

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Volker Tronnier

„Risiken und Chancen einer Bauchlagerung bei beatmeten  
Patienten mit Subarachnoidalblutung“

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
– Aus der Sektion Medizin –

Vorgelegt von

Noura Souayah  
aus Berlin

Lübeck 2021

1. Berichterstatter(in): Priv.-Doz. Dr. med. Jan Kuchler

2. Berichterstatter(in): Prof. Dr. med. Ludger Bahlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18.05.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

<b>I. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3-4</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>5-6</b>
<b>III. Tabellenverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>IV. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. <u>Einleitung</u></b>	<b>9-26</b>
1.1. Definition, Epidemiologie und Risikofaktoren	10
1.2. Klinische Manifestation und Schweregradeinteilung	10-11
1.2.1. Schweregradeinteilung	11-12
1.3. Diagnostik	12-14
1.4. Therapie	14-19
1.4.1. Mikrochirurgisches Clipping	15-16
1.4.2. Endovaskuläres Coiling	16
1.4.3. Intensivmedizinisches Management	16-19
1.4.3.1. ICP, CPP und pTiO <sub>2</sub> Monitoring	17
1.4.3.2. Transkranielle Doppler- und Farbduplexsonographie	17-18
1.4.3.3. Mechanische Ventilation	18-19
1.5. Komplikationen	19-26
1.5.1. Reebleding/ Rezidivblutung	19
1.5.2. Hydrozephalus	19-20
1.5.3. Zerebraler Vasospasmus	20-21
1.5.4. ARDS	21-26
1.5.4.1. Definition und Einteilung des ARDS – Berlin Definition	21-23
1.5.4.2. Therapieansätze	23-24
1.5.4.3. ARDS im Rahmen einer SAB	24
1.5.4.4. Theorie der Bauchlage	24-25
1.5.4.5. Aktuelle Studienlage zur Anwendung der Bauchlage im neurointensivmedizinischen Setting	25-26
1.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit	26
<b>2. <u>Material und Methoden</u></b>	<b>27-32</b>
2.1. Patientenkollektiv	28
2.2. Intensivmedizinisches Monitoring	28
2.3. Zerebrales Monitoring	29-30
2.4. Bauchlagerung	30-31
2.5. Statistische Auswertung	32

<b>3. <u>Ergebnisse</u></b>	<b>33-44</b>
3.1. Patientendaten	33-34
3.2. Behandlung und Komplikationen	34-35
3.3. ARDS	35
3.4. Bauchlage und Gründe für den Abbruch	35-36
3.5. Intrakranieller Druck (ICP)	36-37
3.6. Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)	38
3.7. Sauerstoffpartialdruck (pTiO <sub>2</sub> ) im Hirnparenchym	39
3.8. Horovitz-Index und pO <sub>2</sub>	39-41
3.9. Ventilationsparameter und pCO <sub>2</sub>	41-44
<b>4. <u>Diskussion</u></b>	<b>45-58</b>
4.1. Patientendaten und Studienaufbau	45-48
4.2. ARDS	48-49
4.3. Intrakranieller Druck (ICP)	49-50
4.4. Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)	51-52
4.5. Sauerstoffpartialdruck (pTiO <sub>2</sub> ) im Hirnparenchym	52-53
4.6. Horovitz-Index und pO <sub>2</sub>	53-54
4.7. Ventilationsparameter und pCO <sub>2</sub>	54-56
4.8. Limitationen	57
4.9. Fazit und Ausblick	57-58
<b>5. <u>Zusammenfassung</u></b>	<b>59</b>
<b>V. Quellenverzeichnis</b>	<b>60 - 68</b>
<b>Danksagung</b>	<b>69</b>

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Subarachnoidalblutung in CT-Bildgebung -----	12
Abbildung 2: Aneurysma der linksseitigen carotis interna in einer CT-Angiographie und in einer konventionellen Angiographie -----	14
Abbildung 3: Clipversorgung eines Mediabifurkationsaneurysma (Aneurysma der A. cerebri media) + dazugehörige 3D – Angiographie -----	16
Abbildung 4 : Röntgen-Thorax-Aufnahme liegend bei einem Patienten mit ARDS -----	23
Abbildung 5: Einliegende Hirndrucksonde -----	30
Abbildung 6: Maßnahmen bei ARDS nach dem klinikinternen Leitfaden -----	31
Abbildung 7: Lokalisation, der für die SAB verantwortlichen Aneurysmen (absolut/prozentual) -----	33
Abbildung 8: Verteilung nach WFNS Score/ Hunt und Hess Skala (absolut) -----	34
Abbildung 9: Verteilung ARDS-Stadien (absolut) -----	35
Abbildung 10: Boxplot ICP vorher und stündlich nach Bauchlage -----	37
Abbildung 11: Boxplot CPP vorher und stündlich nach Bauchlage -----	38
Abbildung 12: Boxplot pTiO <sub>2</sub> vorher und stündlich nach Bauchlage -----	39
Abbildung 13: Boxplot Horovitz-Index vor und nach der Bauchlage -----	40
Abbildung 14: Boxplot pO <sub>2</sub> vor und nach der Bauchlage -----	40
Abbildung 15: Boxplot FiO <sub>2</sub> vor und nach der Bauchlage -----	41

Abbildung 16: Boxplot $\Delta P$ vor und nach der Bauchlage -----	42
Abbildung 17: Boxplot Pmax vor und nach der Bauchlage -----	42
Abbildung 18: Boxplot PEEP vor und nach der Bauchlage -----	43
Abbildung 19: Boxplot AMV vor und nach der Bauchlage -----	44
Abbildung 20: Boxplot pCO <sub>2</sub> vor und nach der Bauchlage -----	44

### **III. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Hunt und Hess Skala/ WFNS-Score -----	11
Tabelle 2: Glasgow Coma Scale -----	12
Tabelle 3: Fisher-Score -----	13
Tabelle 4: ARDS – Stadien -----	22
Tabelle 5: Z-Wert und Signifikanz ICP vorher im stündlichen Vergleich nach der Bauchlage -----	37
Tabelle 6: Z-Werte und Signifikanz CPP vorher im stündlichen Vergleich nach der Bauchlage -----	38
Tabelle 7: Z-Werte und Signifikanz pTiO <sub>2</sub> vorher im stündlichen Vergleich nach der Bauchlage -----	39
Tabelle 8: Z-Werte und Signifikanz Horovitz-Index, pO <sub>2</sub> und FiO <sub>2</sub> vorher im Vergleich nach der Bauchlage -----	41
Tabelle 9: Z-Werte und Signifikanz für $\Delta P$ , Pmax und PEEP vorher im Vergleich nach der Bauchlage -----	43
Tabelle 10: Z-Werte und Signifikanz für AMV und pCO <sub>2</sub> vorher im Vergleich nach der Bauchlage -----	44
Tabelle 11: Übersicht der vergleichbaren Arbeiten -----	55-56

## **IV. Abkürzungsverzeichnis**

A	Arteria
AECC	American-European Consensus Conference
ARDS	acute respiratory distress syndrom
BIPAP	biphasic/bilevel positive airway pressure
cm H <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CPAP	continous positive airway pressure
CPP	cerebral perfusion pressure = zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
$\Delta$ (delta)P	Druckdifferenz aus endinspiratorischem endexpiratorischem Druck
et al.	et alii (und andere)
FiO <sub>2</sub>	Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
mmHg	Millimeter Quecksilber Säule; Druckeinheit
MRT	Magnetresonanztomographie
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck im Blut
PEEP	positive endexpiratory pressure = Positiver endexpiratorischer Druck
Pmax	Maximaler endinspiratorischer Druck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
pTiO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym
SAB	Subarachnoidalblutung
TCD	Transkranielle Doppler- und Farbduplexsonographie
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
ZVS	Zerebraler Vasospasmus

## Einleitung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) und mögliche daraus resultierende Komplikationen stellen bis heute eine lebensbedrohliche Situation dar. Die Inzidenz liegt je nach Studienlage (unter anderem abhängig von Zeitraum, Lokalisation, Populationsalter) bei ca. 3 - 23 pro 100.000 Einwohnern.<sup>1-5</sup> Häufig ereignet sich eine SAB im Alter von 40 bis 60 Jahren und betrifft Frauen häufiger als Männer.<sup>1,3-7</sup>

Die Mortalitätsrate von Patienten mit einer SAB variiert zwischen 10 und 60%.<sup>2,8,9</sup> Aufgrund von neueren Therapiekonzepten und verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zeigt sich indes in einigen Studien eine Senkung der Mortalitätsrate. So konnte diese auf 0,8 – 4,0% pro Jahr gesenkt werden<sup>6,7,10-12</sup>.

Trotz der genannten Reduktion ist die Mortalitätsrate im Vergleich zu anderen akuten neurovaskulären Erkrankungen bis heute sehr hoch. Obwohl das Outcome vieler Patienten deutlich verbessert werden konnte, leiden diese oft noch lange nach dem Blutungsereignis an neurologischen Ausfallerscheinungen, die teilweise ein Leben lang bestehen bleiben können.<sup>2,4,6,7</sup>

Neben den neurologischen Defiziten stellen vor allem kardiopulmonale Komplikationen einen signifikanten Risikofaktor im Outcome der Patienten dar. Obwohl inzwischen für viele dieser kardiopulmonalen Komplikationen medikamentöse und interventionelle Therapiekonzepte vorliegen, stellt sich hierbei jedoch die Frage, inwieweit diese bei Patienten mit einer SAB angewendet werden können und in welchem Umfang diese davon profitieren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Subarachnoidalblutung ein Akutereignis mit weltweit hoher Mortalität und Komplikationsrate ist.

Es ist also nicht nur wichtig, die Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes und der damit assoziierten Komplikationen zu verstehen, es müssen weiterhin Versuche unternommen werden, vorhandene Therapieansätze zu den resultierenden Komplikationen auf ihre Anwendbarkeit und Wirksamkeit bei SAB Patienten zu untersuchen, sowie neue Therapiemaßnahmen zu entwickeln.

Nur so lassen sich eine weitere Senkung der Mortalität und ein besseres Outcome für diese Patienten erzielen.

## 1.1. Definition, Epidemiologie und Risikofaktoren

Die SAB ist eine akut auftretende, meist arteriell bedingte Blutung in den Subarachnoidalraum, welcher sich definitionsgemäß zwischen Arachnoidea mater und Pia mater erstreckt und mit Liquor gefüllt ist.<sup>1,2</sup> Man unterscheidet hierbei traumatische von atraumatischen Blutungen.<sup>1,2,10,13-15</sup> Bei etwa 85 bis 90% der atraumatischen und somit spontanen SABs liegt die Blutungsursache in einem rupturierten intrakraniellen Aneurysma im Bereich der großen Hirnarterien des Circulus arteriosus Willisii.<sup>1,11,12</sup> Die jährliche Inzidenz variiert weltweit zwischen 3 bis 23 von 100.000 Einwohnern und liegt durchschnittlich meist bei 7 bis 10 von 100.000 Einwohnern.<sup>4,16</sup> Japan und Finnland verzeichnen dabei die höchsten Inzidenzraten, hier sind es zwischen 18 bis 30 Fälle pro 100.000 Einwohnern.<sup>4,6,12,17</sup>

Das Hauptmanifestationsalter einer SAB liegt zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr.<sup>4,12,14,16</sup> Die Inzidenzrate für eine SAB im Alter unter 25 und über 85 Jahren liegt zwischen 0,1 und 1,7 pro 100.000 Einwohnern. Bezüglich des Geschlechts zeigen diverse Studien eine erhöhte Inzidenz bei Frauen.<sup>12,16</sup> Vergleicht man Alter und Geschlecht miteinander, so sind sich die Studien einig, dass Männer eine SAB häufiger im Alter unter 45 entwickeln, Frauen dagegen im Alter über 55.<sup>6,16,17</sup> Alter und Geschlecht, sowie familiäre Prädisposition und genetische Erkrankungen, wie die polyzystische Nierenerkrankung und das Ehlers-Danlos-Syndrom, stellen nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die Entwicklung einer SAB dar.<sup>6,7,13,16</sup> Bekannte beeinflussbare Risikofaktoren dagegen sind unter anderem Nikotinabusus, Alkoholabusus, die Einnahme von sympathomimetisch wirkenden Substanzen wie Kokain und eine arterielle Hypertension.<sup>6,7,13,18</sup>

## 1.2. Klinische Manifestation und Schweregradeinteilung

Das klinische Erscheinungsbild der SAB geht vordergründig mit plötzlich einsetzenden Kopfschmerzen einher. Diese werden von den Patienten meist als vernichtend und diffus auftretend sowie als die stärksten Kopfschmerzen, die sie bis dahin erlebt haben, beschrieben und treten in ca. 97% aller SABs als Leitsymptom auf. Die maximale Intensität der Kopfschmerzen wird meist innerhalb von Sekunden bis ca. fünf Minuten erreicht.<sup>2,6,13,18-20</sup> Begleitend können, je nach Ausprägung der SAB und dem damit verbundenen Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP), neurologische Defizite, Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Meningismus und Nackenschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Bei 10 bis 60 % der aneurysmatisch bedingten

Subarachnoidalblutungen sind prodromale Kopfschmerzen nachweisbar. Man spricht von „Warnblutungen“ (engl. warn leak, minor leak, sentinel headache), die meist ein bis zwei Wochen vor der eigentlichen SAB auftreten.<sup>1,18,21,22</sup>

### 1.2.1. Schweregradeinteilung

Der Schweregrad der SAB wird anhand der klinischen Symptomatik und unter Hinzunahme der Skalen nach Hunt und Hess, sowie der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) eruiert.<sup>1,23,24</sup> Die 1968 von William E. Hunt und Robert M. Hess entwickelte Skala, zur Beurteilung von Patienten mit Subarachnoidalblutungen, teilt diese in fünf Stadien ein. Grad I definiert asymptomatische Patienten und Patienten mit leichten Kopfschmerzen, Grad II Patienten mit moderaten bis schweren Kopfschmerzen, Meningismus und keinen neurologischen Defiziten außer Hirnnervenausfällen und Grad III bereits somnolente Patienten mit fokalen neurologischen Defiziten. Grad IV beschreibt soporöse Patienten mit mäßig bis schweren fokalen Ausfällen und Grad V komatöse und moribunde (totenähnliche) Patienten.<sup>23</sup>

Hunt und Hess Skala		WFNS-Score	
Grad	Neurologischer Befund	GCS	Motorische Defizite
I	Asymptomatisch bis leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus	15	Keine
II	Moderate bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite außer Hirnnervenausfälle	13-14	Keine
III	Somnolenz, Verwirrtheit, fokale neurologische Defizite	13-14	Vorhanden
IV	Sopor, mäßige bis schwere fokale Ausfälle, vegetative Störungen	7-12	Vorhanden
V	Koma, Dezerebrationszeichen, moribunde Erscheinung	3-6	Vorhanden

Tabelle 1: Hunt und Hess Skala/ WFNS-Score

Die WFNS wiederum orientiert sich an der 1974 von Teasdale et al. entwickelten Glasgow Coma Scale (GCS).<sup>25,26</sup> Diese dient der Beurteilung des Bewusstseinszustandes eines Patienten und vergibt Punkte für die Augenöffnung, sowie für die verbale und motorische Reaktion eines Patienten. Die Gesamtpunktzahl beträgt 15 und beschreibt damit einen vollends adäquat orientierten Patienten.<sup>25,26</sup> Die WFNS ergänzt diese Skala mit dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von motorischen Defiziten und dient damit explizit der Beurteilung von Subarachnoidalblutungen.<sup>24</sup> Die unterschiedlichen Einteilungen können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

Punkte	1	2	3	4	5	6
Augenöffnung	Keine	bei Schmerzreiz	bei Ansprache	spontan		
Verbale Reaktion	Keine	einzelne Laute	einzelne Wörter	desorientiert	orientiert	
Motorische Reaktion	Keine	Extension	Abnormale Flexion	ungezielte Bewegung bei Schmerzreiz	gezielte Bewegung bei Schmerzreiz	Bei Aufforderung

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale; (Teasdale et al.: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. The Lancet (304), 1974<sup>25</sup>)

### 1.3. Diagnostik

Bei bestehender Symptomatik und dem Verdacht auf eine SAB, wird für die Diagnostik zunächst eine computertomografische Bildgebung des Kopfes veranlasst. Eine vorhandene Blutung beginnt meist im Bereich der basalen Zisternen und wird im Vergleich zu einer normalen CT-Bildgebung hyperdens abgebildet (siehe Abbildung 1).<sup>2,13,18,20,22</sup>

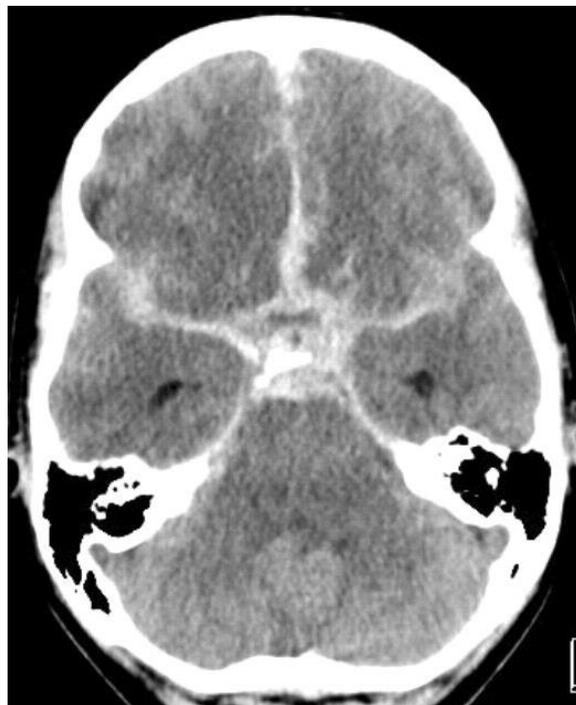


Abb. 1: Subarachnoidalblutung in CT-Bildgebung (Quelle: eigener Patient)

Die Beurteilung und Bestimmung des Schweregrades der Subarachnoidalblutung erfolgt mit Hilfe des 1980 von Fisher et al. entwickelten Score, basierend auf der CT-Bildgebung, dem Risiko für Vasospasmen, sowie dem damit verbundenen schlechteren Outcome von SAB-Patienten.<sup>20,27,28</sup> Sofern keine Blutung im Subarachnoidalraum zu sehen ist, so ist die SAB mit Grad I zu bewerten. Grad II und III unterscheiden sich anhand der gemessenen Blutungsdicke

und Grad IV beschreibt bereits intrazerebrale Blutungen ohne oder mit nur minimal dargestellter Blutung im Subarachnoidalraum.<sup>20,27,28</sup> Der Fisher Score ist in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

Grad	CT-Befund
I	Keine Blutung im Subarachnoidalraum
II	Blutung mit Dicke < 1mm
III	Blutung mit Dicke > 1mm
IV	Intrazerebrale Blutung ohne/ mit geringfügiger SAB

*Tabelle 3: Fisher-Score; (Fisher et al. (1980), Relation of Cerebral Vasospasm To Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning, Neurosurgery, 6 (1), 1-9)<sup>27</sup>*

Die Beurteilung einer Computertomographie einer SAB kann bei ausgeprägten intrazerebralen Blutungen und Hirnödemen, im Prodromalstadium, sowie im späteren Verlauf erschwert sein.<sup>2,13,18,22</sup> Durch einen negativen CT-Befund kann eine SAB somit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bei weiterhin bestehendem Verdacht und negativem CT-Befund ist zum Ausschluss einer SAB die Durchführung einer Lumbalpunktion anzuschließen. Diese sollte in einem Zeitrahmen von frühestens sechs, besser zwölf Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden, um eine SAB von einer durch die Nadelpunktion gesetzten traumatischen Blutung unterscheiden zu können. Dieser zeitliche Rahmen ist durch die Dauer des Hämoglobinabbaus in Bilirubin und der zeitlichen Diskrepanz der nachzuweisenden Xanthochromie des Liquors, mittels Blickdiagnose und Spektrophotometrie, zu erklären.<sup>22,29,30</sup> Die Kombination aus einer negativen Bildgebung und Lumbalpunktion schließen eine SAB mit hoher Sicherheit aus.<sup>6,22,29-31</sup>

Die CT-Angiographie wird als weiteres Verfahren, aufgrund des direkten Nachweises eines Aneurysmas bei gleichzeitiger Lage und Größenbestimmung, zur Diagnostik verwendet (siehe Abbildung 2). Sie weist eine hohe Sensitivität für die Detektion von Aneurysmen auf und auch im Rahmen der genauen Therapieplanung kommt der Angiographie eine große Bedeutung zu.<sup>2,18,19,22,30</sup> Bei der CT-Angiographie des Kopfes werden in Rotation bis zu 580 Bilder, unter der Verwendung von Kontrastmittel, erzeugt. Aus diesen Einzelbildern kann dann durch Projektion eine drei dimensionale Gefäßdarstellung mit Hilfe von Computerprogrammen berechnet werden. Anschließend erfolgt die Einführung eines Drahtes in das Gefäßsystem, auch Seldinger-Technik genannt. Mithilfe dieser Technik können dann weitere Interventionen

wie beispielsweise eine Stentimplantation, Rekanalisation oder das Coiling, vorgenommen werden.<sup>32</sup>

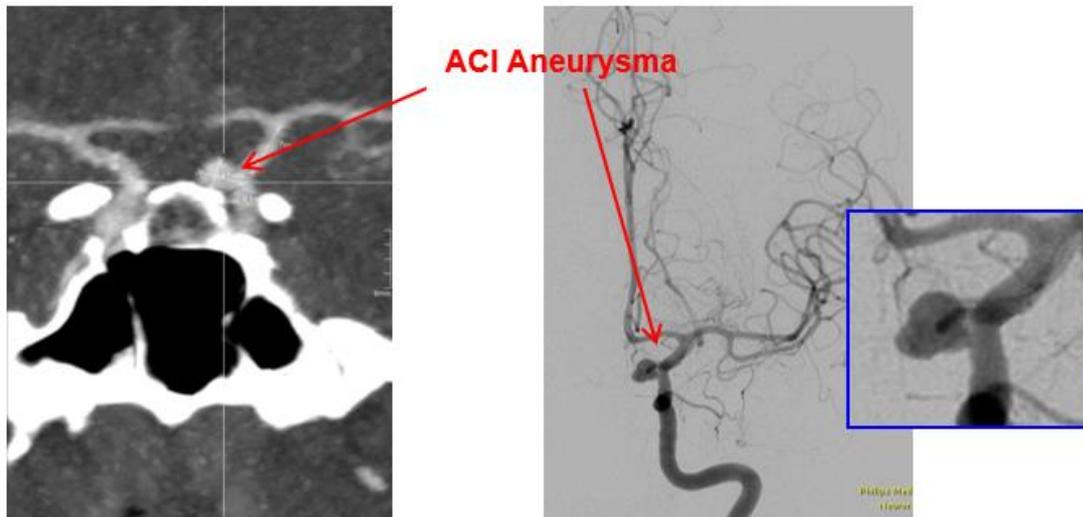


Abb. 2: Aneurysma der linksseitigen A. carotis interna in einer CT-Angiographie (links) und in einer konventionellen Angiographie (rechts) (Quelle: eigener Patient)

#### 1.4. Therapie

Initial erfolgt die erste Inspektion und Behandlung bei zwei Drittel aller SAB Patienten in der Notaufnahme oder durch den Notarzt.<sup>33</sup> Neben dem sofortigen Transport in eine geeignete Klinik liegt der Fokus, bei Verdacht auf eine SAB, auf der Sicherung der Vitalfunktionen des Patienten.<sup>2,7,19,33-36</sup> Die Atemwege sind frei zu halten und die Atmung sowie der Kreislauf zu stabilisieren. Auch eine Intubation des Patienten ist bei Notwendigkeit rechtzeitig durchzuführen.<sup>2,7,19,33,34,36</sup> Die Erstmaßnahmen beinhalten des Weiteren eine ausreichende Schmerztherapie und Sedierung.<sup>2,7,19,33-36</sup>

Um Rezidivblutungen sowie Hirninfarkte zu vermeiden, sollten im Verlauf der initialen Therapie regelmäßige Blutdruckkontrollen erfolgen. Der mittlere arterielle Druck (MAD) sollte dabei 110 mmHg nicht überschreiten.<sup>7,18,33,34</sup> Eine antihypertensive Therapie sollte erst durchgeführt werden, wenn der MAD 130 mmHg überschreitet oder der Verdacht auf ein Organversagen besteht.<sup>22,33,36</sup> Der Grund dafür liegt in der Gefahr, den MAD durch eine frühzeitige Therapie so zu senken, dass der zerebrale Perfusionsdruck und damit die arterielle Versorgung des Gehirns abnehmen.<sup>22,33,36</sup>

Weitere Maßnahmen beinhalten die Vermeidung von Hyperthermie, Hyperglykämie und venösen Thrombosen.<sup>7,18,22,34</sup>

Die behandelnde Klinik sollte eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten durch Neurochirurgie und Neuroradiologie ermöglichen, sowie über die ausreichenden diagnostischen und therapeutischen Mittel verfügen. Sollte dies in der Klinik der Erstversorgung nicht möglich sein, so sollte die Verlegung in eine andere Klinik erfolgen.<sup>7,33</sup>

Nach erfolgter Bildgebung und Sicherung der Diagnose sollte unmittelbar die SAB-auslösende Ursache behoben werden. Wie oben bereits genannt, liegt der Grund für eine SAB bei 85 bis 90% der Patienten in einem rupturierten intrakraniellen Aneurysma.<sup>2,14,15,34</sup> Die Versorgung dieser Aneurysmen kann mittels zweier unterschiedlicher Interventionen, dem mikrochirurgischen Clipping sowie dem endovaskulären Coiling erfolgen. Die Entscheidung über die Intervention wird interdisziplinär und abhängig von der Lage und Größe des Aneurysmas, sowie dem Zustand des Patienten gefällt.

Die Durchführung sollte innerhalb der ersten 72 Stunden nach Blutungsereignis erfolgen, um das Risiko einer Rezidivblutung möglichst gering zu halten.<sup>2,6,7,9,15,18–20,22,30,33,34</sup>

#### 1.4.1. Mikrochirurgisches Clipping

Das mikrochirurgische Clipping, erstmals angewendet 1970, wird bis heute von den Neurochirurgen durchgeführt.<sup>7,15,22</sup> Der Patient benötigt hierfür eine Intubationsnarkose. Verschiedene neurochirurgische Zugänge ermöglichen einen Zugriff auf das blutungssymptomatische Aneurysma. Dabei erfolgen immer eine Eröffnung des knöchernen Schädels (Kraniotomie) in einem definierten Bereich sowie die Inzision der darunterliegenden Hirnhaut (Dura). Anschließend werden, unter Nutzung eines Operationsmikroskops, das Aneurysma sowie die zu- und abführenden Gefäße dargestellt. Der Aneurysmahals wird nun möglichst nah am Trägergefäß mittels Clip verschlossen und das Aneurysma somit von dem versorgenden Gefäß separiert (siehe Abbildung 3).<sup>15,33</sup>



Abb. 3: Clipversorgung eines Mediabifurkationsaneurysma (Aneurysma der A. cerebri media) + dazugehörige 3D – Angiographie (Quelle: eigener Patient)

#### 1.4.2. Endovaskuläres Coiling

Das endovaskuläre Coiling stellt eine Alternative zum mikrochirurgischen Clipping dar. Es wurde erstmals 1991 von Guglielmi et al. beschrieben und wird heute meist als Intervention der 1. Wahl verwendet.<sup>37</sup> Das Prinzip besteht darin, kathetergesteuert und meist durch einen Zugang über die Arteria femoralis erfolgend, Spiralen aus Platin - auch Guglielmi detachable coils (GDC) genannt - in das Aneurysma einzubringen.<sup>7,15,19,22,33,37</sup> Die Coils werden mit Hilfe eines Führungsdrahtes und unter angiografischer Darstellung vorgeschoben, im Aneurysma platziert und mittels Strom vom Führungsdraht gelöst. Durch die Coils wird eine Thrombosierung und folglich ein Verschluss des Aneurysma verursacht.<sup>7,15,22,37-39</sup> Auch diese Form der Intervention erfolgt unter Vollnarkose, wird jedoch von Neuroradiologen durchgeführt. Da die Aneurysmen in Form und Größe stark variieren, besteht in diesem Verfahren ein Risiko dafür, dass sich das Aneurysma nicht vollständig verschließt. Aus diesem Grund wurden inzwischen neue Techniken entwickelt, die das vorübergehende Platzieren eines Ballons in das Trägergefäß oder auch das endgültige Einführen eines Stents vor dem Aneurysmahals beinhalten.<sup>38</sup>

#### 1.4.3. Intensivmedizinisches Management

Das intensivmedizinische Management von Patienten mit einer schweren SAB, im Anschluss an die Interventionen, ist sehr umfangreich und umfasst neben dem Monitoring von dem intrakraniellen Druck (ICP), zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und dem Sauerstoffpartialdruck

(pTiO<sub>2</sub>) unter anderem eine regelmäßige Blutdrucküberwachung, Bilanzierungskontrollen von Flüssigkeitsaus- und einfuhr, Blutgasanalysen sowie die Durchführung der transkraniellen Doppler- und Farbduplexsonographie (TCD).<sup>2,6,9,18,19,22,35,40</sup> Des Weiteren werden die Patienten initial auf der Intensivstation beatmet. Dafür stehen unterschiedliche Beatmungsmodi zur Verfügung, welche im Folgenden erklärt werden.

#### 1.4.3.1. ICP, CPP und pTiO<sub>2</sub> Monitoring

Der Hirndruck (intracranial pressure, ICP), sowie der zerebrale Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure, CPP) geben Auskunft über den zerebralen Blutfluss und damit über die Blutversorgung des Hirnparenchyms.<sup>40</sup> Ein erhöhter Hirndruck stellt einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten von sekundären ischämischen Ereignissen und einer damit einhergehenden klinischen Verschlechterung dar. Daher ist die Überwachung des ICP ein wichtiges Element im intensivmedizinischen Management von Patienten mit einer SAB.<sup>2,6,7,19,36,40</sup> Dabei gibt es verschiedene Messmethoden, wobei in Deutschland zumeist eine intraparenchymatöse Sonde genutzt wird, die zuvor über eine kleine Kraniotomie eingebracht wurde. Die Sonde wird danach mit einem Druckmessgerät verbunden und leitet so den Hirndruck kontinuierlich ab.<sup>40</sup> Der CPP wird aus der Differenz des mittleren arteriellen Druck, MAD und des ICP ( $CPP = MAD - ICP$ ) berechnet.<sup>41,42</sup> Die MAD Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Blutdruckmessung.

Der Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe, pTiO<sub>2</sub>, ist ein wichtiger Parameter um die Effektivität der Blutversorgung des Hirnparenchyms und damit auch die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff bewerten zu können. Er dient zusätzlich der Früherkennung hypoxischer Phasen und ermöglicht eine schnelle Intervention.<sup>43,44</sup> Über spezifische physikalische Verfahren wird die Gewebeoxygenierung erkannt, in einen Zahlenwert umgeschrieben und kann nachfolgend am Monitor abgelesen und dokumentiert werden.<sup>43,44</sup>

#### 1.4.3.2. Transkranielle Doppler- und Farbduplexsonographie (TCD)

Bei der transkraniellen Doppler- und Farbduplexsonographie handelt sich um eine nicht-invasive Ultraschalldiagnostik der Gefäße des Circulus arteriosus wilisii.<sup>45,46</sup> Mithilfe der TCD lässt sich der Strömungswiderstand der untersuchten Gefäße sehr gut kontrollieren. Insbesondere pathologische Veränderungen des Gefäßdurchmessers, wie sie beim SAB assoziierten zerebralen Vasospasmus auftreten können, lassen sich so frühzeitig

identifizieren.<sup>6,19,45–47</sup> Obwohl für die Durchführung einer TCD geschultes Personal notwendig ist, ist sie aufgrund der schnellen Verfügbarkeit und Durchführbarkeit ein kostengünstiges Verfahren in der Überwachung von Intensivpatienten.<sup>45,46</sup>

#### 1.4.3.3. Mechanische Ventilation

Bei der mechanischen Ventilation werden vor allem zwei Formen unterschieden: die volumenkontrollierte und die druckkontrollierte Beatmung.<sup>48</sup> Wie im Namen festgehalten, wird bei der volumenkontrollierten Beatmung ein vorher bestimmtes Volumen in der Inspiration und der Expiration in die Lungen eingebracht beziehungsweise behalten. Bei der druckkontrollierten Beatmung hingegen werden vorab Druckgrenzen für Inspiration und/oder Expiration festgelegt, die im Verlauf der Beatmung nicht über-, beziehungsweise unterschritten werden dürfen. Die Messung erfolgt dabei über einen am Tubus oder an der Maske angebrachten Sensor. Je nach Konstitution der Patienten gibt es im Rahmen dieser Ventilationsformen verschiedene Unterformen, die neben der Grunderkrankung vor allem abhängig von der Sedierungstiefe gewählt werden und sich in der vollständigen Übernahme der Patientenatmung oder in der Atmungsunterstützung unterscheiden. Zu den wichtigsten Unterformen gehören hierbei die BIPAP – biphasic/bilevel positive airway pressure – sowie CPAP – continuous positive airway pressure – Ventilation, welche beide sowohl invasiv mit Hilfe eines Tubus, sowie nicht-invasiv mit Beatmungsmaske angewendet werden.<sup>48</sup>

Die BIPAP – Ventilation ist ein druckkontrolliertes maschinelles Beatmungsverfahren, bei dem sowohl ein endinspiratorischer als auch ein endexpiratorischer Druck festgelegt wird. Beide Drücke werden im positiven Bereich festgelegt, woraus sich auch der Name der Ventilation ergibt. Der endexpiratorische Druck wird auch als PEEP – positive endexpiratory pressure – bezeichnet. Der endinspiratorische Druck entspricht dem Maximaldruck P<sub>max</sub>. Die Druckdifferenz, auch  $\Delta P$  (delta P) genannt, bestimmt die Länge von Inspiration und Expiration und damit das Atemzugvolumen des Patienten. Der Vorteil des BIPAP Modus ist, dass nicht nur die Patientenatmung vollständig übernommen, sondern auch die Spontanatmung unterstützt und somit eine Reduktion der maschinellen Beatmung bis hin zur eigenständigen Patientenatmung ermöglicht wird. Auch die CPAP – Ventilation gehört zu den druckkontrollierten Beatmungsmodi, mit dem Unterschied, dass hier ein bestimmter Atemwegsdruck dauerhaft, während der gesamten Atemzyklen, appliziert wird. Eine genaue

druckgesteuerte Zeiteinteilung von Inspiration und Expiration erfolgt somit nicht. Der CPAP – Modus wird nur bei spontan atmenden Patienten angewendet.<sup>48</sup>

## 1.5. Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen im Rahmen einer SAB zählen erneute aneurysmatische Blutungen („Rebleeding“), Hydrozephalus, Hirnödeme, Hirninfarkte und ZVS („zerebraler Vasospasmus“), sowie extrakraniell kardiologische und pulmonale Komplikationen, wie das „acute respiratory distress syndrom“ (ARDS), systemische Entgleisung und das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS).<sup>2,6,13,18,22,49,50</sup>

### 1.5.1. Rebleeding/ Rezidivblutungen

Abhängig von Größe und Lage des Aneurysmas, sowie erfolgter Interventionen, kann es zu einer erneuten Hirnblutung kommen. Das Risiko hierfür ist in den ersten 24 Stunden, vor allem innerhalb der ersten drei bis sechs Stunden nach stattgehabter Blutung, am größten und liegt in den darauffolgenden 14 Tagen noch bei 10 bis 25%.<sup>2,7,18,19,22</sup> Als Risikofaktoren für die Entstehung von Rezidivblutungen sind, neben dem verspäteten Therapiebeginn, der schlechte neurologische Status des Patienten bei Aufnahme, große Aneurysmen und intrazerebrale/ intraventrikuläre Hämatome sowie ein systolischer Blutdruck über 160 mmHg zu nennen.<sup>6,7,18,19</sup> Klinisch manifestieren sich Rezidivblutungen dabei durch erneut auftretende Kopfschmerzen, Verwirrtheit, neurologische sowie pulmonale und kardiologische Ausfälle, bis hin zum Herzstillstand.<sup>2,6,13,18,19</sup> Die Therapie der Blutung besteht auch hier im erneuten Versuch, das Aneurysma zu verschließen sowie in der Gabe von Antifibrinolytika und damit in der Verlängerung der Gerinnungskaskade. Ein intensivmedizinisches Monitoring, sowie eine zügig durchgeführte Bildgebung nach Intervention, stellen gute präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Rezidivblutungen dar.<sup>2,6,7,18,19</sup>

### 1.5.2. Hydrozephalus

Sowohl direkt folgend auf die SAB, als auch im Verlauf, besteht das Risiko für das Auftreten einer Liquorzirkulationsstörung, einen sogenannten Hydrozephalus.<sup>2,6,51–53</sup> Hierbei ist zwischen dem akuten und dem chronischen Hydrozephalus zu unterscheiden. Bei etwa 20% der Patienten mit Subarachnoidalblutung ist die Ausbildung eines Hydrozephalus im Verlauf zu sehen.<sup>6,19,51–53</sup> Die Pathophysiologie des akuten Hydrozephalus ist bis heute nicht

vollständig bewiesen, wird aber mit SAB bedingten Einblutungen in das Ventrikelsystem, die damit verbundene Koagelbildung sowie einer erhöhten Viskosität des Liquors und daraus folgend die Blockierung der ventrikulären Foramina erklärt. Diese Foramina verbinden den 4. Ventrikel und den Subarachnoidalraum und damit das innere mit dem äußeren Liquorsystem und stellen somit einen wichtigen Punkt der Liquorzirkulation dar. Durch die Blockierung kommt es zu einer Störung des Liquorabflusses und daraus resultierend zum Anstieg des Hirndruckes sowie zu einer Erweiterung der Liquorräume.<sup>51-53</sup> Symptomatisch zeigt sich der Hydrozephalus oftmals in Form von neurologischen Ausfällen, Reduktion der Pupillenreaktion, Orientierungslosigkeit sowie Verwirrtheit. Da hierbei der Hirndruckanstieg als ein Hauptrisikofaktor für eine erneute aneurysmatisch bedingte SAB zu sehen ist, ist eine Chronifizierung zu vermeiden. Therapeutisch ist dafür in einigen Fällen die Anlage eines Shuntsystems notwendig. Ob und welcher Form ein Shuntsystem zur Anwendung kommt, wird patientenspezifisch je nach Risiko, beispielsweise für Infektionen, individuell entschieden.<sup>51-54</sup>

### 1.5.3. Zerebraler Vasospasmus (ZVS)

Eine weitere Komplikation und ein wichtiger Faktor in der Ausbildung einer zerebralen Ischämie in Folge einer SAB ist der zerebrale Vasospasmus.<sup>2,6,7,18,47,55</sup> Pathophysiologisch kommt es bei einer Hirnblutung zur Verengung der arteriellen Gefäße, folglich zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes und damit zur Abnahme des intrazerebralen Blutflusses sowie zur möglichen Entstehung eines Infarktes.<sup>47</sup> Die Pathogenese ist dabei noch stark diskutiert und beinhaltet Theorien über die SAB-bedingte Freisetzung vasoaktiver Mediatoren, einem Prostacyclin/Thromboxan A<sub>2</sub> Ungleichgewicht sowie einem immunreaktiven Prozess.<sup>47</sup> Es wird zwischen einem angiografisch-nachweisbaren ZVS und dem klinischen ZVS als Syndrom unterschieden.<sup>6,18,47,55</sup> Der klinische ZVS manifestiert sich durch neu aufgetretene neurologische Defizite, zunehmende Verwirrtheit und Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, welche mit der verminderten arteriellen Versorgung des Hirnparenchyms erklärbar sind. Er stellt somit eine Folgereaktion auf den angiografisch-nachweisbaren ZVS dar und ist zeitlich nach diesem einzuordnen. Der angiografisch-nachweisbare ZVS entspricht somit nur dem Vorliegen einer meist fokal begrenzten Verengung der großen arteriellen Gefäße ohne klinische Manifestation. Aufgrund der geringen Spezifität der Symptomatik erfolgt die Diagnosestellung des zerebralen Vasospasmus

meist erst nach Ausschluss anderer Komplikationen wie Rezidivblutungen oder einem Hydrozephalus.<sup>6,19,47,55</sup> Der ZVS tritt meist zwischen dem vierten und zwölften Tag nach Blutungsereignis auf.<sup>6,47</sup> Neben der Angiographie als diagnostisches Mittel erfolgen zur frühzeitigen Detektion unter anderem regelmäßige Kontrollen mittels transkranieller Doppler- und Farbduplexsonographie sowie eine gezielte Überwachung von Hirndruck (ICP) und zerebralem Perfusionsdruck (CPP).<sup>6,19,47</sup>. Therapeutisch zeigte sich in Studien vor allem die Gabe des Calcium-Kanal Blockers Nimodipin erfolgsversprechend zur Prävention. Bei klinisch erkennbarem ZVS ist bis heute keine eindeutige Therapie festgelegt, jedoch wird empfohlen, Hypovolämien zu vermeiden sowie möglichst frühzeitig neurovaskulär zu intervenieren.

#### 1.5.4. ARDS

Das Acute Respiratory Distress Syndrom, kurz: ARDS, beschreibt ein akut auftretendes Lungenversagen und stellt bis heute eine häufig vorkommende Komplikation im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung dar. Es wurde erstmalig 1967 von Ashbaugh et al. im Rahmen einer Studie von 12 Patienten erwähnt und als ein Syndrom beschrieben, welches neben dem Lungenversagen mit Tachypnoe, Hypoxämie, Bewusstseinsstörungen und diffusen Infiltraten sowie pulmonalen Ödemen im Röntgenbild einhergeht.<sup>56</sup> Wie im New England Journal of Medicine veröffentlichten Review „Acute Respiratory Distress Syndrome“ von 2017 beschrieben, liegt die Inzidenz bei 10 bis 86/ 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei die höheren Zahlen vor allem in den Vereinigten Staaten erreicht werden.<sup>57</sup> Durchschnittlich wird eine Inzidenz von 1,5 bis 8,3/100.000 Einwohnern festgesetzt.<sup>58,59</sup> Als Risikofaktoren werden neben stattgehabter Pneumonie, Aspiration und anderen Erkrankungen mit pulmonalen Folgeschäden, der chronische Alkoholkonsum sowie aktives und passives Rauchen genannt.<sup>57-</sup>

59

##### 1.5.4.1. Definition und Einteilung des ARDS – Berlin Definition

Die American-European Consensus Conference (AECC) definierte das ARDS erstmals 1994 als eine akut auftretende Hypoxämie mit bilateralen Lungeninfiltraten im Röntgen. 2011 wurde diese Definition überarbeitet und als Berlin Definition zur Grundlage für die Diagnosestellung eines ARDS festgelegt.<sup>60</sup>

Demnach liegt ein ARDS vor, wenn die pulmonale Symptomatik akut und maximal innerhalb der letzten 7 Tage nach Ereignis auftritt und sich rasant verschlechtert. Des Weiteren müssen in der bildgebenden Diagnostik, Röntgen- oder CT-Thorax, bilaterale Lungeninfiltrate darstellbar sein, die nicht durch andere pulmonale Ereignisse, wie Atelektasen und Pleuraergüsse, erklärbar sind (siehe Abbildung 4). Zusätzlich muss der Horovitz-Index, der Quotient aus dem Sauerstoffpartialdruck im Blut  $pO_2$  und der inspiratorischen Sauerstofffraktion  $FiO_2$  ( $pO_2/FiO_2$ ), unter 300 mmHg liegen. Ein ARDS ist zudem mit einem interstitiellen Ödem assoziiert, welches als Ursache für die verminderte pulmonale Compliance gewertet wird und nicht kardiologischen Ursprungs sein darf.<sup>57,59,60</sup>

Die Berlin-Definition teilt das ARDS anhand des Horovitz-Index in drei Stadien ein. So liegt ein mildes ARDS vor, wenn der Horovitz – Index zwischen 200 und 300 mmHg liegt, ein schweres ARDS bei eine Horovitz-Index unter 100 mmHg.<sup>57,59,60</sup> Die Stadien Einteilung ist in Tabelle 4 dargestellt.

Mildes ARDS	$pO_2/FiO_2$ 200 - 300 mmHg	bei PEEP min $\geq$ 5 cmH <sub>2</sub> O
Moderates ARDS	$pO_2/FiO_2$ 100 - 200 mmHg	
Schweres ARDS	$pO_2/FiO_2$ < 100 mmHg	

*Tabelle 4: ARDS - Stadien*

Für das schwere ARDS müssen zusätzlich vier weitere Kriterien erfüllt sein: massive nachweisbare Lungenschäden in der Bildgebung, eine Lungencompliance unter 40 ml/cmWassersäule (H<sub>2</sub>O), ein PEEP  $\geq$  10 cmH<sub>2</sub>O sowie ein verbrauchtes Atemvolumen von  $\geq$  10 l/min.<sup>60</sup>

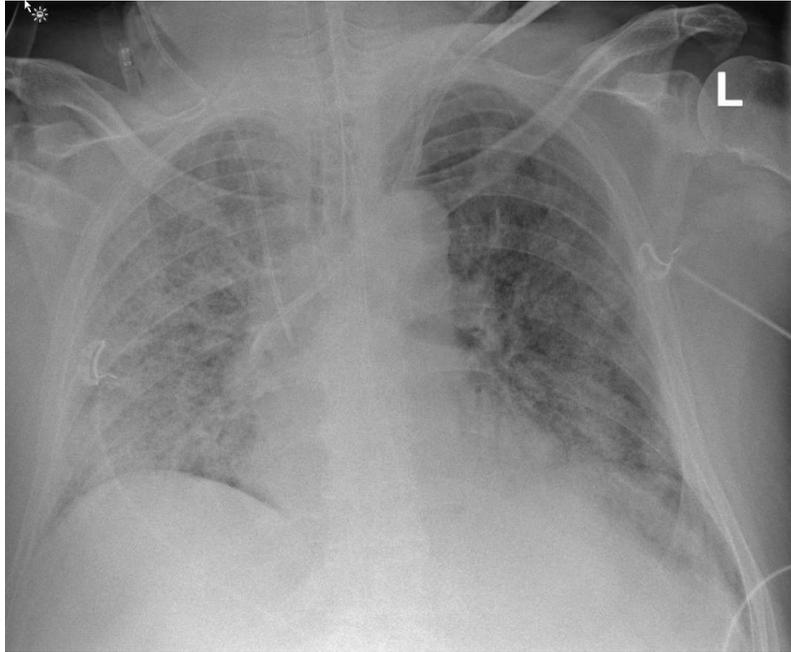


Abb. 4: Röntgen-Thorax Aufnahme liegend bei einem Patienten mit ARDS (Quelle: eigener Patient)

#### 1.5.4.2. Therapieansätze

Neben der Behandlung der ARDS-auslösenden Grunderkrankung, beispielsweise einer Pneumonie, werden im intensivmedizinischen Management vornehmlich drei Therapiekonzepte angewendet: die pulmprotektive Beatmung, die Positionierung des Patienten in Bauchlage, auch kinetische Therapie genannt, sowie eine pharmakologische Therapie.<sup>57-59,61</sup>

Die pulmprotektive Beatmung erfolgt vor allem beim Vorliegen eines moderaten bis schweren ARDS. Die Einstellung der Beatmung erfolgt patientenspezifisch, aber dennoch unter bestimmten Vorgaben. So soll eine möglichst niedrige inspiratorische Sauerstofffraktion  $FiO_2$ , bei Erzielen einer ausreichenden Sauerstoffsättigung von mindestens 90 %, verwendet werden. Des Weiteren sollte der PEEP möglichst zwischen 5 - 8 mmHg und das Tidalvolumen unter 6 ml pro Kilogramm Körpergewicht gehalten werden. Dadurch erhöht sich folglich die Atemfrequenz und der Kohlendioxidpartialdruck  $pCO_2$  im Blut wird niedrig gehalten, was wiederum ein verbessertes Outcome der Patienten erzielt.<sup>57-59,61</sup>

Die Positionierung des Patienten in Bauchlage ist eine heute häufig angewendete Maßnahme im Rahmen eines schweren ARDS.<sup>57,59,61-64</sup> Wie mehrere Studien zeigen, wird die Mortalitätsrate durch die Bauchlage stark gesenkt. So verglichen Guérin et al. zwei Patientengruppen (Bauchlage/Rücklage) miteinander und kamen zu dem Schluss, dass die

Mortalitätsrate innerhalb der ersten 28 Tage in der Patientengruppen in Bauchlage bei 16% und in der Patientengruppe in Rückenlage bei 32,8% lag.<sup>62</sup> Ähnliches zeigten Munshi et al. 2017 in ihrer Meta-Analyse mit der Voraussetzung, dass eine Reduktion der Mortalitätsrate erst erreicht wird, sofern die Bauchlage mindestens zwölf Stunden angewendet wird.<sup>64</sup>

Die pharmakologische Therapie erfolgt ebenfalls patientenspezifisch und beinhaltet darüber hinaus die Sedierung und Analgesie des Patienten sowie die Gabe von antiinflammatorisch wirkenden Medikamenten wie Methylprednisolon. Durch die pharmakologische Therapie gelingt eine Verbesserung der Oxygenierung und des Allgemeinzustandes des Patienten, jedoch ist durch die alleinige Anwendung eine Reduktion der Mortalitätsrate nicht zu beobachten.<sup>57,59</sup>

#### 1.5.4.3. ARDS im Rahmen einer SAB

Neben den oben dargestellten Folgereaktionen im Rahmen einer SAB stellen die kardiopulmonalen Komplikationen die häufigsten Schwierigkeiten im intensivmedizinischen Management, sowie bezogen auf das neurologische Outcome der Patienten nach SAB dar.<sup>19,49,65</sup> So zeigten Kahn et al. 2006 in einer Studie an 622 Patienten mit stattgehabter SAB, dass 170 und somit 27 % dieser Patienten, im Rahmen der Behandlung auf Intensivstation, die Kriterien für ein akutes Lungenversagen erfüllten. Auch Veeravagu et al. kamen 2014, im Rahmen einer nationalen Datenbankanalyse der Stanford University, zu dem Schluss, dass SAB Patienten ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines ARDS besitzen.<sup>66</sup> Als Risikofaktoren werden in beiden Studien ein höheres Alter, ein langer Krankenhausaufenthalt sowie vorhandene Komorbiditäten benannt.<sup>65,66</sup>

#### 1.5.4.4. Theorie der Bauchlagerung

Die Bauchlagerung, angewendet zur möglichen Verbesserung der Oxygenierung, wurde erstmals von Bryan 1974 beschrieben.<sup>67,68</sup> In den Jahren danach konnten mehrere Studien (Piehl et al.<sup>69</sup>, Douglas et al.<sup>70</sup>) den Effekt der verbesserten Oxygenierung an Patienten mit ARDS bestätigen, sodass sich die Bauchlagerung mit zunehmenden Verständnis der Pathophysiologie des ARDS als Therapieoption in der intensivmedizinischen Versorgung etablierte. Der positive Effekt lässt sich dabei durch verschiedene Mechanismen erklären. Physiologisch bedingt, durch das Verhältnis von intrapulmonalen zum extrapulmonalen Druck und der stetigen Veränderung dieses Verhältnisses in Abhängigkeit zur Atemmechanik, sind

nicht alle Lungenabschnitte gleichermaßen am Gasaustausch beteiligt. Die Rückenlagerung und die Gravitationskraft sorgen für eine Komprimierung der dorsalen Lungenabschnitte und verstärken die Bildung von Atelektasen. Durch Umlagerung und Drehung des Patienten auf den Bauch wird das Druckverhältnis so verändert, dass sich die dorsalen Alveolen und damit Lungenabschnitte, die vorher kollabiert beziehungsweise verschlossen und nicht am Gasaustausch beteiligt waren, öffnen und eine verstärkte Oxygenierung in diesen Bereichen ermöglicht. Dieser Vorgang wird auch Recruitment genannt. Da die dorsalen Lungenabschnitte der Schwerkraft folgend in Rückenlage stärker perfundiert werden, ermöglicht die Drehung in Bauchlage zusätzlich eine verstärkte Perfusion ventraler Lungenabschnitte und damit eine vermehrte O<sub>2</sub>-Diffusion und Oxygenierung. Das Ventilations-/Perfusionsmissverhältnis wird reduziert. Da das Blut von den alveolären Kapillaren in die großen Arterien transportiert wird, kommt es physiologisch zur Kreuzung von Gefäßabschnitten aus minderbelüfteten und gut ventilerten Lungenanteilen und damit zu einem intrapulmonalen Shunt, das heißt einer Verbindung von sauerstoffärmeren und sauerstoffreichem Blut. Durch die verbesserte Ventilation in den dorsalen Lungenabschnitten und der verstärkten Perfusion in den ventralen Abschnitten in Bauchlage wird dieser Shunt reduziert.<sup>68</sup>

Im ursprünglichen Sinn erfolgte die Bauchlagerung vollständig gedreht, auch als komplette Bauchlagerung definiert. Aufgrund des hohen Risikos für Komplikationen dieser Lagerung durch z.B. Disklokationen des Beatmungstubus wird zunehmend auch die sogenannte inkomplette Lagerung mit einem Rotationswinkel von 135° genutzt<sup>71,72</sup>. Bei der inkompletten Lagerung wird die stärker betroffene Lungenhälfte nach oben gelagert um den Effekt zu optimieren. Auch wenn eine vergleichende Studie leichte Vorteile der kompletten Lagerung zeigt, wurde auch für die inkomplette 135° Lagerung eine deutliche, positive Wirkung auf die Oxygenierung nachgewiesen.<sup>71</sup>

#### 1.5.4.5. Aktuelle Studienlage zur Anwendung der Bauchlage im neurointensivmedizinischen Setting

Die Anwendung der Bauchlage bei ARDS ist heute ein wichtiger Therapieansatz. Trotz dieser Erkenntnis, ist die Anwendbarkeit der Bauchlage aufgrund der erwarteten Nebenwirkungen, wie dem Anstieg des Hirndruckes, bei akuten Hirnschädigungen umstritten und nur in wenigen Studien untersucht. So konnten wir bei unserer Literaturrecherche, im Zeitraum

von 2000 bis 03/2021, insgesamt zehn Artikel, darunter ein Review<sup>73</sup>, vier Case Reports<sup>74–77</sup>, drei retrospektiv<sup>78–80</sup> und zwei prospektiv durchgeführte Studien<sup>81,82</sup> finden, die sich mit der Anwendbarkeit der Bauchlage bei akuter Hirnschädigung beschäftigen. In einigen Studien, beispielweise von Roth et al. und Reinprecht et al., zeigt sich ein Anstieg des Hirndruckes.<sup>78,79</sup> Dahingegen zeigt die Studie von Thellanderson et al. keine signifikanten Veränderungen.<sup>82</sup> Die Case Reports berichten von einer patientenabhängigen Anwendbarkeit der Bauchlage. Aufgrund dieser Datenlage, dem individuellen Outcome der Patienten und der umstrittenen Anwendbarkeit haben wir diese Untersuchung gestartet.

#### 1.6. **Fragestellung und Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Anwendung der Bauchlage im Rahmen des intensivmedizinischen Managements pulmonaler Insuffizienzen bei Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung zu untersuchen. Dabei soll, anhand eines Patientenkollektivs analysiert werden, welche Parameter durch die Bauchlage beeinflusst werden und inwieweit die Beatmung der Patienten durch die Bauchlage verbessert wird. Des Weiteren soll erforscht werden, inwieweit die Dauer der Bauchlage das Outcome der Patienten beeinflusst und ob diese auch von einer Anwendung unter zwölf Stunden profitieren. In der Literatur finden sich einige Studien, die sich mit der Durchführung der Bauchlage bei ARDS, sowie mit dem Auftreten des ARDS im Rahmen einer SAB beschäftigen. Jedoch finden sich nur wenige Studien, die beides vereinen. Da die pulmonale Insuffizienz eine wichtige Komplikation der SAB darstellt, ist es umso wichtiger, vorhandene Therapiekonzepte auf ihre Anwendbarkeit hin zu untersuchen, zu verbessern und so eine weitere Senkung der Mortalitäts- und Morbiditätsrate zu erreichen. Mit dieser Untersuchung erhoffen wir uns wesentliche Erkenntnisse zu dieser Thematik gewinnen zu können.

## **2. Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch retrospektive Datenanalyse, deren Ziel darin besteht, die Auswirkungen der Durchführung einer kinetischen Therapie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung zu analysieren und den Effekt klinisch zu bewerten. In die Analyse eingeschlossen wurden Daten von Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2019 aufgrund einer Subarachnoidalblutung Grad III bis V (nach Hunt & Hess) im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein (UKSH), Campus Lübeck, in der Klinik für Neurochirurgie intensivmedizinisch versorgt und in Bauchlage versetzt worden sind.

Zur Gradierung der SAB erfolgte bei der Aufnahme die Durchführung einer Computertomographie. Anschließend wurde die Art der Versorgung, ob endovaskulär oder chirurgisch, interdisziplinär entschieden, durchgeführt und die Patienten postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen. Auf der Intensivstation erfolgte anschließend die postoperative Überwachung der zerebralen, kardialen und pulmonalen Situation des Patienten, die Gabe von Medikamenten und Durchführung von weiterer apparativer Diagnostik, wie der transkraniellen Doppler- und Farbduplexsonographie. Die Daten wurden schriftlich in der Patientenakte sowie digital in dem Patientenüberwachungssystem Orbis erfasst.

Die Patientenakten lagen teilweise als Papierakte, sowie digitalisiert im klinikinternen genutzten Archivprogramm *enaio* vor. Der Zugang zum Archivprogramm und zum digitalen Erfassungssystem ist aus datenschutzrechtlichen Gründen personengebunden und passwortgeschützt und musste vorab beantragt werden.

Um die statistische Auswertung vornehmen zu können, mussten die Daten zunächst in Tabellenform mit Excel Version 2013 zusammengetragen werden. Folgende Parameter wurden, sofern sie dokumentiert waren, aus den Patientenakten übernommen:

- Aufnahme-/ Entlassungs- bzw. Todeszeitpunkt
- Gradierung nach Hunt & Hess, Fisher, WFNS
- ICP-, CPP-, sowie der pTiO<sub>2</sub> – Wert, in den letzten vier Stunden vor der Bauchlage und den ersten zwölf Stunden während der Bauchlage
- pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub> anhand der letzten Blutgasanalyse vor und den ersten zwei BGA während der Bauchlage

- Pmax, PEEP,  $\Delta P$ , FiO<sub>2</sub>, und das AMV zeitgleich zur BGA, und damit zum einen vor und zum zweiten während der Bauchlage
- Horowitz-Index, berechnet als Quotient aus FiO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub> einmal vor und zweimal während der Bauchlage
- Anzahl und Dauer der Bauchlagen
- Gründe des Bauchlagenabbruchs

Die hier präsentierten Ergebnisse basieren auf Patientendaten, wodurch die Beantragung eines Ethikvotums, bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck verpflichtend war. Dieses wurde unter dem Aktenzeichen 20-279 erteilt.

### 2.1. Patientenkollektiv

Die Analyse beinhaltet Daten von 45 Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2019 stationär aufgenommen wurden. Insgesamt erfolgte in diesem Zeitraum die Behandlung von insgesamt 554 Patienten mit Subarachnoidalblutung in der Klinik für Neurochirurgie am UKSH. Davon sind 253 Patienten mit Grad III bis V (nach Hunt und Hess) erfasst.

Als Einschlusskriterien wurden (1) die Gradierung nach Hunt & Hess III bis V, (2) ein ARDS sowie (3) die Durchführung einer Bauchlage festgelegt. Keine dokumentierte Bauchlagerung sowie SAB Grad I bis II (nach Hunt & Hess) galten als Ausschlusskriterien.

### 2.2. Intensivmedizinisches Monitoring

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden intensivmedizinisch versorgt und überwacht. Das Intensivmedizinische Monitoring beinhaltete neben der Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie, regelmäßige Blutdruck- und Temperaturerfassungen, sowie die Kontrolle der respiratorischen und metabolischen Patientensituation mittels Blutgasanalyse im durchschnittlichen Intervall von vier Stunden. Die Blutgasanalyse erfolgte aus arteriellem Blut, das aus einem arteriellen Katheter gewonnen wurde. Über diesen Katheter erfolgte auch die kontinuierliche Blutdruckmessung. Eine zusätzliche Blutdruckerfassung erfolgte mit Hilfe einer Oberarmmanschette computergestützt und automatisiert im zehnmütigen Rhythmus. Zusätzlich erfolgte eine Erfassung der Flüssigkeitsbilanzierung sowie eine Erfassung der Körpertemperatur über einen einliegenden Blasenkateter.

### 2.3. Zerebrales Monitoring

Neben der intensivmedizinischen Überwachung erhielten einige Patienten, in Abhängigkeit der krankheitsbedingten Konstitution, postinterventionellen Situation und nach interner Rücksprache, ein zerebrales Monitoring. Eine Indikation hierfür ergab sich unseren internen Leitlinien entsprechend vor allem bei allen Patienten mit einer höhergradigen SAB (Hunt & Hess III – V). Da eine höhergradige SAB als Einschlusskriterium definiert wurde, wurden auch sämtliche eingeschlossene Patienten zumindest vorübergehend mit einem zerebralen Monitoring überwacht. Das zerebrale Monitoring umfasst neben der intrakraniellen Druckerfassung (ICP), die Messung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und des Sauerstoffpartialdrucks ( $pTiO_2$ ).

Die Messungen wurden über intraparenchymatöse Kathetersysteme durchgeführt. Die Anlage dieser Systeme erfolgte über eine frontale Bohrlochtrepanation über der stärker betroffenen Hemisphäre, in welche spitzer Eröffnung der Dura ein spezieller Führungsbolzen (Bolt CH9, RAUMEDIC AG) mit insgesamt drei Zugängen eingeschraubt wurde. Es folgte dementsprechend die Platzierung der dazugehörigen Hirndruck- und Sauerstoffsonde (NEUROVENT-PTO, RAUMEDIC AG) im frontalen Marklager. Die Katheter wurden sowohl im Bereich des Bolts als auch im Verlauf durch eine spezielle Fixierhülse vor ungewollten Dislokationen geschützt (siehe Abbildung 5). Die Erfassung der Messwerte erfolgte im Anschluss mit einem speziellen Monitor (EASY logO, RAUMEDIC AG) und wurde an das zentrale Monitoringsystem der Intensivstation weitergeleitet. Die Erhebung der Messdaten erfolgte kontinuierlich und wurden stündlich in den Patientenkurven erfasst.

Nach Platzierung erfolgte zur Kontrolle der korrekten Anlage die Durchführung einer computertomographischen Bildgebung.



Abb. 5 Einliegende Hirndrucksonde (Quelle: eigener Patient)

Das zerebrale Monitoring wird nach internen Leitlinien vornehmlich im Zeitraum mit erhöhtem Risiko für Vasospasmen, das heißt in der Zeit vom zweiten bis zwölften postinterventionellen Tag durchgeführt. Eine Anlage nach Tag 14 erfolgt nicht, da sich hieraus ein erhöhtes Risiko für Infektion ergibt. Hieraus erklärt sich auch das Fehlen von Werten des zerebralen Monitorings für einen kleineren Teil der Bauchlagerungen.

#### 2.4. Bauchlagerung

Die Entscheidung über die Durchführung einer Bauchlagerung wurde bei erheblicher Störung der respiratorischen Leistung oder nachweislichem ARDS und nach interner Rücksprache getroffen. Die Bauchlagerung stellt dabei eine der letzten Maßnahmen zur Verbesserung der respiratorischen Situation nach internen Leitlinien dar (siehe Abbildung 6). Bei Verschlechterung der Beatmung und Oxygenierung erfolgt zunächst ein Versuch der Verbesserung durch Erhöhung von  $\text{FiO}_2$  und PEEP. Sobald eine Erhöhung im weiteren Verlauf nicht mehr möglich war und sich die respiratorische Leistung weiter verschlechterte, erfolgte die Durchführung der Bauchlagerung. Diese wurde sofern möglich, der aktuellen Studienlage entsprechend, für mindestens acht Stunden angewendet. Ein Abbruch erfolgte nach unserem definierten Behandlungspfad bei einem ICP-Wert von 23 mmHg für länger als eine halbe Stunde oder einer definierten ICP-Krise bei ICP-Werten über 25 mmHg, sowie einem CPP von unter 60 mmHg und  $\text{pTiO}_2$  von unter 20 mmHg.

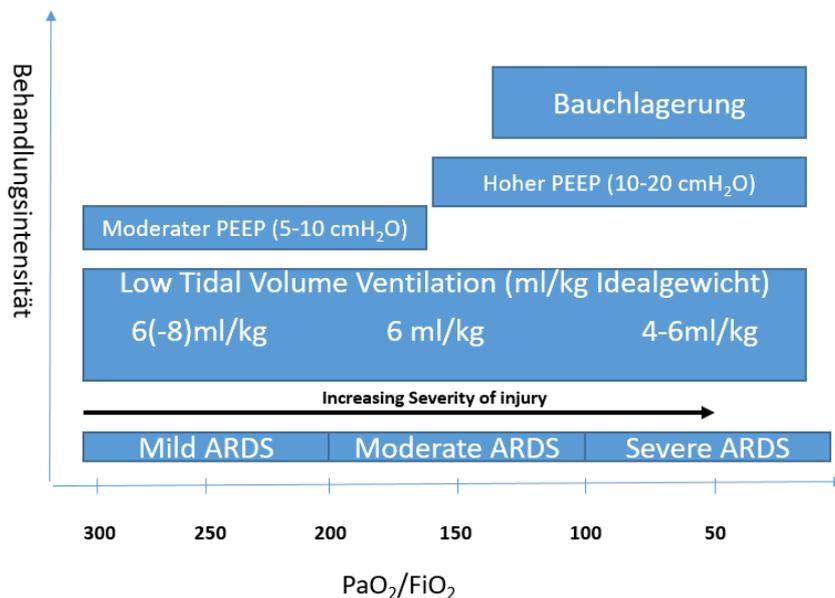


Abb. 6: Maßnahmen bei ARDS nach dem klinikinternen Leitfaden

Die Durchführung der Bauchlagerung erfolgte in unserem Haus durch geschultes Pflegepersonal und unter ärztlicher Betreuung und erforderte spezifische Vorbereitungsmaßnahmen. Zu diesen gehörten das Abkleben der Augen, die Durchführung von Mund- und Zahnhygiene mit vorheriger Sekretabsaugung, Sicherung von Kanülen und Drainagen sowie die Fixierung des Tubus beziehungsweise eine adäquate Sicherung des Atemwegs. Nach den abgeschlossenen Vorbereitungen wurden die Patienten gut präoxygeniert und die Sedierung und Relaxierung bei Notwendigkeit und nach ärztlicher Anordnung vertieft. Es folgte die Drehung der Patienten im Team bestehend aus mindestens 4 Personen, wobei eine Person, am Kopfende zur Atemwegssicherung und Kommandogabe verblieb. Die Drehung erfolgte nach genauer Planung und Absprache der einzelnen Schritte den internen Leitlinien entsprechend über die linke beziehungsweise rechte Patientenseite zunächst um 90°, sodass die Patienten vorerst auf der Seite lagen. Anschließend wurden Lagerungskissen auf der nun freien Bettseite der Patienten platziert und die Drehung nach Kontrolle von Vitalparametern und Atemwegssicherung vollendet. Die Bauchlagerung erfolgte in unserem Haus bei 135°, mit der im Röntgenbild besser belüfteten Lungenseite nach unten gerichtet und unter ständiger Ableitung von Vitalparametern und EKG. Nach Abschluss der Drehung wurden der Tubus beziehungsweise die Atemwegssicherung und die liegenden Zugänge und Drainagen sowie die adäquate Polsterung erneut kontrolliert und die

Beatmungsparameter eingestellt. Die Patienten wurden nach Beendigung beziehungsweise Abbruch der Bauchlage gleichermaßen zurückgelagert.

## 2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anonymisiert mithilfe von SPSS Statistics (Version 25). Hierfür wurden Werte gruppiert, in eine SPSS Tabelle übertragen und ausgewertet. Es folgte die Erstellung der deskriptiven Statistik für die Parameter ICP, CPP, pTiO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, Pmax, PEEP, ΔP, AMV, und Horovitz-Index. Tabellarisch erfasst wurden dafür sowohl Mittelwert, Maximum und Minimum als Lagemaß, sowie die Standardabweichung als Streuungsmaß.

Anschließend wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben angewendet. Dieser dient der Prüfung, ob ein Merkmal in zwei vorher festgelegten und voneinander abhängigen Gruppen unterschiedlich ist. In dieser Studie erfolgte die Anwendung an allen oben genannten Parametern einzeln, bei vorheriger Gruppierung dieser, in die Zeiträume vor und nach der Bauchlage. Beispielweise konnte so geprüft werden, ob der Horovitz-Index nach der Bauchlage signifikant höher und damit die Beatmungssituation des Patienten besser war als davor.

Um zu vermeiden, dass es bei den multiplen Vergleichen zu irrtümlich signifikanten Ergebnissen kommt wurde das Verfahren der Bonferroni Korrektur angewandt. Die statistische Signifikanz, normalerweise definiert als  $p < 0,05$ , ist in dieser Arbeit daher für den mittels Bonferroni-Korrektur auf 0,004 für ICP, CPP, pTiO<sub>2</sub> und auf 0,025 für die restlichen Parameter festgelegt worden.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls mit der Software SPSS Statistics (Version 25). Es wurden einfache Säulendiagramme und Box-Plots (Box-Whisker-Plots) erstellt. Bei den Box-Plots stellt die Box den Bereich dar, indem die mittleren 50% der Daten verortet sind. Die jeweiligen Mediane sind durch einen gesonderten Balken in den Boxen dargestellt. Die Antennen (Whiskers) umfassen in den dargestellten Box-Plots die Daten, die innerhalb des 1,5 fachen Werts des Interquartilsabstands liegen. Werte, die außerhalb der Antennen liegen, sind als Ausreißer mit einem kleinen Kreis ebenfalls dargestellt

Eine Besprechung der statistischen Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Mitarbeiters des Instituts für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientendaten

Zum Zeitpunkt der Subarachnoidalblutung waren die Patienten unserer Analyse im Durchschnitt 59 Jahre alt (+/- 8,5). Der jüngste Patient war 33 Jahre, der älteste Patient 79 Jahre alt.

Die Geschlechterverteilung zeigt keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0.005$ ) zwischen Männern und Frauen. So machen die Frauen ( $n = 20$ ) 44,4%, und die Männer ( $n = 25$ ) 55,6% aus.

Bei allen Patienten konnte nachweislich ein Aneurysma als Blutungsursache detektiert werden. 36 Patienten (80 %) konnten nach ihrer Behandlung entlassen werden, 9 (20%) verstarben während ihres Aufenthaltes in der Klinik.

Die Aneurysmen waren an unterschiedlichen Stellen des Circulus arteriosus Willisii zu finden. Bei knapp über einem Drittel der Patienten war das Aneurysma im Bereich der Arteria communicans anterior ( $n = 17$ ; 37,8 %) lokalisiert. Weitere häufige Lokalisationen waren die A. carotis interna ( $n = 8$ ; 17,8 %.), die A. cerebri media ( $n = 5$ ; 11,1 %) sowie die A. vertebralis ( $n = 4$ ; 8,9 %). Es zeigt sich, dass 33 Aneurysmen im vorderen Kreislauf und elf im hinteren Kreislauf zu finden waren. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der verschiedenen Lokalisationen in der Patientengruppe.

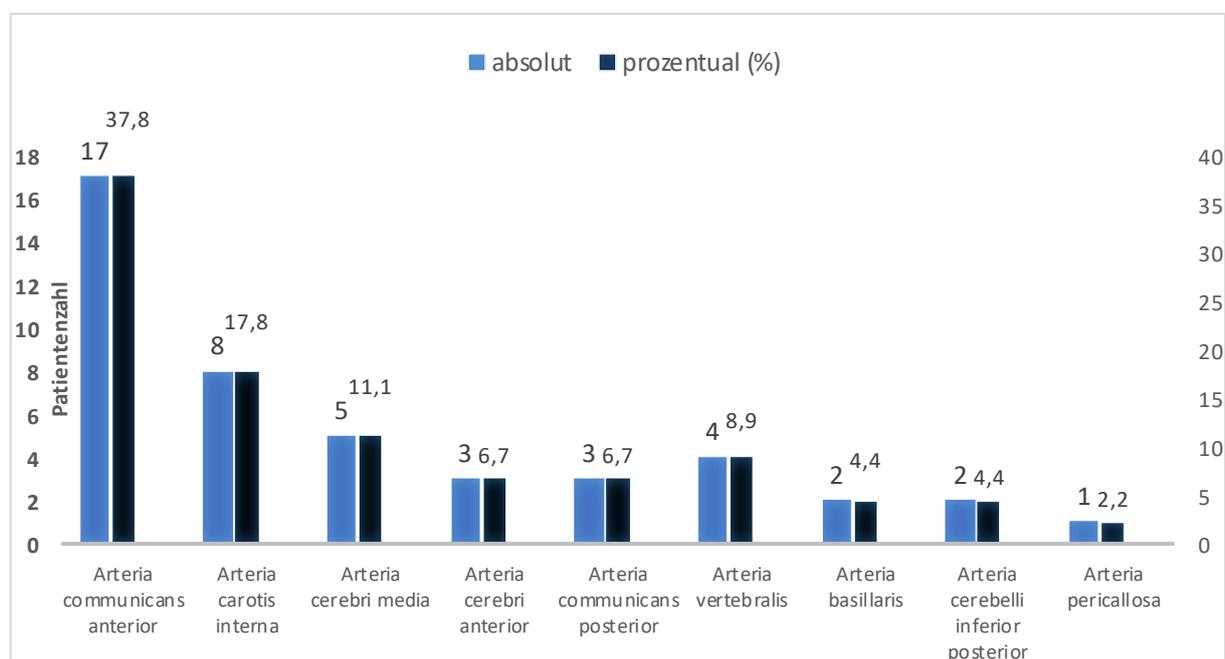


Abb. 7: Lokalisation, der für die SAB verantwortlichen Aneurysmen (absolut/prozentual)

Bei 10 Patienten (22,2 %) unserer Studienpopulation konnte neben dem rupturierten Aneurysma noch mindestens ein weiteres Aneurysma dargestellt werden.

Klinisch präsentierten sich alle Patienten mit einem WFNS-Score zwischen 2 bis 5. Rund 87 % (n= 39, 86,7 %) der Patienten zeigten bei der Aufnahme einen WFNS von 4 – 5, hatten somit eine GCS zwischen 3 und 12 sowie motorische Defizite. Zwei Patienten (4,44 %) hatten eine WFNS von 2, damit einen GCS von 13-14 und somit lediglich schwere Kopfschmerzen sowie Hirnnervenausfälle ohne weitere neurologische und motorische Defizite. Bei 20 Patienten (44,4 %) wiederum wurden ein WFNS von 5 und damit ein GCS von 3-6 erfasst. Alle Patienten hatten, aufgrund der vorab von uns festgelegten Einschlusskriterien, einen Hunt und Hess Grad III-V. 20 Patienten (44,4 %) wurden mit einem Hunt und Hess Grad IV beurteilt, 13 (28,9 %) mit V. Die folgende Abbildung 8 stellt die Verteilung der Schweregrade in der Patientengruppe grafisch dar.

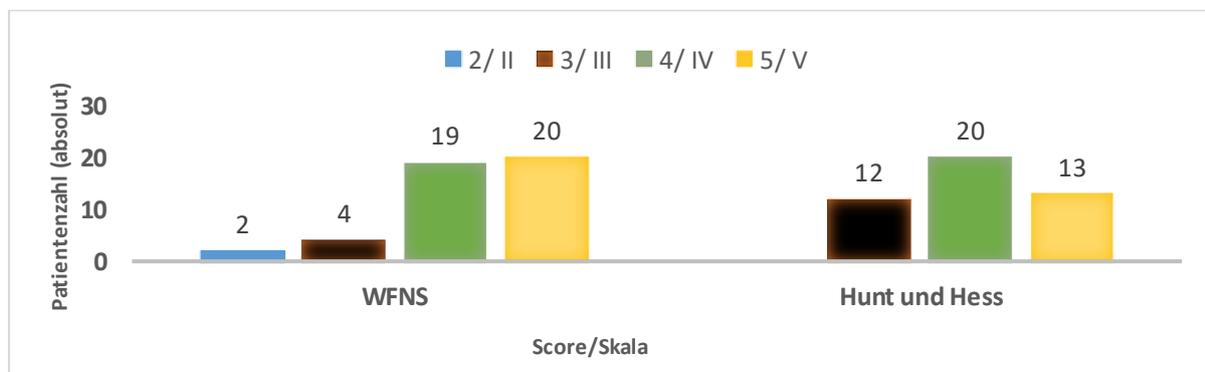


Abb. 8: Verteilung nach WFNS Score/Hunt und Hess Skala (absolut)

Das Ausmaß der Blutung bei Aufnahme wurde bei 41 Patienten (91,1%) mit 4 im Fisher Score bewertet. Die Blutungsverteilung beinhaltet somit neben einer SAB auch einen intrazerebralen oder intraventrikulären Anteil. Bei drei Patienten (6,7 %) lag ein Score von 3, folglich eine Blutung mit einer Dicke von größer als 1 mm vor. Lediglich ein Patient (2,2 %) hatte eine Blutungsdicke unter 1 mm und damit eine Bewertung von 2.

### 3.2. Behandlung und Komplikationen

Als Therapiemaßnahmen wurde bei 19 Patienten (42,2 %) das mikrochirurgische Clipping des Aneurysmas durchgeführt. Gleich viele erhielten ein endovaskuläres Coiling (n=19). Vier Patienten erhielten zusätzlich zum Coiling eine Stentimplantation vor dem Aneurysma. Bei

zwei Patienten (4,44 %) erfolgte die Implantation eines Flow Diverters beziehungsweise eines WEB-Devices und bei einem wurde ein kompletter Gefäßverschluss durchgeführt.

Im Rahmen der Versorgung erhielten 13 Patienten (28,9 %) eine Entlastungskraniotomie, davon 2 Patienten sekundär aufgrund von später aufgetretenen Hirnschwellungen.

Bei 14 (31,1 %) Patienten traten behandlungsassoziierte Komplikationen auf. Dazu gehörten neben Rezidivblutungen und inadäquaten Aneurysmaverschluss (n= 5, 11,1 %) vor allem Infarkte (n= 7, 15,6 %) und Gefäßokklusionen (n= 2, 4,44 %).

Alle Patienten wurden nach der Intervention für mindestens 14 Tage intensivmedizinisch überwacht und nach Stabilisierung auf die Normalstation verlegt. Der Mindestaufenthalt in der Klinik lag in unserer Patientengruppe bei 15 Tagen, der längste Aufenthalt umfasste 44 Tage.

### 3.3. ARDS

Da die Entwicklung eines ARDS als Einschlusskriterium festgelegt wurde sowie als Voraussetzung für die Durchführung der Bauchlage galt, lag dieses bei allen Patienten vor. 30 Patienten hatten Bauchlagenepisoden mit einem Horowitz-Index zwischen 200 und 300 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O, damit ein mildes ARDS zu Beginn der Bauchlage. Bei 37 Patienten lag ein moderates ARDS vor und 8 entwickelten, bei einem Horowitz-Index < 100 mmHg, ein schweres ARDS. Die Verteilung ist in Abbildung 9 grafisch dargestellt.

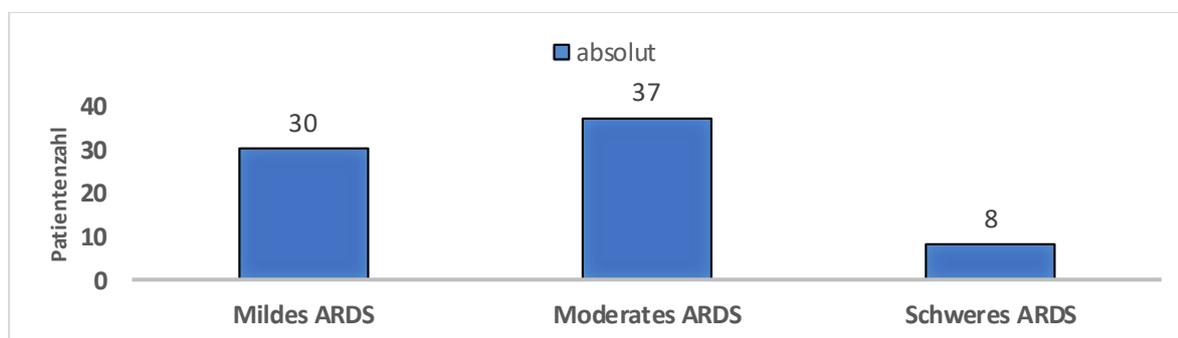


Abb. 9: Verteilung ARDS-Stadien (absolut)

### 3.4. Bauchlage und Gründe für den Abbruch

Insgesamt wurden 155 Bauchlagenepisoden in unsere Analyse aufgenommen. Bei fünf Patienten erfolgte während des Aufenthaltes die Durchführung der Bauchlage sieben Mal, die Mindestanzahl an Episoden lag bei 1. Vor jeder Bauchlage sowie zweimal im Verlauf der

Bauchlage erfolgte bei allen Episoden eine BGA Messung sowie zeitgleich die Dokumentation der Ventilationsparameter. ICP, CPP und pTiO<sub>2</sub> sind in 96 Bauchlagenepisoden jeweils vier Stunden vor der Intervention sowie abhängig von der Dauer der Bauchlage bis zu zwölf Stunden stündlich erfasst worden. Diese Messung erfolgte bei insgesamt 30 Patienten. 112 Bauchepisoden liefen mindestens acht Stunden, 46 wurden über 12 Stunden durchgeführt.

Die Gründe für den Abbruch der Bauchlagenepisoden sind vielseitig. Als abgebrochene Episoden gelten in dieser Studie Bauchlagen, die kürzer als acht Stunden ausgeführt wurden. In den meisten Fällen lag der Abbruch an der Durchführung einer bildgebenden Diagnostik wie die Sonographie, die Röntgen-Thorax-Aufnahme, die Computertomographie und die TCD (n=29). Ebenfalls dafür verantwortlich ist die Diagnostik mittels Bronchoskopie (n=3). In fünf Episoden stellte eine ICP-Krise, das heißt eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes über 25 mmHg, ein Grund für den Abbruch dar. Neben den oben genannten Gründen sind die notwendige Anlage eines Dauerkatheters, der Wechsel einer Ventrikeldrainage, die Tracheostomie sowie eine kardiale Defibrillation als Gründe dokumentiert.

### 3.5. Intrakranieller Druck (ICP)

Vergleicht man die ICP Werte vor der Bauchlage mit den stündlich erhobenen Werten im Beobachtungszeitraum während der Bauchlage zeigt sich jeweils ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,004$ ). So liegt der ICP vor Beginn durchschnittlich bei 9 mmHg, im Verlauf nach vier Stunden bei 14 mmHg sowie nach acht Stunden bei 13 mmHg. Nach zwölf Stunden konnten Werte von durchschnittlich 11 mmHg gemessen werden. Vereinzelt sind in den jeweiligen Stunden während Bauchlage ICP-Werte über 20 und 25 dokumentiert worden. Die Veränderungen des ICP und die statistische Auswertung sind der Abbildung 10 und der Tabelle 5 zu entnehmen.

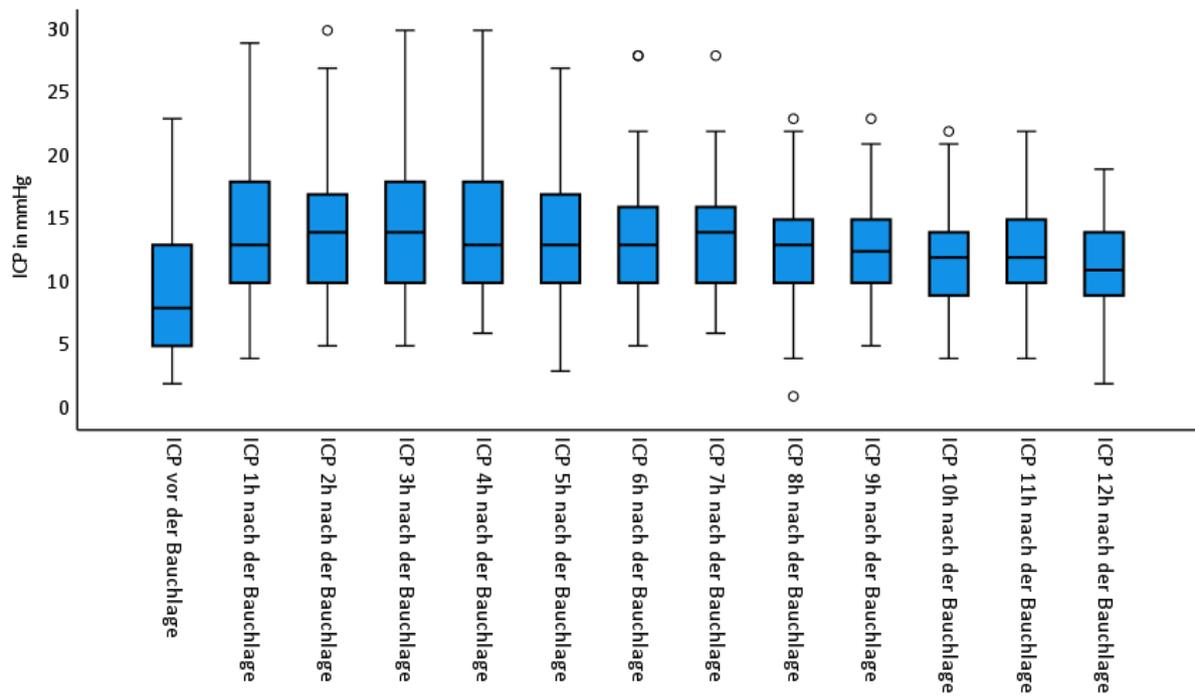


Abb. 10: Boxplot ICP vorher und stündlich nach Bauchlage

ICP	vorher	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
Mittelwert (in mmHg)	9,15	13,92	13,94	14,22	14,21	13,63	13,46	13,48	12,91	12,69	12,16	12,24	11,22
Z	/	-7,098	-7,063	-7,192	-6,913	-6,357	-6,273	-6,773	-6,118	-6,037	-5,186	-5,57	-4,304
Asymptotische Signifikanz (2-stellig)	/	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000

Tabelle 5: Z-Wert und Signifikanz ICP vorher im stündlichen Vergleich nach Bauchlage

### 3.6. Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)

Der CPP verhält sich anders als der ICP. Über die 12 h der Bauchlage sind keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Mittelwert vor der Bauchlage zu erkennen, das heißt sämtliche errechneten Irrtumswahrscheinlichkeiten liegen über dem nach Bonferroni korrigierten p-Wert von 0,004. Vor Beginn der Bauchlage liegt ein CPP von durchschnittlich 82 mmHg vor. Im Verlauf sind CPP Werte von durchschnittlich 80 mmHg nach vier Stunden, 79 mmHg nach acht Stunden und 80 mmHg nach zwölf Stunden zu messen. Der Verlauf und die Verteilung des CPPs sind in der Abbildung 11 mittels Boxplot abgebildet. Wie in der Abbildung erkennbar, können im Verlauf Werte zwischen 75 und 90, vereinzelt auch Werte über 100 und unter 60 mmHg für den CPP erfasst werden. Die statistische Auswertung ist der Tabelle 6 zu entnehmen.

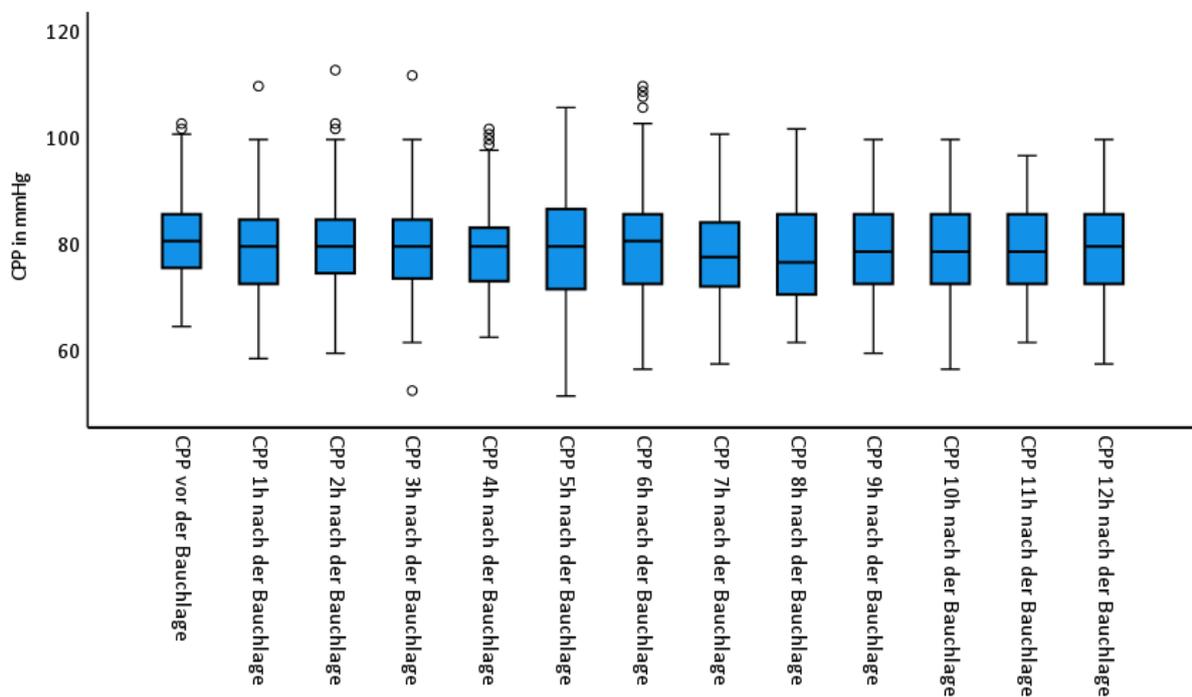


Abb. 11: Boxplot CPP vorher und stündlich nach Bauchlage

CPP	vorher	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
Mittelwert (in mmHg)	81,53	79,19	80,8	79,84	79,46	79,84	81,3	78,63	78,8	78,88	78,82	79,04	79,95
Z	/	-2,123	-0,804	-1,141	-1,778	-1,312	-0,121	-2,726	-2,256	-2,364	-2,447	-2,306	-0,963
Asymptotische Signifikanz (2-stellig)	/	.034	.421	.254	.075	.190	.904	.006	.024	.018	.014	.021	.335

Tabelle 6: Z-Werte und Signifikanz CPP vorher im stündlichen Vergleich nach der Bauchlage

### 3.7. Sauerstoffpartialdruck pTiO<sub>2</sub> im Hirnparenchym

Beim stündlichen Vergleich des Sauerstoffpartialdrucks pTiO<sub>2</sub> vor und während der Bauchlage zeigt sich zu sechs von elf Messpunkten ein signifikanter Anstieg (p<0,004). Vor Beginn der Bauchlage ist ein pTiO<sub>2</sub> von durchschnittlich 26 mmHg messbar. Im Verlauf liegen die Werte nach vier, acht und zwölf Stunden bei durchschnittlich 31, 29, und 28 mmHg. Der pTiO<sub>2</sub> Verlauf sowie die statistische Auswertung sind in Abbildung 12 und Tabelle 7 dargestellt.

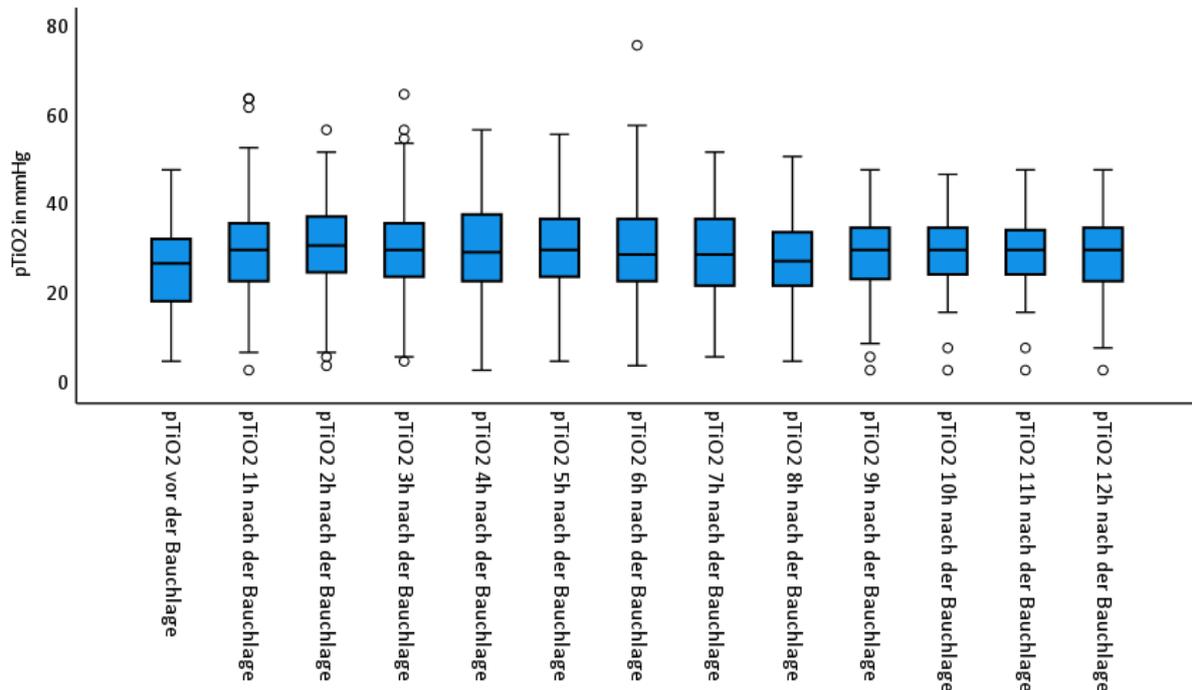


Abb. 12: Boxplot pTiO<sub>2</sub> vorher und stündlich nach Bauchlage

pTiO <sub>2</sub>	vorher	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
Mittelwert (in mmHg)	25,85	30,04	30,41	30,41	30,35	29,99	29,99	28,62	27,56	28,9	29,82	29,07	28,28
Z	/	-3,689	-4,66	-4,663	-3,777	-3,563	-2,898	-2,692	-2,506	-2,903	-2,955	-2,678	-1,669
Asymptotische Signifikanz (2-stellig)	/	.000	.000	.000	.000	.000	.004	.007	.012	.004	.003	.007	.095

Tabelle 7: Z-Werte und Signifikanz pTiO<sub>2</sub> vorher im stündlichen Vergleich nach der Bauchlage

### 3.8. Horovitz-Index und pO<sub>2</sub>

Der Horovitz Index verändert sich im Verlauf der Bauchlage ebenfalls. Wie in Abbildung 13 zu sehen, steigt der Horovitz Index im Verlauf der Bauchlage an. Zu Beginn kann ein Horovitz-Index von durchschnittlich 200 mmHg gemessen werden. Während der Bauchlage steigt er im Mittel auf 278 und später 290 mmHg an. Die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit liegt unterhalb eines Wertes von 0.001 und damit unterhalb des adjustierten Signifikanzniveaus

von  $<0,025$ . Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut ( $pO_2$ ) steigt ebenfalls an. So liegt dieser vor der Bauchlage bei durchschnittlich 104 mmHg und im Verlauf bei 153 mmHg. Bei der zweiten Messung fällt der Wert im Mittel auf 144 mmHg ab, ist dennoch höher als zu Beginn. Im Vergleich zwischen dem Ausgangswert und den Verlaufswerten ergibt sich ein signifikanter Anstieg ( $p<0,025$ ). Die Messungen von  $pO_2$  und  $FiO_2$  sind mittels Boxplot in den Abbildungen 14 und 15 erfasst. Tabelle 8 zeigt die statistische Auswertung.

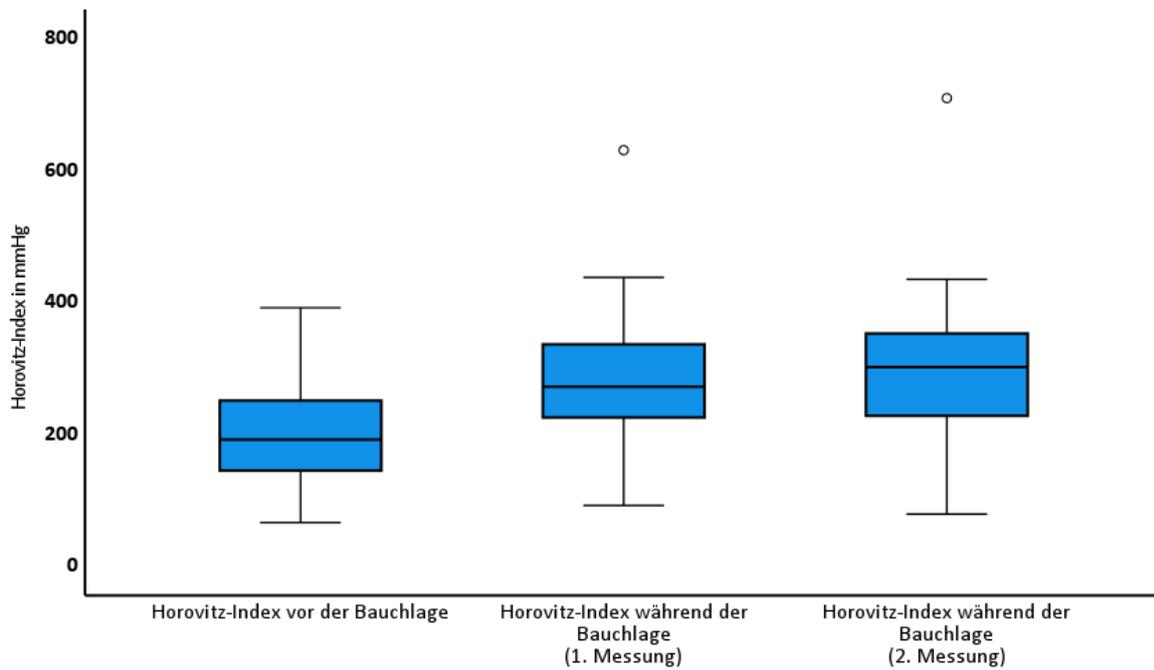


Abb. 13: Boxplot Horovitz-Index vor und nach der Bauchlage

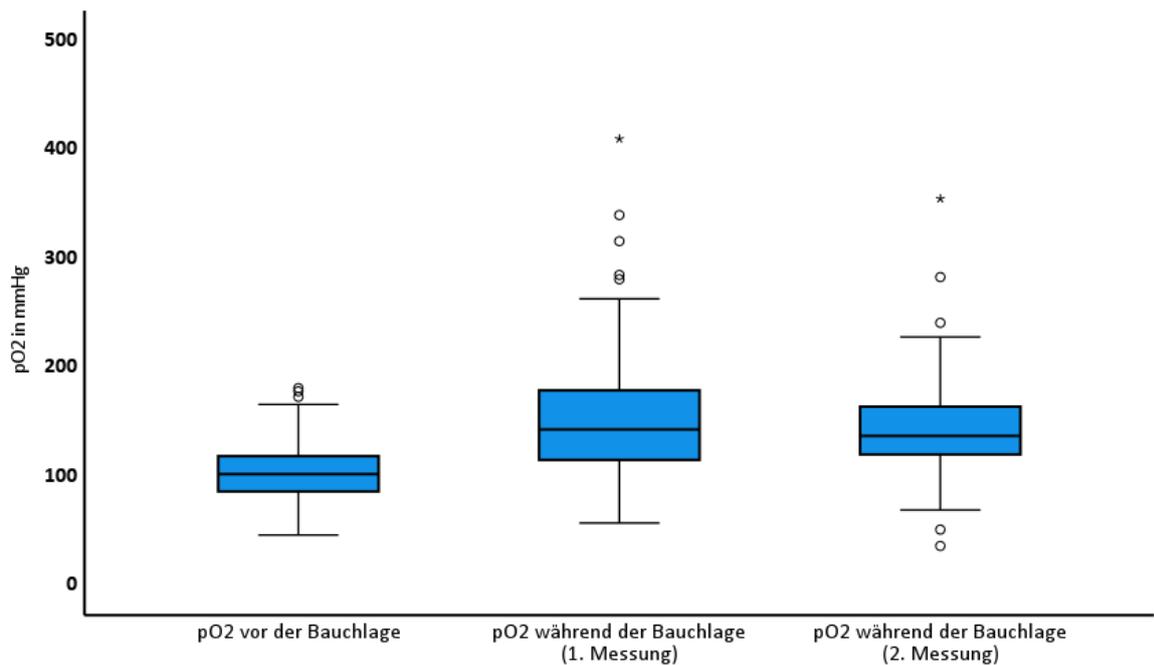


Abb. 14: Boxplot  $pO_2$  vor und nach der Bauchlage

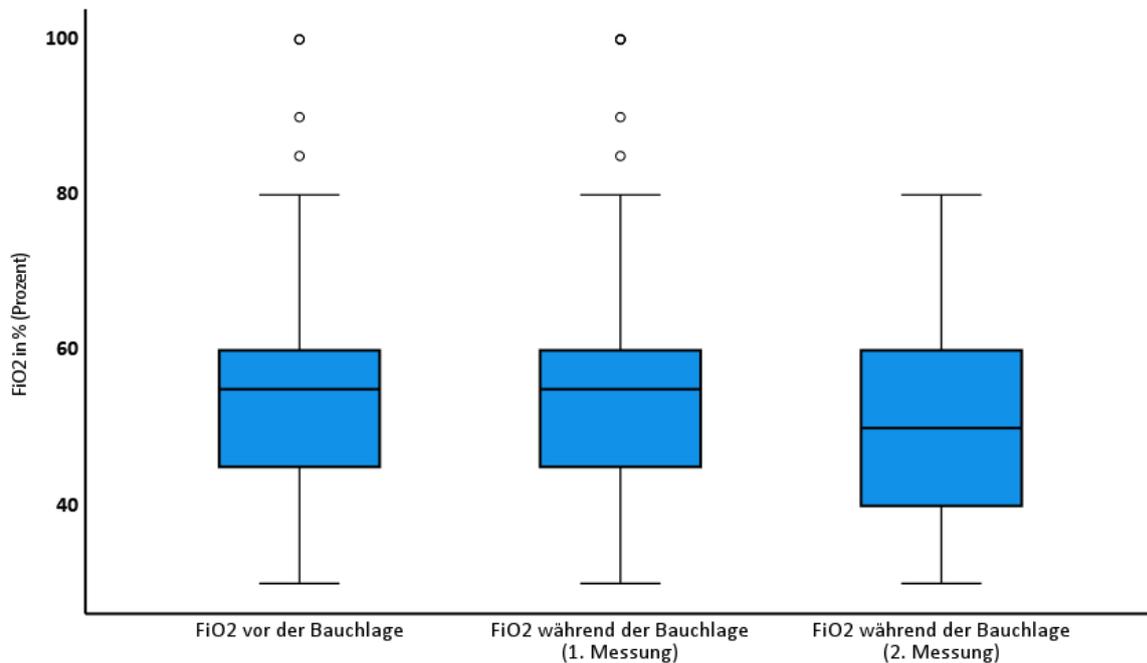


Abb. 15: Boxplot  $FiO_2$  vor und nach der Bauchlage

	Horovitz-Index (in mmHg)			$pO_2$ (in mmHg)			$FiO_2$ (in % [Prozent])		
	vorher	1. Messung	2. Messung	vorher	1. Messung	2. Messung	vorher	1. Messung	2. Messung
Mittelwert (mmHg)	199,99	277,2	290,03	103,78	152,22	143,29	55,17	56,12	50,97
Z	/	-8,046	-8,956	/	-7,929	-8,445	/	-1,455	-5,439
Asymptotische Signifikanz (2-stellig)	/	.000	.000	/	<.001	<.001	/	.146	<.001

Tabelle 8: Z-Werte und Signifikanz Horovitz-Index,  $pO_2$  und  $FiO_2$  vorher im Vergleich nach der Bauchlage

### 3.9. Ventilationsparameter und $pCO_2$

$\Delta P$  und  $P_{max}$  nehmen geringfügig, allerdings signifikant im Verlauf der Bauchlage zu. So liegt  $\Delta P$  zuvor im Mittel bei 16,2 mbar,  $P_{max}$  bei 26,8 mbar. In der zweiten Messung ergibt sich für  $\Delta P$  ein Mittelwert von 16,7 mbar und für  $P_{max}$  ein Wert von 27,5 mbar. Die statistische Testung zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,025$ ) für die Parameter  $\Delta P$  und  $P_{max}$  zwischen dem Ausgangszeitpunkt und dem 2. Messzeitpunkt, nicht aber zwischen dem Ausgangszeitpunkt und dem 1. Messzeitpunkt. Die Werte sind in Form von Boxplots den Abbildungen 16 und 17 zu entnehmen.

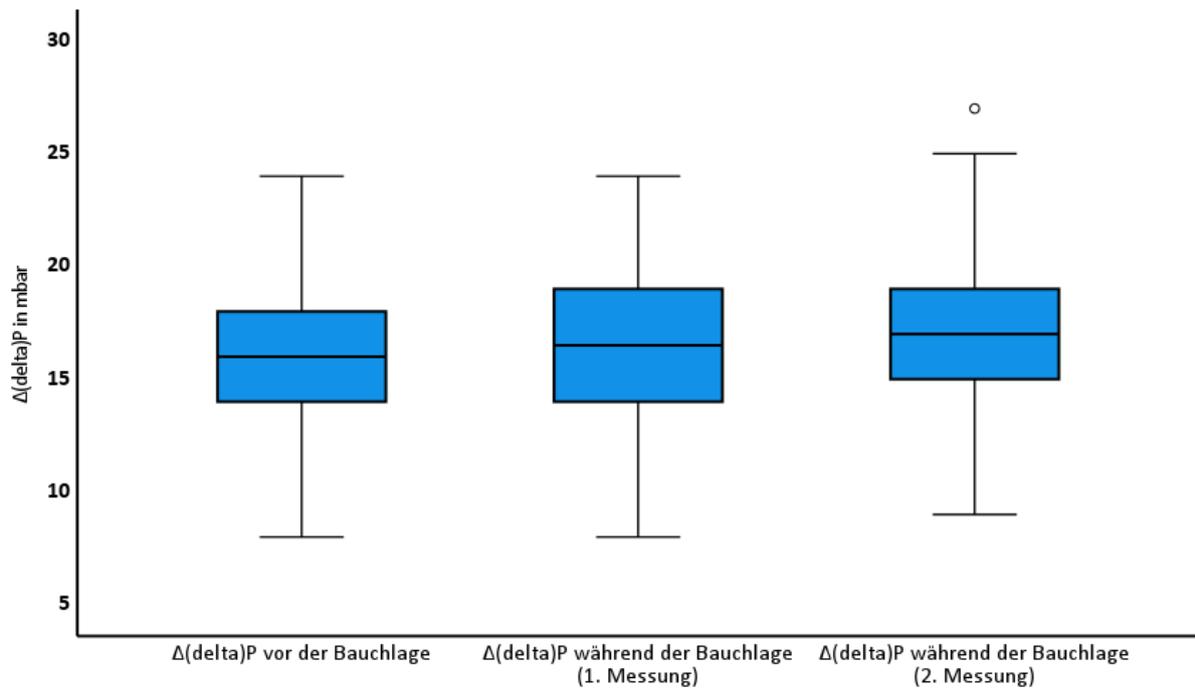


Abb. 16: Boxplot  $\Delta P$  vor und nach der Bauchlage

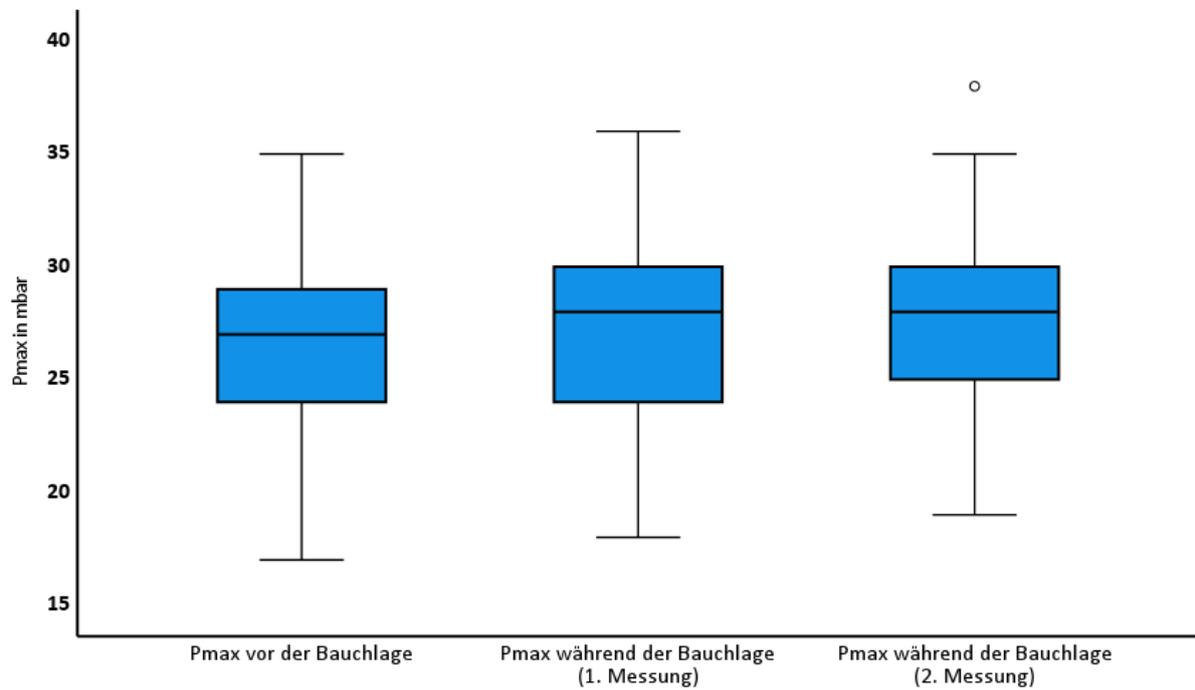


Abb. 17: Boxplot Pmax vor und nach der Bauchlage

Der PEEP variiert ebenfalls geringfügig. So liegt dieser zu Beginn bei 10,6 mbar und nach der Bauchlage bei 10,8 mbar. Der Wert für die Signifikanz von .051 zeigt allerdings, dass der Anstieg nicht signifikant und damit zufällig ist. Abbildung 18 stellt den PEEP vor und im Verlauf

der Bauchlage dar. Die statistische Auswertung für  $\Delta P$ ,  $P_{max}$  und PEEP ist in Tabelle 9 abgebildet.

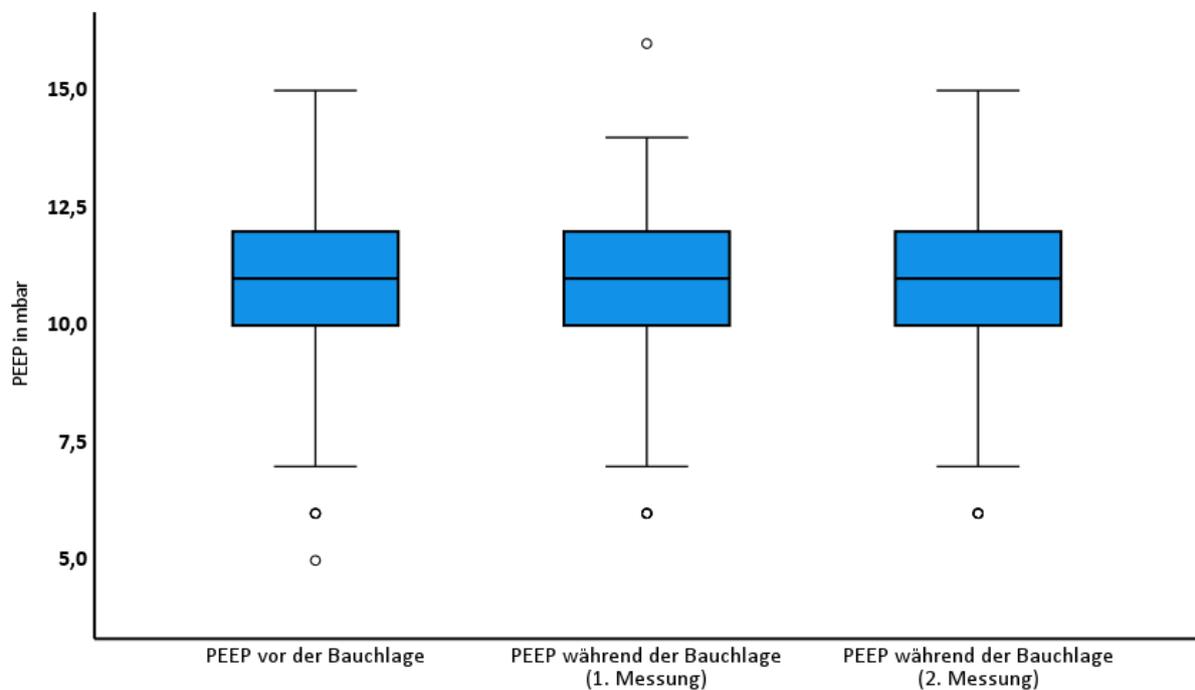


Abb. 18: Boxplot PEEP vor und nach der Bauchlage

	$\Delta(\text{delta})P$ (in mbar)			$P_{max}$ (in mbar)			PEEP (in mbar)		
	vorher	1. Messung	2. Messung	vorher	1. Messung	2. Messung	vorher	1. Messung	2. Messung
Mittelwert (mmHg)	16,16	16,4	16,66	26,83	27,18	27,49	10,63	10,71	10,81
Z	/	-1,279	-2,753	/	-1,973	-3,477	/	-1,246	-1,951
Asymptotische Signifikanz (2-stellig)	/	.201	.006	/	.048	.001	/	.213	.051

Tabelle 9: Z-Werte und Signifikanz für  $\Delta P$ ,  $P_{max}$  und PEEP vorher im Vergleich nach der Bauchlage

Für das Atemminutenvolumen zeigt sich keine signifikante Veränderung ( $p > 0,025$ ). Vor der Bauchlage ist ein AMV von durchschnittlich 11,7 l/min messbar, im Verlauf von 11,4 l/min. Für  $pCO_2$  ergibt sich zum Zeitpunkt der ersten Messung ein signifikanter Anstieg von im Mittel 39,2 auf 40,6 mmHg. Bei der zweiten Messung in Bauchlage ist dieser signifikante Anstieg nicht mehr nachweisbar.  $pCO_2$  liegt hier im Mittel bei 40 mmHg.

Graphisch sind AMV und  $pCO_2$  in den Abbildungen 19 und 20 dargestellt, die statistische Auswertung ist der Tabelle 10 zu entnehmen.

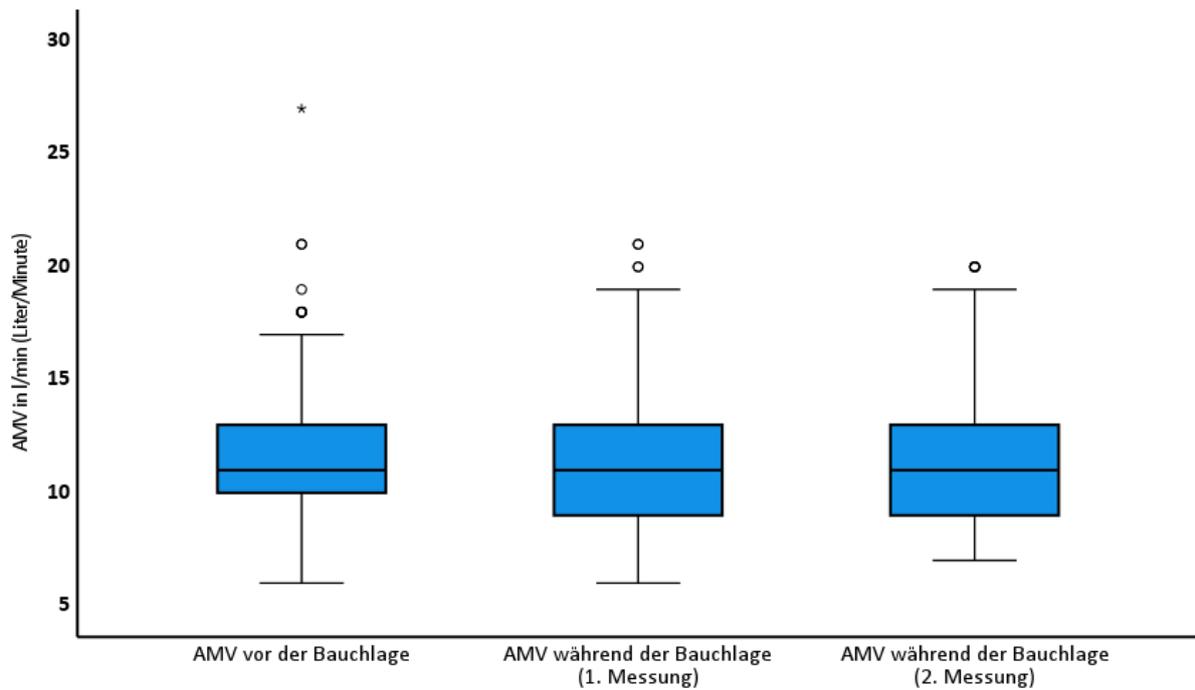


Abb. 19: Boxplot AMV vor und nach der Bauchlage

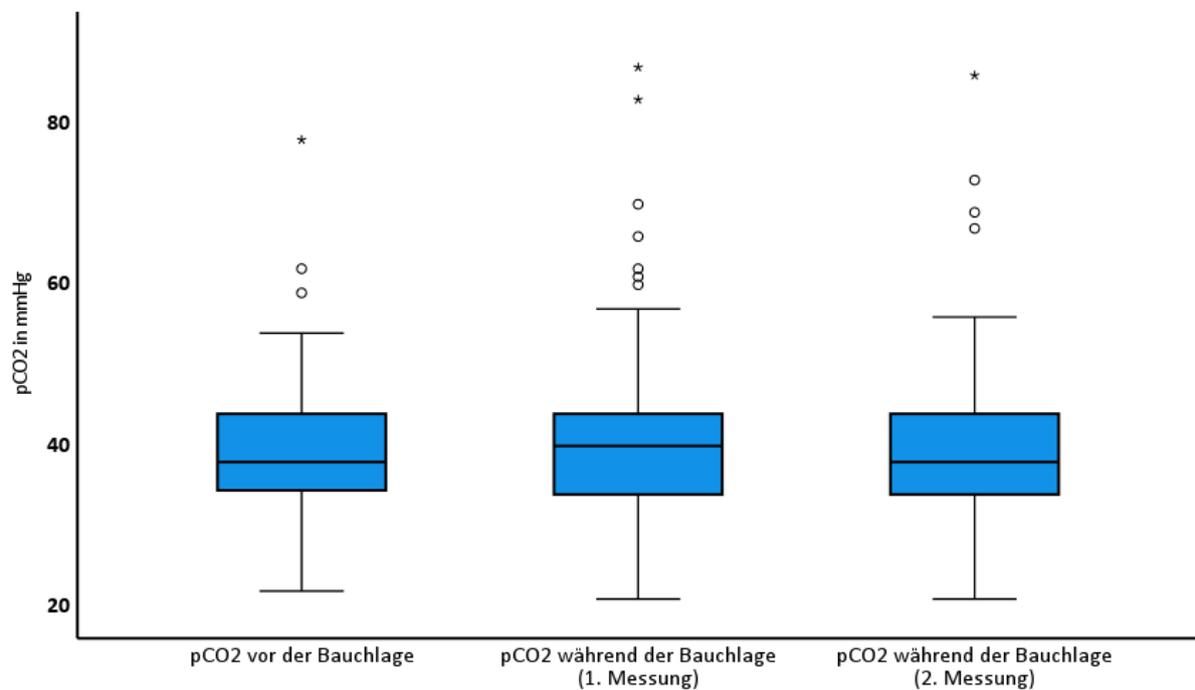


Abb. 20: Boxplot pCO<sub>2</sub> vor und nach der Bauchlage

	AMV (in l/min [Liter/Minute])			pCO <sub>2</sub> (in mmHg)		
	vorher	1. Messung	2. Messung	vorher	1. Messung	2. Messung
Mittelwert (mmHg)	11,71	11,5	11,44	39,15	40,6	39,96
Z	/	-1,202	-1,276	/	-2,48	-0,96
Asymptotische Signifikanz (2-stellig)	/	.229	.202	/	.013	.337

Tabelle 10: Z-Werte und Signifikanz für AMV und pCO<sub>2</sub> vorher im Vergleich nach der Bauchlage

## 4. Diskussion

### 4.1. Patientendaten und Studienaufbau

Das Auftreten von extrazerebralen Komplikationen ist ein häufiges Phänomen in der Akutbehandlung von Patienten mit einer schweren SAB. Neben kardialen Ereignissen stellen pulmonale Komplikationen wie das ARDS eine der häufigsten Komplikationen in der Versorgung von hirngeschädigten Patienten und Patienten mit SAB dar.<sup>83,84</sup> Die pathophysiologischen Ursachen für diese Komplikationen sind vielfältig. Einen signifikanten Anteil wird dabei dem sogenannten Systemischen inflammatorischen Response Syndrom zugeschrieben, welches bei bis zu 90 % der betroffenen Patienten beobachtet wurde und mit dem Auftreten entsprechender pulmonaler Dysfunktionen einhergeht.<sup>85,86</sup> Auch das Auftreten eines neurogenen Lungenödems trägt wesentlich zum Risiko für entsprechende pulmonale Dysfunktionen bei. Hier liegen wiederum die Ursachen in einer primär kardialen Dysfunktion nach einer SAB und nachfolgenden Störungen im pulmonalen Kapillarbett.<sup>87</sup>

Da die beschriebenen pulmonalen Komplikationen mit verlängerten Krankenhausaufenthalten, einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowie einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert sind, sind effiziente Behandlungsstrategien für diese Problematik von hoher Bedeutung.<sup>84</sup>

Im Zentrum der Behandlung steht dabei die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Oxygenierungsfunktion der Lunge um so eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns zu gewährleisten und entsprechende sekundäre Ischämien zu verhindern.<sup>88</sup> Etablierte Beatmungsstrategien umfassen dabei eine niedrig tidale, hochfrequente Ventilation wie auch die Nutzung eines hohen PEEPs.<sup>89,90</sup> Die im Bereich der allgemeinen Intensivmedizin etablierte Therapie der Bauchlagerung ist zwar effektiv in der Verbesserung der Oxygenierung, jedoch in der Anwendung bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung bisher nicht ausreichend untersucht (siehe Abschnitt aktuelle Studienlage). Dennoch wird diese Form der Therapie eines ARDS in unserer Klinik bereits in besonderen Fällen bei Patienten mit einer SAB eingesetzt, ohne dass wir bisher unsere Ergebnisse systematisch untersucht haben.

Aus diesem Grund haben wir diese Studie entworfen, um die Bauchlagerung, die sich bereits als Therapiekonzept bei nicht hirngeschädigten Patienten mit ARDS etablieren konnte, auf ihre Anwendbarkeit in unserem Patientenkollektiv zu prüfen.

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Retrospektive Analysen beinhalten bereits, zum Zeitpunkt der Untersuchung, erfasste Patientendaten. Sie gehören damit zu den etablierten klinischen Studien bilden ein wichtige Grundlage der medizinischen Forschung.<sup>78,79,81,82</sup>

Zur Anwendung der Bauchlagerung bei hirnerkrankten Patienten existieren bisher nur wenige Studien mit teils heterogenen Ergebnissen. Eine Zusammenfassung der hier hauptsächlich diskutierten Studien bietet Tabelle 11. Am ehesten vergleichbar zu unserer Studie, untersuchten Roth et al. von 2007 bis 2013 retrospektiv die Auswirkungen der Bauchlagerung auf beatmete Patienten der neurochirurgischen Intensivstation des Klinikums Kassel. Die Studie umfasst 115 Patienten mit schweren Hirnschäden, jedoch verschiedenster Genese, die im Rahmen ihres Aufenthaltes ventiliert und in Bauchlage versetzt wurden. Die Merkmale der Studienpopulation sowie die genauen Diagnosen sind der Studie nicht zu entnehmen. Die Veröffentlichung erfolgte 2014.<sup>79</sup> Unsere Studie umfasst mit 45 Patienten, im Zeitraum von 2006 bis 2019, eine kleinere Studienpopulation, enthält allerdings nur beatmete Patienten mit einer Subarachnoidalblutung nach Hunt und Hess Grad III bis V und keine Patienten mit Hirnschädigung anderer Genese. Eine Messung von ICP, CPP und pTiO<sub>2</sub> erfolgte in der vorliegenden Studie bei 30 Patienten. In der Studie von Roth et al. lagen nur für 29 Patienten Werte eines intrakraniellen Monitorings vor.

Eine weitere Studie von Reinprecht et al., untersuchte über fünf Jahre an einer Patientengruppe, mit ähnlichen Einschlusskriterien, die Auswirkung der Bauchlage auf die zerebrale Sauerstoffversorgung und den intrakraniellen Druck. Die Studie erfolgte ebenfalls retrospektiv, umfasst 16 Patienten und wurde 2003 veröffentlicht.<sup>78</sup>

Auch Thelandersson et al. und Nekludov et al. analysierten die Auswirkung der Bauchlage auf hirngeschädigte Patienten im Rahmen pulmonaler Komplikationen.<sup>81,82</sup> Die Datenerfassung erfolgte hier allerdings prospektiv, in der Studie von Thelandersson et al. von 2002 bis 2004. Nekludov et al. machen zum Zeitraum der Analyse keine Aussage. Beide Studien wurden 2006 publiziert.<sup>81,82</sup>

Vergleicht man die Studienpopulationen miteinander, so umfasst die Studie von Thelandersson et al. elf Patienten, davon sieben Männer und vier Frauen. Sechs von ihnen hatten die Diagnose traumatisch bedingte Hirnschädigung, drei Patienten wurden aufgrund einer SAB und zwei Patienten wegen einer intrazerebralen Blutung (ICB) behandelt.<sup>82</sup>

Bei Nekludov et al. wurden Daten von acht Patienten, sechs Männern und zwei Frauen, analysiert. Fünf Patienten hatten eine traumatisch- bedingte Hirnschädigung, davon drei zusätzlich eine SAB. Zwei weitere Patienten hatten eine SAB und ein Patient ist mit der Diagnose ICB in die Studie eingeflossen.<sup>81</sup>

In beiden Studien wurden folglich mehr Männer als Frauen untersucht. Auch unsere Studie zeigte eine größere Anzahl an männlichen Patienten, jedoch ist der prozentuale Anteil an Frauen insgesamt deutlich höher als in den beiden anderen Studien. Daraus ergibt sich bei uns, mit 55,6% zu 44,4%, eine fast gleich hohe Verteilung beider Geschlechter, womit sich eine Aussage unabhängig des Geschlechtes treffen lässt. Die Literatur schreibt Frauen ein höheres Risiko zu, an einer SAB zu erkranken, als Männern.<sup>1,3-7</sup> In der Studienpopulation unserer vorliegenden Studie trifft dies nicht zu.

In unserer Studie liegt das Durchschnittsalter der Patienten bei 59 Jahren. Das Alter der Patienten in den anderen Studien, beträgt im Mittel bei Thelandersson et al. 51 Jahre und bei Nekludov et al. 53 Jahre.<sup>81,82</sup> Unser Durchschnittsalter ist damit etwas höher. Ebenso wie Nekludov et al. umfasst unsere Studienpopulation einen hohen Altersunterschied zwischen dem jüngsten und dem ältesten Patienten. So ist der jüngste Patient bei uns 33, bei Nekludov et al. 36 und der älteste Patient 79, bei Nekludov et al. 73 Jahre alt.<sup>81</sup>

In der vorliegenden Studie ist die Durchführung der Bauchlage in den meisten Episoden über acht Stunden, teilweise bis zu zwölf Stunden erfolgt. Ebenso sind einzelne Patienten, bei erkennbarer Verschlechterung der Ventilation, mehrfach in Bauchlage versetzt worden. Die Dauer der Bauchlage variiert in allen vier Studien. Bei Nekludov et al. erfolgte die Durchführung der kinetischen Therapie nur für eine Stunde und wurde im Rahmen der Studie nicht wiederholt.<sup>81</sup> Analog verhält es sich mit der Studie von Thelandarsson et al. mit dem Unterschied der Anwendungsdauer von drei Stunden.<sup>82</sup> Lediglich Roth et al. und Reinprecht et al. wendeten ein ähnliches Prinzip wie in unserer Studie an.<sup>78,79</sup> Bei Roth et al. lagen die Patienten, sofern von diesen toleriert, für acht Stunden in Bauchlage. Bei unzureichender Verbesserung der Ventilation erfolgte eine Wiederholung.<sup>79</sup> In der Studie von Reinprecht et al. wurde die Bauchlage bei 14 Patienten über 14 Stunden durchgeführt. Bei zwei Patienten musste die Bauchlage nach sechs beziehungsweise acht Stunden abgebrochen werden.<sup>78</sup>

Die in der vorliegenden Studie untersuchte Studienpopulation liegt, aufgrund der vorher festgelegten Einschlusskriterien von SAB Hunt und Hess Grad III bis V und vorliegendem ARDS,

mit einem Umfang von 45 Patienten, im mittleren Bereich der bisher durchgeführten Studien. Bezüglich der Altersstruktur ist kein merklicher Unterschied zu den oben erwähnten Studien erkennbar. Die Dauer der Bauchlagen ist in allen Studien variabel gewählt. Aufgrund der Geschlechterstruktur ermöglicht die hier vorgestellte Studie zudem eine bessere Aussage bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede im Outcome der Patienten.

#### 4.2. ARDS

In der durchgeführten Studie ist ebenfalls eine Analyse des ARDS Schweregrades erfolgt. Bei 30 Patienten liegen Bauchlagenepisoden mit einem Horovitz Index zwischen 200 und 300 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O und somit ein mildes ARDS vor. 37 Patienten haben in einigen Episoden ein moderates ARDS, mit einem Index von 100 bis 200 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O entwickelt und bei 8 Patienten sind Bauchlagenepisoden mit schwerem ARDS (Horovitz Index < 100 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O) nachweisbar.

Auch Kahn et al., Veeravagu et al. und Mazeraud et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer akuten Lungenproblematik und einer SAB.<sup>65,66,91</sup> Jedoch erfolgte in allen drei Studien keine Einteilung der Patienten nach den ARDS Stadien. Die Einschlusskriterien der Studien, beinhalteten nur die allgemeinen Kriterien für das Vorliegen eines ARDS nach der Berlin Definition, folglich ein Horovitz Index < 300 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O, neue aufgetretene Lungeninfiltrate im Röntgen Thorax oder CT, welche nicht durch andere pulmonale Ereignisse erklärbar sind, sowie ein Auftreten der Symptomatik innerhalb der ersten sieben Tage nach Blutungsereignis.<sup>60</sup>

Veeravagu et al. führten eine landesweite Studie in den USA durch und konnten im Zeitraum von 1993 bis 2008 193.209 Patienten mit Subarachnoidalblutung erfassen. Circa 35 bis 37 % entwickelten während ihres Aufenthaltes eine akute Lungenproblematik.<sup>66</sup> Da wir von Beginn an, das ARDS als Einschlusskriterium gewählt haben, ist dieses bei all unseren Patienten in der durchgeführten Studie diagnostiziert. Somit können wir sagen, dass von den 493 Patienten mit, im Zeitraum unserer Studie, behandelter Subarachnoidalblutung circa 9,1 % (n = 45) ein ARDS entwickelt haben.

Ähnlich wie Veeravagu et al., untersuchten auch Mazeraud et al. die Inzidenz eines ARDS bei stattgehabter Subarachnoidalblutung. Im Zeitraum von 2009 bis 2017 entwickelten 31 von 851 Patienten (3,6 %) mit Subarachnoidalblutung ein ARDS.<sup>91</sup> Ein Vergleich bezüglich der

absoluten und prozentualen Verteilung der ARDS Stadien lässt sich auch hier nicht vornehmen. Dennoch ist ein Vergleich bezugnehmend auf den Umfang der Studienpopulation möglich. So konnten wir, im Zeitraum von 13 Jahren, von 2006 bis 2019, mit 45 Patienten, das heißt circa 3,4 Patienten pro Jahr vergleichbar viele Patienten wie Mazeraud et al., mit circa 3,9 Patienten pro Jahr mit einem ARDS, trotz dem Einschlusskriterium SAB Grad III bis V, erfassen. In beiden Studien ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines ARDS bei Subarachnoidalblutung somit fast gleich hoch.<sup>91</sup>

Bezugnehmend auf die Verteilung der ARDS Stadien, ist lediglich ein Vergleich mit der Studie von Kahn et al. möglich. Kahn et al. unterschieden dabei die akute Lungenproblematik (ALI, acute lung injury) von einem ARDS.<sup>65</sup> So ist hier ein ALI mit einem Horovitz Index unter 300 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O definiert. Ein ARDS lag bei einem Horovitz Index unter 200 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O vor.<sup>65</sup> Insgesamt konnte bei 170 Patienten mit SAB eine akute Lungenproblematik festgestellt werden. 112 von ihnen erfüllten die Studienkriterien eines ARDS.<sup>65</sup> Im Vergleich mit der oben durchgeführten Studie und der Berlin Definition eines ARDS, liegt bei einem Horovitz Index von unter 300 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O, ein mildes ARDS vor. Ein Horovitz Index unter 200 mmHg bei einem PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O, definiert ein moderates bis schweres ARDS. Folglich haben circa 40% (n= 30) der Patienten unserer Studie im Rahmen ihres Aufenthaltes zu Beginn ihrer Bauchlagenepisoden ein mildes ARDS entwickelt, circa 60 % (n= 45) ein moderates bis schweres ARDS. In der Studie von Kahn et al. haben 58 Patienten (≈ 34,1%) ein mildes ARDS, 112 Patienten (≈ 65,9 %) ein moderates bis schweres ARDS. Damit liegt in beiden Studien eine vergleichbare Verteilung der ARDS Stadien vor.

#### 4.3. Intrakranieller Druck (ICP)

In der Behandlung von beatmeten Patienten mit einer SAB ist der ICP ein wichtiger Parameter zur Steuerung der Therapie. Anhaltende Anstiege des ICP auf Werte über 25 mmHg sind in der Literatur mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose der Patienten assoziiert und sollten entsprechend verhindert werden.<sup>92,93</sup> In der durchgeführten Studie kann ein Anstieg des intrakraniellen Druckes im Verlauf der Bauchlage von anfangs 9 mmHg auf später 14 mmHg verzeichnet werden. Die von Thelandersson et al. aufgestellte These, dass die Bauchlage den ICP nicht beeinflusst, können wir in unserem Kollektiv somit nicht bestätigen. Ein Grund für die Diskrepanz unserer Ergebnisse im Vergleich zu Thelandersson et al., könnten

zum einen in der längeren Anwendung der Bauchlage bis zu zwölf Stunden (*vgl. Thelandersson et al. drei Stunden*) und zum anderen, an dem Einschlusskriterium des Vorliegens einer höhergradigen und damit schwerwiegenderen SAB liegen. Gegen einen relevanten Einfluss der Länge der jeweiligen Bauchlagerungsepisode spricht allerdings, dass das in unserer Studie erkennbare Maximum des ICP, nach durchschnittlich drei bis vier Stunden, eintritt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie in der vorliegenden Studie kommen auch Roth et al. Hier liegt der ICP zu Beginn ebenfalls bei durchschnittlich 9 mmHg ( $9,5 \pm 5,9$  mmHg) und im Verlauf bei 15 mmHg ( $15,4 \pm 5,9$  mmHg). Der intrakranielle Druck steigt somit in der Bauchlage an. Trotz des erkennbaren Anstiegs, liegen die eruierten Werte in beiden Studien meist in dem tolerierbaren Normbereich (5 – 15 mmHg) für den intrakraniellen Druck. Wir definierten in unserer Studie einen Druckanstieg auf über 25 mmHg als ICP-Krise. Beim Erreichen eines solch hohen Druckes, wurde die Bauchlage gemäß unserer internen Behandlungsrichtlinien abgebrochen. Auf fünf Bauchlagenepisoden trifft dies zu. Die Erfassung der ICP Werte erfolgte in beiden Studien jeweils stündlich. Aufgrund des ähnlichen Studienaufbaues sowie der Durchführung sind beide Studien gut vergleichbar.

Auch in der durchgeführten Studie von Nekludov et al. ist ein Anstieg des ICP erkennbar. Hier steigt dieser von durchschnittlich 12 mmHg ( $\pm 6$  mmHg) auf 15 mmHg ( $\pm 4$  mmHg). Die Bauchlage wurde hier drei Stunden durchgeführt und ein Abbruch erfolgte bereits bei ICP Werten über 20 mmHg.<sup>81</sup>

Reinprecht et al. verzeichnen ebenfalls einen Anstieg des ICP. Dieser liegt in Rückenlage bei durchschnittlich 10 mmHg ( $9,6 \pm 3,5$  mmHg), in Bauchlage bei 16 mmHg ( $15,8 \pm 3,5$  mmHg).<sup>78</sup>

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in vier Studien, die von uns durchgeführte eingeschlossen, mit ähnlichem Studiensetting, ein relativer Anstieg des ICP durch die Bauchlage nachweisbar ist. Die Relevanz dieses Anstiegs ist allerdings nicht leicht zu beurteilen. Die vorhandenen Studien zeigen nur dann einen ungünstigen Effekt eines ICP Anstiegs, wenn dieser die physiologischen Werte deutlich übersteigt.<sup>92,93</sup> Von unserer Studie ableiten lässt sich aber sicherlich die Empfehlung eines Hirndruckmonitorings während einer Bauchlage. Nur so können ICP Krisen frühzeitig identifiziert werden und somit eine neurologische Verschlechterung vermieden werden.

#### 4.4. Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)

Der CPP lässt sich analog zum ICP bei pathologischen Abweichungen mit einer Verschlechterung des klinischen Outcomes korrelieren.<sup>92,93</sup>

Unsere durchgeführte Studie zeigt im Verlauf der Bauchlage keine signifikanten Veränderungen des zerebralen Perfusionsdruckes und somit keine Verschlechterung, aber auch keine Verbesserung der Hirnperfusion. Da der CPP vom intrakraniellen Druck (ICP) sowie vom mittleren arteriellen Druck (MAD) abhängig ist ( $CPP = MAD - ICP$ ) und der Hirndruck in der Studie signifikant ansteigt, muss folglich der MAD ebenfalls ansteigen.<sup>41,42</sup> Jedoch steigt er nur so stark, dass der erhöhte ICP ausgeglichen wird und der CPP stabil bleibt. Der MAD ist in der Studie nicht separat erfasst worden, wodurch eine genaue Analyse nicht möglich ist.

Roth et al. sowie Thelandersson et al. kommen in ihrer Studie zu dem gleichen Ergebnis wie wir. Auch hier verändert sich der CPP im Verlauf der Bauchlage nicht.<sup>79,82</sup>

Nekludov et al. zeigen in ihrer Studie einen Anstieg des zerebralen Perfusionsdruckes und damit sogar eine Verbesserung der Hirnperfusion durch die Bauchlage. Da der Hirndruck bei Nekludov et al. im Verlauf der Bauchlage angestiegen ist, muss sich der MAD, stärker als in den anderen Studien, erhöht haben, um einen Anstieg des CPP zu verursachen. Da die Bauchlage hier allerdings nur für eine Stunde angewendet wurde, ist mit dieser Studie nur eine geringfügige Aussage, über eine längere Anwendung und die damit verbundene Entwicklung des CPP, wie in unserer Studie, möglich. Es lässt sich also, aufgrund der Ergebnisse der durchgeführten Studie über zwölf Stunden sowie der Ergebnisse von Roth et al. (Anwendungsdauer acht Stunden) und Thelandersson et al. (Anwendungsdauer drei Stunden), vermuten, dass auch Nekludov et al. bei längerer Anwendung, zu einem ähnlichen Ergebnis wie wir gekommen wären.<sup>79,81,82</sup>

Dagegen spricht das Ergebnis von Reinprecht et al. So ist in dieser Studie eine Verringerung des CPP, bei Anwendung der Bauchlage über 14 Stunden zu erkennen. Grund dafür ist der Anstieg des Hirndrucks bei gleichbleibendem MAD.<sup>78</sup>

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Anwendung der Bauchlage über einen Zeitraum von circa zwölf Stunden, durchaus von Patienten mit Hirnschädigung toleriert wird, ohne dass sich der CPP relevant verändert. Bei längerer Anwendung kann es zu einer Verringerung und damit zu einer Verschlechterung der Blutversorgung des Hirnparenchyms

kommen. Unter der aktuellen Studienlage ist somit eine längere Anwendung der Bauchlagerung als Risiko für eine Verringerung des CPP anzusehen. Entsprechend sollten diese Patienten kontinuierlich mit einem intrakraniellen Neuromonitoring überwacht werden, um einen möglichen CPP Abfall rechtzeitig bemerken zu können.

#### 4.5. Sauerstoffpartialdruck pTiO<sub>2</sub> im Hirnparenchym

Der zerebrale Sauerstoffpartialdruck (pTiO<sub>2</sub>) ist ein Marker für die lokale Oxygenierung im zerebralen Gewebe. Hypoxische Zustände im Hirngewebe sind mit dem Auftreten sekundärer neurologischer Ereignisse (z.B. Schlaganfälle) und einer entsprechenden Verschlechterung des neurologischen Outcomes bei verschiedenen traumatischen und auch nicht-traumatischen Hirnverletzungen assoziiert.<sup>44</sup> Speziell bei dem Krankheitsbild der schweren Subarachnoidalblutung hilft das invasive Monitoring der zerebralen Oxygenierung Sekundärkomplikationen wie den zerebralen Vasospasmus rechtzeitig zu detektieren und die Prognose entscheidend zu verbessern.<sup>94,95</sup>

Wir können mit der durchgeführten Studie zeigen, dass die Bauchlage im Hirnparenchym zu einem signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks pTiO<sub>2</sub> führt. Jedoch ist dieser Anstieg nur bis zur elften Stunde in Bauchlage statistisch signifikant beweisbar. In Stunde zwölf liegt hingegen keine Signifikanz vor. Die Bauchlagerung scheint somit die Sauerstoffversorgung des Hirnparenchyms deutlich zu verbessern. Die Effektivität einer längeren Anwendung ist mit der durchgeführten Studie nicht vollends geklärt und müsste durch weitere Studien untersucht werden.

Reinprecht et al. untersuchten den pTiO<sub>2</sub> des Hirnparenchyms ebenfalls. Auch hier ist eine Verbesserung durch die Bauchlage zu verzeichnen. Diese Verbesserung war bereits in den ersten vier Stunden erkennbar. Ebenfalls stellten Reinprecht et al. fest, dass ein niedriger pTiO<sub>2</sub> (< 15 – 20) seltener gemessen wurde als in Rückenlage. Eine genaue Analyse der einzelnen Stunden ist der Studie nicht zu entnehmen, wodurch wir annehmen, dass eine Verbesserung über die gesamte Anwendungsdauer von 14 Stunden besteht.<sup>78</sup> Eine längere Anwendung der Bauchlage scheint, bezogen auf den Sauerstoffpartialdruck, somit durchaus effektiv zu sein, ist aber mit nur einer Studie nicht ausreichend belegt.

Die anderen erwähnten Studien haben den Sauerstoffpartialdruck nicht untersucht.<sup>79,81,82</sup>

Eine längere Anwendung der Bauchlage scheint, bezogen auf den Sauerstoffpartialdruck, durchaus effektiv zu sein, ist aber mit nur einer Studie nicht ausreichend belegt. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass unter einer Bauchlagerung keine Verschlechterung der zerebralen Oxygenierung zu erwarten ist, trotz der bereits diskutierten leichten Erhöhung des ICPs. Darüber hinaus scheint sogar eine relative Verbesserung der zerebralen Oxygenierung möglich. Ob die Bauchlagerung damit auch ein mögliches therapeutisches Mittel für Patienten mit einer zerebralen Hypoxie darstellt ist in dieser Studie nicht untersucht worden, stellt aber einen interessanten Fokus für weitere Studien dar.

#### 4.6. Horovitz-Index und $pO_2$

Die pulmonalen Parameter verändern sich in der durchgeführten Studie durch die Bauchlage ebenfalls. So ist eine deutliche Verbesserung des Horovitz-Index zu beobachten. Diese Verbesserung ist dabei, zum einen durch die signifikante Erhöhung des  $pO_2$  im Blut und zum anderen durch den gleichzeitigen signifikanten Abfall der Sauerstofffraktion  $FiO_2$  im Rahmen der Ventilation erklärbar. Das heißt, obwohl der Sauerstoffanteil im Ventilationsgasgemisch im Verlauf reduziert wurde, konnte eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung durch die Bauchlage erzielt werden. Daraus resultiert folglich, auch eine Verbesserung der respiratorischen Funktion der Patienten.

Eine unzureichende Oxygenierung durch eine pulmonale Insuffizienz führt zu einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität von hirngeschädigten Patienten.<sup>96,97</sup> Umso wichtiger kann daher eine mögliche Verbesserung der Oxygenierung für Patienten mit einer akuten SAB sein.

Sowohl Reinprecht et al., Roth et al., Nekludov et al. als auch Thelandersson et al. konnten mit ihren Studien, eine Verbesserung der pulmonalen Situation bei Patienten mit Hirnschädigung und ARDS durch die Bauchlage erreichen. Die Verbesserung wird in allen Studien, vornehmlich durch die Erhöhung von  $pO_2$  sichtbar. Nekludov et al. geben keine Informationen zu dem Horovitz-Index, das heißt den Quotienten aus dem Sauerstoffpartialdruck  $pO_2$  und der inspiratorischen Sauerstofffraktion  $FiO_2$ .<sup>81</sup> Die drei anderen Studien hingegen, zeigen auch hier jeweils eine deutliche Verbesserung.<sup>78,79,82</sup> Den Studien von Reinprecht et al. und Roth et al. ist allerdings nicht zu entnehmen, inwieweit der  $FiO_2$  während der Bauchlage verändert werden konnte.<sup>78,79</sup> Lediglich Thelandersson et al. erwähnen, dass sie die Ventilationsparameter und damit die Sauerstofffraktion während der Bauchlage nicht verändert haben.<sup>82</sup>

Eine Verbesserung der respiratorischen Funktion von Patienten mit Hirnschädigung und ARDS durch die Bauchlage ist somit deutlich.

Auch unabhängig des Vorliegens einer Hirnschädigung, ist die Bauchlage bereits ein häufig angewendetes Behandlungskonzept bei ARDS.

Dies zeigt unter anderem das, im Jahr 2017 veröffentlichte, Review von Munshi et al. In diesem, wurden die Ergebnisse von acht randomisiert kontrollierten Studien, die sich mit den Auswirkungen der Bauchlage auf beatmete erwachsene Patienten mit ARDS beschäftigten, analysiert und verglichen. Munshi et al. kommen zu dem Schluss, dass die Bauchlage das pulmonale Outcome der Patienten verbessert und die Mortalitätsrate dadurch gesenkt werden kann. Dafür müsste die Bauchlage allerdings mindestens zwölf Stunden täglich angewendet werden.<sup>64</sup>

Diese Schlussfolgerung können wir weder bestätigen noch widerlegen, da für die oben durchgeführte Studie, die Bestimmung von  $pO_2$  mittels BGA erfolgt ist und wir für die statistische Auswertung die ersten beiden Blutgasanalysen in Bauchlage, unabhängig von der Bauchlagendauer zum Zeitpunkt der BGA, verwendet haben. Die Zeitwerte sind somit nicht konstant ablesbar und eine zeitliche Aussage ist durch unsere Studie nur begrenzt möglich.

Eine weitere Schwierigkeit im Vergleich unserer Ergebnisse mit vorhandenen Studien an nicht-hirngeschädigten Patienten besteht in der Abhängigkeit des Horowitz Index vom Oxygenierungsziel in der intensivmedizinischen Behandlung. Patienten mit einer Hirnschädigung werden in der Regel hirnprotektiv mit einem Ziel  $PaO_2$  von 80-100mmHg beatmet, und damit deutlich höher oxygeniert als andere Patienten. In diesem Kontext kommt es zu schlechteren Horowitz Indizes.<sup>98</sup>

#### 4.7. Ventilationsparameter und $pCO_2$

In der durchgeführten Studie sind leichte Veränderung für  $\Delta P$  und  $P_{max}$  in der Bauchlage eruiert. So nehmen beide Werte geringfügig zu. Der PEEP und das AMV verändern sich nicht signifikant. Für  $pCO_2$  zeigt sich in der ersten Blutgasanalyse ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur Rückenlage. Bei dem Vergleich der zweiten BGA, mit den erfassten Daten in Rückenlage, liegen keine Signifikanz und somit auch kein statistisch bewiesener Anstieg vor.

$P_{max}$  und  $\Delta P$  wurden lediglich in der Studie von Nekludov et al. näher ausgewertet. Auch hier kommt es im Rahmen der Bauchlage zu einem leichten, aber signifikanten Anstieg. Der Anstieg

am Beispiel von Pmax, von  $25 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O auf  $27 \pm 3$  cmH<sub>2</sub>O, ist mit der Anwendung der Bauchlage für nur eine Stunde, dabei sogar stärker ausgeprägt, als in der oben durchgeführten Studie.<sup>81</sup> Hier ist ein Anstieg von 26,83 cmH<sub>2</sub>O auf 27,49 cmH<sub>2</sub>O über mehrere Stunden zu verzeichnen.

PEEP und pCO<sub>2</sub> sind sowohl von Nekludov et al., als auch von Thelandersson et al. und Roth et al. untersucht worden. Wie bei uns, ist in allen drei Studien keine signifikante Veränderung des PEEP im Rahmen der Bauchlage nachweisbar.<sup>79,81,82</sup>

Bezüglich des pCO<sub>2</sub> kommen Nekludov et al. und Thelandersson et al. zu einem ähnlichen Ergebnis wie wir. Auch hier nimmt pCO<sub>2</sub> basierend auf dem Mittelwert zu Beginn der Bauchlage leicht zu, reduziert sich im Verlauf jedoch wieder, sodass man im Gesamten nicht von einem signifikanten Anstieg des pCO<sub>2</sub> in Bauchlage sprechen kann.<sup>81,82</sup>

Lediglich in der Studie von Roth et al. ist ein signifikanter Abfall des pCO<sub>2</sub>, von 43,1 mmHg auf 38,1 mmHg erkennbar.<sup>79</sup>

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Ventilationsparameter unter einer Bauchlagerung nicht wesentlich verändert wurden. Eine verbesserte Decarboxylierung scheint möglich zu sein, dies müsste jedoch in weiteren Studien näher untersucht werden.

Autoren	Patientenkollektiv	Ein- und Ausschlusskriterien	Relevante Ergebnisse
Souayahet al.  (diese Studie)	N = 45, retrospektiv, Kollektivaus Patienten mit aneurysmatisch-bedingter SAB	I. SAB nach Hunt & Hess III - V  II. ARDS (definiert nach AECC)  III. Vorhandensein mindestens einer durchgeführten Bauchlagenepisode	- ICP-Erhöhung in Bauchlage von durchschnittlich 9 mmHg auf 14 mmHg  - keine signifikante Veränderung des CPP  - signifikanter Anstieg von pTiO <sub>2</sub>  - Verbesserung des Horovitz-Index und pulmonalen Patientensituation
Roth et al.	N = 115, retrospektiv, Kollektivaus Patienten mit	I. schwere Hirnschädigung	- ICP-Erhöhung in Bauchlage von

<i>Neurocrit Care</i> (2014).	Hirnschädigung verschiedenster Genese	<ul style="list-style-type: none"> <li>II. Vorhandensein eines respiratorischen Versagens</li> <li>III. Vorhandensein mindestens einer durchgeführten Bauchlagenepisode</li> </ul>	<p>durchschnittlich 9 mmHg auf 15 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbesserung des Horovitz-Index und pulmonalen Patientensituation</li> </ul>
Reinprecht et al. <i>Critical Care Medicine</i> (2003)	N = 16, retrospektiv, Kollektivaus Patienten mit aneurysmatisch-bedingter SAB (Hunt & Hess $\geq$ III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Klinisch und bildmorphologisch bestätigte aneurysmatische SAB</li> <li>II. ARDS (definiert nach AECC) innerhalb der ersten zwei Wochen nach Blutung</li> <li>III. Durchgeführte Bauchlage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ICP-Erhöhung in Bauchlage von durchschnittlich 10 mmHg auf 16 mmHg</li> <li>- CPP-Reduktion in Bauchlage</li> <li>- signifikanter Anstieg von pTiO<sub>2</sub></li> <li>- Verbesserung des Horovitz-Index und pulmonalen Patientensituation</li> </ul>
Nekludov et al. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> (2006)	N = 8, prospektiv, Kollektivaus Patienten mit Hirnschädigung verschiedenster Genese	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Akute Hirnschädigung o. SAB</li> <li>II. GCS &lt; 8</li> <li>III. Vorhandensein eines respiratorischen Versagens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ICP-Erhöhung von durchschnittlich 12 mmHg auf 15 mmHg</li> <li>- Signifikanter Anstieg von CPP</li> <li>- Verbesserung der pulmonalen Patientensituation (Horovitz-Index wird nicht erwähnt)</li> </ul>
Thelandersson et al. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> (2006)	N = 12, prospektiv, Kollektivaus Patienten mit Hirnschädigung verschiedenster Genese	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Mechanische Beatmung (min. FiO<sub>2</sub> = 0,4)</li> <li>II. Vorhandensein eines intraventrikulären Katheters zur ICP-Messung</li> <li>III. Durchführbarkeit der Bauchlage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bauchlage verändert den ICP nicht</li> <li>- keine signifikante Veränderung des CPP</li> <li>- Verbesserung des Horovitz-Index und pulmonalen Patientensituation</li> </ul>

Tabelle 11: Übersicht der vergleichbaren Arbeiten

#### 4.8. Limitationen

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Retrospektive Analysen beinhalten bereits, zum Zeitpunkt der Untersuchung, erfasste Patientendaten. Sie gehören damit zu den etablierten klinischen Studien bilden ein wichtige Grundlage der medizinischen Forschung.<sup>78,79,81,82</sup> Dennoch bieten prospektive Studien aufgrund ihres Designs eine höhere Aussagekraft, sind jedoch insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten nur mit sehr hohem Aufwand umzusetzen

Untersucht wurden in der oben durchgeführten Studie Patienten mit Subarachnoidalblutung Grad III bis V nach Hunt und Hess und stattgehabtem ARDS. Somit sind die Ergebnisse vornehmlich auf eben diese Patientengruppe zu beziehen. Aufgrund des Vergleiches mit anderen Studien scheint ein Bezug auf eine andere Patientengruppe sowie die Betrachtung der Auswirkungen der Bauchlage auf die SAB und das ARDS separiert jedoch möglich zu sein. Bezüglich des Studienaufbaues ist zu vermerken, dass die Daten handschriftlich erfasst und für die Studie digitalisiert wurden. Gegebenenfalls könnten hierbei schon Dokumentationsfehler aufgetreten sein. Da die Daten zu Beginn der Studie bereits vorlagen, war eine Kontrolle der Datenerhebung unsererseits nicht möglich. Die Erhebung der Daten erfolgte durch verschiedene Personen der Pflege und der ärztlichen Profession. Durch die individuelle Herangehensweise der an der Datenerhebung beteiligten Personen, ist die Dokumentation qualitativ unterschiedlich. Der mittlere arterielle Druck wurde bei uns nicht separat untersucht, eine Aussage hierzu war somit nur über die erfassten ICP und CPP Werte möglich. Da der Zeitpunkt für die Durchführung der Blutgasanalysen im Rahmen der Bauchlage durch uns nicht explizit festgelegt wurde, ist deren Erfassung je Patient zu unterschiedlichen Zeiten erfolgt. Daraus resultiert eine eingeschränkte Aussage bezüglich des genauen zeitlichen Verlaufes unserer Ergebnisse.

#### 4.9. Fazit und Ausblick

Die Bauchlage ist eine gute Therapiemöglichkeit um das Outcome von Patienten mit ARDS zu verbessern. Im Kontext von Patienten mit einer SAB verspricht die Bauchlagerung ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung und damit einhergehend eine Verbesserung des neurologischen Outcomes. Sie wird auch von Patienten mit einer Hirnschädigung durch eine stattgefundene SAB gut toleriert, steigert hier nicht nur die Sauerstoffversorgung des Patienten generell, sondern auch die Sauerstoffversorgung im Hirnparenchym und könnte

sich somit in Zukunft als standardisiertes Behandlungskonzept etablieren. Das Risiko für die Patienten erscheint bei fachgerechter Lagerungstechnik überschaubar, insbesondere bei kontinuierlicher Ableitung intrazerebral erfasster Parameter wie ICP und pTiO<sub>2</sub>. Besonders wichtig ist dabei das konstante Monitoring des ICP, um die Bauchlagerung auch beim Auftreten von ICP Krisen rechtzeitig abbrechen zu können. Das Risiko für solche ICP Krisen war in unserem Kollektiv zwar niedrig, aber dennoch vorhanden. Eine Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf weitere neurointensivmedizinische Krankheitsbilder wie z.B. das Schädelhirntrauma ist zwar anzunehmen, sollte jedoch Inhalt weiterer Studien sein.

Hilfreich wären zudem weitere Studien zur Identifikation von Risikofaktoren für einen frühzeitigen Abbruch der Bauchlage. So könnte das Risiko für ICP Krisen nochmals verringert werden. Ein weiterer Fokus sollte in der vergleichenden Analyse verschiedener Lagerungsstrategien liegen. Insbesondere die kinetische Therapie mit dem Rotorest stellt eine interessante Alternative zu der hier untersuchten Bauchlage dar.<sup>99</sup> Bei diesem Verfahren wird der Patient in einem speziellen Patientenbett fixiert und kontinuierlich zu den Seiten rotiert. Zur Anwendung dieses Verfahren bei hirnverletzten Patienten liegen aber bisher noch keine entsprechenden Daten vor.

Fest steht, dass die Bauchlage unter Berücksichtigung der o.g. Einschränkungen ein wichtiger Bestandteil des intensivmedizinischen Managements von Patienten mit einer schweren Subarachnoidalblutung darstellt und diese auch in Zukunft weiter angewendet werden sollte.

## 5. Zusammenfassung

In der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Standort Lübeck, werden fortlaufend neue Therapiekonzepte zur Verbesserung des Outcomes für Patienten mit Subarachnoidalblutung erforscht. Bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung handelt es sich um eine akut meist arterielle bedingte Blutung mit hoher Mortalitätsrate.

Für diese Studie wurden im Zeitraum von 2006 bis 2019 die Auswirkungen der kinetischen Therapie auf die Beatmung und das Outcome von 45 Patienten mit Subarachnoidalblutung Hunt und Hess Grad III bis V und stattgehabtem ARDS untersucht.

Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Als Untersuchungsobjekte wurden neben dem Hirndruck und dem zerebralen Perfusionsdruck, unter anderem die Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid sowie verschiedene Ventilationsparameter herangezogen.

Im gesamten Beobachtungszeitraum sind 155 Bauchlagenepisoden in die Studie eingeflossen. Die Anwendungsdauer der Bauchlage belief sich im Schnitt zwischen acht und zwölf Stunden. Bei 30 Patienten in insgesamt 96 Bauchlagenepisoden erfolgte eine Erfassung von Hirndruck, zerebralem Perfusionsdruck und Sauerstoffpartialdruck des Hirnparenchyms.

Im Verlauf der Bauchlage ist ein Anstieg des Hirndruckes ICP, von durchschnittlich 9 mmHg auf 11 mmHg nach zwölf Stunden zu verzeichnen. Der zerebrale Perfusionsdruck CPP verändert sich indes nicht. Der Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym  $p\text{TiO}_2$  steigt von 26 mmHg auf Werte zwischen 28 und 31 mmHg signifikant an. Dieser Anstieg ist jedoch auf die ersten elf Stunden der Bauchlage begrenzt. Der Horovitz-Index steigt, bei Verbesserung des  $p\text{O}_2$  und gleichzeitiger Abnahme der Sauerstofffraktion  $\text{FiO}_2$ , ebenfalls an. Die Ventilationsparameter verändern sich nur geringfügig und auch  $p\text{CO}_2$  zeigt, trotz Anstieg zu Beginn, im Verlauf keine signifikanten Veränderungen.

Insgesamt kann die Sauerstoffversorgung und damit die Beatmung des Patienten durch die Anwendung der Bauchlage signifikant verbessert werden. Trotz Anstieg des Hirndruckes wird die Perfusion des Hirnparenchyms in unserer Studie nicht beeinflusst. Eine Anwendung der Bauchlage bei Patienten mit Subarachnoidalblutung ist somit möglich, bedarf allerdings bei Durchführung ein dauerhaftes Monitoring. Die Bauchlage verbessert das pulmonale Outcome der Patienten in unserer Studie deutlich und sollte zukünftig dauerhaft als Therapieoption etabliert werden.

## V. Quellenverzeichnis

1. Berlitz, P. *Klinische Neurologie - 'Subarachnoidalblutung', 4. Auflage, S. 971 - 983.* (Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2020).
2. Long, B., Koyfman, A. & Runyon, M. S. Subarachnoid Hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics of North America* **35**, 803–824 (2017).
3. Linn, F. H. H., Rinkel, G. J. E., Algra, A. & van Gijn, J. Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: Role of Region, Year, and Rate of Computed Tomography: A Meta-Analysis. *Stroke* **27**, 625–629 (1996).
4. Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M. & Bonita, R. A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke* **31**, 1054–1061 (2000).
5. Sacco, S. *et al.* Incidence, Case-Fatalities and 10-Year Survival of Subarachnoid Hemorrhage in a Population-Based Registry. *Eur Neurol* **62**, 155–160 (2009).
6. Vivancos, J. *et al.* Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia* **29**, 353–370 (2014).
7. Connolly, E. S. *et al.* Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **43**, 1711–1737 (2012).
8. Huhtakangas, J. *et al.* Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke* **46**, 1813–1818 (2015).
9. Al-Shahi, R., White, P. M., Davenport, R. J. & Lindsay, K. W. Subarachnoid haemorrhage. *BMJ* **333**, 235–240 (2006).
10. Lovelock, C. E., Rinkel, G. J. E. & Rothwell, P. M. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* **74**, 1494–1501 (2010).
11. Stegmayr, B., Eriksson, M. & Asplund, K. Declining Mortality From Subarachnoid Hemorrhage: Changes in Incidence and Case Fatality From 1985 Through 2000. *Stroke* **35**, 2059–2063 (2004).

12. Nieuwkamp, D. J. *et al.* Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* **8**, 635–642 (2009).
13. van Gijn, J. & Rinkel, G. J. E. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* **124**, 249–278 (2001).
14. van Lieshout, J. H. *et al.* An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* **41**, 917–930 (2018).
15. Edlow, J. A., Malek, A. M. & Ogilvy, C. S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Update for Emergency Physicians. *The Journal of Emergency Medicine* **34**, 237–251 (2008).
16. de Rooij, N. K., Linn, F. H. H., van der Plas, J. A., Algra, A. & Rinkel, G. J. E. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **78**, 1365–1372 (2007).
17. Kozák, N. & Hayashi, M. Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan. *JNS* **106**, 234–238 (2007).
18. Abraham, M. K. & Chang, W.-T. W. Subarachnoid Hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics of North America* **34**, 901–916 (2016).
19. Suarez, J. I. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* **21**, 1263–1287 (2015).
20. Rosen, D. S. & Macdonald, R. L. Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales: A Systematic Review. *NCC* **2**, 110–118 (2005).
21. Beck, J. *et al.* Sentinel Headache and the Risk of Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* **37**, 2733–2737 (2006).
22. van Gijn, J., Kerr, R. S. & Rinkel, G. J. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* **369**, 306–318 (2007).
23. Hunt, W. E. & Hess, R. M. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery* **28**, 14–20 (1968).

24. Teasdale, G. M. *et al.* A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **51**, 1457–1457 (1988).
25. Teasdale, G. & Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. *The Lancet* **304**, 81–84 (1974).
26. Teasdale, G. *et al.* The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology* **13**, 844–854 (2014).
27. Fisher, C. M., Kistler, J. P. & Davis, J. M. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning: *Neurosurgery* **6**, 1–9 (1980).
28. Klimo, P. & Schmidt, R. H. Computed tomography grading schemes used to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a historical review. *FOC* **21**, 1–8 (2006).
29. Shah, K. H. & Edlow, J. A. Distinguishing traumatic lumbar puncture from true subarachnoid hemorrhage. *The Journal of Emergency Medicine* **23**, 67–74 (2002).
30. Meurer, W. J., Walsh, B., Vilke, G. M. & Coyne, C. J. Clinical Guidelines for the Emergency Department Evaluation of Subarachnoid Hemorrhage. *The Journal of Emergency Medicine* **50**, 696–701 (2016).
31. Perry, J. J. *et al.* Is the Combination of Negative Computed Tomography Result and Negative Lumbar Puncture Result Sufficient to Rule Out Subarachnoid Hemorrhage? *Annals of Emergency Medicine* **51**, 707–713 (2008).
32. Kahl-Scholz, M. & Vockelmann, C. ‘*Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*’, 1. Auflage, S. 50 - 52. (Springer Berlin Heidelberg, 2017).
33. Bederson, J. B. *et al.* Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **40**, 994–1025 (2009).
34. Suarez, J. I., Tarr, R. W. & Selman, W. R. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* **354**, 387–396 (2006).

35. Diring, M. N. *et al.* Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* **15**, 211 (2011).
36. Raya, A. K. & Diring, M. N. Treatment of Subarachnoid Hemorrhage. *Critical Care Clinics* **30**, 719–733 (2014).
37. Guglielmi, G., Viñuela, F., Dion, J. & Duckwiler, G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: Part 2: Preliminary clinical experience. *Journal of Neurosurgery* **75**, 8–14 (1991).
38. Pierot, L. & Wakhloo, A. K. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Current Status. *Stroke* **44**, 2046–2054 (2013).
39. D'Souza, S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* **27**, 222–240 (2015).
40. Sandsmark, D. K., Kumar, M. A., Park, S. & Levine, J. M. Multimodal Monitoring in Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* **43**, 1440–1445 (2012).
41. Kirkman, M. A. & Smith, M. Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/ CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury? *British Journal of Anaesthesia* **112**, 35–46 (2014).
42. Bratton, S. L. *et al.* IX. Cerebral Perfusion Thresholds. *J. Neurotrauma* **24**, 59–64 (2007).
43. Jaeger, M., Soehle, M. & Meixensberger, J. Brain tissue oxygen: a clinical comparison of two monitoring devices. *Acta Neurochir [Suppl]* **95**, 79–81 (2005).
44. De Georgia, M. A. Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care. *J Intensive Care Med* **30**, 473–483 (2015).
45. Akif Topcuoglu, M. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects. *J. Neurochem.* **123**, 39–51 (2012).

46. Naqvi, J., Yap, K. H., Ahmad, G. & Ghosh, J. Transcranial Doppler Ultrasound: A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. *International Journal of Vascular Medicine* **2013**, 1–13 (2013).
47. Kassell, N. F., Sasaki, T., Colohan, A. R. & Nazar, G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **16**, 562–572 (1985).
48. Larsen, R., Ziegenfuß, T. & Matthes, A. *Beatmung, Indikationen - Techniken - Krankheitsbilder, 6., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, S. 310 - 312.* (Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2018).
49. Etminan, N. & Macdonald, R. L. Medical Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Emerging Contributor to Poor Outcome. *World Neurosurgery* **83**, 303–304 (2015).
50. Inamasu, J. *et al.* Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: A prospective computed tomography study. *Resuscitation* **80**, 977–980 (2009).
51. Gijn, J. van, Hijdra, A., Wijdicks, E. F. M., Vermeulen, M. & Crevel, H. van. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* **63**, 355–362 (1985).
52. Suarez-Rivera, O. Acute Hydrocephalus After Subarachnoid Hemorrhage. *Surgical Neurology* **49**, 563–565 (1998).
53. Graff-Radford, N. R. Factors Associated With Hydrocephalus After Subarachnoid Hemorrhage: A Report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol* **46**, 744 (1989).
54. Hasan, D., Vermeulen, M., Wijdicks, E. F., Hijdra, A. & van Gijn, J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **20**, 747–753 (1989).
55. Fisher, C. M., Roberson, G. H. & Ojemann, R. G. Cerebral Vasospasm with Ruptured Saccular Aneurysm — The Clinical Manifestations: *Neurosurgery* **1**, 245–248 (1977).
56. Ashbaugh, D. G., Boyd Bigelow, D., Petty, T. L. & Levine, B. E. Acute Respiratory Distress in Adults. *The Lancet* **290**, 319–323 (1967).

57. Thompson, B. T., Chambers, R. C. & Liu, K. D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* **377**, 562–572 (2017).
58. Ware, L. B. & Matthay, M. A. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* **342**, 1334–1349 (2000).
59. Confalonieri, M., Salton, F. & Fabiano, F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* **26**, 160116 (2017).
60. The ARDS Definition Task Force - Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* **307**, 2526–2533 (2012).
61. Silversides, J. A. & Ferguson, N. D. Clinical review: Acute respiratory distress syndrome - clinical ventilator management and adjunct therapy. *Crit Care* **17**, 1–11 (2013).
62. Guérin, C. *et al.* Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* **368**, 2159–2168 (2013).
63. Gattinoni, L., Busana, M., Giosa, L., Macrì, M. & Quintel, M. Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* **40**, 094–100 (2019).
64. Munshi, L. *et al.* Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals ATS* **14**, S280–S288 (2017).
65. Kahn, J. M. *et al.* Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome: *Critical Care Medicine* **34**, 196–202 (2006).
66. Veeravagu, A. *et al.* Acute Lung Injury in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Inpatient Sample Study. *World Neurosurgery* **82**, e235–e241 (2014).
67. Bryan, C. Comments of a Devil's Advocate. *American Review of Respiratory Disease* **110 (6 Pt 2)**, 143–144 (1974).
68. Koulouras, V., Papathanakos, G., Papathanasiou, A. & Nakos, G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A pathophysiology-based review. *WJCCM* **5**, 121 (2016).

69. Piehl, M. A. & Brown, R. S. Use of extreme position changes in acute respiratory failure: *Critical Care Medicine* **4**, 13–14 (1976).
70. Douglas, W. W., Rehder, K., Beynen, F. M., Sessler, A. D. & Marsh, H. M. Improved Oxygenation in Patients with Acute Respiratory Failure: The Prone Position. *American Review of Respiratory Disease* **115**, 559–566 (1977).
71. Bein, T. *et al.* Vergleich von inkompletter (135°) und kompletter Bauchlage (180°) beim schweren akuten Lungenversagen: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Untersuchung. *Anaesthesist* **53**, 1054–1060 (2004).
72. Offner, P. J. *et al.* Complications of Prone Ventilation in Patients with Multisystem Trauma with Fulminant Acute Respiratory Distress Syndrome: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* **48**, 224–228 (2000).
73. Torre, V. D. *et al.* Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it? *Journal of Thoracic Disease* **9**, (2017).
74. Bein, T. *et al.* ARDS und schweres Schädelhirntrauma Therapiestrategien im Konflikt: Therapiestrategien im Konflikt. *Anaesthesist* **51**, 552–556 (2002).
75. Domínguez-Berrot, A. M. Decúbito prono en pacientes con hipertensión endocraneal e insuficiencia respiratoria aguda grave. *Medicina Intensiva* **33**, 403–406 (2009).
76. Ashton-Cleary, D. T. & Duffy, M. R. Prone ventilation for refractory hypoxaemia in a patient with severe chest wall disruption and traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia* **107**, 1009–1010 (2011).
77. Gritti, P. *et al.* The use of inhaled nitric oxide and prone position in an ARDS patient with severe traumatic brain injury during spine stabilization. *J Anesth* **27**, 293–297 (2013).
78. Reinprecht, A. *et al.* Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: Effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure\*: *Critical Care Medicine* **31**, 1831–1838 (2003).

79. Roth, C. *et al.* Does Prone Positioning Increase Intracranial Pressure? A Retrospective Analysis of Patients with Acute Brain Injury and Acute Respiratory Failure. *Neurocrit Care* **21**, 186–191 (2014).
80. Bernon, P. *et al.* Can prone positioning be a safe procedure in patients with acute brain injury and moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome? *Crit Care* **25**, 30 (2021).
81. Nekludov, M., Bellander, B.-M. & Mure, M. Oxygenation and cerebral perfusion pressure improved in the prone position. *Acta Anaesthesiol Scand* **50**, 932–936 (2006).
82. Thelandersson, A., Cider, Å. & Nellgård, B. Prone position in mechanically ventilated patients with reduced intracranial compliance. *Acta Anaesthesiol Scand* **50**, 937–941 (2006).
83. Schuiling, W. J., Dennesen, P. J. W. & Rinkel, G. J. E. Extracerebral Organ Dysfunction in the Acute Stage After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *NCC* **3**, 001–010 (2005).
84. Wartenberg, K. E. & Mayer, S. A. Medical Complications After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America* **21**, 325–338 (2010).
85. Chen, S. *et al.* The Harmful Effects of Subarachnoid Hemorrhage on Extracerebral Organs. *BioMed Research International* **2014**, 1–12 (2014).
86. Kitamura, Y. *et al.* Acute Lung Injury Associated With Systemic Inflammatory Response Syndrome Following Subarachnoid Hemorrhage: a Survey by the Shonan Neurosurgical Association. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* **50**, 456–460 (2010).
87. Sato, Y., Isotani, E., Kubota, Y., Otomo, Y. & Ohno, K. Circulatory characteristics of normovolemia and normotension therapy after subarachnoid hemorrhage, focusing on pulmonary edema. *Acta Neurochir* **154**, 2195–2202 (2012).
88. Chang, W.-T. W. & Nyquist, P. A. Strategies for the Use of Mechanical Ventilation in the Neurologic Intensive Care Unit. *Neurosurgery Clinics of North America* **24**, 407–416 (2013).
89. Neto, A. S. *et al.* Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis\*. *Critical Care Medicine* **43**, 2155–2163 (2015).

90. Lou, M., Xue, F., Chen, L., Xue, Y. & Wang, K. Is high PEEP ventilation strategy safe for acute respiratory distress syndrome after severe traumatic brain injury? *Brain Injury* **26**, 887–890 (2012).
91. Mazeraud, A. *et al.* Acute Distress Respiratory Syndrome After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Impact on the Outcome in a Large Multicenter, Retrospective Cohort. *Neurocrit Care* (2020) doi:10.1007/s12028-020-01115-x.
92. Macdonald, R. L. & Schweizer, T. A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* **389**, 655–666 (2017).
93. Mak, C. H. K., Lu, Y. Y. & Wong, G. K. C. Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag* **9**, 353–359 (2013).
94. Chen, H. I. *et al.* Detection of Cerebral Compromise With Multimodality Monitoring in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* **69**, 53–63 (2011).
95. Helbok, R. *et al.* Intracerebral Monitoring of Silent Infarcts After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* **14**, 162–167 (2011).
96. Humaloja, J. *et al.* The Association Between Arterial Oxygen Level and Outcome in Neurocritically Ill Patients is not Affected by Blood Pressure. *Neurocrit Care* **34**, 413–422 (2021).
97. Rincon, F. *et al.* Association Between Hyperoxia and Mortality After Stroke: A Multicenter Cohort Study\*. *Critical Care Medicine* **42**, 387–396 (2014).
98. Whiteley, J. P., Gavaghan, D. J. & Hahn, C. E. W. Variation of venous admixture, SF 6 shunt, PaO<sub>2</sub> and the PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ratio with FiO<sub>2</sub>. *British Journal of Anaesthesia* **88**, 771–778 (2002).
99. Bein, Th. *et al.* S2e guideline: positioning and early mobilisation in prophylaxis or therapy of pulmonary disorders: Revision 2015: S2e guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI). *Anaesthesist* **64**, 1–26 (2015).

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei meinen Betreuern, Dr. med. habil. Jan Küchler und Dr. med. Jan Leppert für die Bereitstellung des Themas und die herzliche und kompetente Unterstützung bei der Bearbeitung bedanken. Auch hinsichtlich der statistischen Beratung, danke ich beiden herzlich, sowie Herrn B. Laabs vom Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Volker Tronnier für die Promotionsmöglichkeit in der Klinik für Neurochirurgie des UKSH Lübeck bedanken.

Ein großer Dank geht an meine Eltern und Freunde ohne deren stetige Erfragung nach dem Stand der Arbeit und der damit verbundenen Motivation diese Arbeit nicht so schnell fertig geworden wäre.

Zum Schluss bedanke ich mich bei allen Menschen, die mir in der Zeit der Ausarbeitung mit guten Worten und Motivation tatkräftig zur Seite gestanden haben.