren mit Auswirkungen auf das Gefäßendothel sind das Cholesterin, das sich negativ auf das Gefäß auswirkt und das Adiponectin, welches eher protektiv wirkt.

Mumford et al. hat 2011 in einer Studie einen Anstieg von Low density Lipoprotein, das in hohen Mengen Cholesterin enthält, während der folliculären Phase des Menstruationszykluses nachgewiesen. Cholesterin führt langfristig zu Strömungsveränderungen im Blut und damit zu Stress an der Gefäßwand. Möglicherweise könnte dadurch eine Subarachnoidalblutung (bei vorbestehendem Aneurysma) ausgelöst werden.

Erstaunlich ist in diesem Zusammenhang aber, dass die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva das Risiko für Subarachnoidalblutungen senkt,⁷⁵ obwohl Falleh et al. in seiner Studie zeigte, dass bei Patientinnen, die die Pille nehmen, der Spiegel von Adiponectin sinkt.⁷⁷ Ein niedriger Spiegel von Adiponectin allerdings steht im

Verdacht u.a. Gefäßschäden zu verursachen und wurde bei Patienten nach Subarachnoidalblutung gemessen.⁷⁸

Dies zeigt, dass die Auswirkungen des Menstruationszyklus auf den Lipidstoffwechsel allein nicht das erhöhte Risiko für Subarachnoidalblutungen erklärt und dass die Ursachen sehr komplex sein müssen.

Ob überhaupt der Hormonstatus kausal im Zusammenhang mit der Entstehung einer Subarachnoidalblutung steht, kann und soll hier nicht geklärt werden. Zukünftig wäre es wichtig, überhaupt erstmal die verursachende Pathophysiologie zu klären.

Lokalisation

Am häufigsten traten in der untersuchten Population Aneurysmen im Bereich der Arteria communicans anterior auf, sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen. Dies entspricht auch den oben genannten Angaben in den Lehrbüchern der Neurologie¹³, unterscheidet sich aber von den sehr aktuellen Ergebnissen von Ghods et al., bei deren Untersuchung die Frauen am häufigsten ein Aneurysma der ICA aufwiesen⁹.

Dabei fällt auf, dass mehr als jedes zweite Aneurysma beim Mann im Bereich der Arteria communicans anterior lokalisiert ist, während bei den Frauen Aneurysmen der Arteria communicans anterior und der Arteria cerebri media fast gleichhäufig auftraten.

Aneurysmen im Bereich der A. cerebri anterior, laut¹³ ebensohäufig wie Aneurysmen der Arteria communicans anterior vorkommend, sind in in dieser Gruppe nur die fünfthäufigste Lokalisation bei den Frauen und vierthäufigste Lokalisation bei den Männern.

Bei der Verteilung der Lokalisation der Aneurysmen unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Arbeit nahezu vollständig von den Ergebnissen einer Untersuchung von Ghods et al aus dem Jahr 2012⁹. In der zitierten Arbeit wurden die verschiedenen Lokalisationen in die Koivisto Kategorien eingeteilt. Während sich bei Ghods et al. die größten Unterschiede der Häufigkeit der Lokalisation bei Aneurysmen der ICA fanden, waren in unserer Studie nahezu gleich viele Frauen, wie Männer an einem Aneurysma der ICA erkrankt.

Vasospasmus

Weibliches Geschlecht ist laut Carrera et al.⁶⁰ ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Delayed cerebral ischemia nach Subarachnoidalblutung.

Das Quotenverhältnis (Odds-Ratio) zwischen Männern und Frauen für die Entstehung eines Vasospasmus beträgt in dieser Population 1,194 bei einem 95% Konfidenzintervall von 0,7 bis 2,0 und ist damit für Frauen höher als für Männer. Da das Konfidenzintervall allerdings die 1 mit einschließt, ist dieses Ergebnis in unserer Population leider nicht signifikant.⁷⁹

Auch in dieser unserer untersuchten Studiengruppe entwickelten fast 23 Prozent der Frauen einen symptomatischen Vasospasmus im Sinne eines Delayed cerebral ischemia, während bei nur 17 Prozent der Männer ein symptomatischer Vasospasmus eintrat.

Eine ähnliche Tendenz für eine erhöhte Inzidenz des symptomatischen Vasospasmus fanden auch Silver et al. 1997 in ihrer Untersuchung.⁸¹ Auch die Frauen in unserer Studienpopulation entwickelten häufiger einen symptomatischen Vasospasmus als die Männer, dies konnte aber nicht mit einer statistischen Signifikanz bewiesen werden.

Laut Charpentier sind ist das Risiko für einen Vasospasmus unter 50 Jahren am höchsten, dies kann auch in unserer Studien beobachtet werden, da sowohl die männlichen, als auch die weiblichen PatientInnen unter 52 Jahren häufiger einen Vasospasmus erleiden, als die ältere Subgruppe.

Der Unterschied in der Häufigkeit ist aber zwischen Männern und Frauen nur gering. So erleiden 25 Prozent der Patientinnen und 23 Prozent der Patienten unter 52 Jahren und 12 Prozent der Patientinnen und 10 Prozent der Patienten über 52 Jahren einen Vasospasmus. Das Alter scheint ein größerer Risikofaktor für die Entstehung eines Vasospasmus zu sein, als das Geschlecht, was auch bereits von Charpentier so beschrieben wird.⁶⁵

In der Arbeit von Silver et al. aus dem Jahr 1997 haben doppelt so viele Frauen und deutlich mehr doppelt so viele Männer einen symptomatischen Vasospasmus entwickelt, als an unserer Klinik. Dies könnte Folge des Fortschritts bei der Therapie der Subarachnoidalblutung sein und zeigt möglicherweise die Bedeutung der Prävention des Vasospasmus.

Vergleich mit anderen Arbeiten

Es war überraschender zu sehen, dass es bisher kaum Studien gibt, die überhaupt die Inzidenz des Vasospasmus getrennt nach beiden Geschlechtern untersuchen. Charpentier et al. haben in ihrer Arbeit⁶⁵ herausgefunden, dass 42,5 % der Patienten mit Vasospasmus in ihrer Studienpopulation männlich waren. Das Geschlecht wurde aber nicht als eigener Risikofaktor angesehen, sondern nur am Rande erwähnt. Hier zeigt sich, dass der Anteil der Männer in der Population von Charpentier deutlich größer ist, als in unserer Population, wo 29 von 103 Patienten mit nachgewiesenem Vasospasmus männlich waren (42,5 vs. 28,2 %).

Im Archiv der Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Graz konnten dann zwei Abstracts zu Studien gefunden werden, die eine ähnliche Fragestellung wie in dieser Arbeit aufweisen.^{81, 82}

Silver et al. fanden einen Trend dazu, dass die Inzidenz des Vasospasmus bei Frauen unter 60 Jahren höher ist, als bei Männern im vergleichbaren Alter. Silver et al. konnten einen größeren Unterschied zwischen Männern und Frauen vor dem 60. Lebensjahr zeigen. Dies wäre ein Hinweis dafür, dass es die weiblichen Sexualhormone sein könnten, die für eine unterschiedliche Inzidenz des Vasospasmus verantwortlich sind, da man davon ausgehen kann, dass sich die Konzentration an Östrogen postmenopausal an die Werte des Mannes annähern, wenn die Östrogenkonzentration bei der Frau postmenopausal stark absinkt.

Einen signifikanten Unterschied konnten sie aber nicht feststellen. Im Alter über 60 Jahren lies sich zwischen Männern und Frauen kein Unterschied mehr feststellen. Auch in unserer Arbeit konnte kein stochastischer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten eines Vasospasmus festgestellt werden, so dass man nicht sagen kann, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Vasospasmus und dem Geschlecht gibt. Überraschend, im Vergleich zu den anderen Arbeiten, ist aber, dass der Unterschied zwischen Männern und Frauen, was das Auftreten eines Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung betrifft, sowohl im Alter vor als auch nach dem 52. Lebensjahr sich kaum unterscheidet! Frauen und Männer sind in beiden Altersklassen ähnlich oft nach Subarachnoidalblutung von einem Vasospasmus betroffen und zwar häufiger in der jüngeren, als in der älteren Altersgruppe.

Die Inzidenz des Vasospasmus ist bei Frauen in beiden Altersgruppen gering höher als die Inzidenz bei den Männern. Bei den weiblichen Patientinnen mit

Subarachnoidalblutung und Vasospasmus im Alter über 51 Jahre wurde dieser sogar doppelt so häufig symptomatisch als bei den Männern. Als Limitation gilt es hier aber die geringe absolute Anzahl von 15 Patientinnen und 3 Patienten zu beachten. Auch hier ist das Outcome größtenteils schlecht, lediglich bei 4 Frauen ist das Outcome als „mittel“ und „gut“ (Definition s.o.) zu bewerten.

Im Gegensatz zu den anderen Arbeiten^{81,82} zu diesem Thema wird der Vasospasmus bei Männern bis zum 52. Lebensjahr sogar häufiger symptomatisch, als bei den Frauen. Bei 65 % der männlichen Patienten mit einem Vasospasmus wird dieser symptomatisch, während dies nur bei 60 % der Frauen geschieht. Dies ist aber, wie o.g. nicht signifikant, da auch hier die Fallzahl sehr gering ist. In der Altersklasse über 51 Jahren kehrt sich das Verhältnis um und widerspricht noch deutlicher den Erwartungen. Bei nur einem Drittel der Männer mit einem Vasospasmus wird dieser symptomatisch und alle Männer haben ein schlechtes Outcome. Die Patientinnen in dieser Altersklasse entwickeln in über 60 Prozent einen symptomatischen Vasospasmus. Gäbe es eine geschlechtsspezifische Inzidenz auf Grund der weiblichen Sexualhormone, würde man in dieser Altersklasse eine Angleichung der Inzidenz des symptomatischen Vasospasmus bei Frauen und Männern erwarten, da sich der Hormonhaushalt zwischen Männern und Frauen postmenopausal eher ähneln, als vor Beginn der Menopause, wo Frauen deutlich höhere Konzentrationen an weiblichen Sexualhormonen besitzen, als postmenopausal und als Männer.⁷³

Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen nicht den Ergebnissen in den genannten Arbeiten und widersprechen deshalb den ersten Erwartungen. Die Gründe hierfür könnten zahlreich sein: In beiden Untergruppen ist die absolute Anzahl an betroffenen Patienten sehr gering, da nur knapp über 10 Prozent der männlichen und der weiblichen Patienten über 51 Jahre überhaupt einen Vasospasmus entwickelten. Die Anzahl der Patienten, die einen symptomatischen Vasospasmus erlitten, war mit 3 männlichen und 15 weiblichen Patienten noch niedriger.

Die Einteilung der Patienten in zwei Altersklassen erfolgte nach der Arbeit von Kato et al.², die zeigte, dass das durchschnittliche Alter, bei dem bei mitteleuropäischen Frauen die Menopause beginnt, 51,3 Jahre ist. Da dies nur ein Mittelwert ist, gibt es zahlreiche Frauen die früher, bzw. später in die Menopause eintreten. Bei 15 Patientinnen mit symptomatischen Vasospasmus in der Gruppe

der Patientinnen über 51 Jahre, könnten einige dieser Patientinnen noch nicht in der Menopause sein und somit die Interpretation des Ergebnisses verfälschen, zumal dies eine Altersklasse ist (5. Lebensdekade) in der es häufig zu aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen kommt.

Betrachtet man die Altersklassen differenzierter, so erkennt man, dass bei den Frauen ist die höchste Gefahr einen Vasospasmus zu entwickeln im Alter unter 40 Jahren und zwar sowohl für einen symptomatischen (37 %), wie auch für einen asymptomatischen (63 %) ist.

Somit bleibt der Vasospasmus sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine gefürchtete Komplikation, dessen Prävention, Detektion und Therapie einen hohen Stellenwert hat, um das Outcome nach Subarachnoidalblutung zu verbessern und die Mortalität zu senken.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen es leider nicht zu, dem ärztlichen und pflegerischen Personal auf Intensivstationen, die PatientInnen nach Subarachnoidalblutungen therapieren, eine für weibliche und männliche Patienten unterschiedliche Überwachungs- und Therapiestrategie zu empfehlen, da sowohl weibliche, als auch männliche Patienten in jeder Altersklasse von einem Vasospasmus betroffen sein können!

Limitationen

Die Anzahl der Patienten, die im Alter über 51 Jahren einen Vasospasmus bekommen haben, war relativ gering. Besonders die niedrige Fallzahl von drei Männern mit symptomatischen Vasospasmus ist zwar erfreulich, aber für die statistische Verwertbarkeit nur eingeschränkt nutzbar.

Erschwerend war bei der Erstellung dieser Arbeit, dass zur Beurteilung der Patienten hauptsächlich die Informationen aus Ambulanzbriefen, Arztbriefen und Dekursen bestand und noch dazu alle Daten retrospektiv erhoben wurden.

Dies bedeutet, dass die Dokumentation der zahlreichen Patientendaten sehr heterogen und nicht standardisiert vorlag.

Anfangs bestand zusätzlich noch das Interesse, die Nebenzielgröße, ob die Patienten Raucher oder Nichtraucher sind, zu dokumentieren. Es stellte sich aber

frühzeitig heraus, dass dies nicht möglich ist, da eine Dokumentation des Rauchverhaltens nicht immer erfolgte.

Auch die Beurteilung der körperlichen und psychischen Verfassung nach der Subarachnoidalblutung ist nicht einheitlich geregelt, so dass bei der Beurteilung des Outcomes kein Score vorlag, der die Einschränkung im Alltag bei allen Patienten standardisiert oder vergleichbar untersuchte.

Bei der Beschreibung des Vasospasmus fehlten oftmals die gemessenen Flussgeschwindigkeitsangaben, so dass die Beurteilung der Schwere nicht möglich war. Auch das Vorliegen von neurologischen Beeinträchtigungen, als Zeichen eines Delayed ischaemic neurological deficits (DIND) waren nicht standardisiert dokumentiert, weshalb bei der Erstellung der Arbeit bei zahlreichen Patienten individuell entschieden werden musste, ob tatsächlich eine neurologische Beeinträchtigung im Sinne eines Delayed ischaemic neurological deficit vorliegt.

Da die Menopause für die Bewertung dieser Arbeit extrem wichtig gewesen wäre, wäre eine Sexualanamnese oder Dokumentation des Zyklus bei den Patientinnen von großer Bedeutung gewesen.

Hier zeigen sich die Vorteile einer prospektiv geplanten Studie.

Zukünftige Studien

Bei weiteren zukünftigen Studien wäre ein Kontrolle des Hormonstatus der Patienten mit besonderer Berücksichtigung des Östrogen/Testosteron - Quotienten wünschenswert. Außerdem sollte bei einer prospektiv geplanten Studie ausführlich das Gewicht in Form des Body - Mass - Index (BMI) und oder Bauchumfangs, das Rauchverhalten und eine Kopfschmerzanamnese erhoben werden, mit besonderer Berücksichtigung, ob die Patienten vor dem Eintritt der Subarachnoidalblutung bzw. des Vasospasmus bereits unter Migräne gelitten haben.

Außerdem wäre es interessant zu wissen, welche Unterschiede hinsichtlich des Risikoverhaltens wie Rauchen und Alkohol es zwischen beiden Geschlechtern gibt und ob ein unterschiedliches Verhalten der Geschlechter die höhere Inzidenz der Subarachnoidalblutung möglicherweise auch erklären kann.

Literatur

1. Eden, S. V. *et al.* Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* **71**, 731–735 (2008).
2. Kato, I. *et al.* Prospective Study of Factors Influencing the Onset of Natural Menopause. *Journal of Clinical Epidemiology* **51**, 1271–1276
3. Ingall, T., Asplund, K., Mahonen, M. & Bonita, R. A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke* **31**, 1054–1061 (2000).
4. Sarrafzadeh, A. S., Kaisers, U. & Boemke, W. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung. *Anaesthesist* **56**, 957–968 (2007).
5. Green, D. M., Burns, J. D. & DeFusco, C. M. Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Intensive Care Medicine* (2012). doi: 10.1177/0885066611434100
6. Dumont, A. S. *et al.* Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Putative Role of Inflammation. *Neurosurgery* **53**, 123–135 (2003).
7. Seule, M. A. *et al.* [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage - therapy and complications]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **45**, 8–17 (2010).
8. Koliass, A. G., Sen, J. & Belli, A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Putative mechanisms and novel approaches. *J. Neurosci. Res.* **87**, 1–11 (2009).
9. Ghods, A. J. Gender differences in cerebral aneurysm location. 1–6 (2012). doi: 10.3389/fneur.2012.00078/abstract
10. Appelros, P., Stegmayr, B. & Terent, A. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke* **40**, 1082–1090 (2009).
11. Dupont, S., Wijdicks, E., Lanzino, G. & Rabinstein, A. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Overview for the Practicing Neurologist. *Semin Neurol* **30**, 545–554 (2011).
12. Schievink, W. I. Intracranial aneurysms. *N. Engl. J. Med.* **336**, 28–40 (1997).
13. Poeck, K. & Hacke, W. *Neurologie (Springer-Lehrbuch) (German Edition)*. (Springer, 2006).
14. Qureshi, A. I. *et al.* Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* **49**, 607 (2001).
15. Gaetani, P. P. *et al.* Activity of alpha 1-antitrypsin and cigarette smoking in subarachnoid haemorrhage from ruptured aneurysm. *J Neurol Sci* **141**, 33–38 (1996).
16. Wityk, R. J. Neurovascular Complications of Marfan Syndrome: A Retrospective, Hospital-Based Study. *Stroke* **33**, 680–684 (2002).
17. Wiebers, D. O. *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362**, 103–110 (2003).
18. Bederson, J. B. *et al.* Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **40**, 994–1025 (2009).

19. Stuart-Shor, E. M., Wellenius, G. A., Dellolacono, D. M. & Mittleman, M. A. Gender Differences in Presenting and Prodromal Stroke Symptoms. *Stroke* **40**, 1121–1126 (2009).
20. Edlow, J. A. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* **2**, 99–109 (2005).
21. Byyny, R. L. *et al.* Sensitivity of Noncontrast Cranial Computed Tomography for the Emergency Department Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage. *Annals of Emergency Medicine* **51**, 697–703 (2008).
22. Edlow, J. A. & Caplan, L. R. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* **342**, 29–36 (2000).
23. Edlow, J. A. Diagnosing headache in the emergency department: what is more important? Being right, or not being wrong? *European Journal of Neurology* **15**, 1257–1258 (2008).
24. Rosenthal, C., Wolf, S., Weber-Carstens, S. & Salih, F. [Intracranial hypertension - Therapeutic options]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **47**, 30–8; quiz 39 (2012).
25. Shafizadeh, S. *et al.* Schockraummanagement von Schwerverletzten. *Orthopäde* **39**, 771–776 (2010).
26. Bösel, J. Neue US-Leitlinien zur Behandlung der aneurysmalen Subarachnoidalblutung. *Intensivmed* **46**, 496–502 (2009).
27. Chatterjee, S. ECG Changes in Subarachnoid Haemorrhage: A Synopsis. *Neth Heart J* **19**, 31–34 (2010).
28. Zimmer, A. & Reith, W. Sekundärkomplikationen der akuten Subarachnoidalblutung. *Radiologe* **51**, 120–125 (2011).
29. Diring, M. N. *et al.* Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* **15**, 211–240 (2011).
30. Schmutzhard, E., Beer, R. & Vajkoczy, P. Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. *Intensivmed* **47**, 169–176 (2010).
31. Rosenørn, J., Eskesen, V., Schmidt, K. & Rønne, F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* **67**, 329–332 (1987).
32. Molyneux, A. J. *et al.* International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* **366**, 809–817 (2005).
33. Dorai, Z., Hynan, L. S., Kopitnik, T. A. & Samson, D. Factors Related to Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* **52**, 763–771 (2003).
34. Wolf, S., Salih, F. & Rosenthal, C. Der erhöhte intrakranielle Druck- Multimodales Neuromonitoring-Indikationen und Methoden. *A/NS-Anästhesiologie* ... (2012).
35. Wartenberg, K. E. *et al.* Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Critical Care Medicine* **PAP**, (2006).
36. Badjatia, N. *et al.* Impact of Induced Normothermia on Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* **66**, 696–701 (2010).
37. Oliveira-Filho, J. *et al.* Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* **56**, 1299–1304 (2001).

38. Hravnak, M. *et al.* Elevated Cardiac Troponin I and Relationship to Persistence of Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* **40**, 3478–3484 (2009).
39. Kahn, J. M. *et al.* Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *Critical Care Medicine* **34**, 196–202 (2006).
40. Brambrink, A. & Dick, W. Das neurogene Lungenödem Pathogenese, Klinik und Therapie. *Anaesthesist* **46**, 953–963 (1997).
41. Sherlock, M. *et al.* The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* **64**, 250–254 (2006).
42. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage & Le Roux, P. D. Anemia and Transfusion After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* **15**, 342–353 (2011).
43. Wardlaw, J. M. & White, P. M. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* **123 (Pt 2)**, 205–221 (2000).
44. Al-Tamimi, Y. Z., Orsi, N. M., Quinn, A. C., Homer-Vanniasinkam, S. & Ross, S. A. A Review of Delayed Ischemic Neurologic Deficit Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Historical Overview, Current Treatment, and Pathophysiology. *WNEU* **73**, 654–667 (2010).
45. Haley, E. C., Kassell, N. F. & Torner, J. C. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke* **23**, 205–214 (1992).
46. Frontera, J. A. *et al.* Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* **59**, 21–7; discussion 21–7 (2006).
47. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage & Vergouwen, M. D. I. Vasospasm Versus Delayed Cerebral Ischemia as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Neurocrit Care* **15**, 308–311 (2011).
48. Frontera, J. A. *et al.* Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? *Stroke* **40**, 1963–1968 (2009).
49. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie (Springer-Lehrbuch) (German Edition)*. (Springer, 2010).
50. Zhang, Z. D. *et al.* Vasospasm in Monkeys Resolves Because of Loss of and Encasement of Subarachnoid Blood Clot. *Stroke* **32**, 1868–1874 (2001).
51. Wurster, W. L., Pyne-Geithman, G. J., Peat, I. R. & Clark, J. F. Bilirubin oxidation products (BOXes): synthesis, stability and chemical characteristics. *Acta Neurochir. Suppl.* **104**, 43–50 (2008).
52. Clark, J. F. & Sharp, F. R. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* **26**, 1223–1233 (2006).
53. Willey, J. Z. & Elkind, M. S. V. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the treatment of central nervous system diseases. *Arch. Neurol.* **67**, 1062–1067 (2010).
54. Vergouwen, M. D. I., de Haan, R. J., Vermeulen, M. & Roos, Y. B. W. E. M. Effect of Statin Treatment on Vasospasm, Delayed Cerebral Ischemia, and Functional Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid

- Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis Update. *Stroke* **41**, e47–e52 (2009).
55. Yanagisawa, M. *et al.* A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* **332**, 411–415 (1988).
 56. Pluta, R. M. *et al.* Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *neurolog res* **31**, 151–158 (2009).
 57. MD, D. R. L. M. *et al.* Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *The Lancet Neurology* **10**, 618–625 (2011).
 58. Luciana, M. & Del Sorbo, L. Diagnosis and management of vasospasm. *F1000 medicine reports* **1**, 1–4 (2009).
 59. Wintermark, M. *et al.* Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**, 26–34 (2006).
 60. Carrera, E. *et al.* TRANSCRANIAL DOPPLER FOR PREDICTING DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE. *Neurosurgery* **65**, 316–324 (2009).
 61. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage & Hänggi, D. Monitoring and Detection of Vasospasm II: EEG and Invasive Monitoring. *Neurocrit Care* **15**, 318–323 (2011).
 62. Charbel, F., Du, X., Hoffman, W. & Ausman, J. Brain tissue PO₂, PCO₂, and pH during cerebral vasospasm. *Surg Neurol* **54**, 432–437 (2000).
 63. Unterberg, A. W., Sakowitz, O. W., Sarrafzadeh, A. S., Benndorf, G. & Lanksch, W. R. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **94**, 740–749 (2001).
 64. Miller, C. M., Palestrant, D., SCHIEVINK, W. I. & Alexander, M. J. Prolonged Transcranial Doppler Monitoring After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Fails to Adequately Predict Ischemic Risk. *Neurocrit Care* **15**, 387–392 (2011).
 65. Charpentier, C. *et al.* Multivariate Analysis of Predictors of Cerebral Vasospasm Occurrence After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* **30**, 1402–1408 (1999).
 66. Velat, G. J., Kimball, M. M., Mocco, J. D. & Hoh, B. L. Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses in the Literature. *WNEU* **76**, 446–454 (2011).
 67. Burchardi, H. *Die Intensivmedizin.* (2011).
 68. Darby, J. M. *et al.* Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **80**, 857–864 (1994).
 69. Lennihan, L. *et al.* Effect of Hypervolemic Therapy on Cerebral Blood Flow After Subarachnoid Hemorrhage : A Randomized Controlled Trial. *Stroke* **31**, 383–391 (2000).
 70. Choudhari, K. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* **50**, 1170–1– author reply 1171–2 (2002).
 71. Udry, J. R. The nature of gender. *Demography* **31**, 561–573 (1994).

72. Schopper, M., Bäumlner, P. I., Fleckenstein, J. & Irnich, D. Gender-Aspekte in der Anästhesie. *Anaesthesist* **61**, 288–298 (2012).
73. Buchanan, F. F., Myles, P. S. & Cicuttini, F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *British Journal of Anaesthesia* **106**, 832–839 (2011).
74. de Rooij, N. K., Linn, F. H. H., van der Plas, J. A., Algra, A. & Rinkel, G. J. E. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **78**, 1365–1372 (2007).
75. Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D. & van Belle, G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Ann. Intern. Med.* **121**, 168–173 (1994).
76. Jamous, M. A., Nagahiro, S., Kitazato, K. T., Satomi, J. & Satoh, K. Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part I: experimental study of the effect of oophorectomy in rats. *J. Neurosurg.* **103**, 1046–1051 (2005).
77. Fallah, S., Sanjary Pour, M., Rabbani Chadegani, A. & Korani, M. Adiponectin, leptin and lipid profiles evaluation in oral contraceptive pill consumers. *Arch Gynecol Obstet* **285**, 1747–1752 (2011).
78. Jernås, M. *et al.* Changes in adipose tissue gene expression and plasma levels of adipokines and acute-phase proteins in patients with critical illness. *Metabolism* **58**, 102–108 (2009).
79. Prel, du, J.-B., Hommel, G., Röhrig, B. & Blettner, M. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* **106**, 335–339 (2009).
80. Gull W: Cases of aneurism of the cerebral vessels. *Guys Hosp Rep* 5:281-304, 1859.
81. Silver B, Santalucia P, Benavides BA: Gender differences in vasospasm following subarachnoid hemorrhage: A transcranial Doppler study. *J Neuroimaging* 7:239, (1997) (nur Abstrakt).
82. Kaul S, Wozniak M, Rigamonti D, Sloan MA: Influence of race and gender on TCD diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 27:792, 1996.)