

Aus der Klinik für Neurochirurgie der
Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Volker Tronnier

Der Einfluss der Blutgruppe auf den Verlauf und das Outcome bei Subarachnoidalblutungen

Untersuchung anhand eines Patientenkollektivs aus
der Klinik für Neurochirurgie

aus dem Zeitraum 01.01.2007 bis 31.12.2017

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Doktorwürde der
Universität zu Lübeck

-Aus der medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Markus Strey

aus Kaiserslautern

Lübeck 2020

1. Berichterstatter/**Berichterstatterin**: Prof. Dr. Volker Tronnier

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. Ludgar Bahlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.01.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

1	Inhaltsverzeichnis	
2	Abbildungsverzeichnis	6
3	Tabellenverzeichnis.....	7
4	Abkürzungsverzeichnis	8
5	Einleitung und Fragestellung	10
6	Theoretische Grundlagen	12
6.1	Die Subarachnoidalblutung	12
6.1.1	Anatomische Grundlagen	12
6.1.1.1	Subarachnoidalraum.....	12
6.1.1.2	Blutversorgung des Gehirns	13
6.1.2	Pathophysiologie und Mechanismen einer Subarachnoidalblutung.....	15
6.1.2.1	aSAB	15
6.1.2.2	naSAB	15
6.1.3	Epidemiologie	16
6.1.4	Symptome einer Subarachnoidalblutung	17
6.1.5	Diagnostik der Subarachnoidalblutung	18
6.1.6	Behandlung einer Subarachnoidalblutung	18
6.1.7	Komplikationen einer Subarachnoidalblutung.....	19
6.1.7.1	Frühe pathologische Veränderung und Komplikationen	20
6.1.7.1.1	Early brain injury.....	20
6.1.7.1.2	Intrakranieller Druck und zerebraler Diffusionsdruck	21
6.1.7.1.3	Akuter Hydrozephalus nach Subarachnoidalblutung	21
6.1.7.1.4	Rezidivblutungen.....	22
6.1.7.1.5	Neurogenic stunned myocardium	23
6.1.7.2	Späte pathologische Veränderung und Komplikationen.....	23
6.1.7.2.1	Delayed cerebral ischemia.....	24
6.1.7.2.2	Vasospasmen	24
6.1.7.3	Weitere Komplikationen	26
6.1.8	Klassifikationen.....	27

6.1.8.1	Glasgow Coma Scale	27
6.1.8.2	Hunt & Hess-Skala.....	27
6.1.8.3	Fisher-Grade.....	28
6.1.8.4	Modified Rankin Scale.....	28
6.1.8.5	Glasgow Outcome Scale	29
6.2	Blutgruppen.....	31
6.2.1	Allgemeines.....	31
6.2.2	Rhesus – Blutgruppensystem	32
6.2.3	Von Willebrand Faktor.....	32
6.2.4	Phänotypische Auswirkungen	34
7	Patientenkollektiv, Datenbank und Methodik.....	37
7.1	Patientenkollektiv.....	37
7.2	Datenbank.....	37
7.3	Datenerfassung aus Patientenakten	38
7.4	Datenerfassung durch Kontakt zum Patienten direkt.....	39
7.5	Statistische Auswertung	39
8	Ergebnisse	40
8.1	Statistische Ergebnisse	40
8.1.1	Zusammensetzung des Patientenkollektives-Blutgruppe.....	40
8.1.2	Blutgruppenverteilung.....	41
8.1.3	Patientenkollektiv mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung	43
8.1.3.1	Einnahme von Gerinnungshemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern.....	46
8.1.3.2	Hunt & Hess-Grad – Patienten mit aneurysmatischer SAB.....	47
8.1.3.3	Fisher-Grade.....	48
8.1.3.4	Verstorbene Patienten	49
8.1.3.5	Vasospastische Ereignisse.....	50
8.1.3.6	Vasospastische Infarkte.....	52

8.1.3.7	mRS nach drei Monaten.....	53
8.1.3.8	mRS nach sechs Monaten	56
8.1.3.9	Rhesus- und Kell-Faktor der Patienten	59
8.1.4	Patientenkollektiv mit nicht-aneurysmatischer Subarachnoidalblutung	59
8.1.4.1	Einnahme von Gerinnungs- oder Thrombozytenaggregationshemmern	61
8.1.4.2	Hunt & Hess-Grad - Patienten mit nicht-aneurysmatischer SAB	62
8.1.4.3	Fisher-Grade.....	63
8.1.4.4	Tod zu jeder Zeit	64
8.1.4.5	Vasospastische Ereignisse.....	65
8.1.4.6	Vasospastische Infarkte.....	67
8.1.4.7	mRS nach drei Monaten.....	68
8.1.4.8	mRS nach sechs Monaten	70
8.1.4.9	Rhesus- und Kell-Faktor der Patienten	72
9	Diskussion und Schlussfolgerung	73
9.1	Gerinnungshemmende Medikamente.....	73
9.2	Alter.....	74
9.3	Geschlechterverteilung.....	75
9.4	Blutgruppen.....	76
9.5	Hunt & Hess-Grad und Fisher-Grade.....	77
9.6	Vasospasmen und vasospastische Infarkte.....	80
9.7	Outcome der Patienten	82
9.8	Einschränkungen der Studie.....	83
9.9	Ausblick	86
10	Zusammenfassung.....	87
11	Literatur.....	89
12	Lebenslauf.....	99
13	Eidesstattliche Erklärung.....	101

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Circulus arteriosus cerebri (10).....	13
Abbildung 2 Patientenauswahl.....	40
Abbildung 3 Verteilung der Blutgruppen bei aSAB-Patienten und naSAB-Patienten im Vergleich zur Referenz-Blutgruppenverteilung in der deutschen Bevölkerung (65).....	43
Abbildung 4 Vergleich der Verteilung der Blutgruppen zwischen dem aSAB-Kollektiv und der deutschen Bevölkerung	45
Abbildung 5 Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten bei aSAB-Patienten.....	46
Abbildung 6 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Hunt & Hess-Grad bei aSAB nach Blutgruppen.....	47
Abbildung 7 Verteilung der Patienten mit günstigem Fisher-Grade bei aSAB nach Blutgruppen.....	48
Abbildung 8 Relativer Anteil verstorbener Patienten bei aSAB nach Blutgruppen	49
Abbildung 9 Relativer Anteil an Patienten mit Vasospasmus bei aSAB nach Blutgruppen ...	51
Abbildung 10 Relativer Anteil an Patienten mit vasospastischen Infarkten bei aSAB nach Blutgruppen	52
Abbildung 11 mRS-Verteilung bei dem aSAB-Patientenkollektiv.....	54
Abbildung 12 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 3 Monaten bei aSAB nach Blutgruppen.....	55
Abbildung 13 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 6 Monaten bei aSAB nach Blutgruppen.....	57
Abbildung 14 Vergleich der Verteilung der Blutgruppen zwischen dem naSAB-Kollektiv und der deutschen Bevölkerung	60
Abbildung 15 Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten bei naSAB-Patienten..	61
Abbildung 16 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Hunt & Hess-Grad bei naSAB nach Blutgruppen	62
Abbildung 17 Verteilung der Patienten mit günstigem Fisher-Grade bei naSAB nach Blutgruppen.....	63
Abbildung 18 Relativer Anteil an Patienten mit Vasospasmen bei naSAB nach Blutgruppen	66
Abbildung 19 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 3 Monaten bei naSAB nach Blutgruppen	69
Abbildung 20 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 6 Monaten bei naSAB nach Blutgruppen.....	71

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Aneurymalokalisation nach der Dissertation von Anne Hübner 2009 (1)	14
Tabelle 2 Glasgow Coma Scale nach Sir Graham Teasdale 2015 (82)	27
Tabelle 3 Hunt & Hess Klassifikation nach Hunt & Hess 1968 (35, 66)	28
Tabelle 4 Fisher-Grade nach C.M. Fisher 1980 (23)	28
Tabelle 5 Modified Rankin Scale angelehnt an van Swieten et al. 1988 und Rankin 1957 (70, 97).....	29
Tabelle 6 Glasgow Outcome Scale nach Jennett und Bond, 1975 (38)	30
Tabelle 7 Verteilung der Blutgruppen bei der Bevölkerung in Deutschland (65)	31
Tabelle 8 vWF-Plasmaspiegel (in IU/dl) in Abhängigkeit der verschiedenen Blutgruppen nach Jenkins et al. (37)	34
Tabelle 9 Verteilung der Blutgruppen und des Rhesusfaktors bei aSAB-Patienten	44
Tabelle 10 Statistische Auswertung zum zur Fisher-Grade bei aSAB.....	49
Tabelle 11 Statistische Auswertung zum Versterben/Überleben bei aSAB	50
Tabelle 12 Statistische Auswertung des Auftretens von Vasospasmen bei aSAB	52
Tabelle 13 Statistische Auswertung des Auftretens von vasospastischen Infarkten bei aSAB	53
Tabelle 14 Statistische Auswertung des Outcome nach 3 Monaten bei aSAB	56
Tabelle 15 Statistische Auswertung des Outcome nach 6 Monaten bei aSAB	58
Tabelle 17 Statistische Auswertung zum zur Fisher-Grade bei naSAB.....	64
Tabelle 18 Verstorbene Patienten nach Blutgruppen bei naSAB	64
Tabelle 19 Statistische Auswertung zum Versterben/Überleben bei naSAB	65
Tabelle 20 Vasospastische Ereignisse bei naSAB-Patienten nach Blutgruppe.....	65
Tabelle 21 Statistische Auswertung des Auftretens von Vasospasmen bei naSAB	66
Tabelle 22 Vasospastische Infarkte bei naSAB-Patienten nach Blutgruppen.....	67
Tabelle 23 Statistische Auswertung des Auftretens von vasospastischen Infarkten bei naSAB	67
Tabelle 24 Statistische Auswertung des Outcome nach 3 Monaten bei naSAB	69
Tabelle 25 Statistische Auswertung des Outcome nach 6 Monaten bei naSAB	71

4 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon
Art.	arteriell
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
BG	Blutgruppe
bzw.	beziehungsweise
CPP	cerebraler Diffusionsdruck
CCT	craniale Computertomographie
CSW	Zerebrales Salzverlustsyndrom
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
DBI	Delayed brain injury
DCI	Delayed cerebral ischaemia
d.h.	das heißt
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Early brain injury
ET1	Endothelin 1
et al.	et aliter
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
GCS	Glasgow Coma Scale

GH	Gerinnungshemmer
gH&H	günstiger Hunt & Hess Grad
GOS	Glasgow Outcome Scale
GOSE	erweiterte Glasgow Outcome Scale
H&H	Hunt und Hess
ICP	Intrakranieller Druck
int.	interna
Kap.	Kapitel
MRT	Magnetresonanztomographie
naSAB	nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutung
NO	Nitric oxide-Stickstoffmonoxid
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NOS	Nitric oxide-Synthase
NSM	Neurogenic stunned myocardium
OR	Odds-Ratio
post.	posterior
Rh+	Rhesus-positiv
Rh-	Rhesus-negativ
SAB	Subarachnoidalblutung
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
Tab.	Tabelle
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
u.a.	unter anderem
ugH&H	ungünstiger Hunt & Hess Score
vWF	von Willebrand Faktor

5 Einleitung und Fragestellung

Eine Subarachnoidalblutung ist eine lebensbedrohende Erkrankung, die weltweit etwa 5-7-mal pro 100.000 Einwohner auftritt. Für Betroffene ist diese Erkrankung oftmals ein lebensveränderndes Ereignis, das immer wieder gar mit dem Tod endet. Für die Überlebenden einer Subarachnoidalblutung bleiben häufig neurologische Defizite zurück, nicht selten führt die Blutung zur permanenten Pflegebedürftigkeit (12). Im Verlauf dieser Erkrankung treten oft Komplikationen wie erneute Blutungen, Vasospasmen, vasospastische Infarkte (11, 13) oder Herz-Kreislauf- Komplikationen (62, 65) auf, die sich negativ auf das Outcome der Patienten auswirken können. So ist eine Subarachnoidalblutung für etwa 5 % aller Schlaganfälle verantwortlich (93). Obwohl die Sterblichkeitsraten dieser Erkrankung aufgrund des generellen medizinischen Fortschritts und besserer intensivmedizinischer und neurochirurgischer Therapiemöglichkeiten rückläufig (34, 48) sind, gibt es jedoch noch einen großen Forschungsbedarf, wie sich das generelle Outcome verbessern und das Entstehen von Komplikationen im Verlauf verhindern, bzw. günstig beeinflussen lässt (34, 48). Eine der gefürchtetsten Komplikationen ist der Vasospasmus der Gefäße im Gehirn. Die Folge ist oft ein vasospastischer Infarkt, der zu weiteren Folgeschäden führen kann.

Diverse andere Arbeiten konnten zeigen, dass die Blutgruppen des AB0-Systems bei mannigfaltigen Krankheiten eine signifikante Rolle zu spielen scheinen (31, 52, 54, 57, 61, 81, 84). Der Grund hierfür ist möglicherweise eine veränderte Blutgerinnung in Abhängigkeit von der Blutgruppe, was möglicherweise auf die unterschiedlichen von-Willebrand-Faktor- und Faktor VIII-Spiegel der verschiedenen Blutgruppe zurückzuführen ist (25, 37, 52). Da diese bei der Blutgruppe 0 im Vergleich zu den restlichen Blutgruppen besonders niedrig und bei der Blutgruppe AB besonders hoch sind, stellt sich nun die Frage, ob sich Zusammenhänge zwischen den Blutgruppen – insbesondere der Blutgruppen 0 und AB - und einer Subarachnoidalblutung, Komplikationen im Verlauf oder beim Outcome der Patienten nachweisen lassen. So lässt sich vermuten, dass es bei Patienten mit der Blutgruppe 0 aufgrund des niedrigen Plasmaspiegels dieser beiden Gerinnungsfaktoren zu etwa schwereren Blutungen kommt, sie somit stärker an den Folgen einer SAB zu leiden haben. Bei Patienten mit der Blutgruppe AB könnte es durch die erhöhten Plasmaspiegel von vWF und Faktor VIII zu einer verstärkten Blutgerinnung kommen und möglicherweise durch eine SAB verursachte Schäden abgeschwächt werden. Andernfalls könnte es aber auch durch die vermehrten Gerinnungseigenschaften zu mehr post-SAB-Infarkten durch Blutgerinnsel kommen. Da der

Einfluss der Blutgruppe auf die Entstehung und den Verlauf verschiedenster Erkrankungen bisher verhältnismäßig wenig untersucht ist, könnte der Nachweis eines weiteren Zusammenhangs zwischen einer Erkrankung und der Blutgruppe weitere Forschungsfelder eröffnen und neue Behandlungs- und Überwachungsstrategien für betroffene Patienten bedeuten.

In der folgenden retrospektiven Arbeit soll anhand eines Patientenkollektivs mit Subarachnoidalblutung - behandelt zwischen 2007 – 2017 am Universitätsklinikum zu Lübeck - untersucht werden, ob es generell Hinweise auf ein Zusammenspiel der Blutgruppen und dem Verlauf einer SAB gibt. Zusätzlich soll die Häufigkeitsverteilung des Auftretens einer Subarachnoidalblutung bei den verschiedenen Blutgruppen mit der Verteilung der Blutgruppen in der deutschen Bevölkerung verglichen werden.

6 Theoretische Grundlagen

6.1 Die Subarachnoidalblutung

6.1.1 Anatomische Grundlagen

6.1.1.1 Subarachnoidalraum

Sowohl das Rückenmark als auch das Gehirn, sind von drei Hirnhäuten, den Meningen umgeben. Hierbei wird von innen nach außen zwischen der Pia mater, der Arachnoidea mater und der Dura mater unterschieden.

Im Bereich der Schädelbasis ist die Dura mater fest mit dem Stratum periostale des Schädelknochens verwachsen. Ein Raum zwischen diesen beiden Strukturen existiert physiologischerweise nicht, kann aber beispielsweise im Rahmen von Blutungsereignissen entstehen. Die Dura mater umhüllt das Gehirn zwar oberflächlich, ragt jedoch größtenteils nicht in einzelne Sulci des Gehirns hinein.

Unterhalb der Dura mater befindet sich die Arachnoidea mater, welche auch als Spinngewebshaut bezeichnet wird und durch Neurothel fest mit der Dura mater verbunden ist. Folglich existiert auch zwischen diesen beiden Hirnhäuten kein sichtbarer physiologischer Raum.

Die Arachnoidea mater bildet die sogenannten Arachnoidealzotten, oder auch Pacchioni-Granulationen genannt aus, welche von der Arachnoidea mater bis zu den venösen Strukturen der Dura mater und den Diploevenen des Schädeldachs reichen. Durch diese Zotten wird der Liquor aus dem Subarachnoidalraum abgeleitet.

Unterhalb der Arachnoidea mater liegt die Pia mater dem Gehirn auf. Im Gegensatz zur Dura mater und der Arachnoidea mater folgt die Pia mater dem Gehirn bis in die Sulci hinein. Selbst das Gehirn versorgende Blutgefäße werden von Pia mater überdeckt (71).

6.1.1.2 Blutversorgung des Gehirns

Die arterielle Blutversorgung des Gehirns wird beim Menschen durch einen Gefäßkreislauf sichergestellt, der Circulus arteriosus cerebri oder auch Circulus willisii genannt wird und im Subarachnoidalraum liegt. Der vordere Teil dieses Kreislaufs wird durch die paarige Arteria (A.). carotis interna gespeist, der hintere Teil aus der A. basilaris.

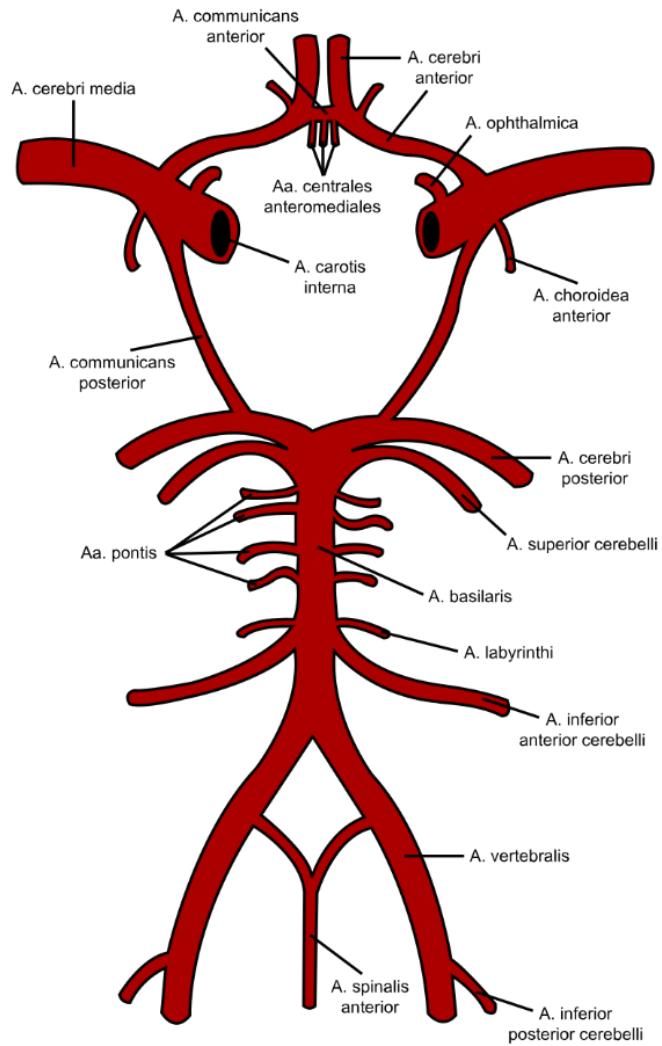


Abbildung 1 Circulus arteriosus cerebri (10)

Alle drei arteriellen Hauptgefäße des Gehirns, die jeweils paarig angelegten Aa. cerebri anteriores, mediae et posteriores, entspringen diesem Gefäßkreislauf und stehen über Anastomosenarterien, den sogenannten Aa. communicantes anteriores et posteriores, miteinander in Verbindung. Gefäßwandfehlbildungen, sogenannte Aneurysmen, finden sich

häufig an den Gefäßen des Circulus arteriosus und den daraus entspringenden Gefäßen. Kommt es zur Ruptur eines solchen Aneurysmas, führt dies zu einer Blutung in den Subarachnoidalraum und somit zur Subarachnoidalblutung (SAB) (90).

In einer Untersuchung am UKSH Campus Lübeck vom 01.01.1998 bis 31.12.2002, bei der 251 Patienten mit aneurysmatischer SAB untersucht wurden und die Lokalisation der Aneurysmen dokumentiert wurde, zeigte sich, dass der vordere Kreislauf sehr viel häufiger aneurysmatische Gefäßfehlbildungen aufweist, als der hintere. So war der vordere Kreislauf in 83,67 % betroffen, der hintere Kreislauf lediglich in 16,33 % (1).

Aneurysmalokalisation	Anzahl
Vorderer Kreislauf	210 (83,67 %)
Hinterer Kreislauf	41 (16,33 %)
Gesamt	251

Tabelle 1 Aneurysmalokalisation nach der Dissertation von Anne Hübner 2009 (1)

6.1.2 Pathophysiologie und Mechanismen einer Subarachnoidalblutung

6.1.2.1 aSAB

Bei einer aneurysmatischen SAB kommt es zu einer Blutung in den Subarachnoidalraum, bei der sich als Blutungsquelle ein rupturiertes Aneurysma nachweisen lässt (65, 96).

Diese Aneurysmen können durch sehr unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge entstehen. Generell unterscheidet man nicht veränderbare von lebensstilbedingten Risikofaktoren (73). Zu den nicht veränderbaren Risikofaktoren zählen Punktmutationen in Genen, den sogenannte SNPs (Single Nucleotide Polymorphism's), welche Einfluss auf den Circulus ateriosus willisii haben, die Entstehung von intrazerebralen Aneurysmen begünstigen können (43). Auch genetische Erkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom Type IV und eine Autosomal Dominante Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) sind Risikofaktoren für aSABs (73).

Lebensstilbedingte Risikofaktoren sind neben Tabak- und Alkoholkonsum der Missbrauch von Stimulanzien wie Kokain oder die Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten (73). Auch Bluthochdruck ist ein wichtiger Faktor, der zur Ruptur von Aneurysmen entscheidend beitragen kann (73).

6.1.2.2 naSAB

Bei der nicht-aneurysmatischen Form der Subarachnoidalblutung wird hauptsächlich zwischen der perimesenzephalen Subarachnoidalblutung und der traumatischen Subarachnoidalblutung unterschieden (66). Die perimesenzephale Form der Subarachnoidalblutung wurde erstmals von J. van Gijn im Jahre 1985 beschrieben. Es fiel auf, dass bei dieser Form der Subarachnoidalblutung keine Blutungsquelle ermittelt werden konnte und gleichzeitig fast ausschließlich Blut in der Zisterne um das Mittelhirn gefunden wurde, was bei aSAB-Patienten nur sehr selten vorkommt. Diesem Umstand verdankt diese Erkrankung auch ihren Namen – perimesenzephale Subarachnoidalblutung (95).

Der genaue Pathomechanismus ist jedoch nicht bekannt, wodurch weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig ist (76).

Bei der traumatischen Subarachnoidalblutung kommt es zu einem Trauma, was eine Blutung in den Subarachnoidalraum verursacht.

Neben diesen beiden Formen gibt es noch diverse andere Ursachen und Risikofaktoren für nicht-traumatische, nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutungen, wie z.B. der Missbrauch von Stimulanzien, Entzündung der Gefäße im Gehirn, sowie im Rahmen einer Blutung bei arteriovenöser Malformation, intrakranielle arterielle Dissektion oder venöser Thrombose (66).

6.1.3 Epidemiologie

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankten mit Subarachnoidalblutung liegt weltweit bei etwa 6-7 Fällen pro 100.000 Einwohnern (93). Lediglich zwei Länder, Japan und Finnland, stellen hierbei mit einer deutlich höheren Inzidenz von etwa 20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr eine Ausnahme dar (93). In Deutschland wurde die Diagnose Subarachnoidalblutung im Jahre 2017 bundesweit 10935 mal gestellt (85).

Die Hauptursache für das Entstehen einer Subarachnoidalblutung ist die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas (85- 98,9 % der Fälle) (96).

Ungefähr 10 % der Neuerkrankungen sind nicht aneurysmatischen Ursprungs und weitere etwa 5 % werden durch seltenere Ursachen ausgelöst. Der Altersdurchschnitt dieser Erkrankung liegt bei etwa 55 Jahren, wobei Frauen etwa 1,6 mal (weiblich:männlich=3:2) häufiger betroffen sind als Männer (49). Die Prävalenz einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) liegt bei 7,1 pro 100.000 Personenjahre, die von einer nicht-aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (naSAB) bei 2,7 Fällen pro 100.000 Personenjahre (68). Bei aSAB steigt die Prävalenz mit fortschreitendem Alter an. (72) Die Mortalität ist sehr hoch, circa ein Viertel der Patienten sterben bereits, bevor sie ein Krankenhaus erreichen (40). Die 1-Jahres Mortalität beträgt bei aneurysmatischen Subarachnoidalblutungs-Patienten (aSAB-Patienten) etwa 15 %, für nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutungs-Patienten (naSAB-Patienten) etwa 4 % (47, 67). Jedoch verbessert sich das Überleben seit 1965 stetig um etwa 0,5-0,7 % pro Jahr, was sich auf bessere Behandlungsmöglichkeiten und effizientere Strategien bei der Versorgung von SAB-Patienten zurückführen lässt (34, 48).

Für die Betroffenen, die nicht innerhalb der ersten 30 Tage an der SAB selbst oder den unmittelbaren Komplikationen der Erkrankung versterben, können die Folgen dennoch dramatisch sein. Sehr häufig sind Langzeitschäden, nur wenige Patienten finden zu voller körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit zurück. So bleibt etwa ein Drittel der Patienten für den Rest ihres Lebens auf Pflege angewiesen, während nur etwa 30 % der an einer SAB Erkrankten wieder selbstständig den Alltag bewältigen können. (42). Dieser Umstand führt auch zu einem hohen volkswirtschaftlichen Schaden, der sich in Deutschland pro Patient auf im Durchschnitt etwa 38300 € beläuft. Berücksichtigt man die Anzahl der gestellten Diagnosen (10935 Fälle im Jahr 2017) der SAB, ergaben sich für das Jahr 2017 Gesamtkosten von etwa 419 Millionen Euro (17).

6.1.4 Symptome einer Subarachnoidalblutung

Das wohl prominenteste Symptom einer Subarachnoidalblutung ist der plötzlich einsetzende, extreme Kopfschmerz, der auch als Vernichtungskopfschmerz bezeichnet wird. Über dieses Phänomen berichten etwa 92-98 % aller Patienten, die nicht unmittelbar infolge der SAB versterben. Vom ersten Einsetzen der Schmerzen bis zu ihrem Maximum vergehen im Normalfall nur wenige Sekunden (58). Dies kann ein wichtiges Kriterium der Ersteinschätzung sein, denn sollte der Kopfschmerz sich über Minuten bis Stunden entwickeln, ist eine aSAB unwahrscheinlich (58). Durch die Einblutung steigt der Hirndruck innerhalb von kurzer Zeit stark an, was zu einer Vigilanz-Minderung führen kann (65). Durch den hohen Hirndruck sinken der Perfusionsdruck des umgebenden Hirngewebes und der zerebrale Blutfluss rapide ab, was zur Minderversorgung und zum ischämischen Gewebsuntergang führen kann (96). Weitere Symptome sind Meningismus in 64 %, Erbrechen in 45 %, Anisokorie in 11 % (99) und intraokuläre Einblutungen in 10 % (65).

Zusätzlich leiden Betroffene oftmals unter psychischen Symptomen wie Verwirrtheit, unkooperativem oder gar feindseligem Verhalten (99) und vegetativen Störungen wie Bluthochdruck, Schwitzen, Hyperventilation oder Schüttelfrost (99).

6.1.5 Diagnostik der Subarachnoidalblutung

Beim Auftreten der Leitsymptome einer SAB - plötzlich einsetzender, stärkster Kopfschmerz mit möglicherweise parallel auftretendem Meningismus - weisen stark auf eine Subarachnoidalblutung hin. Deshalb sollte nun bei einem solchen Patienten umgehend eine native Computertomographie angefertigt und die Diagnose auf diese Weise gesichert, bzw. ausgeschlossen werden. Blut stellt sich in einer Nativ-CT hyperdens dar, wodurch sich eine SAB in den basalen Zisternen und an verschiedenen anderen Stellen im Gehirn detektieren lässt (65). Bei einer akuten SAB hat die Computertomographie eine Sensitivität und Spezifität von annähernd 100 %, jedoch nehmen diese beiden Parameter ab, je mehr Zeit zwischen dem Blutungsergebnis und der CT liegt, weshalb hier zusätzlich eine Lumbalpunktion erfolgen sollte (51, 93).

In etwa 3 % der Fälle ist die CT-Bildgebung trotz stattgehabter SAB negativ. Dennoch lassen sich bei diesen Patienten, die durch plötzlich aufgetretene Kopfschmerzen vorstellig werden, Stoffwechselprodukte von Hämoglobin im Liquor nachweisen. (93).

Der Goldstandard der Diagnostik ist die Angiographie (65). Bei dieser invasiven Technik können die Gefäße im Gehirn des Patienten sehr gut dargestellt und eventuell vorhandene bzw. bei anderen Untersuchungen noch nicht entdeckte Aneurysmen erkannt und ebenfalls therapiert werden. Dieser Eingriff birgt zwar ein gewisses Risiko, doch lassen sich durch diese Technik Bildgebung und Therapie parallel durchführen (50, 65, 93, 94).

Diese oben genannten Techniken lassen sich miteinander kombinieren, sowohl bei der aSAB sowie bei der naSAB, wodurch sich die diagnostische Genauigkeit erhöht. (14).

6.1.6 Behandlung einer Subarachnoidalblutung

Eine SAB ist ein akuter Notfall, welcher in den meisten Fällen eine unmittelbare Therapie erforderlich macht. Zunächst bedarf es einer grundsätzlichen Stabilisierung des Patienten (96). Ist die Blutungsquelle ein rupturiertes Aneurysma, stehen zwei unterschiedliche therapeutische Verfahren zur Verfügung. Das erste Verfahren ist das sogenannte „Clipping“, ein offenes chirurgisches Verfahren, bei dem das Aneurysma durch einen Titanclip ausgeschaltet wird.

Man trennt somit das Lumen des Aneurysmas von der Blutzirkulation, um das normale Gefäßvolumen wiederherzustellen. Hierzu wird eine Kraniotomie durchgeführt, der Chirurg präpariert sich bis zu der Lokalisation des Aneurysmas und bringt den Titanclip an. Dies gestaltet sich, je nachdem wo sich das Aneurysma befindet, unterschiedlich schwierig, besonders für Aneurysmen im hinteren Kreislauf und in der Nähe des Hirnstamms. Hier ist die Komplikationsrate aufgrund der Komplexität des Eingriffs besonders hoch (1, 65).

Die zweite Therapiemöglichkeit ist das minimalinvasive „Coiling“. Hierbei wird ein Katheter bis zur Lokalisation des Aneurysmas geschoben. Über den Katheter werden dann Platinspiralen in das Lumen des Aneurysmas eingebracht, bis dieses vollständig ausgefüllt scheint (1). Das Aneurysma wird dadurch auf zwei Arten ausgeschaltet. Kurzfristig thrombosiert das Blut um die Coils herum. Langsam werden die Coils dann mit Endothel überwuchert, was jedoch mehrere Monate benötigen kann. Nach etwa einem Jahr sind die Coils schließlich fest in die Wand des Aneurysmas eingewachsen (3). Coiling wird hauptsächlich eingesetzt, um operativ schwierig erreichbare Aneurysmen zu verschließen oder um Patienten zu behandeln, bei denen das Risiko einer offen chirurgischen Therapie zu hoch ist. Jedoch scheinen unter dieser minimalinvasiven Methode häufiger erneute Blutungen (siehe Kapitel 4.1.7.1.4 Rezidivblutungen) aufzutreten als unter einer mikrochirurgischen Therapie (65).

Neben diesen beiden Möglichkeiten gibt es noch einige andere Verfahren, die zur Therapie eines Aneurysmas eingesetzt werden können. Hierzu zählt das Woven-Endobridge-Device (WEB-Device) (7) und das Einbringen eines Flow-Diverters zur Versorgung eines Aneurysmas (53). Diese beiden Verfahren zählen ebenfalls zu den endovaskulären Verfahren (7, 53).

6.1.7 Komplikationen einer Subarachnoidalblutung

Wie bei nahezu jeder Krankheit können im Verlauf einer Subarachnoidalblutung die verschiedensten Komplikationen auftreten. Diese werden in frühe und späte pathologische Veränderungen und Komplikationen unterteilt, abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens (65).

6.1.7.1 Frühe pathologische Veränderung und Komplikationen

Zu den frühen pathologischen Veränderungen und Komplikationen zählen alle krankhaften Veränderungen, die bis einschließlich dem dritten Tag nach dem Blutungseignis auftreten. Hierzu gehören primär ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP), ein verminderter zerebraler Perfusionsdruck (CPP), ein akuter Hydrozephalus, eine generalisierte Hirnschwellung sowie intrazerebrale und subdurale Hämatome. Diese Komplikationen sind behandelbar und führen zu neurologischen Beeinträchtigungen, die jedoch teilweise reversibel sind. Daneben stellen Re-Rupturen, bzw. zusätzliche Blutungen weitere gefährliche Komplikationen mit deutlich erhöhter Sterblichkeit dar. Außerdem kommt es als direkte Folge der Einblutung zu einer Störung in der Blut-Hirn-Schranke, lokalen Entzündungen, oxidativem Stress und einer vermehrten Apoptose von Gehirn- und Gefäßendothelzellen (13, 80). Man fasst alle diese frühen Veränderungen unter dem Begriff early brain injury (EBI) zusammen (65). Bei SAB die nicht aus einem rupturierten Aneurysma resultieren, treten Komplikationen viel seltener auf (77).

6.1.7.1.1 Early brain injury

Der Begriff early brain injury beschreibt die Prozesse von der unmittelbaren SAB bis zu den verzögert einsetzenden Vasospasmen (27). Während dieser Phase kommt es zu mannigfaltigen Vorgängen, die letztlich alle zur Beschädigung des Gehirns führen.

Zuerst erleidet das Gehirn des Patienten ein mechanisches Trauma, bedingt durch den ansteigenden intrakraniellen Druck (siehe unten). Folglich kommt es zu Änderungen des zerebralen Blutflusses und des zerebralen Perfusionsdrucks, was mit einem schlechteren neurologischen Outcome zusammenhängen kann (80). Außerdem kommt es zur Veränderung der Ionenkonzentrationen von Natrium- (Na^+), Kalium- (K^+), Kalzium- (Ca^{2+}) und Magnesiumionen (Mg^{2+}) (91), was sich kurzfristig auf den Gefäßtonus, langfristig aber sogar auf die Expression von Proteinen auswirken kann (80). Letztlich kann es zudem noch zu einem akuten Hydrozephalus nach Subarachnoidalblutung (siehe unten), erhöhten extrazellulären Glutamat-Spiegeln und dem Phänomen der Cortical Spreading Depolarization kommen (80).

Bei naSAB können sämtliche Komplikationen zwar prinzipiell auftreten, sind auch zu erwarten, jedoch seltener und oft weniger stark ausgeprägt (77).

6.1.7.1.2 Intrakranieller Druck und zerebraler Diffusionsdruck

Sobald es zur Einblutung in den Subarachnoidalraum kommt, steigt der ICP an. Dieser plötzliche Anstieg führt zu einem Vernichtungskopfschmerz, sofern der Patient bei Bewusstsein bleibt (60, 93). Bei Patienten mit aSAB tritt der Kopfschmerz nach Sekunden, bei Patienten mit naSAB erst nach Minuten ein (93). Der ICP steigt dabei teilweise auf Werte an, die die Blutung bei einer aSAB zum Stillstand bringen können (65). Im Allgemeinen können zwei Muster beobachtet werden, nach denen ein solcher Hirndruckanstieg gewöhnlich abläuft. Die Ausprägung ist abhängig von der Menge an Blut, der Resorptionsfähigkeit von Liquor und dem allgemeinen Gefäßtonus im Gehirn. Bei den meisten Patienten steigt der ICP auf einen Wert in der Nähe des diastolischen Blutdrucks an, fällt dann auf einen Wert, der leicht über dem Ausgangswert liegt (80). Im anderen Fall sinkt der zuvor angestiegene ICP nicht mehr ab, da die ausgetretene Blutmenge zu groß ist, oder es zu einem akuten Hydrozephalus gekommen ist. Dies lässt sich aber nur bei einem kleineren Anteil an Patienten beobachten, ist aber, sollte der Zustand anhalten, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ein weiterer Grund für die Zunahme des ICP scheint ein Schaden an der Blut-Hirn-Schranke zu sein, der durch die Blutung selbst oder als Konsequenz aus dieser entsteht (62).

6.1.7.1.3 Akuter Hydrozephalus nach Subarachnoidalblutung

Beim Hydrozephalus malresorptivus wird die Liquorresorption über die Paccioni-Granulationen durch Blut im Subarachnoidalraum verhindert. Beim Hydrozephalus occlusus verhindert geronnenes Blut im Ventrikelsystem die Liquor-Zirkulation (9). Auch der Hydrozephalus ist eine ernsthafte Komplikation, die direkt im Anschluss an eine SAB, jedoch auch vereinzelt noch Monate danach auftreten kann (30). Die Häufigkeit eines Hydrozephalus nach einer aSAB wird auf 20-30 % beziffert, bei einer naSAB beträgt die Inzidenz eines akuten

Hydrozephalus 0-15 %, jedoch wird dieser nur in etwa 3 % der Fälle symptomatisch (9, 30, 32, 55, 77). Je nach Zeitpunkt wird dies dann als akute Form, sollte der Hydrozephalus innerhalb der ersten drei Tage auftreten, oder als chronischer Hydrozephalus bezeichnet, falls dieser später im Verlauf auftritt (9). Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht vollständig verstanden. Man unterscheidet zwischen einem Hydrozephalus malresorptivus und einer selteneren Form, dem Hydrozephalus occlusus. Beide Formen können jedoch auch zusammen auftreten (30). Trotz Therapie ist es laut eines systematischen Reviews von 66 Studien mit 41789 aSAB-Patienten in 12,7 % der Fälle notwendig, einen Shunt einzusetzen. Eine Studie konnte zeigen, dass die Zahl der Patienten mit einem shuntpflichtigem Hydrozephalus nach naSAB etwa 1 % beträgt und somit wesentlich geringer ist als bei der aSAB (77).

6.1.7.1.4 Rezidivblutungen

Rezidivblutungen gelten als fatale Komplikation, die als Hauptursache für Klinikletalität im Rahmen einer SAB zu sehen ist (4). Diese Komplikation kommt nahezu nur bei aSAB vor, bei naSABs ist die Wahrscheinlichkeit äußerst gering. Mensing et al. sprechen in einem Review von 3 Patienten in einem Kollektiv von über 1220 Patienten mit naSAB (entspricht etwa 0,25 %), wobei jedoch hier auch andere mögliche Gründe für die Nachblutung erwähnt werden (55). Bei der aSAB tritt diese Komplikation deutlich häufiger auf. Naidech et al. sprechen hier von 6,9 % aller Patienten (59), eine andere Studie spricht von 8-23 % (92). Auch bezüglich des Zeitpunkts, an welchem die Gefahr für eine Nachblutung am größten ist, kommen verschiedene Untersuchungen zu keinem Konsens. Während manche Studien mit dem Ergebnis schließen, dass die meisten Nachblutungen in den ersten 6 Stunden nach der aSAB auftreten (36, 44), kommen andere Forscher zu dem Schluss, dass der wahrscheinlichste Zeitraum einer Nachblutung zwischen Tag 4 bis 9 nach einer aSAB ist (74). Hierbei scheint es, bezogen auf die Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung, einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Bild eines Patienten, dem Hunt & Hess- (H&H) Grad – eine Skala zur Schweregradeinschätzung (siehe Kapitel 4.1.8) - des Patienten und diversen anderen Risikofaktoren zu geben (89). Ein niedriger H&H-Grad verringert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nachblutung, ein hoher systolischer Blutdruck ($>160\text{mmHg}$) erhöht diese (89). Tritt die Rezidivblutung nach dem dritten Tag auf, so zählt dies zu den späten pathologischen

Veränderungen und Komplikationen. Kommt es bei einer aneurysmatischen SAB zu einer erneuten Ruptur, sterben 70-90 % der Patienten an dieser Komplikation (65).

6.1.7.1.5 Neurogenic stunned myocardium

Bei der Komplikation des neurogenic stunned myocardium (NSM) handelt es sich um einen Symptomkomplex aus Brustschmerz, Dyspnoe, Hypoxämie und einem kardiogenen Schock, der mit einem Lungenödem und in 20-30 % der Fälle einer Troponin-I Erhöhung einhergeht (16, 46). In ca. 35 % der Fälle kommt es zu Arrhythmien und in 25 % lassen sich Wandbewegungsstörungen bei einer Herzechographie feststellen. Diese Komplikation tritt typischerweise in den ersten Stunden nach einer Subarachnoidalblutung auf und hält 1-3 Tage an, bevor sie wieder verschwindet und die Herzfunktion sich wieder normalisiert. Als Ursache dieser SAB-induzierten Komplikation werden drei verschiedene Pathomechanismen angenommen. Zunächst wird davon ausgegangen, dass erhöhte Katecholaminspiegel, wie sie häufig bei SAB-Patienten auftreten, für das NSM mit verantwortlich sein könnten. Des Weiteren könnten eine mikrovaskuläre Fehlfunktion oder Spasmen der Koronararterien die Ursache dieser gefährlichen Begleiterscheinung einer Subarachnoidalblutung sein (16, 46). Tritt ein NSM als Komplikation auf, ist mit einem schwereren Verlauf der Subarachnoidalblutung zu rechnen. Auch das Outcome ist häufig schlechter, weshalb bei Patienten mit dieser Komplikation eine Überwachung der Herzfunktion wichtig und zu empfehlen ist, besonders, wenn der Patient kardial vorbelastet ist (16).

6.1.7.2 Späte pathologische Veränderungen und Komplikationen

Unter den späten pathologischen Veränderungen und Komplikationen werden jene Ereignisse zusammengefasst, die ab dem dritten Tag nach der SAB auftreten können und zu einem sogenannten delayed brain injury (DBI) führen können (29). Hierbei spielt die delayed cerebral ischemia (DCI) eine wichtige Rolle, für die unter anderem klinisch symptomatische Vasospasmen und deren Auswirkungen eine große Rolle spielen (29, 65). Auch bei den

Spätkomplikationen und Veränderungen zeigt sich bei Patienten mit einer naSAB ein Verlauf, der deutlich komplikationsärmer ist als bei aSAB-Patienten (77). Fälle von DCI oder Nachblutungen scheinen bei Patienten die an einer naSAB erkranken, selten beschriebene Komplikationen zu sein, die oft gar nicht beobachtet werden (93).

6.1.7.2.1 Delayed cerebral ischemia

Die sogenannte delayed cerebral ischemia ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster pathologischer Vorgänge, die als einer der Hauptursachen für schlechtes Outcome und dramatische Langzeitfolgen einer SAB gelten (29). Der Begriff ist jedoch nicht eindeutig definiert (98). In vielen Fällen wird in der Literatur von einem Verlust von 2 Punkten auf der Glasgow Coma Scale (GCS) als Hinweis auf eine globale neurologische Beeinträchtigung, bzw. fokale neurologische Ausfälle (Hemiparesen, Aphasie, Neglect) über den Zeitraum von einer Stunde gesprochen. Diese Symptome müssen aufgrund der Ischämie bestehen und nicht durch andere Ursachen zu begründen sein. Zusätzlich darf die Symptomatik nicht unmittelbar nach Aneurysmaverschluss bestehen (26). Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Ursache für eine DCI lediglich Vasospasmen sind. Man geht inzwischen viel mehr von einer multifaktoriellen Pathophysiologie aus (29). Zu diesen pathologischen Vorgängen zählen des Weiteren noch Störungen der Mikrozirkulation, Mikrothrombosen, Cortical Spreading Depolarisation und neuroinflammatorische Prozesse (26, 29). Zusätzlich scheint sich der Grad des EBI auf die Entwicklung der DCI auszuwirken, indem bereits in den ersten 72 Stunden wichtige Weichen für die Entwicklung einer DCI gestellt werden (26).

6.1.7.2.2 Vasospasmen

Vasospasmen sind eine der gefürchtetsten Komplikationen nach einer SAB und sind mit schlechtem Outcome und Morbidität assoziiert (65). 1951 gelang es Arthur Ecker und Paul Riemenschneider zum ersten Mal, den Zusammenhang zwischen einer Subarachnoidalblutung und zerebralen Vasospasmen herzustellen. Die beiden Wissenschaftler folgerten aus ihren

Untersuchungen, dass das Auftreten eines solchen Gefäßspasmus für das Outcome des Patienten von Nachteil sein könnte (20).

Vasospasmen lassen sich bei etwa 70 % der aSAB-Patienten radiologisch nachweisen, allerdings werden nur etwa 30 % symptomatisch (11). Bei naSAB ist das Risiko, diese Komplikation zu erleiden, sehr viel geringer als bei Patienten mit aSAB. Die Inzidenz bei naSAB-Patienten liegt lediglich bei 1-5 % (77). Die Entstehung von Vasospasmen ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch wurden bereits einige Mechanismen und deren komplexes Zusammenspiel als mögliche Auslöser identifiziert und in verschiedenen Theorien beschrieben, so scheinen beispielsweise der Neurotransmitter Stickstoffmonoxid und Endothelin 1 eine Rolle bei der Entstehung von Vasospasmen zu spielen (22, 62, 79, 83). Auch die bei einer Subarachnoidalblutung in den Subarachnoidalraum eintretende Menge an Blut, radiologisch durch den Fisher-Grade (siehe Kapitel 4.1.8.3) quantifiziert, scheint eine Rolle beim Entstehen von Vasospasmen zu spielen (70). So konnten Studien zeigen, dass ein höherer Fisher-Grade mit vermehrtem Auftreten an Vasospasmen korreliert (70). Zudem scheint es hierbei große interindividuelle Unterschiede zu geben (22). Die durch die symptomatischen Vasospasmen ausgelöste Gefäßverengung schränkt die Durchblutung des Gehirns stark ein. Es kommt zu einer sogenannten delayed cerebral ischemia (DCI) (29), welche sich bei wachen Patienten durch plötzlich einsetzende, neurologische Defizite äußern kann, jedoch selbst wenn es zu einem Infarkt kommt, auch asymptomatisch verlaufen kann (29, 87). Generell können Vasospasmen direkt nach der Blutung oder verzögert, meistens zwischen dem Tag 4 bis 7 nach dem Ereignis auftreten (70). Treten diese Vasospasmen vor dem dritten Tag auf, zählen diese zu den frühen pathologischen Veränderungen und Komplikationen. Da Vasospasmen sich unmittelbar auf das Langzeittherapieergebnis und den Grad der Einschränkung eines Patienten auswirken können, ist eine Früherkennung von Vasospasmen ein wichtiges Mittel, um entsprechende Gegenmaßnahmen rechtzeitig einleiten zu können. Hierzu dient im klinischen Alltag oftmals die transkranielle Dopplersonographie, die einmal oder auch mehrfach täglich durchgeführt werden sollte. Eine weitere Möglichkeit, einen Vasospasmus zu erkennen, ist die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) und die computertomographische Angiographie (CTA) (65). Diese Methoden sind jedoch sowohl mit Kontrastmittel- und/oder Röntgenstrahlenbelastung vergesellschaftet, obwohl die Detektionsrate von vasospastischen Ereignissen hoch ist. Bei der CTA wird eine Spezifität von 87–95 % beschrieben (65). Da Vasospasmen in Verdacht stehen, ein großes Risiko für die Entwicklung neurologischer Komplikationen und ein schlechteres Therapieergebnis zu sein, wäre es ideal, besonders gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren, engmaschiger zu kontrollieren und somit

frühzeitiger beim Auftreten von Komplikationen zu intervenieren und so das Langzeittherapieergebnis nach einer SAB verbessern zu können.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten von Vasospasmen so definiert, dass ein radiologischer Nachweis eines solchen Ereignisses erbracht werden musste, damit ein Patient die Diagnose Vasospasmus erhielt. Zunächst wurden alle Patienten mit Standardverfahren wie einer klinischen neurologischen Untersuchung betrachtet. War dies nicht möglich, da der Patient in Narkose war, oder der Zustand des Patienten eine klinische Untersuchung nicht zuließ, wurde eine transkranielle Dopplerultraschalluntersuchung durchgeführt, um Hinweise auf Vasospasmen zu entdecken. Sollten diese orientierenden Untersuchungen ein auffälliges Ergebnis geliefert haben, wurde eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt. So konnte die Diagnose eines Vasospasmus gesichert werden. Zusätzlich zu diesen Untersuchungen wurden in regelmäßigen Abständen computertomographische Untersuchungen oder CT-Angiographien des Kopfes der Patienten durchgeführt, bei denen Vasospasmen ebenfalls demaskiert werden können.

6.1.7.3 Weitere Komplikationen

Eine weitere Komplikation ist eine Elektrolytentgleisung. Bezogen auf eine SAB kommt es am häufigsten zu Hyponatriämien, deren Entstehen meist durch ein Syndrom der inadäquaten ADH (Antidiuretisches Hormon) -Sekretion (SIADH) (28) oder durch ein cerebrales Salzverlustsyndrom (CSW) bedingt ist (28). Hierbei kommt es zu einer hormonellen Dysregulation. Bei einem SIADH kommt es durch eine verminderte Diurese zu einer Verdünnungsyponatriämien, bei einem CSW wird zu viel Natrium über die Niere ausgeschieden. Eine Hyponatriämie kann lebensgefährlich sein (28).

Selbstverständlich kann es auch bei Subarachnoidalblutungen zu krankheitsunspezifischen Erschwernissen kommen, die den Heilungsverlauf beeinträchtigen können. Dazu zählen Wundheilungsstörungen nach operativen Eingriffen im Rahmen der SAB, Infektionen bis hin zur Sepsis. Pneumonien durch die teilweise lange künstliche Beatmung oder Dekubiti. Das Outcome eines SAB – Patienten kann durch diese Komplikationen entscheidend beeinflusst werden.

6.1.8 Klassifikationen

6.1.8.1 Glasgow Coma Scale

Die Glasgow Coma Scale (GCS) wurde von Graham Teasdale und Bryan J. Jennett im Jahre 1974 veröffentlicht. Die Idee dahinter war, ein Instrument zur schnellen Einschätzung des Bewusstseinszustands eines Patienten nach einer Kopfverletzung zu schaffen (88). Die Skala umfasst drei Kategorien, die einzeln überprüft und entsprechend der Reaktion des Patienten Punkte vergeben werden können. Maximal können bei unbeeinträchtigter Bewusstseinslage 15 Punkte, bei schwerster Bewusstseinsbeeinträchtigung minimal 3 Punkte erreicht werden.

Punkte	Augen öffnen	Verbale Reaktion	Motorische Reaktion
6	-	-	Befolgt Aufforderungen
5	-	Orientiert	Gezielte Abwehr
4	Spontan	Desorientiert/Verwirrt	Ungezielte Abwehr
3	Auf Aufforderung	Unzusammenhängende Worte	Beugesynergismen auf Schmerz
2	Auf Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Strecksynergismen auf Schmerz
1	Keine Reaktion	Keine verbale Reaktion	Keine Reaktion auf Schmerz

Tabelle 2 Glasgow Coma Scale nach Sir Graham Teasdale 2015 (82)

6.1.8.2 Hunt & Hess-Skala

Die Hunt & Hess-(H&H) Skala ist ein Instrument zur Einschätzung des Schweregrads einer Subarachnoidalblutung anhand des klinischen Zustandes eines Patienten. Diese fünfstufige Klassifizierung wurde von William E. Hunt und Robert M. Hess im Jahre 1968 eingeführt. Je höher der vom Patienten erreichte Grad, desto schlechter ist das zu erwartende Outcome nach einer Subarachnoidalblutung (35). Ein Hunt & Hess-Grad I oder II wurde in dieser Untersuchung als günstiger Verlaufsparameter gewertet, wohin gegen die Grade III, IV oder V als ungünstiger Verlaufsparameter angesehen werden.

Grad	Kriterium
I	Asymptomatisch oder leichter Kopfschmerz und/oder leichter Meningismus
II	Mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, evtl. Hirnnervendefizite
III	Somnolenz und/oder Verwirrtheit und/oder leichte fokal-neurologische Ausfälle
IV	Sopor, milde bis schwere fokal-neurologische Ausfälle, vegetative Störungen
V	Koma, Zeichen der Einklemmung, morbide klinische Erscheinung

Tabelle 3 Hunt & Hess Klassifikation nach Hunt & Hess 1968 (35, 65)

6.1.8.3 Fisher-Grade

Die Fisher-Grade erlaubt eine Einschätzung des Schweregrades einer Subarachnoidalblutung anhand einer Computertomographie des Schädelns. Diese wurde von C.M. Fisher im Jahre 1980 eingeführt. Die Skalenwerte I und II werden in dieser Arbeit als vorteilhaft für den Verlauf nach einem Blutungsereignis, die Skalenwerte III und IV als ungünstig für den Verlauf angesehen.

Grade	Befund im CT
I	Kein Blut im Subarachnoidalraum sichtbar
II	Diffuse, bzw. vertikale Schicht des Blutes von < 1mm Dicke
III	Vertikale Schicht mit einer Dicke > 1 mm oder lokaler Clott
IV	Intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutung mit keiner bzw. nur wenig SAB

Tabelle 4 Fisher-Grade nach C.M. Fisher 1980 (23)

6.1.8.4 Modified Rankin Scale

Ein weiteres Klassifizierungssystem, welches in der Praxis Anwendung findet, ist die Rankin Skala. Diese wurde im Jahr 1957 erstmals von John Rankin beschrieben (69), findet aber heutzutage in einer modifizierten Form Anwendung. Diese modifizierte Rankin Skala

(modified Rankin Scale-mRS) dient aufgrund ihrer Einfachheit im klinischen Alltag der Quantifizierung des neurologischen Schadens und demnach der Beeinträchtigung eines Patienten nach einer stattgehabten neurologischen Erkrankung wie einer Hirnblutung oder eines Schlaganfalls (63). Je geringer der Grad der Beeinträchtigung nach einem solchen Ereignis, desto niedriger der zugeordnete Skalenwert auf der mRS, je höher der Skalenwert, desto schwerwiegender der neurologische Schaden. Die Skalenwerte 0,1 und 2 werden in dieser Arbeit als vorteilhaftes Therapieergebnis nach einem Blutungsergebnis, die Skalenwerte 3,4,5 und 6 als ungünstiges Therapieergebnis angesehen.

mRS	Grad der Beeinträchtigung
0	Keine Symptome
1	Keine signifikanten Beeinträchtigungen trotz vorhandener Symptome. Alltagsbewältigung selbstständig möglich
2	Leichte Beeinträchtigung. Selbstständige Versorgung möglich, jedoch im Alltag eingeschränkt
3	Mittelgradige Beeinträchtigung. Selbstständig gehfähig, jedoch im Alltag eingeschränkt
4	Schwerere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei Körperpflege und ist nicht selbstständig gehfähig
5	Schwere Beeinträchtigung. Bettlägerig, inkontinent und dauerhaft pflegebedürftig
6	Tod

Tabelle 5 Modified Rankin Scale angelehnt an van Swieten et al. 1988 und Rankin 1957 (69, 97)

6.1.8.5 Glasgow Outcome Scale

Das Outcome bei Patienten, deren Ursache für die SAB ein rupturiertes Aneurysma ist, ist generell ungünstiger, als bei denen, die eine naSAB erlitten haben.

Eine Möglichkeit, die Schwere der entstandenen Schäden am Gehirn der Patienten einheitlich zu klassifizieren, bietet die Glasgow Outcome Scale (GOS), die 1975 von Bryan Janett und

Michael Bond erstmals vorgeschlagen wurde. Bei dieser Klassifikation können Patienten 5 verschiedenen Kategorien zugeordnet werden. Anhand der Kategorie lassen sich leichter Prognosen über den weiteren Verlauf und die Folgeschäden der Erkrankung treffen. Die GOS berücksichtigt neben den körperlichen Beeinträchtigungen auch den neurologischen Status und bezieht auch Faktoren wie eine mögliche soziale Reintegration in die Bewertung mit ein (38).

GOS	Grad der Beeinträchtigung
1	Patient verstorben
2	Dauerhafter vegetativer Status, z.B. Apallisches Syndrom
3	Schwere Beeinträchtigung, benötigt dauerhaft Pflege/ Hilfe im Alltag
4	Mäßige Beeinträchtigung, keine Pflegebedürftigkeit, Selbständigkeit erhalten
5	Geringgradige Beeinträchtigung, sowohl physisch als auch psychisch

Tabelle 6 Glasgow Outcome Scale nach Jennett und Bond, 1975 (38)

6.2 Blutgruppen

6.2.1 Allgemeines

Die Blutgruppe wird im Allgemeinen durch verschiedene Oberflächenmerkmale auf den roten Blutkörperchen, die sogenannten Antigene definiert (86). Derzeit sind 346 verschiedene Oberflächenantigene bekannt, von denen 308 in 36 verschiedenen Blutgruppensystemen zusammengefasst werden (86). Das bekannteste und gleichzeitig klinisch wichtigste Blutgruppensystem ist das AB0-System. Dieses System definiert 4 verschiedene Blutgruppen: A, B, AB und 0 (56). In Deutschland tragen 41 % der Menschen die Blutgruppe 0, 43 % die Blutgruppe A, 11% die Blutgruppe B und 5 % die Blutgruppe AB (64).

Blutgruppen	Häufigkeit in Deutschland in Prozent
0	41 %
A	43 %
B	11 %
AB	5 %

Tabelle 7 Verteilung der Blutgruppen bei der Bevölkerung in Deutschland (64)

Die Blutgruppe wird durch zwei AB0-Allele im Erbgut codiert und von den Eltern an ihren Nachwuchs vererbt. Hierbei sind die Blutgruppen A und B dominant gegenüber der Blutgruppe 0, welche selbst rezessiv vererbt wird (41). Die Allele für die Blutgruppen A und B codieren jeweils für eine unterschiedliche Glycosyltransferase, die entweder N-Acetylgalactosamin bei der Blutgruppe A, oder D-Galactose bei der Blutgruppe B auf eine Grundstruktur, das sogenannte H-Antigen überträgt (101). Trägt das Individuum zwei Allele für Blutgruppe 0, fehlen diese Glycosyltransferasen und es wird lediglich das H-Antigen exprimiert (101).

6.2.2 Rhesus – Blutgruppensystem

Das Rhesus-Blutgruppensystem ist ein sehr komplexes und nach dem AB0 – System das wohl wichtigste Blutgruppensystem (100). Es beinhaltet aktuell 50 verschiedene Antigene, von denen jedoch das D-Antigen das wichtigste ist. Individuen, deren rote Blutzellen dieses D-Antigen tragen, erhalten das Merkmal Rhesus-positiv (Rh+). Fehlt das D-Antigen hingegen, spricht man von Rhesus-negativ (Rh-). Normalerweise zirkulieren im Plasma einer Person mit Rh- keine IgG-Antikörper gegen Rhesusantigene, dafür ist ein Kontakt zum Blut einer Rh+ Person notwendig (56). Da IgG-Antikörper die Plazenta passieren können, verabreicht man Rh- Müttern ein Anti-D-Immunglobulin, sollten diese ein Rh+ Kind gebären. So wird eine Antikörperbildung gegen die D-Antigene verhindert (56).

6.2.3 Von-Willebrand-Faktor

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein großes Glykoprotein, welches im Plasma zirkuliert. Dieses wird unter anderem von den Weibel-Palade-Körperchen im Endothelium von Blutgefäßen und in Megakaryozyten produziert.

Jedes Monomer des vWF besteht aus 2050 Aminosäuren, die diverse Bindungsstellen für andere Makromoleküle bilden. Diese Monomere werden im endoplasmatischen Retikulum zu Dimeren und im Golgi-Apparat zu Multimeren arrangiert (75).

Der vWF hat diverse Funktionen, die die Blutgerinnung beeinflussen. Kommt es zu einer Verletzung des Endothels in einem Blutgefäß, werden normalerweise unter dem Endothel befindliche Strukturen freigelegt. Dies sind unter anderem Kollagene des Typs I, II, III, IV, V und VI, an die der vWF binden kann. Der vWF dient auch als Trägermolekül des Gerinnungsfaktors VIII, der ohne Bindung an vWF rasch abgebaut wird. Ist der Spiegel von vWF verändert, wird demnach die plasmatische Gerinnungskaskade beeinflusst (2).

Zudem bindet der vWF, sobald der Prozess der Blutgerinnung einsetzt hat, an den sogenannten von-Willebrand-Faktor-Rezeptor, den man auch als Glykoprotein Ib-IX-V-Rezeptor oder CD42 bezeichnet (2, 75). Hierbei handelt es sich um vier Transmembranproteinen von Thrombozyten, welche, wie der Name bereits sagt, hauptsächlich der Bindung vom vWF dient.

Sobald der vWF am Kollagen der subendothelialen Matrix gebunden ist, können im Blutstrom befindliche Thrombozyten sich mit ihrem CD42 Rezeptor an den vWF anheften. Sind die Thrombozyten bereits gebunden, kann hier der vWF über die Glykoproteine IIb und IIIa binden. Der vWF hat damit eine direkte Auswirkung auf die zelluläre Blutstillung. (75). Sind die Spiegel an vWF verändert, ändern sich auch die Hämostase, da die Thrombozytenadhäsion direkt beeinflusst wird. So gelang es einigen Forschern, nachzuweisen, dass Personen mit der Blutgruppe 0 zu verlängerten Blutungszeiten nach einer Verletzung neigen (5). Dies wird auf den erniedrigten Plasmaspiegel an vWF und Faktor VIII zurückgeführt (5).

6.2.4 Phänotypische Auswirkungen

Studien belegen, dass Individuen mit unterschiedlichen Blutgruppen nicht nur eine unterschiedliche Antigenstruktur auf den roten Blutkörperchen tragen, vielmehr scheint das Blut auch andere Gerinnungseigenschaften aufzuweisen. So konnten verschiedene Studien zeigen, dass der Plasmalevel von vWF bei Individuen der Blutgruppe 0 um 25-30 % unter dem der anderen Blutgruppenträger liegt.

Autoren, Jahr	Patienten	Blutgruppe 0	Blutgruppe A	Blutgruppe B	Blutgruppe AB	p-Wert
McCallum et al., 1983(54)	136	89,7	129,2	135,0	139,0	<0.001
Mohanty et al., 1984(57)	96	99.7 ± 9.1	113.8 ± 6.7	90.3 ± 16.4	118.3 ± 10.9	<0.05
Orstavik et al., 1985(52)	167	65.4	96.7	102.5	119.1	<0.01
Gill et al., 1987(31)	1117	74.8	105.9	116.9	123.3	<0.01
Shima et al., 1995(81)	330	80.9 ± 14.1	107.3	103.8	113.8 ± 17.2	<0.001
Souto et al., 2000(84)	328	77.3 ± 27.4	114.7	102.8 ± 30.2	136.7 ± 33.7	<0.001
O'Donnell et al., 2002(61)	169	77.8	101.3	93.9	123.8	<0.05

Tabelle 8 vWF-Plasmaspiegel (in IU/dl) in Abhängigkeit der verschiedenen Blutgruppen nach Jenkins et al. (37)

Neben den unterschiedlichen Von-Willebrand-Faktor-Spiegeln bei den verschiedenen Blutgruppen konnten andere Arbeiten zeigen, dass bei Trägern von bestimmten Blutgruppen manche Erkrankungen signifikant häufiger vorkommen, als bei den Menschen, die andere Blutgruppen besitzen. So scheint z.B. das Erkrankungsrisiko an einer venöser Thrombose bei Trägern der Nicht-Blutgruppe 0 höher zu sein, als bei Trägern der Blutgruppe 0 (25).

Neben den unterschiedlichen vWF-Spiegeln scheint die Blutgruppe ebenfalls den Blutspiegel von Faktor VIII zu bestimmen, denn Träger der Blutgruppe 0 haben einen signifikant erniedrigten Faktor VIII-Spiegel (18, 31). Das andere Extrem stellt die Blutgruppe AB dar, die sowohl die höchsten vWF-Spiegel (54, 57, 61, 84), als auch sehr hohe Faktor VIII-Spiegel hat (101). Es wird angenommen, dass die unterschiedlichen Blutgruppen ihre verschiedenen Gerinnungseigenschaften und Einflüsse auf Erkrankungen eben über diese beiden Proteine vermitteln (24).

Ein systematisches Review aus dem Jahre 2015 von Massimo Franchini und Giuseppe Lippi bezüglich der Blutgruppe als Risikofaktor für verschiedene Erkrankungen kommt zu dem Schluss, dass das Blut von Patienten mit der Blutgruppe 0 generell ein niedrigeres Gerinnungspotential hat (24). Folgt man diesem Gedanken, könnte man annehmen, dass Patienten mit der Blutgruppe 0 bei einer SAB stärker in den Subarachnoidalraum einbluten, daher bildmorphologisch einen höheren Fisher-Grade besitzen und auf Grund der schwereren Blutung eine generell ungünstigere Prognose haben. Laut Franchini und Lippi lässt sich aus der bisher verfügbaren Datenlage jedoch nicht eindeutig ableiten, ob Personen mit der Blutgruppe 0 ein generell erhöhtes Blutungsrisiko haben (24, 25). Allerdings wurde bereits im Jahre 1989 eine Untersuchung an gesunden Probanden durchgeführt, die eine signifikant verlängerte Blutungszeit bei Personen mit der Blutgruppe 0 zeigen konnte (5).

Andererseits konnten bereits diverse andere Studien zeigen, dass Personen, die nicht die Blutgruppe 0 besitzen, ein erhöhtes Risiko sowohl für tiefe Venenthrombosen, als auch ein gering erhöhtes Risiko für arterielle Thrombosen zu haben scheinen (25). Zudem konnte gezeigt werden, dass Nicht-Blutgruppe-0-Träger ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte kardiale Mortalität, koronare Arteriosklerose und ischämische Herzkrankheiten aufweisen (8). Zudem gibt es Hinweise, dass bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle zu beobachten ist (25).

Aufgrund dieser offenbar sehr vielfältigen Einflüsse der verschiedenen Blutgruppen lässt sich vermuten, dass diese auch einen Effekt auf den Verlauf und das Outcome einer Subarachnoidalblutung haben könnten.

Da die Einnahme von Gerinnungshemmern (GH) und/oder Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) die Blutgerinnung beeinflussen, wurde bei der statistischen Datenauswertung ebenfalls getestet, ob sich die Einnahme von diesen Medikamenten auf den Verlauf einer SAB auswirkt. Hierbei wurde in dieser Untersuchung nicht zwischen den einzelnen Präparaten mit ihren verschiedenen pharmakologischen Wirkmechanismen unterschieden, sondern lediglich zwischen einer Einnahme und keiner Einnahme entsprechender Medikamente unterschieden. Über die Auswirkungen dieser Medikamentenfamilie auf eine Subarachnoidalblutung wurden bereits Studien angefertigt, die teilweise überraschende Ergebnisse liefern. So konnte eine Arbeit aus dem Jahre 2016 von Dasenbrock et al. (15) darstellen, dass Patienten, die über eine lange Zeit vor dem Blutungssereignis mit Aspirin behandelt wurden, nach einer Subarachnoidalblutung, behandelt durch ein endovaskuläres Verfahren, einen im Durchschnitt um 2 Tage kürzeren Krankenhausaufenthalt hatten als die Patienten, die kein ASS einnahmen (15). Auch schienen bei Patienten mit ASS-Langzeittherapie weniger Komplikationen aufgetreten zu sein (15). Dennoch führen die Autoren an, dass die genauen Interaktionen und Auswirkungen einer Therapie mit Aspirin auf eine SAB noch nicht gut verstanden sind (15).

Eine andere Studie von Can et al. (6) konnte zeigen, dass sowohl eine Beziehung zwischen der Einnahme von Aspirin und dem Rupturieren von Aneurysmen besteht, als auch zwischen der ASS-Einnahme und einer Aneurysma-Re-Ruptur. So senkt die Einnahme von ASS die Wahrscheinlichkeit auf eine Aneurysma-Ruptur, erhöht jedoch laut den Autoren die Wahrscheinlichkeit einer Re-Ruptur (6). Diese Beziehung scheint invers zu sein, d.h. je höher die Dosis an ASS, desto weniger häufig scheinen Aneurysmen zu rupturieren (6).

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass also die Einnahme von Gerinnungshemmern nicht nur möglicherweise den Effekt der Blutgruppe verfälscht, sondern auch direkt einen Einfluss auf die Subarachnoidalblutung haben kann (6, 15). Daher ist es wichtig, die Einnahme von Gerinnungshemmer in der Risikoanalyse zu untersuchen.

7 Patientenkollektiv, Datenbank und Methodik

7.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 01.01.2007 und 31.12.2017 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck aufgrund einer Subarachnoidalblutung in Behandlung waren. Hierbei wurden alle Arten der Subarachnoidalblutung berücksichtigt, unabhängig davon, ob es sich um eine aneurysmatische oder eine nicht aneurysmatische Subarachnoidalblutung handelte.

7.2 Datenbank

Zuerst wurde vom Autor dieser Arbeit ein Ethikantrag für sowohl die retrospektive Auswertung, als auch die Kontaktierung der Patienten und/oder Angehörigen/Betreuer zur Ergänzung fehlender Daten erstellt und bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck eingereicht. Nach positivem Votum wurde mit dem Erstellen einer Datengrundlage für die statistische Auswertung begonnen. Hierbei wurde auf einen bereits bestehenden Datensatz zurückgegriffen, der einst im Rahmen des internen Qualitätsmanagements von Mitarbeitern der neurochirurgischen Klinik am UKSH erstellt und stetig erweitert wurde.

In dieser Datenbank wurden neben vielen anderen Parametern bereits folgende, für diese Studie relevanten Daten erfasst:

- Geschlecht und Alter des Patienten
- Sterbezeitpunkt im Falle des Todes
- Klassifikation nach Hunt & Hess
- Fisher-Grade
- Nachweis von Vasospasmen
- Vasospastische Infarkte
- Modified Rankin Scale bei Entlassung
- Modified Rankin Scale nach 3 Monaten und nach 6 Monaten

Anhand der dieser Daten wurde eine neue Datenbank erstellt und folgende Parameter ergänzt:

- Blutgruppe im AB0-System
- Rhesusfaktor
- Rhesusformel
- Kell- Faktor
- Einnahme eines gerinnungshemmenden Medikamentes

Für die weiteren Auswertungen wurde ein Wert von 0,1 oder 2 auf der Modified Rankin Scale als gutes Outcome, bzw. ein Wert von 3,4 oder 5 als schlechtes Outcome dichotomisiert.

7.3 Datenerfassung aus Patientenakten

Zunächst sollten die benötigten Daten ausschließlich aus der bereits bestehenden Datenbank erfasst werden und um die Parameter aus der elektronischen Patienten-Akte ergänzt werden.

Besonders die Blutgruppe, der Rhesusfaktor, die Rhesusformel und der Kell-Faktor konnten in den meisten Fällen aus den Laborergebnissen der Patienten ermittelt werden. Wenn auf diese Weise eine Datenerhebung nicht möglich war, wurde die Papierakte der Patienten gesichtet. Sollte diese Maßnahme ebenfalls erfolglos gewesen sein, wurde mit dem Institut für Transfusionsmedizin am Campus Lübeck kooperiert und eventuell fehlende Blutgruppen ergänzt. Alle Patienten, bei denen Angaben bezüglich der Blutgruppe oder Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern fehlten, wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Auch das Vorliegen einer kongenitalen Störung der Blutgerinnung führte dazu, dass die betroffenen Patienten im weiteren Verlauf der Studie für statistische Berechnungen nicht mehr berücksichtigt wurden.

Die Einnahme von Gerinnungshemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern wurde nur bei sicherer Auflistung in der Vormedikation als positiv angenommen; bei Ungewissheit bzw. keiner Information diesbezüglich wurde angenommen, dass der Patient keine Gerinnungshemmer einnimmt.

7.4 Datenerfassung durch Kontakt zum Patienten direkt

Zunächst wurde der Verbleib aller ehemaligen Patienten, bei denen keine Informationen einer möglichen Vormedikation mit Gerinnungshemmern vorlagen, ermittelt. Konnte über die dem Universitätsklinikum Lübeck vorliegende Adresse und/oder Telefonnummer kein Kontakt zu dem ehemaligen Patienten hergestellt werden, wurde auf Angehörige und das zuständige Standesamt zurückgegriffen und versucht, über diesen Weg die Postadresse der Patienten zu ermitteln.

Anschließend wurden allen Patienten mit bekannter Anschrift eine Patienteninformation, eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie, ein Selbstauskunftsformular, eine Schweigepflichtsentbindungserklärung für behandelnde niedergelassene Ärzte und ein bereits frankierter Briefumschlag zugesendet. Insgesamt wurden 376 Briefe verschickt. Beantwortet wurde das Anschreiben von 118 Personen (31,38 %).

Der Verbleib von 7,9 % der ehemaligen Patienten konnte trotz der beschriebenen Maßnahmen nicht ermittelt werden. Folglich konnten von dieser Gruppe keine weiteren Informationen eingeholt werden. Alle Patienten, bei denen zum Abschluss der Datenerhebung unvollständige Informationen zur Blutgruppe, der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern/Gerinnungshemmern oder dem Vorhandensein eines Aneurysmas vorlagen, wurden aus den statistischen Berechnungen dieser Studie ausgeschlossen. Ebenfalls wurde bei 2 Patienten eine Gerinnungsstörung festgestellt, weshalb diese ebenfalls aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen wurden. Es verblieben 370 Patienten für die statistische Auswertung.

7.5 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Softwareversion 24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) unter dem Betriebssystem Windows 10 durchgeführt. Es wurde eine binär logarithmische Regressionsanalyse für die Berechnung von Odds-Ratios durchgeführt. Ein p-Wert von <0,05 wurde als signifikant betrachtet.

8 Ergebnisse

8.1 Statistische Ergebnisse

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Folgenden lediglich die statistischen Ergebnisse bezüglich der Blutgruppe und statistisch signifikante Werte aufgeführt. Als signifikant gelten p -Werte $< 0,05$. Signifikanz wird aus Gründen der besseren Sichtbarkeit hervorgehoben.

8.1.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs - Blutgruppe

Für diese Arbeit wurden alle Patienten mit der Diagnose Subarachnoidalblutung erfasst, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2017 im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck behandelt wurden. Dies waren 404 an der Zahl. Hiervon wurden 34 Patienten aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da bei diesen teilweise benötigte Informationen nicht eruiert werden konnten, oder sie an einer kongenitalen Gerinnungsstörung litten.

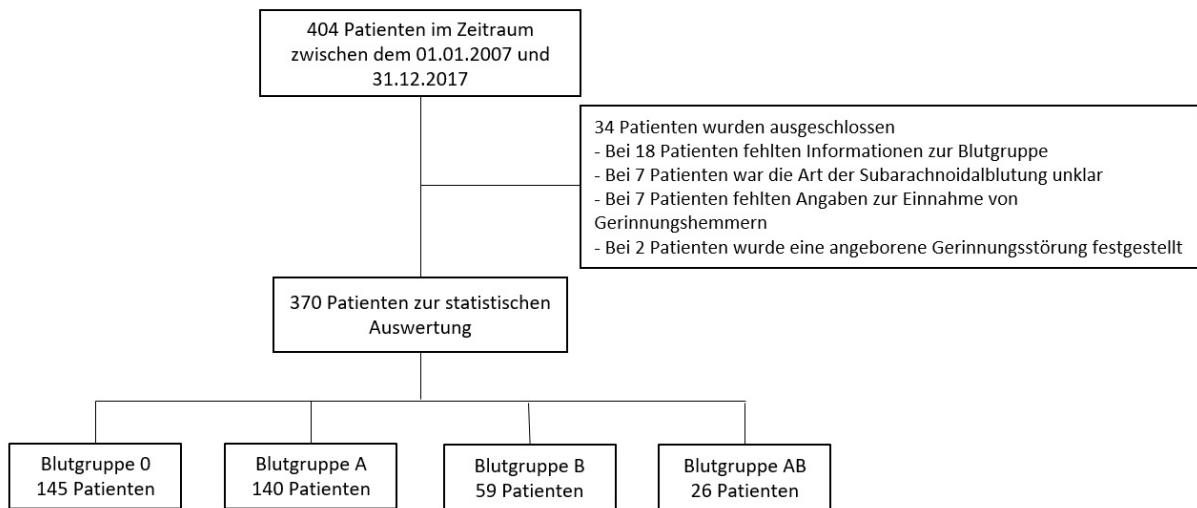


Abbildung 2 Patientenauswahl

Von den 370 statistisch ausgewerteten Patienten waren 250 (67,6 %) weiblich und 120 (32,4 %) Patienten waren männlichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der Behandlung war der jüngste Patient 26 Jahre, der älteste Patient 86 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 55,87 Jahre.

Bei Aufnahme wurden 60 Patienten (16,2 %) dem Hunt & Hess-Grad I, 112 Patienten (30,3 %) dem Grad III, 68 Patienten (18,4 %) dem Grad III, 66 Patienten (17,8 %) dem Grad IV und 64 Patienten (17,3 %) dem Grad V zugeordnet.

Bei 298 Patienten (80,5 %) wurde als Blutungsquelle ein Aneurysma nachgewiesen, bei 72 Patienten (19,5 %) konnte kein Aneurysma nachgewiesen werden. aSAB und naSAB Patienten werden in der statistischen Auswertung getrennt betrachtet.

Von den 370 Patienten verstarben 80 Patienten (21,6 %) im Verlauf der Krankheit, 290 Patienten (78,4 %) der Patienten überlebten ihre Subarachnoidalblutung.

8.1.2 Blutgruppenverteilung

In der deutschen Bevölkerung sind die unterschiedlichen Blutgruppen sehr heterogen verteilt.

Nach Pelzer et al. tragen 41 % der Deutschen die Blutgruppe 0, 43 % die Blutgruppe A, 11 % die Blutgruppe B und lediglich 5 % die Blutgruppe AB (64). Diese Blutgruppenverteilung in Deutschland wurde in Abbildung 3 mit blauen Balken dargestellt. 85 % der deutschen Bevölkerung sind Rhesus-positiv, 15 % sind Rhesus-negativ (64).

Insgesamt wurde bei 370 Patienten die Blutgruppe betrachtet. Im Gesamtkollektiv fand sich in 145 Fällen (39,2 %) die Blutgruppe 0, bei 140 Patienten (37,8 %) die Blutgruppe A, bei 59 Patienten (16,0 %) die Blutgruppe B und bei 26 der Patienten (7,0 %) die Blutgruppe AB.

Betrachtet man nun die Patienten mit einer aSAB und diejenigen mit einer naSAB getrennt voneinander, stellen sich die verschiedenen Patientengruppen wie folgt dar:

Bei den 298 aSAB-Patienten trat bei 122 Patienten (40,9 %) die Blutgruppe 0, bei 103 Patienten (34,6 %) die Blutgruppe A, bei 51 Patienten (17,1 %) die Blutgruppe B und bei 22 (7,4 %) die Blutgruppe AB auf (siehe Abbildung 3, aSAB-Kollektiv als grüne Balken dargestellt).

Bei den 72 Patienten mit einer naSAB wiesen 23 Patienten (31,9 %) die Blutgruppe 0, 37 Patienten (51,4 %) die Blutgruppe A, 8 Patienten (11,1 %) die Blutgruppe B und 4 Patienten (5,6 %) die Blutgruppe AB auf (siehe Abbildung 3, naSAB-Kollektiv als rote Balken dargestellt). Die Verteilung der Blutgruppen der Patientenkollektive mit aSAB und naSAB-weichen von der in der Literatur (64) angegebenen Verteilung der Blutgruppen in Deutschland ab (siehe Abbildung 3).

Von den 145 Patienten mit Blutgruppe 0 wiesen 120 Patienten (82,8 %) einen positiven Rhesusfaktor, 25 Patienten (17,2 %) einen negativen Rhesusfaktor auf. Bei den 140 Patienten mit Blutgruppe A zeigte sich bei 118 (84,3 %) Patienten ein positiver Rhesusfaktor, bei 22 Patienten (15,7 %) ein negativer Rhesusfaktor. Betrachtet man die 59 Patienten mit Blutgruppe B, ließ sich bei 47 Patienten (80,0 %) ein positiver Rhesusfaktor, bei 12 Patienten (20,0 %) ein negativer Rhesusfaktor nachweisen. Bei den 26 Patienten der Blutgruppe AB zeigte sich bei 20 Patienten (76,9 %) ein positiver Rhesusfaktor, bei 6 Patienten (23,1 %) ein negativer Rhesusfaktor. Betrachtet man die Patienten mit aSAB und naSAB getrennt voneinander, zeigt sich, dass bei den aSAB-Patienten 81,5 % Rhesus-positiv und 18,5 % Rhesus-negativ waren. Bei den naSAB-Patienten waren 86,1 % Rhesus-positiv und 13,9 % Rhesus-negativ. Beide Patientengruppen unterscheiden sich in der Verteilung der Rhesus-Merkmale von den von Pelzer et al. angegebenen Referenzwerten (64).

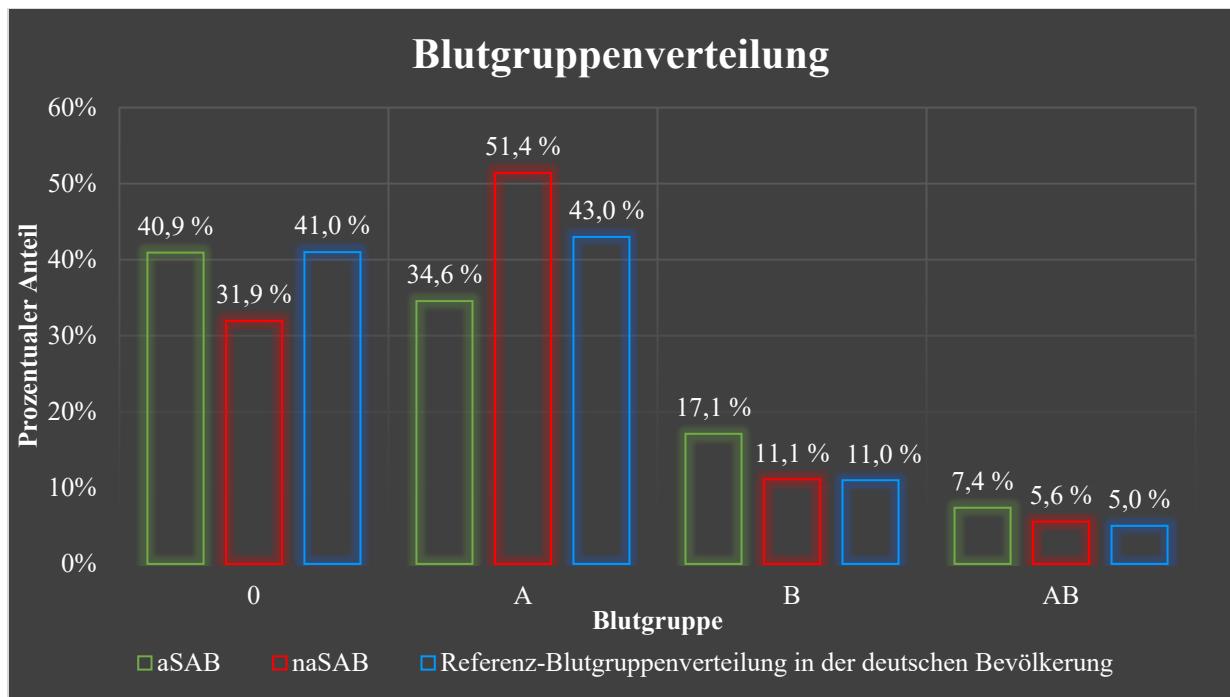


Abbildung 3 Verteilung der Blutgruppen bei aSAB-Patienten und naSAB-Patienten im Vergleich zur Referenz-Blutgruppenverteilung in der deutschen Bevölkerung (64)

8.1.3 Patientenkollektiv mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Von den insgesamt behandelten 370 Patienten konnte bei 298 Patienten ein Aneurysma nachgewiesen werden, weshalb diese die Diagnose aneurysmatische Subarachnoidalblutung erhielten. Hiervon waren 87 (29,2 %) Patienten männlichen und 211 (70,8 %) weiblichen Geschlechts. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste Patient 86 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 55,87 Jahre, der Median betrug 55 Jahre.

Blutgruppe	Häufigkeit	Rhesusfaktor Positiv	Rhesusfaktor Negativ
0	122 (40,9 %)	101 (82,8 %)	21 (17,2 %)
A	103 (34,6 %)	85 (82,5 %)	18 (17,5 %)
B	51 (17,1 %)	41 (80,4 %)	10 (19,6 %)
AB	22 (07,4 %)	16 (72,7 %)	6 (27,3 %)
Gesamt	298 (100 %)	243 (81,5 %)	55 (18,5 %)

Tabelle 9 Verteilung der Blutgruppen und des Rhesusfaktors bei aSAB-Patienten

Von den 298 Patienten mit stattgehabter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung wiesen 122 (40,9 %) Patienten die Blutgruppe 0 auf, 103 (34,6 %) Patienten die Blutgruppe A, 51 (15,9 %) Patienten die Blutgruppe B und 22 (7,4 %) Patienten die Blutgruppe AB.

Von den 122 Patienten mit Blutgruppe 0 wiesen 101 Patienten (82,8 %) einen positiven Rhesusfaktor, 21 Patienten (17,2 %) einen negativen Rhesusfaktor auf. Bei den 103 Patienten mit Blutgruppe A zeigte sich bei 85 (82,5 %) Patienten ein positiver Rhesusfaktor, bei 18 Patienten (17,5 %) ein negativer Rhesusfaktor. Betrachtet man die 51 Patienten mit Blutgruppe B, ließ sich bei 41 Patienten (80,4 %) ein positiver Rhesusfaktor, bei 10 Patienten (19,6 %) ein negativer Rhesusfaktor nachweisen. Bei den 22 Patienten der Blutgruppe AB zeigte sich bei 16 Patienten (72,7 %) ein positiver Rhesusfaktor, bei 6 Patienten (27,3 %) ein negativer Rhesusfaktor.

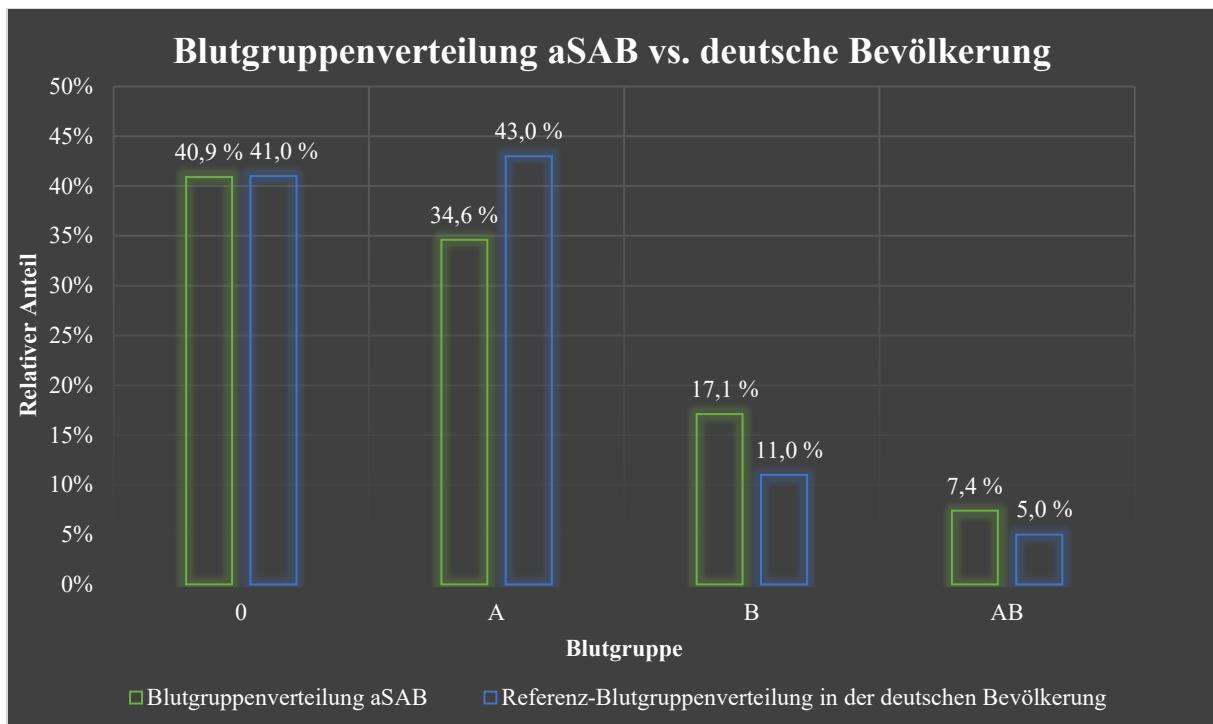


Abbildung 4 Vergleich der Verteilung der Blutgruppen zwischen dem aSAB-Kollektiv und der deutschen Bevölkerung

Im Vergleich der Blutgruppenverteilung zwischen dem Kollektiv der aSAB-Patienten und der Blutgruppenverteilung in Deutschland zeigen sich bei den Blutgruppen A und B deutliche Unterschiede. So ist die Blutgruppe A in der aSAB-Gruppe mit 34,6 % im Vergleich zur Blutgruppenverteilung unter der deutschen Bevölkerung um 8,4 % unterrepräsentiert. Gegenteiliges findet sich bei der Blutgruppe B. Hier finden sich im Vergleich zur Repräsentanz der Blutgruppe B in Deutschland bei der aSAB-Patientengruppe 6,1 % mehr Patienten mit der Blutgruppe B. Blutgruppe 0 des Patientenkollektivs unterscheidet sich nahezu nicht von der Verteilung in Deutschland. Bei der Blutgruppe AB findet man bei der aSAB-Gruppe mit 48 % mehr Betroffenen eine deutliche Überrepräsentation (aSAB-Gruppe 7,4 % - Deutschland 5 %).

8.1.3.1 Einnahme von Gerinnungshemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern

Vor dem Blutungsergebnis wurde im Patientenkollektiv der 298 aSAB-Patienten von 39 Patienten (13,1 %) ein Gerinnungshemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen, wie im Entlassungsbefund und/oder vom Patienten bestätigt. Bei 259 Patienten (86,9 %) wurde die Einnahme nicht beschrieben und/oder aktiv verneint. Die Einnahme von Gerinnungshemmern hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf den Verlauf oder das Outcome einer aSAB.

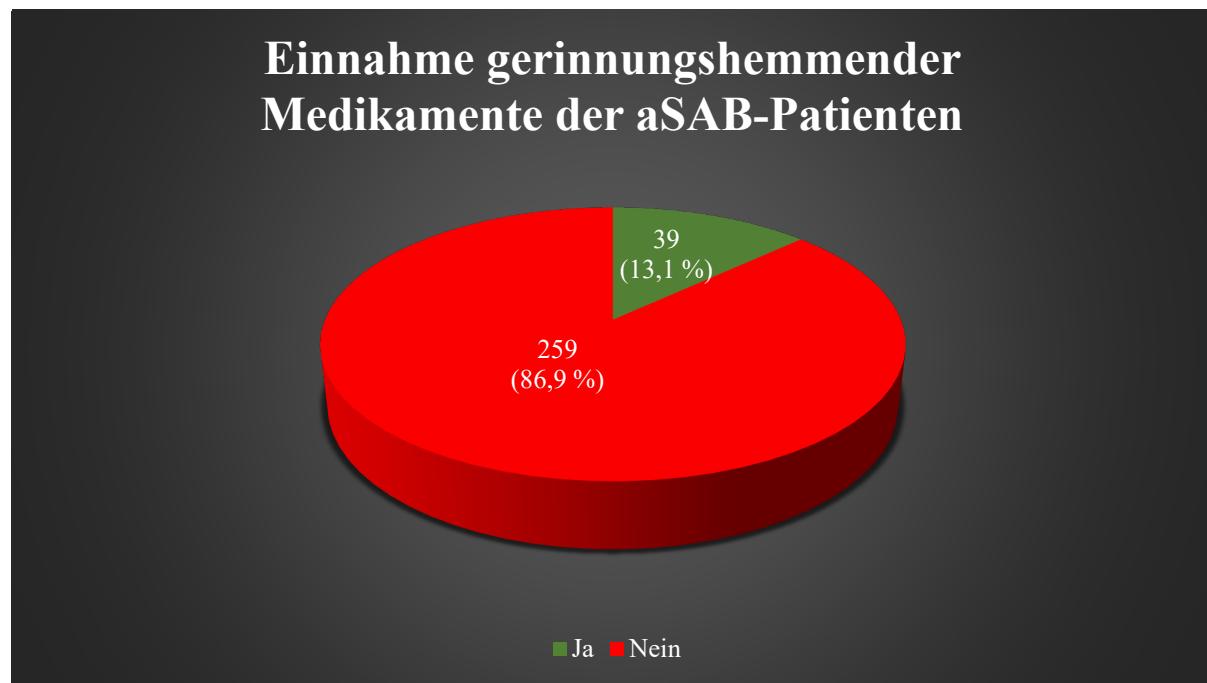


Abbildung 5 Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten bei aSAB-Patienten

8.1.3.2 Hunt & Hess-Grad – Patienten mit aneurysmatischer SAB

Bei Aufnahme wurden 38 Patienten (12,8 %) dem Hunt & Hess-Grad I, 78 Patienten (26,5 %) dem Grad II, 58 Patienten (19,5 %) dem Grad III, 62 Patienten (20,8 %) dem Grad IV und 62 Patienten (20,8 %) dem Grad V zugeordnet. Patienten mit dem Hunt & Hess-Grad I und II wurden als günstiger Verlauf (gH&H) eingeschätzt, was bei 116 Patienten (39,3 %) der 298 Patienten der Fall war. Ein Hunt & Hess-Grad III, IV oder V wurde als ungünstig eingeschätzt (ugH&H), was bei 182 Patienten (61,1 %) zutreffend war. Aus dem Kollektiv der aSAB-Patienten verstarben 76 Patienten (25,5 %), 222 Patienten (74,5 %) überlebten die Erkrankung. Von den Patienten mit Grad I und II starben 10 von 116 Patienten (8,6 %), 106 Patienten (91,4 %) überlebten in diesen Stadien. Von den Patienten mit Grad III bis IV verstarben 66 der 182 Patienten (36,3 %), 116 Patienten überlebten (63,7 %). In Abbildung 6 ist der Anteil an Patienten mit günstigem Hunt & Hess-Grad, verteilt auf die Blutgruppen, dargestellt.

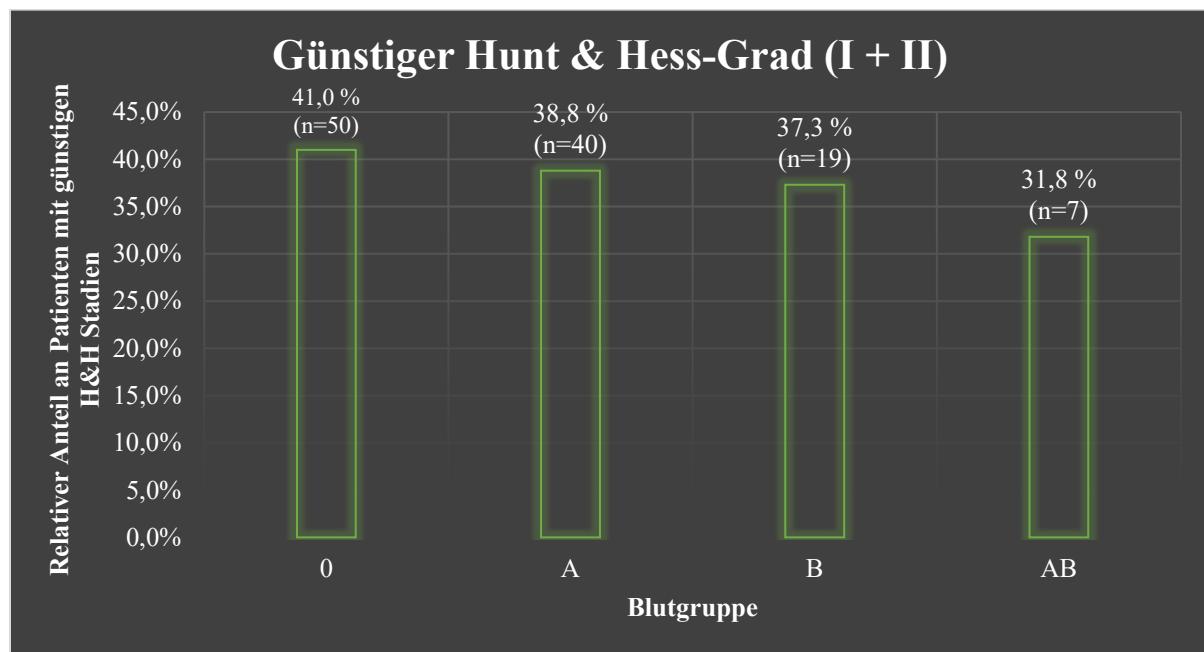


Abbildung 6 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Hunt & Hess-Grad bei aSAB nach Blutgruppen

8.1.3.3 Fisher-Grade

Im initialen CT wurden bei den Patienten mit aSAB insgesamt 6 Patienten (2,0 %) dem Fisher-Grade I zugeordnet. 22 Patienten (7,4 %) erhielten den Fisher-Grade II. 87 Patienten (29,2 %) erhielten den Grade III. Dem schwersten Fisher-Grade IV wurden 183 Patienten (61,4 %) der aSAB-Patienten zugeordnet. Bei den Patienten mit aneurysmatischer SAB wurden bei 9,4 % der Patienten ein günstiger Fisher-Grade festgestellt, bei 90,6 % wurde ein ungünstiger Fisher-Grade festgestellt.

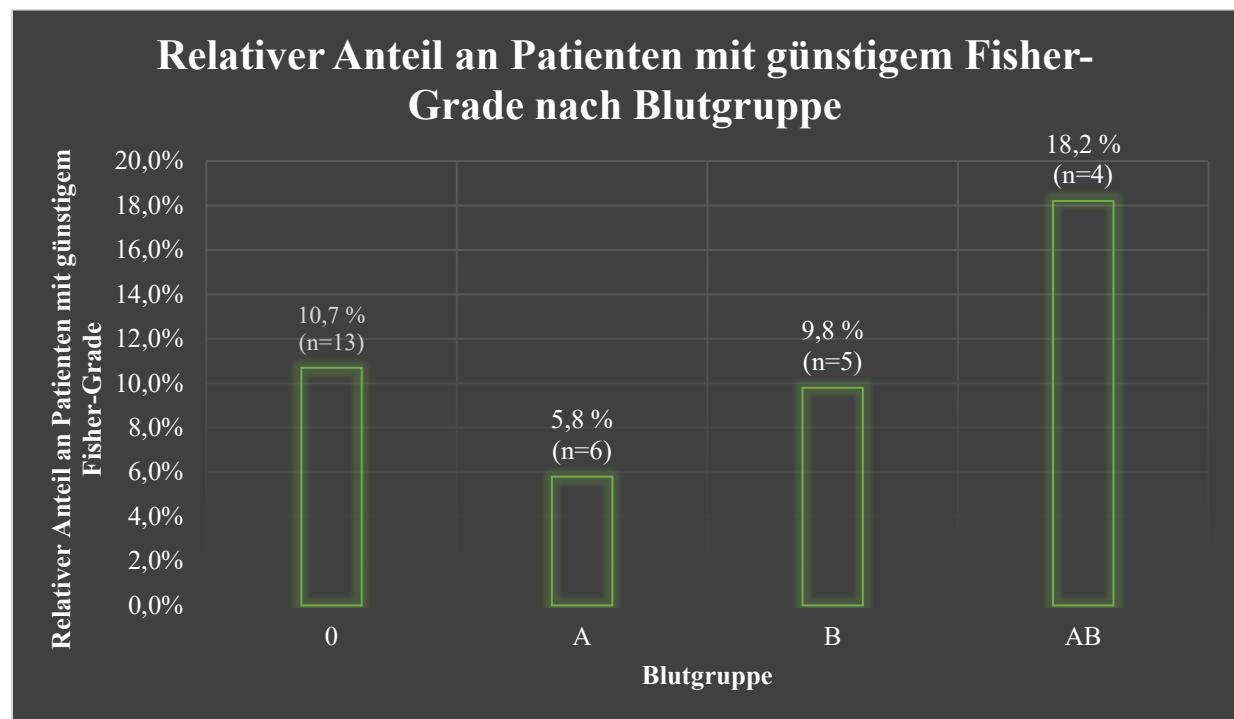


Abbildung 7 Verteilung der Patienten mit günstigem Fisher-Grade bei aSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und der Fisher-Grade nachgewiesen werden ($p=0,102$).

	Regressions-koeffizient B	Standard- fehler	Signifikanz p	Odds- Ratio	Konfidenz- intervall
BG 0 Ja/Nein	0,913	0,559	0,102	0,401	0,134 - 1,200

Tabelle 10 Statistische Auswertung zum zur Fisher-Grade bei aSAB

8.1.3.4 Verstorbene Patienten

Von den 298 Patienten mit aSAB sind 76 Patienten (25,5 %) verstorben. Prozentuell verstarben am meisten Patienten der Blutgruppe A (31,1 %) und der Blutgruppe AB (31,8 %).

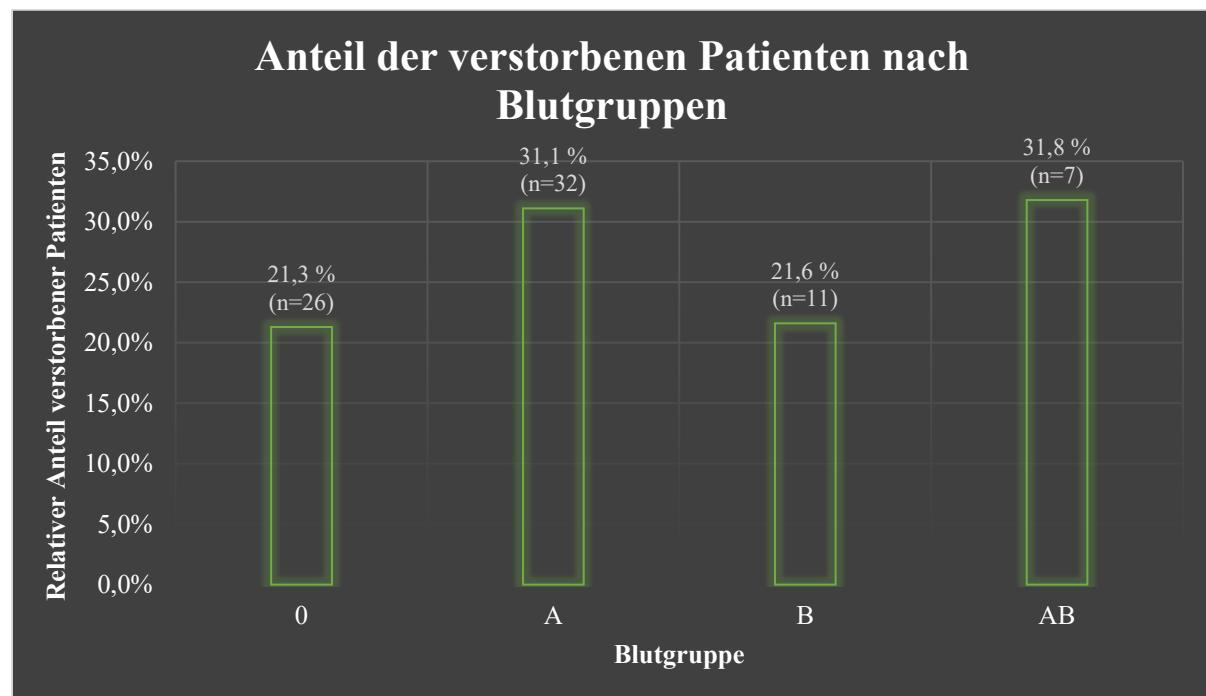


Abbildung 8 Relativer Anteil verstorbener Patienten bei aSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und Versterben der Patienten aufgrund der aSAB nachgewiesen werden ($p=0,297$), jedoch wird die Sterblichkeit an einer aSAB im Gesamtkollektiv der Patienten bekanntermaßen erhöht sein, je höher der vorliegende H&H-Grad ist ($p=0,022$).

Bei der Betrachtung der schwerer erkrankten Patienten mit einem ungünstigen H&H-Grad, welche vor ihrer SAB-Erkrankung keine GH eingenommen haben, konnte das Tragen der Blutgruppenmerkmale, welche nicht der Blutgruppe 0 entsprechen, als Risikofaktor identifiziert werden, an der Erkrankung zu versterben (Regressionskoeffizient: -0,963; OR: 0,382; $p=0,01$).

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenzintervall
BG 0 Ja/Nein	0,334	0,320	0,297	1,396	0,746 - 2,615
BG 0 Ja/Nein nur ugH&H ohne GH	-0,963	0,372	0,010	0,382	0,184 - 0,791
Hochgradiger H&H	0,680	0,297	0,022	1,975	1,103 - 3,535

Tabelle 11 Statistische Auswertung zum Versterben/Überleben bei aSAB

8.1.3.5 Vasospastische Ereignisse

Bei dem Patientenkollektiv der 298 aSAB-Patienten kam es bei 113 Patienten (37,9 %) zu einem Vasospasmus nach der Subarachnoidalblutung. In 185 Fällen (62,1 %) konnte eine solche Komplikation nicht beobachtet werden. Vasospasmen, definiert als Gefäßkrämpfe, welche plötzlich einsetzende, neurologische Symptome hervorrufen können, wurden bei den Patienten, wie in Kapitel 4.1.7.2.2. näher erläutert, durch eine digitale Subtraktionsangiographie nachgewiesen

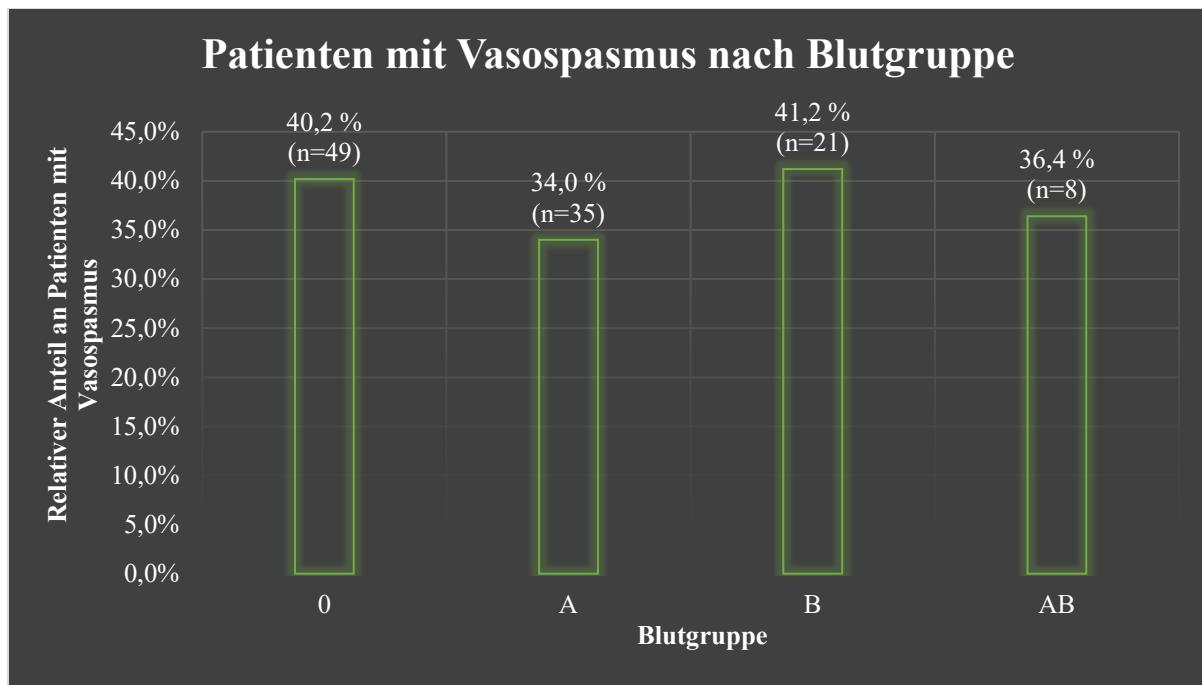


Abbildung 9 Relativer Anteil an Patienten mit Vasospasmus bei aSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Auftreten von Vasospasmen nachgewiesen werden ($p=0,211$). Eine signifikante negative Korrelation ergab sich zwischen dem Alter und dem Auftreten von Vasospasmen. So traten Vasospasmen mit jedem zusätzlichen Lebensjahr eines Patienten, 2,3 % weniger Vasospasmen auf ($p=0,026$).

Ein weiterer statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen dem H&H-Grad und dem Auftreten von Vasospasmen nachweisen. So scheinen diese signifikant häufiger bei Patienten mit ungünstigem H&H-Grad aufzutreten (Odds-Ratio 1,785; $p=0,024$).

	Regressions-koeffizient B	Standard-fehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenz-intervall
BG 0 Ja/Nein	0,359	0,286	0,211	1,431	0,816 - 2,509
Alter	-0,023	0,011	0,026	0,977	0,957 - 0,997
Hochgradiger H&H	0,580	0,257	0,024	1,785	1,079 - 2,956

Tabelle 12 Statistische Auswertung des Auftretens von Vasospasmen bei aSAB

8.1.3.6 Vasospastische Infarkte

Bei 73 (24,5 %) der 298 Patienten mit der Diagnose aSAB kam es im Verlauf zu vasospastischen Infarkten. Bei 225 Patienten (75,5 %) kam es nicht zu einer solchen Komplikation.

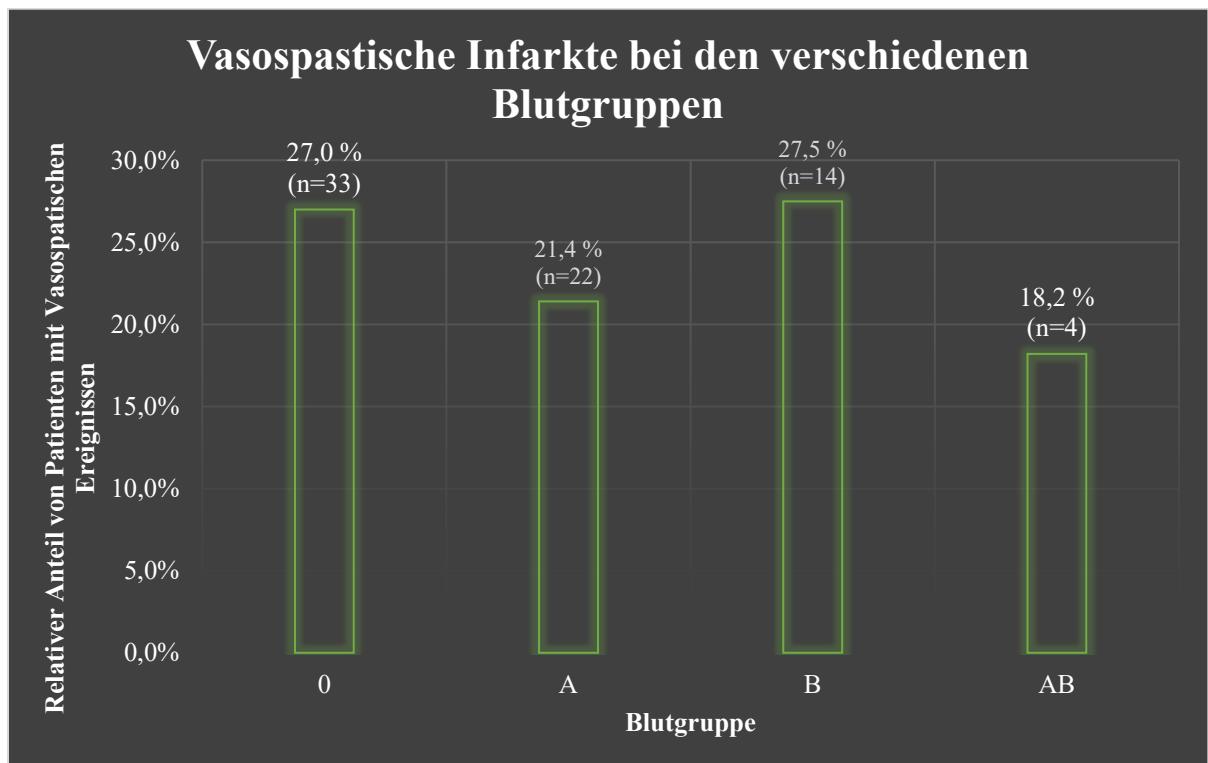


Abbildung 10 Relativer Anteil an Patienten mit vasospastischen Infarkten bei aSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Auftreten vasospastisch bedingter Infarkte nachgewiesen werden ($p=0,297$). Allerdings konnte gezeigt werden, dass es einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Hunt & Hess-Grad des Patienten und dem Auftreten von vasospastischen Infarkten gibt. Im Fall dieser statistischen Auswertung wurde deutlich, dass Patienten, die der Gruppe mit ungünstigem Hunt & Hess-Grad zugeordnet wurden, signifikant häufiger unter vasospastischen Infarkten als Komplikation einer aSAB zu leiden haben ($p=0,022$).

	Regressions-koeffizient B	Standard-fehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenz-intervall
BG 0 Ja/Nein	0,334	0,320	0,297	1,396	0,746 - 2,615
Hochgradiger H&H	0,680	0,297	0,022	1,975	1,103 - 3,535

Tabelle 13 Statistische Auswertung des Auftretens von vasospastischen Infarkten bei aSAB

8.1.3.7 mRS nach drei Monaten

Daten über eine Follow-Up Untersuchung lagen nach drei Monaten für 273 (91,6 %) vom Gesamtkollektiv) von insgesamt 298 Patienten vor. Bei 25 Patienten (8,4 %) konnten keine Daten bezüglich einer Kontrolluntersuchung nach drei Monaten eruiert werden.

In der Nachbetrachtung des Verlaufs der Patienten mit der Diagnose aneurysmatische Subarachnoidalblutung ließ sich nach drei Monaten bei 18 Patienten (6,6 %) keinerlei verbliebene Symptome und somit ein mRS-Score von 0 feststellen. 29 Patienten (10,6 %) hatten drei Monate nach dem Blutungsergebnis keine signifikanten Beeinträchtigungen und erhielten somit einen mRS-Score von 1. 48 Patienten (17,6 %) wurden dem Grad 2 der modified Rankin Scale zugeordnet, bei diesen war eine selbstständige Bewältigung des Alltags mit wenigen Einschränkungen möglich. Mittelgradige Beeinträchtigungen konnten nach drei Monaten bei 41 (15 %) Patienten beobachtet werden. Bei 38 Patienten (13,9 %) hinterließ die aSAB eine

schwere Beeinträchtigung, sodass diese Patienten Hilfe bei der Körperpflege benötigten und nicht mehr selbstständig gehfähig waren. Schwerste Beeinträchtigungen wie Bettlägerigkeit und dauerhafte Pflegebedürftigkeit wurde bei 28 (10,3 %) Patienten festgestellt. In 71 Fällen (26,0 %) führte die Erkrankung innerhalb von drei Monaten zum Tod.

Zu diesem Zeitpunkt wiesen 95 Patienten (34,8 %) einen Wert von 0, 1 oder 2 auf der mRS und somit günstiges Therapieergebnis auf, bei 178 Patienten (65,2 %) muss von einem ungünstigen Verlauf mit Werten auf der mRS von 4, 5 oder 6 gesprochen werden.

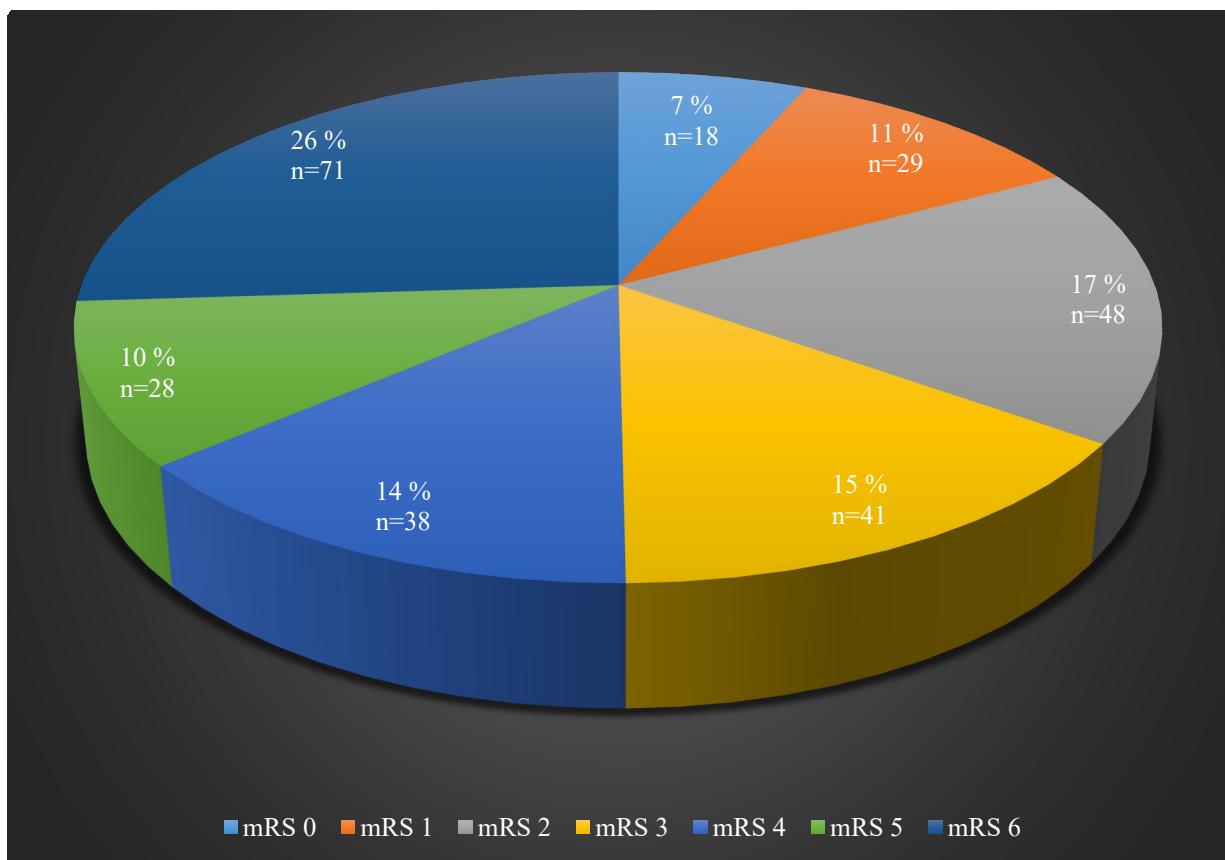


Abbildung 11 mRS-Verteilung bei dem aSAB-Patientenkollektiv

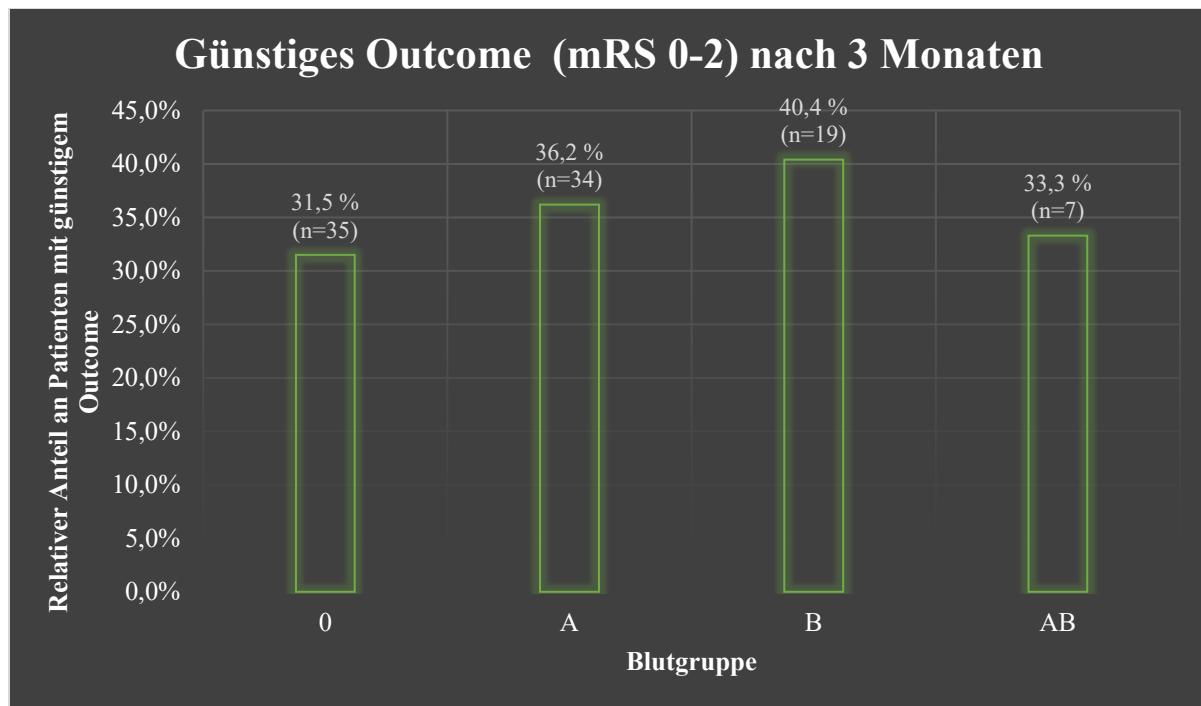


Abbildung 12 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 3 Monaten bei aSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Outcome nach 3 Monaten nachgewiesen werden ($p=0,476$). Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen dem jüngeren Alter und einem günstigen Outcome. Die Chance auf ein günstiges Outcome verringert sich mit jedem Lebensjahr um ca. 3,7 % (Regressionskoeffizient= $-2,574$; OR=0,963; $p=0,006$). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass pro zusätzliches Lebensjahr, welches ein Patient bis zum Zeitpunkt der SAB gelebt hat, ein schlechtes Outcome wahrscheinlicher macht. Betrachtet man nun nur die Patienten, die keine GH vor der SAB eingenommen haben, lässt auch hier sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und schlechterem Outcome nachweisen (Regressionskoeffizient= $-0,036$; OR=0,965; $p=0,013$). Im direkten Vergleich ist der Unterschied zwischen den Odds-Ratios lediglich 0,002.

Auch zeigte sich, dass ein niedriger Hunt & Hess-Grad die Chance auf ein günstiges Outcome signifikant erhöht. So ist es ca. 13-mal wahrscheinlicher, eine aSAB mit gutem Outcome zu überstehen, sollte ein günstiger Hunt & Hess-Grad vorliegen.

	Regressions-koeffizient B	Standard -fehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenz-intervall
BG 0 Ja/Nein	-0,258	0,362	0,476	0,773	0,380 - 1,570
Alter	-0,037	0,014	0,006	0,963	0,938 - 0,989
Alter ohne GH	-0,036	0,014	0,013	0,965	0,938 - 0,993
Hochgradiger H&H	-2,574	0,318	<0,001	0,076	0,041 - 0,142
H&H ohne GH	-2,406	0,327	<0,001	0,090	0,047 - 0,171

Tabelle 14 Statistische Auswertung des Outcome nach 3 Monaten bei aSAB

8.1.3.8 mRS nach sechs Monaten

Daten über eine Follow-Up Untersuchung lagen nach sechs Monaten für 218 von insgesamt 298 Patienten (73,2 % vom Gesamtkollektiv) vor. Bei 80 Patienten (26,8 %) konnten keine Daten eruiert werden. Im Vergleich zur Untersuchung nach drei Monaten sind dies 20,15 % weniger Patienten, die nach sechs Monaten erneut untersucht und somit Daten gewonnen werden konnten.

So ließ sich nach sechs Monaten bei 28 Patienten (12,8 %) keinerlei verbliebene Symptomatik oder Beeinträchtigung und somit ein mRS – Score von 0 feststellen. 36 Patienten (16,5 %) waren sechs Monate nach dem Blutungsereignis nicht signifikant in der Bewältigung ihres Alltags beeinträchtigt und erhielten somit einen mRS-Score von 1. 28 Patienten (12,8 %) konnten zu diesem Zeitpunkt ihren Alltag mit nur wenig Einschränkungen bewältigen und erhielten somit Grad 2 auf der modified Rankin Scale. Mittelgradige Beeinträchtigungen konnten nach sechs Monaten bei 22 (10,1 %) Patienten beobachtet werden. Bei 19 Patienten (8,7 %) hinterließ die aSAB eine schwere Beeinträchtigung, sodass diese Patienten Hilfe bei der Körperpflege benötigten, bzw. nicht mehr selbstständig gehfähig waren. Schwerste Beeinträchtigungen wie Bettlägerigkeit und dauerhafte Pflegebedürftigkeit wurde bei 9 (4,1 %) Patienten festgestellt. In 76 Fällen (34,0 %) führte die Erkrankung innerhalb von sechs Monaten zum Tod.

Somit hatten 92 Patienten (42,2 %) einen Wert von 0, 1 oder 2 auf der mRS und somit ein günstiges Outcome nach dem Blutungsereignis. In 126 der Fälle (57,8 %) muss von einem ungünstigen Outcome gesprochen werden, da diesen Patienten die Werte 3, 4, 5 oder 6 auf der mRS zugeordnet werden mussten.

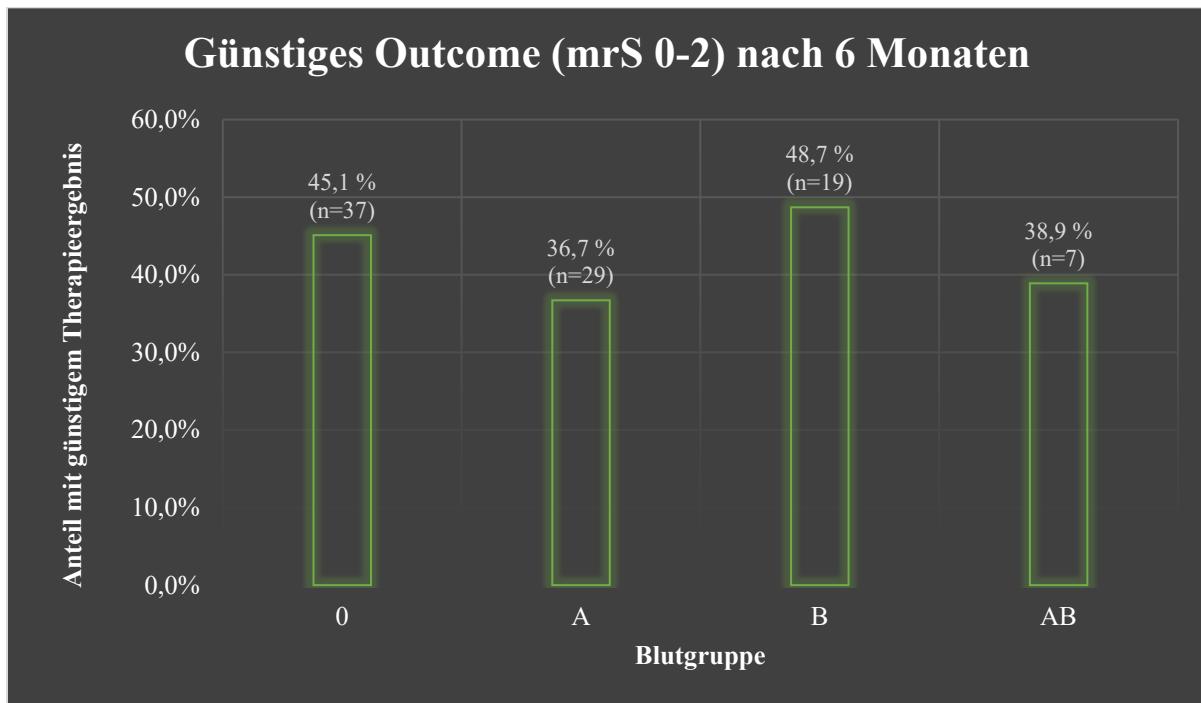


Abbildung 13 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 6 Monaten bei aSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Outcome nach 6 Monaten nachgewiesen werden ($p=0,233$). Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen niedrigerem Lebensalter und einem günstigen Outcome. Die Chance auf ein günstiges Outcome verringert sich mit jedem Lebensjahr um ca. 3,5 % ($p=0,014$). Betrachtet man lediglich diejenigen Patienten ohne Gerinnungshemmer-Einnahme vor der SAB, ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang, der sich lediglich marginal vom Gesamtkollektiv unterscheidet. So verringert sich bei den Patienten ohne GH-Einnahme die Chance auf ein günstiges Outcome um 3,6 % ($p=0,20$) pro zusätzliches Lebensjahr eines Patienten.

Zusätzlich ergab sich ein statistischer Zusammenhang, dass ein niedriger Hunt & Hess-Grad die Chance auf ein günstiges Outcome signifikant erhöht. So ist es ca. 13-mal wahrscheinlicher, eine aSAB mit gutem Outcome zu überstehen, sollte ein günstiges Hunt & Hess-Grad vorliegen. Betrachtet man lediglich die Patienten, die vor der SAB kein die Gerinnung beeinflussendes Präparat einnahmen, zeigt sich, dass auch bei diesen Patienten ein günstiger Hunt & Hess-Grad und ein gutes Outcome nach 6 Monaten korreliert sind ($p=>0,001$). Vergleicht man die Odds-Ratio des Gesamtkollektives (OR=0,074) nun mit der Gruppe ohne die Patienten mit Gerinnungshemmern (OR=0,089), so ergibt sich eine Differenz von 0,015 bei der Odds-Ratio.

Bei der Betrachtung der schwerer erkrankten Patienten mit einem ungünstigen Hunt & Hess-Grad ließ sich ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter und einem schlechteren Outcome nach 6 Monaten zeigen ($p=0,040$).

	Regressions-koeffizient B	Standard- fehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenz- intervall
BG 0 Ja/Nein	0,474	0,397	0,233	1,606	0,737 - 3,500
Alter	-0,036	0,015	0,014	0,965	0,937 - 0,993
Alter ohne GH	-0,036	0,016	0,020	0,964	0,935 - 0,994
Alter nur ugH&H ohne GH	-0,039	0,019	0,040	0,962	0,927 - 0,998
Hochgradiger H&H	-2,601	0,359	>0,001	0,074	0,037 - 0,150
H&H ohne GH	-2,423	0,372	>0,001	0,089	0,043 - 0,184

Tabelle 15 Statistische Auswertung des Outcome nach 6 Monaten bei aSAB

8.1.3.9 Rhesus- und Kell-Faktor der Patienten

Es wurde ebenfalls auf statistische Zusammenhänge zwischen dem Rhesusfaktor, bzw. dem Kell-Faktor der Patienten mit aSAB und Vasospasmen, vasospastischen Infarkten, der Fisher-Grade, dem Versterben der Patienten oder deren Outcome getestet. Hier konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden. Auf eine gesonderte Darstellung der einzelnen Werte wird daher verzichtet.

8.1.4 Patientenkollektiv mit nicht-aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Von den insgesamt behandelten 370 Patienten konnte bei 72 Patienten in der Angiographie kein Aneurysma nachgewiesen werden. Bei diesen wurde die Diagnose nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutung gestellt. Hiervon waren 33 (45,8 %) Patienten männlichen und 39 (54,2 %) weiblichen Geschlechts. Der jüngste Patient war 30 Jahre, der älteste Patient 83 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 56,36 Jahre. Der Median betrug 56 Jahre.

Von den 72 Patienten mit nicht-aneurysmatischer Subarachnoidalblutung wiesen 23 (31,9 %) Patienten die Blutgruppe 0 auf, 37 (51,4 %) Patienten die Blutgruppe A, 8 (11,1 %) Patienten die Blutgruppe B und 4 (05,6 %) Patienten die Blutgruppe AB.

Von den 23 Patienten mit Blutgruppe 0 wiesen 19 Patienten (82,6 %) einen positiven Rhesusfaktor und 4 Patienten (17,4 %) einen negativen Rhesusfaktor auf. Bei den 37 Patienten mit Blutgruppe A zeigte sich bei 33 (89,2 %) Patienten ein positiver Rhesusfaktor, bei 4 Patienten (10,8 %) ein negativer Rhesusfaktor. Betrachtet man die 8 Patienten mit Blutgruppe B, ließ sich bei 6 Patienten (75,0 %) ein positiver Rhesusfaktor, bei 2 Patienten (25,0 %) ein negativer Rhesusfaktor nachweisen. Bei den 4 Patienten der Blutgruppe AB zeigte sich bei allen 4 Patienten (100 %) ein positiver Rhesusfaktor.

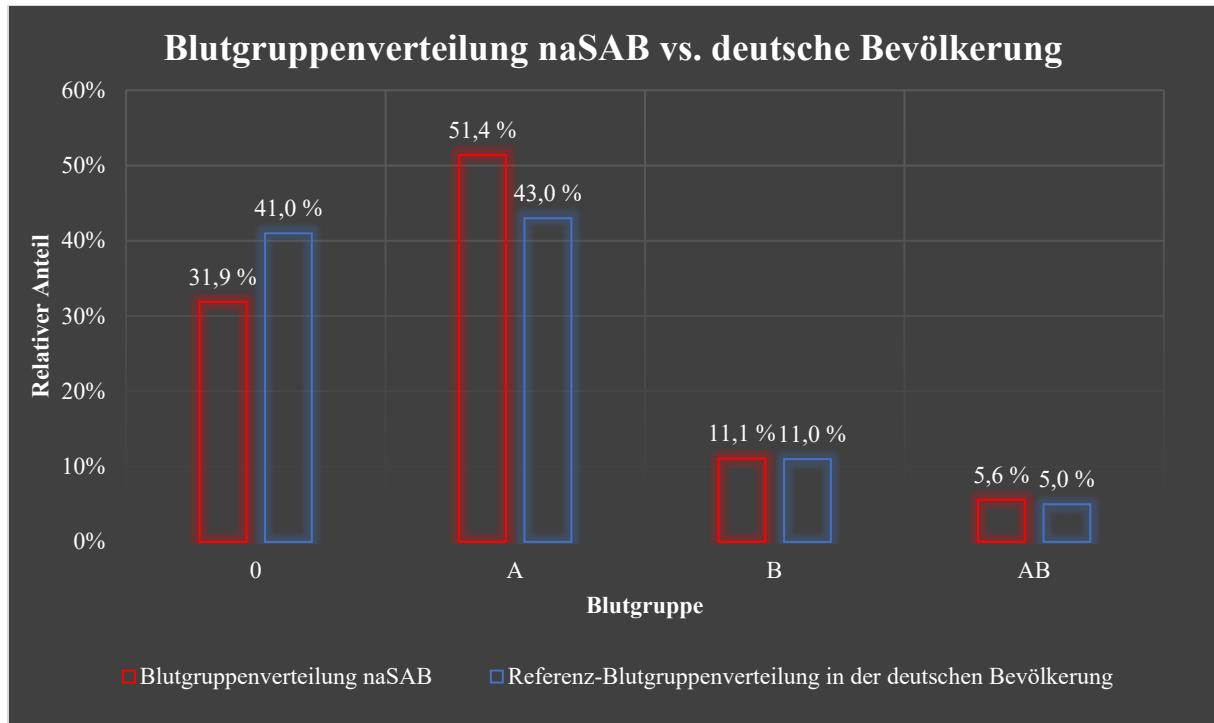


Abbildung 14 Vergleich der Verteilung der Blutgruppen zwischen dem naSAB-Kollektiv und der deutschen Bevölkerung

Im Vergleich der Blutgruppenverteilung zwischen dem Kollektiv der naSAB-Patienten und der Blutgruppenverteilung in Deutschland zeigte sich bei den Blutgruppen 0 und A deutliche Unterschiede. So ist die Blutgruppe 0 mit 31,9 % bei der naSAB-Gruppe im Vergleich zur Verteilung in Deutschland um 9,1 % unterrepräsentiert. Gegenteiliges findet sich bei der Blutgruppe A. Hier finden sich im Vergleich zur Repräsentanz der Blutgruppe A in Deutschland bei der naSAB-Patientengruppe 8,4 % mehr Patienten mit der Blutgruppe A. Blutgruppe B und AB des Patientenkollektivs unterschieden sich nahezu nicht von der Verteilung in Deutschland.

8.1.4.1 Einnahme von Gerinnungs- oder Thrombozytenaggregationshemmern

Vor dem Blutungssereignis wurde im Patientenkollektiv der 72 naSAB-Patienten von 13 Patienten (18,1 %) ein Gerinnungshemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen. Bei 59 Patienten (81,9 %) konnte eine solche Einnahme nicht eruiert werden. Die Einnahme von Gerinnungshemmern hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome, den Hunt & Hess-Grad oder den Fisher-Grade einer naSAB.

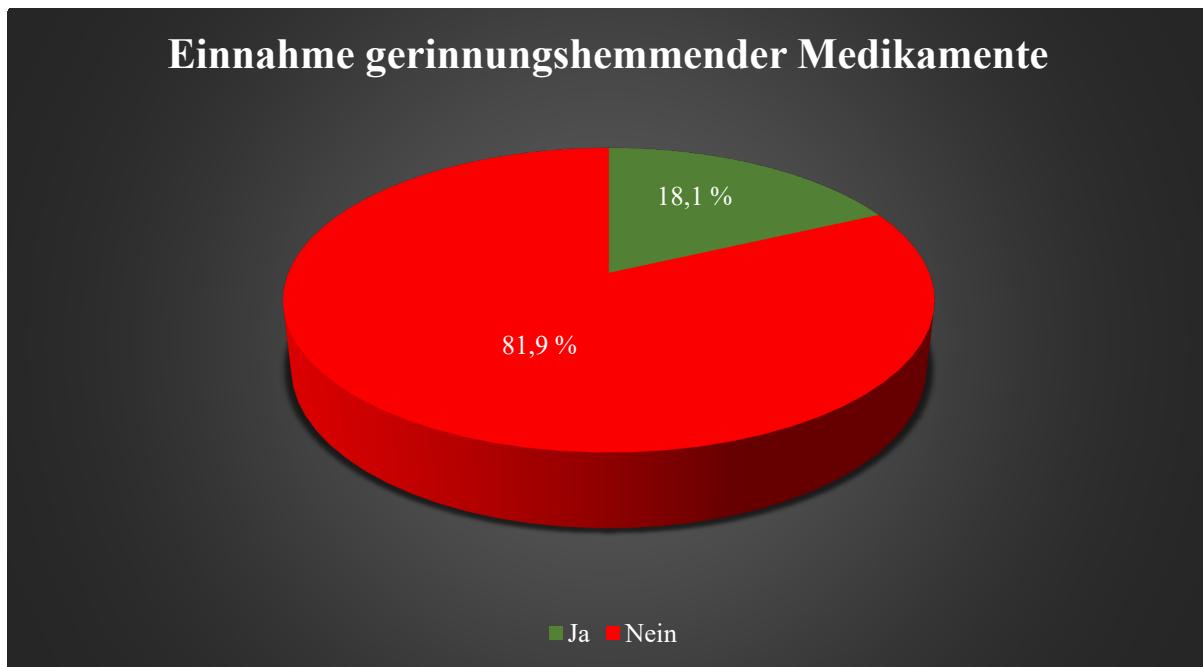


Abbildung 15 Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten bei naSAB-Patienten

8.1.4.2 Hunt & Hess-Grad - Patienten mit nicht-aneurysmatischer SAB

Bei Aufnahme erhielten 22 Patienten (30,6 %) den Hunt & Hess Grad I, 34 Patienten (47,2 %) den Grad II, 10 Patienten (13,9 %) den Grad III, 4 Patienten (5,6 %) den Grad IV und 2 Patienten (2,8 %) den Grad V. Patienten, die den Hunt & Hess Grad I oder II erhielten, wurden als günstiger Verlauf eingeschätzt, was bei 56 Patienten (77,8 %) der Fall war. Ein Hunt & Hess-Grad III, IV oder V wurde als ungünstig eingeschätzt, was bei 16 Patienten (22,2 %) zutreffend war. Aus dem Kollektiv der naSAB-Patienten verstarben 4 Patienten (5,6 %) an ihrer Subarachnoidalblutung, 68 Patienten (94,4 %) überlebten ihre Erkrankung. Die verstorbenen Patienten waren alle 4 den Hunt & Hess-Graden III bis V zugeordnet. Es starben hier also 4 von 16 Patienten (25%). Von denjenigen Patienten mit dem Hunt & Hess-Grad I und II überlebten alle.

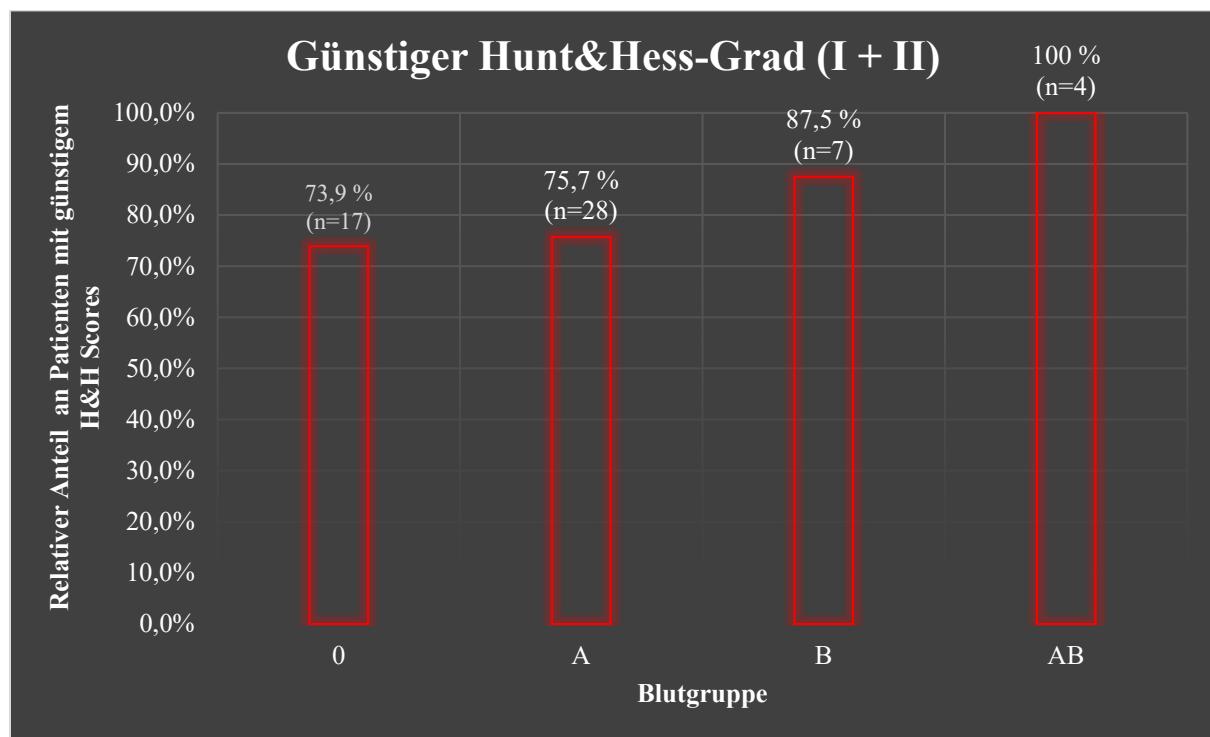


Abbildung 16 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Hunt & Hess-Grad bei naSAB nach Blutgruppen

8.1.4.3 Fisher-Grade

Im initialen CT wurden bei den Patienten mit naSAB insgesamt 11 Patienten (15,35 %) dem Fisher-Grade I zugeordnet. 24 Patienten (33,3 %) erhielten den Fisher-Grade II. Ebenso viele Patienten (n=24; 33,3 %) den Grade III. Dem Fisher-Grade IV wurden 13 Patienten (18,1 %) der naSAB-Patienten zugeordnet. Bei den Patienten mit nicht-aneurysmatischer SAB wurden bei 35 (48,6 %) der Patienten ein günstiger Fisher-Grade festgestellt, bei 37 Patienten (51,4 %) wurde ein ungünstiger Fisher-Grade ermittelt.

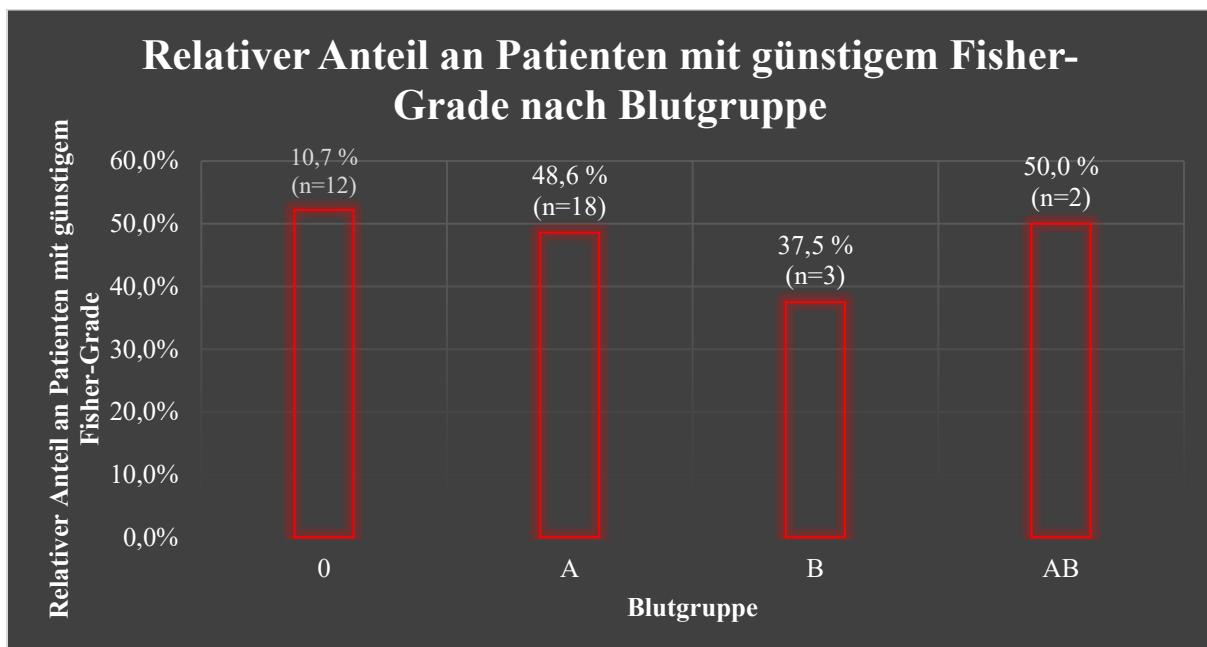


Abbildung 17 Verteilung der Patienten mit günstigem Fisher-Grade bei naSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und der Fisher-Grade nachgewiesen werden ($p=0,628$).

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenzintervall
BG 0 Ja/Nein	-0,335	0,693	0,628	0,715	0,184 - 2,780

Tabelle 16 Statistische Auswertung zum zur Fisher-Grade bei naSAB

8.1.4.4 Tod zu jeder Zeit

Von den 72 Patienten mit naSAB sind 4 Patienten (5,6 %) verstorben. Prozentuell verstarben am meisten Patienten der Blutgruppe 0 (8,7 %) und der Blutgruppe A (5,4 %).

Blutgruppe	Verstorbene Patienten		Gesamt
	Ja	Nein	
0	2 (8,7%)	21 (91,3%)	23
A	2 (5,4%)	35 (94,6%)	37
B	0 (0%)	8 (100%)	8
AB	0 (0%)	4 (100%)	4
Gesamt	4 (5,6%)	68 (94,4%)	72

Tabelle 17 Verstorbene Patienten nach Blutgruppen bei naSAB

Es gab keinerlei statistisch relevante Zusammenhänge zwischen dem Tod der Patienten und den untersuchten Variablen. Hierbei ist jedoch die geringe Anzahl an Patienten mit naSAB zu beachten. So besteht die Gruppe der naSAB-Patienten mit Blutgruppe AB lediglich aus 2 Patienten.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenzintervall
BG 0 Ja/Nein	0,528	1,268	0,677	1,696	0,141 - 20,370

Tabelle 18 Statistische Auswertung zum Versterben/Überleben bei naSAB

8.1.4.5 Vasospastische Ereignisse

Bei dem Patientenkollektiv der 72 naSAB-Patienten kam es bei 9 Patienten (12,5 %) zu einem Vasospasmus nach der Subarachnoidalblutung. In 63 Fällen (87,5 %) konnte eine solche Komplikation nicht beobachtet werden. Vasospasmen, definiert als Gefäßkrämpfe, welche plötzlich einsetzende, neurologische Symptome hervorrufen können, wurden bei den Patienten, wie in Kapitel 4.1.7.2.2. näher erläutert, durch eine digitale Subtraktionsangiographie nachgewiesen.

	Vasospastische Ereignisse		
Blutgruppe	Ja	Nein	Gesamt
0	5 (21,7 %)	18 (78,3 %)	23
A	3 (8,1 %)	34 (91,9 %)	37
B	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	18
AB	0 (0 %)	4 (100 %)	4
Gesamt	9 (12,5 %)	63 (87,5 %)	72

Tabelle 19 Vasospastische Ereignisse bei naSAB-Patienten nach Blutgruppe

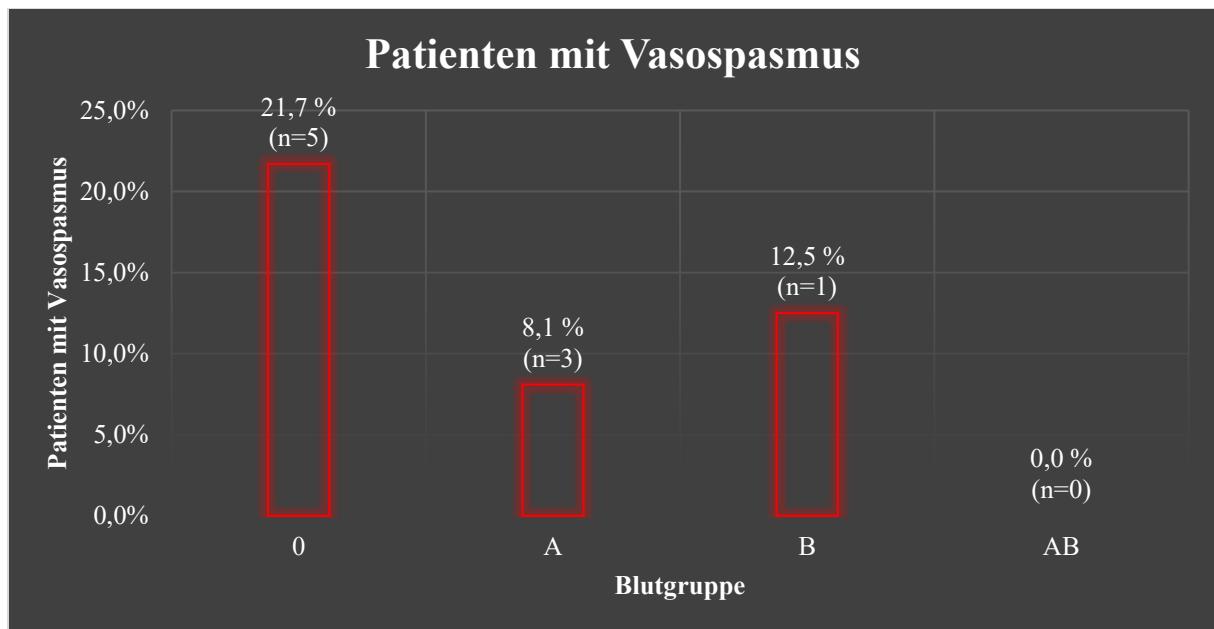


Abbildung 18 Relativer Anteil an Patienten mit Vasospasmen bei naSAB nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Auftreten von Vasospasmen nachgewiesen werden ($p=0,118$).

	Regressions-koeffizient B	Standard-fehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenz-intervall
BG 0 Ja/Nein	1,277	0,818	0,118	3,585	0,722 - 17,800

Tabelle 20 Statistische Auswertung des Auftretens von Vasospasmen bei naSAB

8.1.4.6 Vasospastische Infarkte

Bei 3 (4,2 %) der 72 Patienten mit der Diagnose naSAB kam es im Verlauf zu vasospastischen Infarkten. Bei 69 Patienten (95,8 %) kam es nicht zu einer solchen Komplikation.

		Vasospastische Infarkte		
Blutgruppe	Ja	Nein	Gesamt	
0	2 (8,7 %)	21 (91,3 %)	23	
A	1 (2,7 %)	36 (97,3 %)	37	
B	0 (0 %)	8 (100 %)	8	
AB	0 (0 %)	4 (100 %)	4	
Gesamt	3 (4,2 %)	69 (95,8 %)	72	

Tabelle 21 Vasospastische Infarkte bei naSAB-Patienten nach Blutgruppen

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Auftreten vasospastisch bedingten Infarkten nachgewiesen werden ($p=0,280$).

	Regressions-koeffizient B	Standard-fehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenz-intervall
BG 0 Ja/Nein	1,486	1,375	0,280	4,418	0,299 - 65,388

Tabelle 22 Statistische Auswertung des Auftretens von vasospastischen Infarkten bei naSAB

8.1.4.7 mRS nach drei Monaten

Daten über eine Follow-Up Untersuchung lagen nach drei Monaten für 49 (68,1 %) vom Gesamtkollektiv) von insgesamt 72 Patienten vor. Bei 23 Patienten (31,9 %) konnten keine Daten bezüglich einer Kontrolluntersuchung nach drei Monaten eruiert werden.

In der Nachbetrachtung des Verlaufs der Patienten mit der Diagnose nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutung ließen sich nach drei Monaten bei 21 Patienten (42,9 %) keinerlei verbliebene Symptome und somit ein mRS – Score von 0 feststellen. 11 Patienten (22,4 %) hatten drei Monate nach dem Blutungssereignis keine signifikanten Beeinträchtigungen und erhielten somit einen mRS-Score von 1. 6 Patienten (12,2 %) wurden dem Grad 2 der modified Rankin Scale zugeordnet, bei diesen war eine selbstständige Bewältigung des Alltags mit wenigen Einschränkungen möglich. Mittelgradige Beeinträchtigungen, also Stufe 3 auf der mRS, konnten nach drei Monaten bei 4 (8,2 %) Patienten beobachtet werden. Der Stufe 4 auf der mRS wurden 0 (0,0 %) der naSAB-Patienten nach drei Monaten zugeordnet. Schwerste Beeinträchtigungen wie Bettlägerigkeit und dauerhafte Pflegebedürftigkeit wurde bei 2 (4,1 %) Patienten festgestellt. In 5 Fällen (10,2 %) führte die Erkrankung innerhalb von drei Monaten zum Tod.

Zu diesem Zeitpunkt wiesen 38 Patienten (77,6 %) einen Wert von 0, 1 oder 2 auf der mRS und somit günstiges Therapieergebnis auf, bei 11 Patienten (22,4 %) muss von einem ungünstigen Verlauf mit Werten auf der mRS von 4,5 oder 6 gesprochen werden.

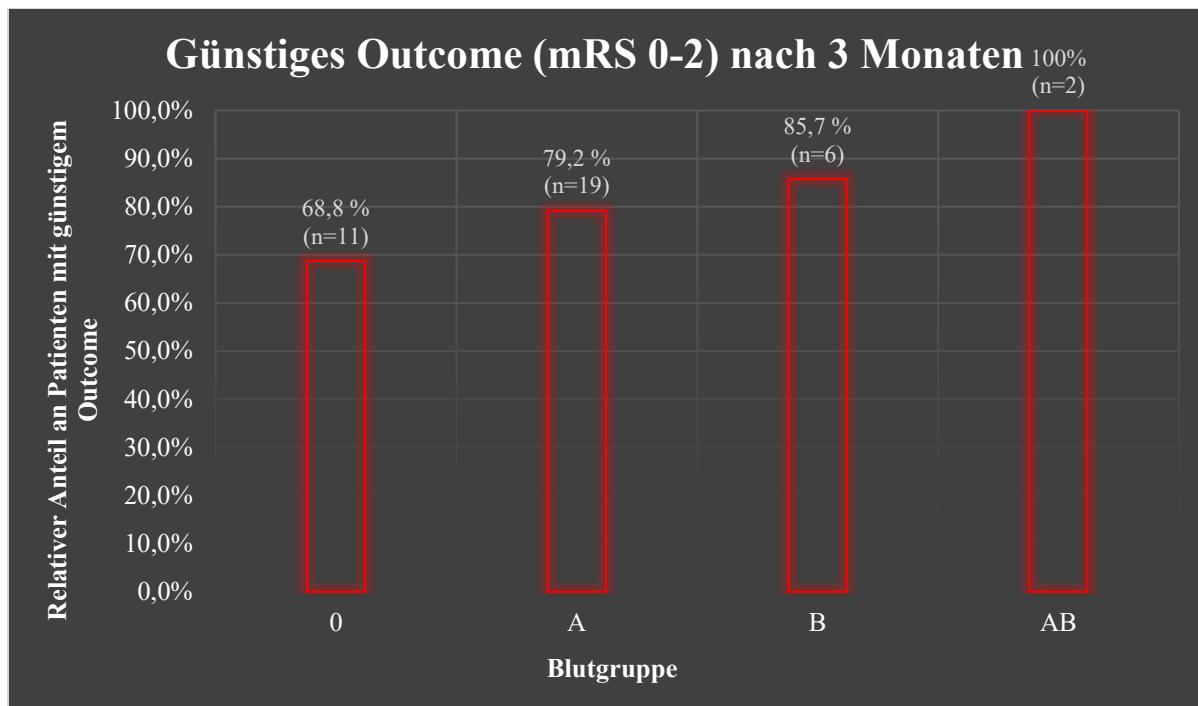


Abbildung 19 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 3 Monaten bei naSAB nach Blutgruppen

Es gab keinerlei statistisch relevante Zusammenhänge zwischen dem Outcome nach 3 Monaten und der Blutgruppe ($p=0,164$). Jedoch zeigte sich, dass ein günstiger Hunt & Hess-Grad die Chance auf ein günstiges Outcome signifikant erhöht. So ist es ca. 76-mal wahrscheinlicher, eine naSAB mit gutem Outcome zu überstehen, sollte ein günstiger Hunt & Hess-Grad vorliegen.

	Regressions-koeffizient B	Standard-fehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenz-intervall
BG 0 Ja/Nein	-2,171	1,561	0,164	0,114	0,005 - 2,434
Hochgradiger H&H	-4,352	1,486	0,003	0,013	0,001 - 0,237

Tabelle 23 Statistische Auswertung des Outcome nach 3 Monaten bei naSAB

8.1.4.8 mRS nach sechs Monaten

Daten über eine Follow-Up Untersuchung lagen nach sechs Monaten für 38 von insgesamt 72 Patienten (52,8 % vom Gesamtkollektiv) vor. Bei 34 Patienten (47,2 %) konnten keine Daten eruiert werden. Im Vergleich zur Untersuchung nach drei Monaten sind dies 22,4 % weniger Patienten, die nach sechs Monaten erneut untersucht und somit Daten gewonnen werden konnten.

So ließ sich nach sechs Monaten bei 22 Patienten (57,9 %) keinerlei verbliebene Symptomatik oder Beeinträchtigung und somit ein mRS-Score von 0 feststellen. 8 Patienten (21,1 %) waren sechs Monate nach dem Blutungsereignis nicht signifikant in der Bewältigung ihres Alltags beeinträchtigt und erhielten somit einen mRS-Score von 1. Mittelgradige Beeinträchtigungen konnten nach sechs Monaten bei 2 (5,3 %) Patienten beobachtet werden. Schwerste Beeinträchtigungen wie Bettlägerigkeit und dauerhafte Pflegebedürftigkeit wurde bei 1 (2,6 %) Patienten festgestellt. In 5 Fällen (13,2 %) führte die Erkrankung innerhalb von sechs Monaten zum Tod. Keine Patienten wurden den mRS-Skalenwerten 2 und 4 (0,0 %) zugeordnet.

Somit hatten 30 Patienten (78,9 %) einen Wert von 0, 1 oder 2 auf der mRS und somit ein vorteilhaftes Therapieergebnis nach dem Blutungsereignis. In 8 der Fälle (21,1 %) muss von einem ungünstigen Ergebnis gesprochen werden.

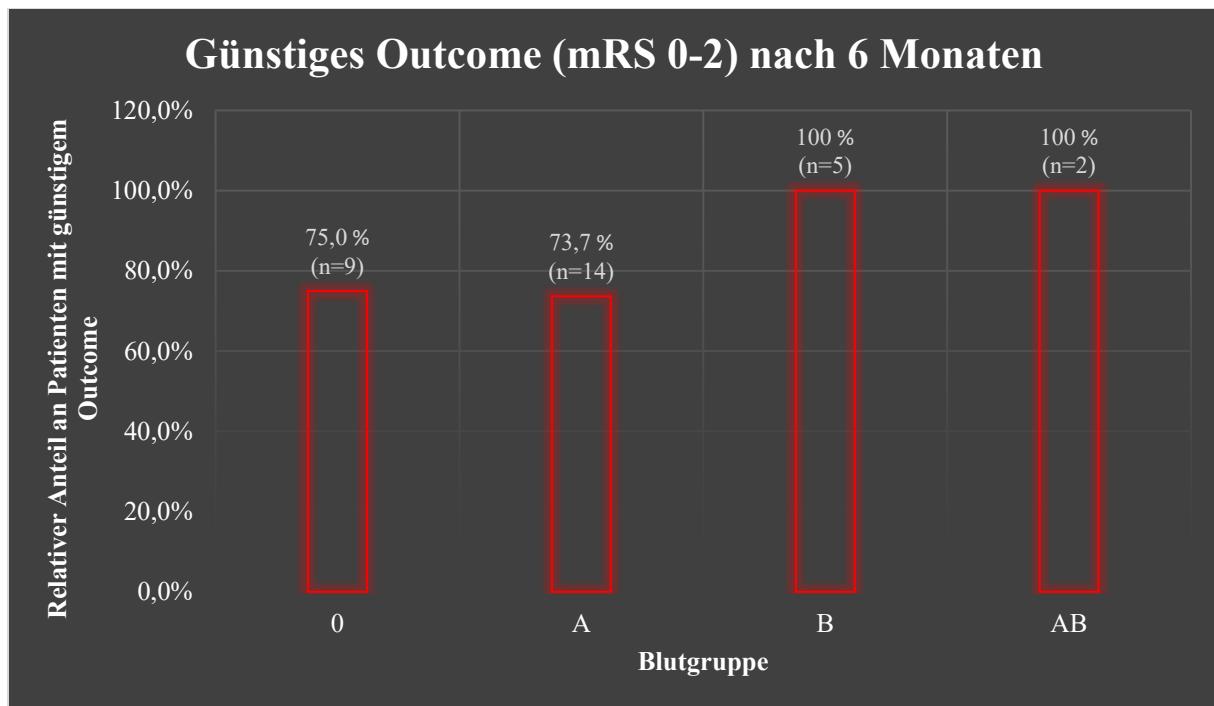


Abbildung 20 Relativer Anteil an Patienten mit günstigem Outcome nach 6 Monaten bei naSAB nach Blutgruppen

Es gab keinerlei statistisch relevante Zusammenhänge zwischen dem Outcome nach 6 Monaten und den untersuchten Variablen. Hierbei ist jedoch die geringe Anzahl an Patienten mit naSAB zu beachten, so besteht die Gruppe der naSAB-Patienten mit Blutgruppe AB aus lediglich 2 Patienten.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz p	Odds-Ratio	Konfidenzintervall
BG 0 Ja/Nein	-2,933	2,491	0,239	0,053	0,000 - 7,019

Tabelle 24 Statistische Auswertung des Outcome nach 6 Monaten bei naSAB

8.1.4.9 Rhesus- und Kell-Faktor der Patienten

Es wurde ebenfalls auf statistische Zusammenhänge zwischen dem Rhesusfaktor, bzw. dem Kell-Faktor der Patienten mit naSAB und Vasospasmen, vasospastischen Infarkten, der Fisher-Grade, dem Versterben der Patienten oder deren Outcome getestet. Hier konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden. Auf eine gesonderte Darstellung der einzelnen Werte wird daher verzichtet.

9 Diskussion und Schlussfolgerung

In dieser retrospektiven Arbeit sollte untersucht werden, ob es Hinweise auf einen Einfluss zwischen den Blutgruppen des AB0-Systems und dem Verlauf einer Subarachnoidalblutung gibt. Dies wurde anhand eines Patientenkollektivs mit Subarachnoidalblutung untersucht, dessen Patienten in den Jahren 2007 bis 2017 am Universitätsklinikum Lübeck behandelt wurden.

Diverse andere Arbeiten konnten zeigen, dass die Blutgruppen des AB0-Systems bei der Entstehung und dem Verlauf mannigfaltiger Krankheiten eine signifikante Rolle zu spielen scheinen (24, 31, 52, 54, 57, 61, 81, 84). Der Grund hierfür ist wahrscheinlich eine veränderte Blutgerinnung in Abhängigkeit von der Blutgruppe, was vermutlich auf die unterschiedlichen von-Willebrand-Faktor- und Faktor VIII-Spiegel der verschiedenen Blutgruppen zurückzuführen sind (24, 25, 37, 52). Da diese bei der Blutgruppe 0 im Vergleich zu den restlichen Blutgruppen besonders niedrig sind, stellte sich nun die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen Blutgruppen - insbesondere der Blutgruppe 0 - und einer Subarachnoidalblutung, Komplikationen im Verlauf oder beim Outcome der Patienten nachweisen lassen oder sich das Tragen bestimmter Blutgruppenmerkmale günstig auf den Krankheitsverlauf einer SAB auswirken kann.

9.1 Gerinnungshemmende Medikamente

Einer der wichtigsten Aspekte dieser Studie ist, dass der Einfluss einer möglichen Einnahme von gerinnungshemmenden Substanzen auf Subarachnoidalblutungen gemeinsam mit dem Effekt der Blutgruppe auf diese Erkrankung betrachtet wurde.

Bis zu dem Zeitpunkt dieser Arbeit wurde in der verfügbaren Literatur lediglich jeweils eine andere Studie zum Thema ABO Blutgruppe und aSAB bzw. naSAB veröffentlicht, die beide von der gleichen Arbeitsgruppe in Frankfurt (18, 19) durchgeführt wurden. Da jedoch

angenommen wurde, dass die Einnahme von gerinnungshemmenden Substanzen den Effekt der Blutgruppen auf die Blutgerinnung verzerren könnte, wurden nicht nur alle Patienten aus den Jahren 2007-2017 untersucht, sondern auch gesondert der Effekt der Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten. Hierin unterscheidet sich diese Studie von denen von Dubinski et al. (18, 19). Die Einnahme einer solchen Medikation änderte die Ergebnisse überraschenderweise nur unerheblich. Man könnte annehmen, dass die Einnahme von diesen Medikamenten bei einer Erkrankung wie der Subarachnoidalblutung, bei der es quasi auf jeden Milliliter Blut mehr oder weniger ankommt, der in den Subarachnoidalraum eindringt, zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose kommen könnte. Dies entspräche dem Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente. Das Ergebnis der hier vorliegenden Studie ist jedoch ein anderes: Unter bestimmten Voraussetzungen scheint sich sogar ein gegenteiliger Effekt einzustellen (siehe 7.5). Wie bereits im Kapitel 4.2.4 dargestellt, ist jedoch der Einfluss von Gerinnungshemmern, z.B. von ASS, nicht gut verstanden. Dies sollte, im Hinblick auf den häufigen Einsatz von Gerinnungshemmern bei Patienten als prophylaktische Maßnahme, dringend in weiteren Studien untersucht werden. Hierbei sollte der Fokus jedoch nicht ausschließlich auf den älteren Präparaten wie ASS liegen, vielmehr sollten künftige Untersuchungen auch die neue Generation der Antikoagulantien, die sogenannten NOAKs/DOAKs, einschließen.

9.2 Alter

Für das Outcome der Patienten scheint das Alter der Betroffenen eine Rolle gespielt zu haben.

Für die Gruppe der aSAB-Patienten betrug das durchschnittliche Alter 55,87 Jahre, der Median lag bei 55 Jahren. In der naSAB-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 56,36 Jahren, der Median bei 56 Jahren. Andere Arbeiten berichten bei einer aSAB von einem sehr ähnlichen Altersdurchschnitt, der zwischen 50 und 60 Lebensjahren liegt und bei 55 Jahren einen Häufigkeitsgipfel zeigt (49). In einer Studie aus dem Jahre 1996 mit 27 naSAB-Patienten - durchgeführt von Schwartz et al. (78) - zeigte sich ein Durchschnittsalter von 51 Jahren. In einer neueren Arbeit von Şahin et al. (76) aus dem Jahr 2016 mit 602 Patienten wird lediglich von einem Durchschnittsalter von ca. 53 Jahren gesprochen. Konczalla et.al (39) berichten in ihrer Studie mit 125 Patienten von einem Durchschnittsalter von 56 Jahren, was nah an dem

Altersschnitt der naSAB-Gruppe aus dieser Untersuchung liegt. Betrachtet man allgemein Literatur zum Altersdurchschnitt von an einer SAB Erkrankten Personen, stellt man fest, dass neuere Arbeiten ein höheres Durchschnittsalter der Erkrankung angeben. Auch das Durchschnittsalter der naSAB-Patienten dieser Studie ist deutlich höher als das der Arbeit aus dem Jahre 1996. Dies könnte an der generell gestiegenen Lebenserwartung seit dem Jahre 1996 liegen oder an den verbesserten und leichter verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten. Dass bei aSABs kein deutlicher Anstieg des Durchschnittsalters im Verlauf der letzten Jahre zu verzeichnen ist, könnte an der Ursache der Erkrankung liegen. So kommen genetische Ursachen möglicherweise in diesem Alter zum Tragen, was Gegenstand weiterer Forschung sein könnte.

9.3 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung lag bei der aSAB-Gruppe bei 87 männlichen (29,2 %) und 211 weiblichen Patienten (70,8 %), bei den naSAB-Patienten waren 33 Patienten männlichen Geschlechts (45,8 %) und 39 Patienten weiblichen Geschlechts (54,2 %).

In der Literatur wird bei aSAB-Patienten eine Geschlechterverteilung von etwa 3:2 beim Verhältnis Frauen zu Männern angegeben (49). Im Vergleich hierzu hat sich in der hier vorliegenden Arbeit das Verhältnis noch stärker zu Lasten der Frauen verschoben. Die genauen Gründe hierfür waren nicht Teil dieser Arbeit und wurden deswegen nicht genauer untersucht. Möglicherweise ist dieser Umstand auf eine zufällige Begebenheit zurückzuführen.

Bei der naSAB-Gruppe weicht die Geschlechtsverteilung erheblich von den Ergebnissen anderer Arbeiten ab. So berichten z.B. Konczalla et.al (39) von einer Anzahl weiblicher Patienten von lediglich 30,4 % (n=38) von einer Gesamtzahl von 125 Patienten mit naSAB. Bei den hier vorliegenden Ergebnissen wird davon ausgegangen, dass die geringe Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen naSAB-Patienten zu einer solchen statistischen Verzerrung geführt haben könnte. Da die Ursachen für eine naSAB nicht genau bekannt sind, ist es an dieser Stelle sehr schwierig, weitere mögliche Ursachen für die Geschlechterverteilung zu benennen.

9.4 Blutgruppen

Statistisch gelang es zu zeigen, dass bei den höheren Hunt & Hess-Graden bei Patienten, die vor ihrer Erkrankung keine gerinnungshemmenden Medikamente einnahmen, ein möglicher Risikofaktor für das Versterben an der Krankheit die Blutgruppen A, B oder AB zu sein scheint. Dies ist sehr überraschend und widerspricht der anfänglichen Vermutung, dass bei einer Erkrankung wie der Subarachnoidalblutung, bei der es sprichwörtlich auf jeden Milliliter Blut ankommt, der weniger in den Subarachnoidalraum hineingelangt, gerade die Patienten mit Blutgruppe 0 einen angeborenen und somit unveränderlichen Risikofaktor mit sich tragen. Da dieser sich jedoch statistisch als sterblichkeitsreduzierender Faktor darstellt, könnte dieser Umstand Gegenstand weiterer Forschung sein und möglicherweise auf lange Sicht die Ersteinschätzungs- und Behandlungsmöglichkeiten der Patienten mit SAB verbessern.

Des Weiteren zeigte sich sehr deutlich, dass die Blutgruppe A, die 34,6 % aller Patienten mit aSAB aufwiesen, deutlich weniger häufig vertreten war, als es im deutschen Durchschnitt (43 %) (64) der Fall ist. Die Blutgruppen B (17,1 % aller Patienten mit aSAB vs. 11 % in Deutschland) (64) und AB (7,4 % aller Patienten mit aSAB vs. 5 % in Deutschland) (64) sind jedoch im Vergleich zum deutschen Durchschnitt deutlich stärker vertreten.

Interessanterweise liegt bei den aSAB-Patienten die Blutgruppe 0 in ihrer Verteilung nur 0,1 % unter dem der deutschen Bevölkerung (41 %) (64). Dabei war es genau die Blutgruppe 0, die bei der Planung dieser Studie im Verdacht stand, aufgrund des veränderten Blutspiegels von von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII (54, 57, 61, 84), einen Einfluss auf Subarachnoidalblutungen und deren Verlauf zu haben. So wurde erwartet, dass eben diese Blutgruppe 0 deutlich häufiger vertreten sein wird. Ebenfalls wurde angenommen, dass diese Patienten auch zu einem höheren Fisher-Grade, einem höheren H&H-Grad und somit auch zu einem insgesamt schwereren Verlauf neigen. Dies ließ sich jedoch statistisch nicht nachweisen.

Folglich lässt sich vermuten, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Auftreten einer aSAB möglicherweise komplexer ist, als es diese Studie zu zeigen vermochte. Dies könnte Gegenstand weiterer Forschung sein, die weitere Faktoren einschließt, die sich im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit nicht eruieren ließen. Gleichermaßen gilt für den Zusammenhang der Blutgruppe und dem Auftreten einer naSAB. Auch hier zeigt sich eine deutliche Abweichung in der Häufigkeit der Blutgruppe A (51,4 % der naSAB-Patienten) im Vergleich zum deutschen Durchschnitt (43 % der Deutschen) (64). Auch scheint der relative

Anteil an Patienten mit Blutgruppe 0 (31,9 %) deutlich geringer zu sein, als das Auftreten der Blutgruppe 0 in der deutschen Gesamtbevölkerung (41 %) (64). Auch die Blutgruppe AB ist bei den Patienten mit naSAB 0,6 % häufiger vertreten, als sie bei der deutschen Bevölkerung im Durchschnitt vorkommt. Diese häufigere Repräsentanz der Blutgruppe AB bei aSAB wurde ebenfalls in einer Studie an 81 Patienten aus dem Jahre 2018 - durchgeführt von Dubinski et al. - festgestellt (18). Hier war die Blutgruppe AB mit 14 % bei naSAB-Patienten noch deutlich häufiger (18). Allerdings war in bei Dubinski et al. die Blutgruppe A mit 38 % weniger häufig als in der hier vorliegenden Untersuchung (18). Da sowohl für diese als auch die Studie aus dem Jahre 2018 vergleichsweise wenige Patienten zur Verfügung standen ist es durchaus möglich, dass diese Verteilung in beiden Arbeiten lediglich zufällig war, da bei diesen wenigen Patienten jeder Einzelne große Schwankungen in der Gesamtverteilung verursachen kann.

9.5 Hunt & Hess-Grad und Fisher-Grade

Im Allgemeinen hatten nur 9,4 % des Patientenkollektivs mit aSAB einen günstigen Fisher-Grade nach computertomographischer Untersuchung. Statistisch am häufigsten wurde bei der Blutgruppe A (94,2 %), gefolgt von der Blutgruppe B (90,2 %) ein ungünstiger Fisher-Grade festgestellt. Anders bei Blutgruppe AB – hier wurde „nur“ in 81,8% ein ungünstiger Fisher-Grade diagnostiziert. Hier fand sich ein deutlicher Unterschied zu Dubinski et al. (18), bei denen die Patienten deutlich weniger häufig zu hochgradigen und damit ungünstigen Fisher-Grades neigten (77,2 % der Patienten mit aSAB). Führend waren bei diesen Forschern jedoch die Blutgruppen 0 und A, bei denen jeweils 79% der Blutgruppen einen ungünstigen Fisher-Grade aufwiesen. Allerdings waren auch in dieser Studie die Patienten mit Blutgruppe AB diejenigen, die am wenigsten häufig von ungünstigen Fisher-Grades betroffen waren.

Computertomographisch konnte bei 33 Patienten aus dem Kollektiv der naSAB-Patienten (48,6 %) ein günstiger Fisher-Grade festgestellt werden. Auch hier sind die am stärksten betroffenen Personen Träger der Blutgruppe B (62,5 %) und der Blutgruppe A (51,4%). Ein Unterschied zur aSAB stellt dar, dass bei den naSAB-Patienten die Träger der Blutgruppe 0 (47,8 %) und der Blutgruppe AB (50 %) am wenigsten häufig einen ungünstigen Fisher-Grade diagnostiziert bekommen. Aufgrund der wenigen na-SAB-Patienten mit Blutgruppe AB (n=4) ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses jedoch anzuzweifeln. Bei Dubinski et al. stellen genau die

Patienten mit den Blutgruppen 0 (27 %) und AB (27 %) diejenigen dar, die am häufigsten einen ungünstigen Fisher-Grade diagnostiziert bekommen. Jedoch wird wie bereits bei den aSAB-Patienten auch hier deutlich weniger häufig die radiologische Diagnose eines ungünstigen Fisher-Grades gestellt. Während in der hier vorliegenden Studie 51,4 % der Patienten diese Diagnose erhalten, sind es bei den Frankfurter Forschern lediglich 41%. Generell liegen die Ergebnisse von Dubinski et al. – sowohl bei den aSAB und den naSAB – näher an den Erwartungen, die zur Konzeption dieser Untersuchung beitrugen. So wurde angenommen, dass sich bei Patienten mit der Blutgruppe 0 häufiger ein ungünstiger Fisher-Grade nachweisen lässt. Dies ist möglicherweise durch die herabgesetzte Blutgerinnung zu erklären. Weshalb die hier vorliegenden Ergebnisse sich von denen der Frankfurter Forscher so deutlich unterscheiden, kann anhand dieser Studie nicht abgeleitet werden.

38,9 % aller aSAB-Patienten wurde ein günstiger H&H-Grad diagnostiziert. Interessanterweise erhielten 41,0 % der Patienten mit aSAB mit der Blutgruppe 0 bei der Einschätzung einen günstigen H&H-Grad. Gleiches war lediglich bei 31,8 % der Patienten mit Blutgruppe AB der Fall.

Bei dem naSAB-Kollektiv konnte bei 56 Patienten (77,8%) ein günstiger H&H-Grad diagnostiziert werden. Alle Patienten mit der Blutgruppe AB wurden anhand der H&H-Klassifizierung als günstig eingeschätzt, was bei den Patienten mit Blutgruppe 0 lediglich in 73,9 % der Fall war. Somit waren relativ gesehen diejenigen mit Blutgruppe 0 am häufigsten von einem ungünstigen H&H-Grad betroffen.

Da der Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Hunt & Hess-Grad noch wenig beforscht ist, war es nicht möglich, hierzu Literatur zu finden, diese Studie mit den Ergebnissen anderer Forscher zu vergleichen.

Im Vergleich der Patientenkollektiven der aSAB- und naSAB-Patienten fällt auf, dass das Gesamt-Outcome der naSAB-Patienten deutlich besser ist als das der aSAB-Patienten. Auch hatten die naSAB-Patienten deutlich seltener einen als ungünstig eingeschätzten Hunt & Hess-Grad.

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten mit hochgradigem Hunt & Hess-Grad und aneurysmatischer SAB konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nicht die Blutgruppe 0 tragen und vor der SAB keine Gerinnungshemmer eingenommen haben, ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an einer aSAB zu versterben. Gleichzeitig konnte dies nicht näher auf eine Blutgruppe eingegrenzt werden, die statistische Überprüfung diesbezüglich zeigte keine

Signifikanzen. Allerdings fällt – wie oben bereits beschrieben - ebenfalls auf, dass im Vergleich mit den anderen Blutgruppen, Patienten mit der Blutgruppe 0 am häufigsten einen günstigen H&H-Grad diagnostiziert bekamen. Diese beiden Beobachtungen widersprechen der in der Studie anfänglich angenommenen Vermutungen, dass gerade die Patienten mit Blutgruppe 0 sowohl eine erhöhte Sterblichkeit, als auch häufiger schlechte H&H-Grade diagnostiziert bekommen. Dies erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass Untersuchungen zeigen konnten, dass Patienten mit der Blutgruppe 0 durch die verminderten Plasmaspiegel von vWF und Faktor VIII, eine erhöhte Blutungsneigung aufgrund der herabgesetzten Gerinnbarkeit des Blutes aufweisen, als naheliegende Schlussfolgerung (24, 25). Über die Gründe für die nun getätigte Beobachtung kann jedoch lediglich spekuliert werden. Betrachtet man das gesamte Kollektiv der aSAB-Patienten, also auch die Patienten, die vor der Erkrankung gerinnungshemmende Medikamente eingenommen haben, lässt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Hunt & Hess-Grad und einer Blutgruppe feststellen. Hieraus lässt sich möglicherweise schließen, dass eine Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten sich sogar protektiv auf das Überleben von Patienten auswirkt, die nicht die Blutgruppe 0 tragen – was eine sehr überraschende Erkenntnis wäre. Bisher waren in der Literatur lediglich Hinweise auf einen möglicherweise günstigen Einfluss von gerinnungshemmenden Medikamenten beschrieben (6, 15).

Da in dieser Untersuchung nicht zwischen den verschiedenen gerinnungshemmenden Medikamenten differenziert wurde, kann über eine mögliche Ursache nur spekuliert werden. Möglich wäre, dass eine direkte Interaktion der Pharmaka sich positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirkt. Eine andere mögliche Erklärung könnte sein, dass gerinnungshemmende Medikamente im Anschluss an die SAB die Durchblutung des Gehirns verbessern und so den entstandenen Schaden stärker begrenzen, als es durch keine Einnahme von Gerinnungshemmern der Fall ist.

9.6 Vasospasmen und vasospastische Infarkte

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass vasospastische Ereignisse, welche durch eine digitale Subtraktionsangiographie nachgewiesen wurden, bei aSAB-Patienten deutlich häufiger auftreten als bei naSAB-Patienten. Diese Gefäßverengung, die zu plötzlich einsetzenden neurologischen Defiziten führen kann, trat bei aSAB-Patienten in 37,9 % der Fälle auf, bei naSAB-Patienten jedoch lediglich bei 12,5 % der Patienten. Es konnte jedoch weder bei den aSAB, noch bei den naSAB-Patienten ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten vasospastischer Komplikationen und der Blutgruppe gezeigt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Untersuchung von Dubinski et al. aus dem Jahre 2017 (19), die ebenfalls keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Auftreten von Vasospasmen beweisen konnten. Die durchgeführte statistische Untersuchung auf einen möglichen Einfluss einer Prämedikation mit Gerinnungshemmern änderte das Ergebnis nicht.

Auffällig hierbei ist, dass Patienten mit der Blutgruppe 0 (21,7 %) des naSAB-Kollektivs deutlich häufiger an Vasospasmen zu leiden scheinen als Patienten mit der Blutgruppe A, B und AB. Auch vasospastische Infarkte traten bei der Blutgruppe 0 häufiger auf als bei den anderen Blutgruppen. Hier erlitten 2 von 23 Patienten (8,7 %) einen vasospastischen Infarkt im Verlauf ihrer naSAB. Über die Ursache kann aufgrund des Charakters der hier durchgeführten Studie nur spekuliert werden. Wie bereits im Kapitel über den Fisher-Grade beschrieben, ist die Menge an Blut, die bei einer SAB in den Subarachnoidalraum eindringt, mit dem Auftreten von Vasospasmen assoziiert (70). Kombiniert man diese Erkenntnis mit denjenigen Untersuchungen, die der Blutgruppe 0 eine verminderte Gerinnungsfähigkeit zuspricht (24), lässt sich die Beobachtung, dass bei den Patienten mit Blutgruppe 0 des naSAB-Kollektivs am häufigsten an Vasospasmen leiden, erklären. Dies wurde auf die höhere Menge an Blut im Subarachnoidalraum zurückgeführt, was laut Rao et al. (70) mit dem Auftreten von Vasospasmen in Zusammenhang steht. Jedoch lässt sich dies nicht mit den radiologischen Einschätzungen, also dem Fisher-Grade, in Einklang bringen, da in der vorliegenden Untersuchung nicht die Patienten mit der Blutgruppe 0 diejenige Gruppe von Patienten darstellte, die am häufigsten einen ungünstigen Fisher-Grade aufwiesen.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Patienten, die nicht die Blutgruppe 0 besitzen, könnte man auch annehmen, dass die geringere Anzahl an Vasospasmen dieser Patienten auf die höheren Plasmaspiegel an vWF und Faktor VIII zurückzuführen ist (24).

Bei der Blutgruppe AB sind bei den naSAB-Patienten weder Fälle von vasospastischen Komplikationen, noch vasospastische Infarkte aufgetreten. Jedoch waren diese Patienten in der hier vorliegenden Studie nur mit 4 Fällen vertreten, was eine verlässliche Aussage schwierig macht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterscheiden sich hier deutlich von der Studie von Dubinski et al. aus Frankfurt, die eine gegenteilige Beobachtung bei Patienten mit der Blutgruppe AB darstellen konnte (18). Hier erlitt, relativ gesehen, die Patientengruppe mit der Blutgruppe AB die meisten vasospastischen Infarkte (n=2; 18 %). Da auch die Frankfurter Studie nur sehr wenige Patienten mit der Blutgruppe AB und einer naSAB in ihrem Kollektiv hat, ist es ebenfalls wenig erfolgsversprechend, daraus allgemeine Rückschlüsse ableiten zu wollen.

Bei den Patienten die aufgrund einer aSAB am UKSH Campus Lübeck in Behandlung waren, traten relativ betrachtet am häufigsten zerebrale Vasospasmen bei Patienten mit der Blutgruppe B (n=21; 41,2 % aller Patienten mit Blutgruppe B) und der Blutgruppe 0 (n=49; 40,2 %) auf. In der Frankfurter Studie waren bei Betrachtung der ausgewerteten Studienpopulation besonders die Blutgruppe 0 (n=81; 42 % aller Patienten mit Blutgruppe 0) und die Blutgruppe A (n=79; 39 % aller Patienten mit Blutgruppe A) betroffen, jedoch die Blutgruppe B wesentlich geringer (n=17; 35 % aller Patienten mit Blutgruppe B).

Möglicherweise ist das gehäufte Auftreten dieser Komplikationen sowohl bei der aSAB-Patientengruppe, als auch bei den naSAB-Patienten bei der Blutgruppe 0 im Vergleich zu den anderen Blutgruppen auf die geringeren Spiegel an gerinnungsaktiven Substanzen wie dem Faktor VIII oder dem vWF zurückzuführen. Die genauen Mechanismen, wie sich diese Tatsache auf das Auftreten von Vasospasmen auswirken könnte, ist jedoch noch nicht näher erforscht (18). Jedoch wurde bereits nachgewiesen, dass die Blutmenge, radiologisch durch den Fisher-Grade beschrieben, ein Risikofaktor für das Auftreten von Vasospasmus ist (70).

9.7 Outcome der Patienten

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die aSAB auch trotz der heutigen medizinischen Möglichkeiten eine sehr gefährliche Erkrankung ist. Von den 298 Patienten mit aSAB verstarben 76 (25,5 %) im Verlauf dieser Erkrankung. In einer Studie aus dem Jahre 2015 von Lindekleiv et al. wird eine Mortalitätsrate von 15,6 % der Patienten im ersten Jahr mit einer aSAB beschrieben (47). Verglichen mit der hier vorliegenden Arbeit lag die Mortalitätsrate bei Lindekleiv et al. also 9,9 % niedriger. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass als Grundlage dieser Arbeit nur Daten über 6 Monate nach dem Blutungsergebnis erfasst wurden. Möglicherweise läge die Mortalitätsrate in dem betrachteten Kollektiv nach einem Jahr noch höher. Interessanterweise verstarben von den Patienten mit der Blutgruppe 0 lediglich 21,3 % der Patienten. Diese Zahl liegt nicht nur unter dem Durchschnitt, sondern hat die Blutgruppe 0 bei den Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung in dieser Untersuchung sogar die niedrigste Sterblichkeit aller Blutgruppen. Wie bereits oben erläutert, gibt es sogar Hinweise, dass bei einer Subgruppenbetrachtung der Patienten mit ungünstigem Hunt & Hess-Grad bei aSAB und ohne vorherige Gerinnungshemmer-Einnahme eine erhöhte Sterblichkeit bei den Patienten mit nicht-Blutgruppe-0 zu beobachten ist. Dies widerspricht komplett der anfänglichen Vermutung – es wurde aufgrund der geringeren Blutgerinnungseigenschaften der Blutgruppe 0 (24) erwartet, dass diese Patienten die höchste Sterblichkeit im Vergleich mit den anderen Blutgruppen haben.

Fast genauso niedrig stellt sich die Sterblichkeit bei der Blutgruppe B dar, die bei 21,6 % aller Patienten mit Blutgruppe B liegt. Besonders hoch liegt die Sterblichkeit bei den Blutgruppen A (31,1 % aller Patienten mit Blutgruppe A) und AB (31,8 %). Jedoch war ein statistischer Einfluss der Blutgruppen nicht signifikant.

Anders sieht es hier jedoch bei den Patienten mit naSAB aus. Hier verstarben prozentual am meisten Patienten, die Träger der Blutgruppe 0 waren (n=2; 8,7% aller Patienten mit Blutgruppe 0). Von den Patienten mit der Blutgruppe B bzw. der Blutgruppe AB verstarb kein Patient. Problematisch hierbei ist, dass die Anzahl der Patienten in dieser Untersuchung, die eine naSAB und Blutgruppe B (n=8) oder Blutgruppe AB (n=4) aufwiesen, sehr gering ist und die Blutgruppen B und AB im Vergleich zu den anderen Blutgruppen selten sind. Um die hier gezeigten Ergebnisse zu bestätigen, wäre eine Untersuchung von einem größeren Patientenkollektiv notwendig. Da der Einfluss von der Blutgruppe auf eine Subarachnoidalblutung ein bisher wenig beforschtes Feld ist, war es an dieser Stelle nicht

möglich, belastbare Daten aus anderen Untersuchungen zu sichten, die das Ergebnis dieser Untersuchung bestätigen oder zu einem anderen Ergebnis kommen.

Auch auf das Outcome nach 3 bzw. 6 Monaten hatte die Blutgruppe in dieser Untersuchung keinen statistisch signifikanten Effekt. Ein direkter Vergleich der beiden Nachbeobachtungszeitpunkte ist jedoch nicht möglich, da bei 20,15 % der Patienten, die 3 Monate nach dem Blutungsereignis noch nachuntersucht werden sollten, nun keine Daten mehr vorliegen. Die Gründe hierfür sind dem Autor dieser Studie nicht bekannt. Es wurde darauf verzichtet, die 6-Monatsdaten zu extrapolieren.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass ein günstiger H&H-Grad sich günstig auf das Überleben auswirkt. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Arbeiten (1, 21, 45), so konnte beispielsweise Frau Hübner in Ihrer Dissertation aus dem Jahre 2007 ebenfalls zeigen, dass Patienten mit einem niedrigeren und somit günstigeren Hunt & Hess-Grad weniger häufig versterben. Auch sehr aktuelle Studien aus dem Jahre 2020 können einen solchen Zusammenhang zwischen schlechtem Outcome und schlechtem Hunt & Hess-Grad zeigen (21). Auch in ihrem Patientenkollektiv erholten sich Patienten mit günstigerem H&H-Grad zum Zeitpunkt der Entlassung deutlich öfter (1). Bei dem Patientenkollektiv dieser Arbeit konnte dies sowohl bei der aSAB Gruppe, als auch bei der naSAB Gruppe gezeigt werden.

9.8 Einschränkungen der Studie

Die hier vorliegende Untersuchung hat einige Einschränkungen, die es zu erwähnen gilt. So ist das retrospektive Studiendesign lediglich in der Lage, aus vorhandenen Daten statistische Zusammenhänge abzuleiten. Die Beschaffung fehlender Informationen gestaltet sich hierbei sehr schwierig. Dies zeigte sich in der niedrigen Anzahl an Patienten, die auf schriftliche Bitte an der Studie teilzunehmen und den Fragebogen zurückzuschicken, geantwortet haben. Wie oben bereits erläutert, haben lediglich 118 (31,38 %) der 376 angeschriebenen Patienten den Bogen an mich zurückgesendet. Hinzu kommt, dass es nicht möglich war, den Verbleib von 7,9 % der Patienten zu klären, weshalb eine Kontaktaufnahme nicht möglich war.

Hinzu kommt die Zeit, die zwischen der Behandlung am UKSH und dem Beginn dieser Studie bereits verstrichen war. Hierdurch kann es zu Erinnerungslücken kommen. Eine Begründung

für die niedrige Antwortrate könnte zudem sein, dass es sich bei der durchlebten Zeit nach dem Blutungsergebnis und während des Krankenhausaufenthaltes um ein äußerst unschönes Erlebnis gehandelt hat, an das man möglicherweise durch ein solches Anschreiben nicht erinnert werden möchte.

Warum sich beobachtete Zusammenhänge letztlich so darstellen, kann diese Studie nicht klären. Hierzu muss weitere Forschung betrieben werden, die die hier dargestellten Ergebnisse bestätigen und einen Erklärungsansatz liefern, oder das Gegenteil zeigen werden.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist, dass das Ziel war, lediglich einen allgemeinen Zusammenhang zu zeigen. Auf Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Möglicherweise zeigt sich ein Effekt, der durch die Blutgruppe ausgelöst wird, lediglich bei Patienten, auf die bestimmte Parameter zutreffen. Auch dies kann diese Studie nicht zeigen, weitere Forschung kann hier möglicherweise Klarheit bringen.

Zudem ist die Blutgerinnung ein äußerst komplexes Zusammenspiel verschiedenster Faktoren, deren Interaktion miteinander und Auswirkung aufeinander in der hier vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt wurden.

Zudem konnten lediglich bei 52 (14,1 %) der Patienten eine Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungshemmer-Einnahme sicher eruiert werden. Bei den anderen Patienten wurde sich auf die Aussage Dritter bzw. auf deren Erinnerungsvermögen verlassen, zumal der Zeitpunkt vor der SAB schon mehr als 10 Jahre zurückliegt. Es ist wahrscheinlich, dass dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat. Ebenso kann die Compliance bei der Einnahme dieser Medikamente in der Zeit vor der SAB nicht nachvollzogen oder garantiert werden.

Bezüglich der Gerinnungshemmer wurde zudem keine Differenzierung zwischen den verschiedenen Medikamenten vorgenommen. Da diese Medikamente in vielen Fällen andere Wirkmechanismen besitzen, kann hier nicht differenziert werden, ob einzelne Medikamente möglicherweise einen Einfluss auf den Verlauf einer Subarachnoidalblutung haben. Da es anzunehmen ist, dass diese 52 Patienten verschiedene Medikamente in zudem noch unterschiedlichen Dosierungen eingenommen haben, wären es bei 52 Patienten lediglich sehr kleine Gruppen für die einzelnen Präparate und Dosierungen, was weitere Verzerrungen bedeuten und sehr wahrscheinlich kein eindeutiges Ergebnis liefern würde.

Ein weiteres Problem ist eine mögliche Resistenz gegenüber ASS oder auch anderen Gerinnungshemmern wie Clopidogrel. In der Literatur wird eine Häufigkeit für eine ASS-Resistenz von zwischen 5-30 % angegeben (33). Für eine Clopidogrel-Resistenz wird eine

Häufigkeit zwischen 4-30 % angenommen (33). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Komplikationsrate nach Erkrankungen, die eine Behandlung mit dem Gerinnungshemmer erforderlich machten, bei Patienten mit einer Resistenz gegen eben diesen signifikant höher war (33). Da ein Test auf diese Resistenz zwischen 2007 und 2017 noch nicht standardmäßig durchgeführt wurde, kann der Einfluss, den ein mögliches Nichtansprechen der Gerinnungshemmer bei SAB-Patienten haben könnte, nicht bestimmt werden. Zukünftige Untersuchungen bezüglich der Auswirkung der individuellen Blutgruppe auf eine Erkrankung sollten diesen Umstand möglicherweise berücksichtigen. Möglicherweise lassen sich aus einer daraus entstehenden Beobachtung weitere Möglichkeiten der Therapieanpassung ableiten.

9.9 Ausblick

Die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen verschiedenen Erkrankungen und der Blutgruppen der betroffenen Patienten ist ein bisher wenig beforschtes Thema in der Neurointensivmedizin, obwohl einige Arbeiten bereits zeigen konnten, dass die Blutgruppe einen wichtigen Verlaufsparameter darstellt. Auch in der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Blutgruppen einen Einfluss auf den Verlauf und das Outcome einer Subarachnoidalblutung mit einem hochgradigen H&H-Grad und keinen Gerinnungshemmer-Einnahme vor der SAB haben können. Dies sollte in weiteren Erhebungen bestätigt werden. Es wird an dieser Stelle vorgeschlagen, in einer prospektiven Studie an allen Patienten, bei denen sich der Verdacht auf eine SAB bestätigt, die Blutgruppe zu bestimmen und eine Medikamentenanamnese auf gerinnungshemmende Substanzen durchzuführen. Hierbei sollte auch auf die Art des Medikaments und die Dosis geachtet werden, um möglicherweise einen Dosis-Wirkungs-Effekt herauszuarbeiten. Anschließend sollte der Plasmaspiegel von vWF und Faktor VIII bestimmt werden und die Parameter der Blutgerinnung bestimmt werden. Natürlich sollte auch untersucht werden, ob es sich bei den Patienten um sogenannte Non-Responder handelt, die auf die gerinnungshemmenden Substanzen nicht oder nicht gut ansprechen. Möglicherweise lässt sich so ein Präparat identifizieren, dass sich (positiv) auf den Verlauf einer SAB auswirkt.

Betrachtet man in zukünftigen Studien den Effekt von Gerinnungshemmern auf das Outcome der Patienten nach einer Subarachnoidalblutung, sollte eventuell untersucht werden, welchen Effekt eine gerinnungshemmende Medikation auf bestehende Therapieverfahren hat. Hierbei wäre eine besondere Betrachtung der Clipping- und der Coiling-Methode angebracht, da bei letzter eine doppelte Plättchenhemmung zum Einsatz kommt. Neben Clopidogrel wird ASS eingesetzt, was sich bereits wie in den Kapiteln 7.1 und 7.8 beschrieben, auf das Outcome auswirken könnte. Ein Augenmerk bei einer solchen Untersuchung sollte nebenbei noch auf dem möglichen non-responding der behandelten Patienten liegen.

Zusätzlich sollte bei einer erneuten Untersuchung zu diesem Thema besonders auf naSAB-Patienten geachtet werden, da lediglich wenige Daten über Patienten mit beispielsweise der Blutgruppe AB zur Verfügung standen.

10 Zusammenfassung

In diversen anderen Arbeiten wurde gezeigt, dass die Blutgruppe 0 ein Risikofaktor für den Verlauf und die Entstehung von verschiedenen Krankheiten zu sein scheint. Dies wird darauf zurückgeführt, dass bei der Blutgruppe 0 - im direkten Vergleich zu den übrigen Blutgruppen - der Plasmaspiegel von vWF und Faktor VIII um etwa 25-30% niedriger ist, was sich auf die Gerinnbarkeit des Blutes auszuwirken scheint.

In dieser Arbeit wurden alle Patienten, die zwischen 2007 und 2017 am UKSH Standort Lübeck mit einer aSAB oder naSAB behandelt wurden, untersucht. Zweck dieser Studie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen der Blutgruppe der Patienten und dem Verlauf der Subarachnoidalblutung aufzuzeigen. Als Grundlage hierfür wurde eine bereits bestehende Datenbank genutzt, die von der Klinik für Neurochirurgie einst für das interne Qualitätsmanagement angelegt wurde. Diese wurde unter anderem um die Blutgruppe der Patienten ergänzt. Hiernach umfasste das Patientenkollektiv 370 Patienten, bestehend aus 298 Patienten mit einer aSAB und 72 mit einer naSAB.

Bei der statistischen Auswertung wurde bei Patienten mit einem hochgradigen, als ungünstig eingeschätztem Hunt & Hess-Grad, die vor ihrer Erkrankung keine gerinnungshemmenden Medikamente eingenommen haben, ein erhöhtes Risiko festgestellt, an einer aSAB zu versterben, sollten die betroffenen Patienten nicht Träger der Blutgruppe 0 sein (OR 0.98, KI: 95.7-99.7, $p=0.023$). Da dieser statistische Zusammenhang nicht mehr besteht, sobald man auch die Patienten betrachtet, die vor der Erkrankung gerinnungshemmende Medikamente einnahmen, liegt die Vermutung nahe, dass die erhöhte Sterblichkeit direkt auf die Nicht-Einnahme dieser Medikamente zurückzuführen muss. Dies sollte Gegenstand weiterer Forschung sein, da eine solche Entdeckung, vorausgesetzt die Ergebnisse bestätigen sich, einen großen Einfluss auf Therapieentscheidungen haben könnte.

Anders als von dem Autor dieser Studie anfänglich angenommen, konnten kein weiterer statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutgruppe 0 oder den übrigen Blutgruppen und dem Verlauf, bzw. dem Outcome nach einer aSAB oder naSAB festgestellt werden. Auch die Einnahme von Gerinnungshemmern hatte keinen Einfluss auf weitere untersuchte Parameter.

Abschließend wäre es zudem noch interessant, in welcher Weise sich die Ergebnisse dieser Arbeit bei wesentlich größeren Patientenzahlen verhalten oder sich gar verändern. Diese Frage

stellt sich nicht nur in Hinblick auf das Patientenkollektiv der aSAB-Patienten, sondern insbesondere bei den Patienten mit naSAB, da hier besonders wenig Daten zu erheben waren. Möglicherweise ließen sich mit einem größeren Kollektiv noch weitere Zusammenhänge zu Tage gefördert werden, als dem Autor dieser Arbeit möglich war.

11 Literatur

1. Anne Hübner. Therapie und Outcome der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Lübeck: Universität zu Lübeck; 2009.
2. Bharati KP, Prashanth UR. Von Willebrand disease: an overview. Indian J Pharm Sci 2011; 73(1):7–16. doi: 10.4103/0250-474X.89751.
3. Brinjikji W, Kallmes DF, Kadirvel R. Mechanisms of Healing in Coiled Intracranial Aneurysms: A Review of the Literature. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36(7):1216–22. doi: 10.3174/ajnr.A4175.
4. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25(7):1342–7. doi: 10.1161/01.str.25.7.1342.
5. Caekebeke-Peerlinck KM, Koster T, Briët E. Bleeding time, blood groups and von Willebrand factor. Br J Haematol 1989; 73(2):217–20. doi: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb00255.x.
6. Can A, Rudy RF, Castro VM, Yu S, Dligach D, Finan S et al. Association between aspirin dose and subarachnoid hemorrhage from saccular aneurysms: A case-control study. Neurology 2018; 91(12):e1175–e1181. doi: 10.1212/WNL.0000000000006200.
7. Caroff J, Mihalea C, Dargento F, Neki H, Ikka L, Benachour N et al. Woven Endobridge (WEB) Device for endovascular treatment of ruptured intracranial wide-neck aneurysms: a single-center experience. Neuroradiology 2014; 56(9):755–61. doi: 10.1007/s00234-014-1390-7.
8. Carpeggiani C, Coceani M, Landi P, Michelassi C, L'abbate A. ABO blood group alleles: A risk factor for coronary artery disease. An angiographic study. Atherosclerosis 2010; 211(2):461–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.012.
9. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Biomed Res Int 2017; 2017:8584753. doi: 10.1155/2017/8584753.
10. Circulus willisi; 2019 [Stand: 22.12.2019]. Verfügbar unter: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e5/Circle_of_Willis_la.svg/800px-Circle_of_Willis_la.svg.png.

11. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *Journal of Medicine and Life* 2013; 6(2):120–5.
12. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke* 2012; 43(6):1711–37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839.
13. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biomed Res Int* 2014; 2014:628597. doi: 10.1155/2014/628597.
14. Cruz JP, Sarma D, Noel de Tilly L. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: when to stop imaging? *Emerg Radiol* 2011; 18(3):197–202. doi: 10.1007/s10140-011-0939-6.
15. Dasenbrock HH, Yan SC, Gross BA, Guttieres D, Gormley WB, Frerichs KU et al. The impact of aspirin and anticoagulant usage on outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Nationwide Inpatient Sample analysis. *J Neurosurg* 2017; 126(2):537–47. doi: 10.3171/2015.12.JNS151107.
16. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011; 15(2):211–40. doi: 10.1007/s12028-011-9605-9.
17. Dodel R, Winter Y, Ringel F, Spottke A, Gharevi N, Müller I et al. Cost of illness in subarachnoid hemorrhage: a German longitudinal study. *Stroke* 2010; 41(12):2918–23. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.586826.
18. Dubinski D, Won S-Y, Behmanesh B, Kashefiolasl S, Geisen C, Seifert V et al. Influence of ABO blood type on the outcome after non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160(4):761–6. doi: 10.1007/s00701-018-3489-9.
19. Dubinski D, Won S-Y, Konczalla J, Mersmann J, Geisen C, Herrmann E et al. The Role of ABO Blood Group in Cerebral Vasospasm, Associated Intracranial Hemorrhage, and Delayed Cerebral Ischemia in 470 Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2017; 97:532–7. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.065.

20. Ecker A, RIEMENSCHNEIDER PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1951; 8(6):660–7. doi: 10.3171/jns.1951.8.6.0660.
21. Fang Y, Xu S, Lu J, Wu H, Zheng J, Lenahan C et al. Validation and Comparison of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales in Angiogram-Negative Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Biomed Res Int* 2020; 2020:9707238. doi: 10.1155/2020/9707238.
22. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schütt S et al. Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke* 2000; 31(12):2971–5 [Stand: 12.04.20019]. Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.STR.31.12.2971>.
23. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6(1):1–9. doi: 10.1227/00006123-198001000-00001.
24. Franchini M, Lippi G. Relative Risks of Thrombosis and Bleeding in Different ABO Blood Groups. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(2):112–7. doi: 10.1055/s-0035-1564832.
25. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost* 2014; 112(6):1103–9. doi: 10.1160/TH14-05-0457.
26. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2016; 20(1):277. doi: 10.1186/s13054-016-1447-6.
27. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res* 2013; 4(4):432–46. doi: 10.1007/s12975-013-0257-2.
28. Garg R, Bar B. Systemic Complications Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(1):7. doi: 10.1007/s11910-017-0716-3.
29. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12):50. doi: 10.1007/s11883-017-0690-x.
30. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21(2):263–70. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.013.

31. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69(6):1691–5. doi: 10.1182/blood.V69.6.1691.1691.
32. Heros RC. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20(6):715–7. doi: 10.1161/01.str.20.6.715.
33. Hombach V. Neuentwicklungen in der Thrombozytenaggregationshemmung – sinnvolle Alternativen für ASS/Clopidogrel-Non-Responder? *Clin Res Cardiol Suppl* 2009; 4(S2):184–91. doi: 10.1007/s11789-009-0058-z.
34. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28(3):660–4. doi: 10.1161/01.str.28.3.660.
35. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28(1):14–20. doi: 10.3171/jns.1968.28.1.0014.
36. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 1987; 28(2):93–9. doi: 10.1016/0090-3019(87)90079-6.
37. Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion* 2006; 46(10):1836–44. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00975.x.
38. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1(7905):480–4. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5.
39. Konczalla J, Platz J, Schuss P, Vatter H, Seifert V, Güresir E. Non-aneurysmal non-traumatic subarachnoid hemorrhage: patient characteristics, clinical outcome and prognostic factors based on a single-center experience in 125 patients. *BMC Neurol* 2014; 14:140. doi: 10.1186/1471-2377-14-140.
40. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology* 2016; 87(11):1118–23. doi: 10.1212/WNL.0000000000003091.
41. Kumar N, Kapoor A, Kalwar A, Narayan S, Singhal MK, Kumar A et al. Allele frequency of ABO blood group antigen and the risk of esophageal cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014:286810. doi: 10.1155/2014/286810.

42. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30(3):328–37. doi: 10.4103/0970-9185.137261.
43. Laarman MD, Vermunt MW, Kleinloog R, Boer-Bergsma JJ de, Brain Bank N, Rinkel GJE et al. Intracranial Aneurysm-Associated Single-Nucleotide Polymorphisms Alter Regulatory DNA in the Human Circle of Willis. *Stroke* 2018; 49(2):447–53. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018557.
44. Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg* 2002; 97(2):250-8; discussion 247-9. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0250.
45. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 2015; 19:309. doi: 10.1186/s13054-015-1036-0.
46. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EFM. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5(3):243–9. doi: 10.1385/NCC:5:3:243.
47. Lindekleiv H, Mathiesen EB, Førde OH, Wilsgaard T, Ingebrigtsen T. Hospital volume and 1-year mortality after treatment of intracranial aneurysms: a study based on patient registries in Scandinavia. *J Neurosurg* 2015; 123(3):631–7. doi: 10.3171/2014.12.JNS142106.
48. Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 2010; 74(19):1494–501. Verfügbar unter: <https://n.neurology.org/content/74/19/1494.long>.
49. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 2017; 389(10069):655–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7.
50. Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J Emerg Med* 2019; 20(2):203–11. doi: 10.5811/westjem.2019.1.37352.
51. Martin SCG, Teo MKCH, Young AMH, Godber IM, Mandalia SS, St George EJ et al. Defending a traditional practice in the modern era: The use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2015; 29(6):799–803. doi: 10.3109/02688697.2015.1084998.

52. Matsui T, Titani K, Mizuochi T. Structures of the asparagine-linked oligosaccharide chains of human von Willebrand factor. Occurrence of blood group A, B, and H(O) structures. *J Biol Chem* 1992; 267(13):8723–31.
53. Maus V, Mpotsaris A, Dorn F, Möhlenbruch M, Borggrefe J, Stavrinou P et al. The Use of Flow Diverter in Ruptured, Dissecting Intracranial Aneurysms of the Posterior Circulation. *World Neurosurg* 2018; 111:e424-e433. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.095.
54. McCallum CJ, Peake IR, Newcombe RG, Bloom AL. Factor VIII levels and blood group antigens. *Thromb Haemost* 1983; 50(3):757.
55. Mensing LA, Vergouwen MDI, Laban KG, Ruigrok YM, Velthuis BK, Algra A et al. Perimesencephalic Hemorrhage: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Presumed Cause, Clinical Course, and Outcome. *Stroke* 2018; 49(6):1363–70. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019843.
56. Mitra R, Mishra N, Rath GP. Blood groups systems. *Indian J Anaesth* 2014; 58(5):524–8. doi: 10.4103/0019-5049.144645.
57. Mohanty D, Ghosh K, Marwaha N, Kaur S, Chauhan AP, Das KC. Major blood group antigens--a determinant of factor VIII levels in blood? *Thromb Haemost* 1984; 51(3):414.
58. Moore SA, Rabinstein AA, Stewart MW, David Freeman W. Recognizing the signs and symptoms of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 2014; 14(7):757–68. doi: 10.1586/14737175.2014.922414.
59. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005; 62(3):410–6. doi: 10.1001/archneur.62.3.410.
60. Nornes H, Magnaes B. Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *J Neurosurg* 1972; 36(5):537–47. doi: 10.3171/jns.1972.36.5.0537.
61. O'Donnell JS, McKinnon TAJ, Crawley JTB, Lane DA, Laffan MA. Bombay phenotype is associated with reduced plasma-VWF levels and an increased susceptibility to ADAMTS13 proteolysis. *Blood* 2005; 106(6):1988–91. doi: 10.1182/blood-2005-02-0792.
62. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006; 28(4):399–414. doi: 10.1179/016164106X115008.

63. Patel N, Rao VA, Heilman-Espinoza ER, Lai R, Quesada RA, Flint AC. Simple and reliable determination of the modified rankin scale score in neurosurgical and neurological patients: the mRS-9Q. *Neurosurgery* 2012; 71(5):971-5; discussion 975. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826a8a56.
64. Pelzer U, Klein F, Bahra M, Sinn M, Dörken B, Neuhaus P et al. Blood group determinates incidence for pancreatic cancer in Germany. *Front Physiol* 2013; 4:118. doi: 10.3389/fphys.2013.00118.
65. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(13):226–36. doi: 10.3238/ärztebl.2017.0226.
66. Prof. Dr. Helmuth Steinmetz. S1 Leitlinie Subarachnoidalblutung 2012 [Stand: 27.01.2020]. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinien/2318-ll-26-2012-subarachnoidalblutung-sab>.
67. Pyysalo LM, Niskakangas TT, Keski-Nisula LH, Kähäri VJ, Öhman JE. Long term outcome after subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(11):1264–6. doi: 10.1136/jnnp.2010.239335.
68. Qureshi AI, Jahangir N, Qureshi MH, Defillo A, Malik AA, Sherr GT et al. A population-based study of the incidence and case fatality of non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2015; 22(3):409–13. doi: 10.1007/s12028-014-0084-7.
69. RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2(5):200–15. doi: 10.1177/003693305700200504.
70. Rao GSU, Muthuchellappan R. Cerebral vasospasm: current understanding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29(5):544–51. doi: 10.1097/ACO.0000000000000370.
71. Renate Lüllmann-Rauch FP. *Taschenlehrbuch Histologie* (4. Aufl. 2012) Thieme, Stuttgart, 2012:Kapitel 9. Nervengewebe Seite 209–211.
72. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29(1):251–6. doi: 10.1161/01.str.29.1.251.
73. Rinkel GJE. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *The Lancet Neurology* 2005; 4(2):122–8. doi: 10.1016/S1474-4422(05)00993-2.
74. Rosenørn J, Eskesen V, Schmidt K, Rønde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1987; 67(3):329–32. doi: 10.3171/jns.1987.67.3.0329.

75. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 1998; 67:395–424. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395.
76. Şahin S, Delen E, Korfali E. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Etiologies, risk factors, and necessity of the second angiogram. *Asian J Neurosurg* 2016; 11(1):50–3. doi: 10.4103/1793-5482.165793.
77. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996; 39(3):433-40; discussion 440. doi: 10.1097/00006123-199609000-00001.
78. Schwartz TH, Yoon SS, Cutruzzola FW, Goodman RR. Third ventriculostomy: post-operative ventricular size and outcome. *Minim Invasive Neurosurg* 1996; 39(4):122–9. doi: 10.1055/s-2008-1052231.
79. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006; 28(4):381–98. doi: 10.1179/016164106X114991.
80. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol* 2011; 43(1):27–40. doi: 10.1007/s12035-010-8155-z.
81. Shima M, Fujimura Y, Nishiyama T, Tsujiuchi T, Narita N, Matsui T et al. ABO blood group genotype and plasma von Willebrand factor in normal individuals. *Vox Sang* 1995; 68(4):236–40. doi: 10.1111/j.1423-0410.1995.tb02579.x.
82. Sir Graham Teasdale. Glasgow Coma Scale:Anleitung: Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow; 2015 [Stand: 26.12.2019]. Verfügbar unter: https://www.glasgowcomascale.org/downloads/German_v2.pdf.
83. Siuta M, Zuckerman SL, Mocco J. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment. *Neurol Res Int* 2013; 2013:972417. doi: 10.1155/2013/972417.
84. Souto JC, Almasy L, Muñiz-Díaz E, Soria JM, Borrell M, Bayén L et al. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(8):2024–8. doi: 10.1161/01.atv.20.8.2024.
85. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000: Region: Deutschland, ICD10: I60 Subarachnoidalblutung 2017 [Stand: 12.02.2020]. Verfügbar unter:

http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_212&OPINDEX=1&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_240&D.001=1000001&D.946=12917&D.011=44302.

86. Storry JR, Castilho L, Chen Q, Daniels G, Denomme G, Flegel WA et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings. *ISBT Sci Ser* 2016; 11(2):118–22. doi: 10.1111/voxs.12280.
87. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006; 354(4):387–96. doi: 10.1056/NEJMra052732.
88. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872):81–4. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0.
89. Tjahjadi M, Heinen C, König R, Rickels E, Wirtz CR, Woischneck D et al. Health-related quality of life after spontaneous subarachnoid hemorrhage measured in a recent patient population. *World Neurosurg* 2013; 79(2):296–307. doi: 10.1016/j.wneu.2012.10.009.
90. Trepel M, Dalkowski K. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 7th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017. Verfügbar unter: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5553843>.
91. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JWB, Tulleken CAF, Rinkel GJE. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52(2):276-81; discussion 281-2. doi: 10.1227/01.neu.0000043984.42487.0e.
92. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJGM, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JDM, Luijckx G-J et al. Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke* 2015; 46(8):2100–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010037.
93. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369(9558):306–18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6.
94. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 2007; 369(9558):306–18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6.

95. van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1985; 35(4):493–7. doi: 10.1212/wnl.35.4.493.
96. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2018; 41(4):917–30. doi: 10.1007/s10143-017-0827-y.
97. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19(5):604–7. doi: 10.1161/01.str.19.5.604.
98. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010; 41(10):2391–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.
99. Weir B. Headaches from aneurysms. *Cephalgia* 1994; 14(2):79–87. doi: 10.1046/j.1468-2982.1994.1402079.x.
100. Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. *Transfusion* 2004; 44(11):1663–73. doi: 10.1111/j.0041-1132.2004.04237.x.
101. Zhou S, Welsby I. Is ABO blood group truly a risk factor for thrombosis and adverse outcomes? *World J Cardiol* 2014; 6(9):985–92. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.985.

12 Lebenslauf



22.07.1990	Geboren als erstes Kind der Eheleute Sibylle und Jürgen Strey in Kaiserslautern
2010	Ausbildung zum Rettungssanitäter
2010 – 2011	Freiwilliges Soziales Jahr im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes Kaiserslautern
2012	Erlangung der Hochschulreife
2012 – 2013	Studium der Humanmedizin an der Universität Kiel
2013 – 2019	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck und Beginn einer Arbeit zum Erlangen der Doktorwürde
2019	Zweites Staatsexamen an der Universität zu Lübeck
2019 – 2020	Studium der Humanmedizin an der TU Dresden
22.06.2020	Veröffentlichung der Ergebnisse meiner Promotionsarbeit auf der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

Publikationen

M Strey, J Küchler, C Ditz, V Tronnier, K Krajewski. The effects of ABO blood type on subarachnoid haemorrhage. [71. Jahrestagung der DGNC 2020 abstract 64].

M Strey, J Küchler, C Ditz, V Tronnier, K Krajewski. The effects of the usage of betablockers on subarachnoid haemorrhage. [71. Jahrestagung der DGNC 2020 abstract 534].

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all denjenigen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meiner Betreuerin, Dr. Kara Krajewski, die mir dieses aktuelle und spannende Thema zur Bearbeitung überlassen hat. Ihr möchte ich außerdem für ihr entgegengebrachtes Vertrauen, ihre wissenschaftliche und methodische Unterstützung, ihre unendliche Geduld und ständige Erreichbarkeit danken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. V. Tronnier für die Möglichkeit, an seiner Klinik promovieren zu dürfen, für das entgegengebrachte Vertrauen und die Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Zusätzlich möchte ich mich bei all denjenigen Mitarbeitern der Klinik für Neurochirurgie bedanken, die an der Datenbank mitgearbeitet haben, welche als Grundlage für diese Arbeit diente.

13 Eidestattliche Erklärung

Strey, Markus *22.07.1990

Hiermit erkläre ich durch meine Unterschrift an Eides statt:

1.

Die eingereichte Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss der Blutgruppe auf den Verlauf und das Outcome bei Subarachnoidalblutungen“ habe ich selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst. Hierbei habe ich weder Textstellen von Dritten oder aus eigenen Prüfungsarbeiten, noch Grafiken oder sonstige Materialien ohne Kennzeichnung übernommen.

2.

Es sind ausschließlich die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet worden.

3.

Sämtliche wörtliche und nicht wörtliche Zitate aus anderen Werken sind gemäß den wissenschaftlichen Zitierregeln kenntlich gemacht.

4.

Die von mir vorgelegte Arbeit ist bisher noch nicht, auch nicht teilweise, veröffentlicht worden.

Die Arbeit diente jedoch als Vorlage für den unter 10. genannten Punkt.

5.

Die von mir vorgelegte Arbeit ist bisher noch in keiner Form als Bestandteil einer Prüfungs-/Qualifikationsleistung vorgelegt worden.

6.

Die von mir eingereichte Dissertation habe ich unter Beachtung der Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.

7.

Die geltende Promotionsordnung ist mir bekannt.

8.

Über die Bedeutung und die strafrechtlichen Folgen einer falschen eidesstattlichen Erklärung gemäß § 156 StGB bin ich mir bewusst.

9.

Ich erkläre an Eides statt, dass meine Angaben der Wahrheit entsprechen und ich diese nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe.

10.

Teile dieser Dissertation wurden an folgende Publikationsorgane zur Veröffentlichung eingereicht und angenommen:

- 71. Jahrestagung der DGNC 2020 Abstract 64

Lübeck, 15.08.2020

.....