

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

**Verzögerte Krankenhausaufnahme bei Patienten mit
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung:
Klinische Präsentation, Behandlungsstrategien und
Behandlungsergebnisse**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Muriel Pfläging
aus Gifhorn

promoviert am 27. März 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Kabbasch
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Im Rahmen der Anfertigung der Publikation war ich an der Konzeption und dem Schreiben des Manuskripts sowie der Akquisition, statistischen Analyse und Interpretation der Daten beteiligt. Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe der Software SPSS (Version 25.0, IBM Corp.) durchgeführt. Weiterhin wurde für das Propensity Score Matching das R 3.3.0 plug-in (<https://www.r-project.org>) installiert.

Eine differenzierte Auflistung der Beiträge weiterer Autoren findet sich auf Seite 8 der Veröffentlichung (entspricht Seite 29 dieser Arbeit).

Die Abbildungen 1, 2 und 3 in der Einleitung dieser Dissertationsschrift wurden von mir eigenständig unter Verwendung der Software Procreate erstellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 31.10.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Ein außerordentlicher Dank gilt meinem leider viel zu früh verstorbenen Doktorvater
Herrn Prof. Dr. med. Boris Krischek,
der mir durch seine in guter Erinnerung gebliebenen Ratschläge
richtungsweisend für meinen weiteren Lebensweg war.

Weiterhin möchte ich mich sehr bedanken bei
Herrn PD Dr. med. Christoph Kabbasch.
Danke vielmals für die Übernahme der finalen Betreuung dieser Arbeit als Doktorvater.

In besonderem Maße danke ich
Herrn Dr. med. Lukas Görtz.
Den besten Dank für die hervorragende Betreuung,
das Heranführen an wissenschaftliches Arbeiten und nicht zuletzt dafür,
dass Du mich auch nach Fertigstellung dieser Arbeit weiter gefördert hast.

Von ganzem Herzen danke ich
meinen Eltern.
Unschätzbaren Dank für Eure Unterstützung in jeglicher Hinsicht und dafür,
dass Ihr mich immer voller Vertrauen meinen eigenen Weg habt gehen lassen.

Weiterhin danke ich meinen engen Freunden
Nadja, Finn und Binoy.
Vielen lieben Dank für Euren freundschaftlichen Rückhalt,
den ich sehr zu schätzen weiß.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 5 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 6 |
| 2. EINLEITUNG | 7 |
| 2.1 Epidemiologie der spontanen Subarachnoidalblutung | 7 |
| 2.2 Ätiologie der spontanen Subarachnoidalblutung | 7 |
| 2.3 Klinische Präsentation der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung | 9 |
| 2.4 Diagnostik der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung | 11 |
| 2.5 Behandlung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung | 12 |
| 2.5.1 Prävention von Rezidivblutungen | 13 |
| 2.5.2 Neurointensivmedizinische Maßnahmen und Verlaufskomplikationen | 16 |
| 2.6 Klinische Endergebnisse nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung | 17 |
| 2.7 Ursachen einer verzögerten Krankenhausaufnahme | 18 |
| 2.8 Fragestellungen und Ziel der Arbeit | 19 |
| 3. PUBLIKATION | 21 |
| 4. DISKUSSION | 30 |
| 4.1 Einordnung der Studienergebnisse und Diskussion der Methoden | 30 |
| 4.2 Schlussfolgerung | 38 |
| 5. LITERATURVERZEICHNIS | 40 |
| 6. ANHANG | 48 |
| 6.1 Abbildungsverzeichnis | 48 |
| 6.2 Tabellenverzeichnis | 48 |
| 7. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN | 49 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| ADL | <i>activities of daily living</i> ; dt. Aktivitäten des täglichen Lebens |
| aSAB | aneurysmatische Subarachnoidalblutung |
| CT | Computertomografie |
| CTA | CT-Angiografie |
| DCI | <i>delayed cerebral ischemia</i> ; dt. verzögerte zerebrale Ischämie |
| DSA | Digitale Subtraktionsangiografie |
| FLAIR | Fluid Attenuated Inversion Recovery |
| GCS | <i>Glasgow Coma Scale</i> ; dt. Glasgow-Koma-Skala |
| ISAT | International Subarachnoid Aneurysm Trial |
| mRS | <i>modified Rankin Scale</i> ; dt. modifizierte Rankin Skala |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| PSM | Propensity Score Matching |
| RCTs | <i>randomized controlled trials</i> ; dt. randomisierte kontrollierte Studien |
| RROC | Raymond-Roy Occlusion Classification |
| SAB | Subarachnoidalblutung |
| SWI | <i>susceptibility weighted imaging</i> ; dt. suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung |
| WFNS | World Federation of Neurosurgical Societies |

Aus Gründen der Vereinfachung und besseren Lesbarkeit wurde im Folgenden für Personenbezeichnungen und personenbezogene Hauptwörter das generische Maskulinum verwendet. Unter entsprechenden Begriffen sollen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechtsausprägungen verstanden werden.

1. Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, welche den frühzeitigen Beginn einer adäquaten Behandlung erfordert. Ein rascher Verschluss des rupturierten Aneurysmas und eine intensivmedizinische Behandlung sind Schlüsselprinzipien der medizinischen Versorgung von Patienten mit einer aSAB. Die Therapieziele bestehen in einer Eindämmung primärer und Prävention sekundärer Hirnschäden. Letztere entstehen oft infolge von Rezidivblutungen oder einer verzögerten zerebralen Ischämie.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Patienten mit frühzeitiger und verzögerter Krankenhausaufnahme (*early hospital admission* [EHA] und *delayed hospital admission* [DHA]) nach einer aSAB bezüglich ihrer klinischen Präsentation, angewandter Behandlungsstrategien, aSAB-bezogener Komplikationen und dem klinischen Endergebnis zu vergleichen.

Dazu wurde eine retrospektive monozentrische Studie mit Patienten eines neurovaskulären Zentrums durchgeführt. Um eine Verzerrung von Ergebnissen durch unterschiedliche Basiseigenschaften von Patienten beider Gruppen zu vermeiden, wurde die statistische Methode des Propensity Score Matchings (PSM) angewandt.

Insgesamt wurden 509 Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von Januar 2009 bis Juli 2019 behandelt wurden. Hiervon erfolgte die Krankenhausaufnahme bei 55 Patienten später als 48 Stunden nach dem Blutungsereignis (DHA-Gruppe). Die DHA-Patienten waren signifikant jünger (52 ± 11 vs. 56 ± 14 Jahre, $p = 0,03$) und wiesen im Durchschnitt niedrigere World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Grade ($p < 0.01$) als EHA-Patienten auf. In 54,5 % der Fälle wurden DHA-Patienten aufgrund einer neurologischen Verschlechterung oder einer Aggravation von Symptomen vorstellig. Nach 1:1-Propensity Score Matching zeigte sich eine signifikant höhere vasospastische Infarktrate unter DHA-Patienten (41,5 %) im Vergleich zu EHA-Patienten (22,6 %) ($p = 0,04$). Der Anteil an Patienten, die ein günstiges klinisches Ergebnis (mRS 0–2) bei Folgeuntersuchungen nach 3 bis 6 Monaten erreichten, war bei DHA- und EHA-Patienten ähnlich (77,3 % vs. 73,6 %, $p = 0,87$). DHA-Patienten (62,3 %) wurden häufiger mittels endovaskulärem Coiling behandelt als EHA-Patienten (41,5 %) ($p = 0,03$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf ein erhöhtes Risiko für zerebrale Infarkte unter DHA-Patienten hin. Dennoch konnte gezeigt werden, dass unter einer modernen, leitliniengerechten Therapie mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung ein gutes klinisches Endergebnis von Patienten mit verzögerter Krankenhausaufnahme bei aSAB erzielt werden kann.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie der spontanen Subarachnoidalblutung

Die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine relativ seltene, aber schwere Form des hämorrhagischen Schlaganfalls,¹ deren Inzidenz in Mitteleuropa 9,1 Fälle je 100 000 Personenjahren beträgt.² Im Jahr 2017 wurden in deutschen Krankenhäusern 10 935 Fälle einer Subarachnoidalblutung diagnostiziert, wovon 1468 der betroffenen Patienten verstarben.³ Zum Vergleich wurden im selben Jahr ca. 8000 Todesfälle bei insgesamt etwa 35 000 Fällen einer intrazerebralen Blutung⁴ und ca. 16 500 Todesfälle bei insgesamt annähernd 260 000 Fällen eines ischämischen Schlaganfalls registriert.⁵ Die Erkrankungs- und Sterberaten der SAB sind im Vergleich mit denen anderer Schlaganfallformen folglich deutlich geringer und nur etwa 5 % aller Schlaganfälle werden auf eine SAB zurückgeführt.⁶ Dennoch bedingt sie einen annähernd hohen Verlust an produktiven Lebensjahren. Begründet wird dies durch ein im Durchschnitt jüngeres Erkrankungsalter Betroffener bei einer gleichzeitig hohen Morbidität und Mortalität der SAB.¹ So haben trotz ansteigender Inzidenz mit dem Alter mindestens 20 % der Betroffenen zum Zeitpunkt der Blutung das 45. Lebensjahr noch nicht erreicht.² In der Altersgruppe von 50 bis 55 Jahren sind die absoluten Fallzahlen am höchsten.⁷ Indes erkranken unter Patienten mit einem Alter zwischen 55 und 85 Jahren Frauen 1,3-mal häufiger als Männer.² In den meisten Fällen wird eine spontane SAB durch die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas verursacht.⁸ Innerhalb des ersten Jahres nach dem therapeutischen Aneurysmaverschluss versterben etwa 9 % der Patienten. Rund 27 % der Patienten sind infolge der SAB dauerhaft auf Hilfe im täglichen Leben angewiesen.⁹

2.2 Ätiologie der spontanen Subarachnoidalblutung

Die aneurysmatische SAB (aSAB) ist für 85 % der spontanen subarachnoidalen Blutungen verantwortlich und stellt damit ihre häufigste Form dar. Verursacht wird sie durch die spontane Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas, welche zum Austritt von arteriellem Blut aus dem Gefäßsystem in den Subarachnoidalraum führt.^{8,10} In etwa 35 % der Fälle kommt es auch zu einer Blutung in die Hirnventrikel und/oder das Hirnparenchym⁹ sowie bei weniger als 5 % in den Subduralraum.⁸

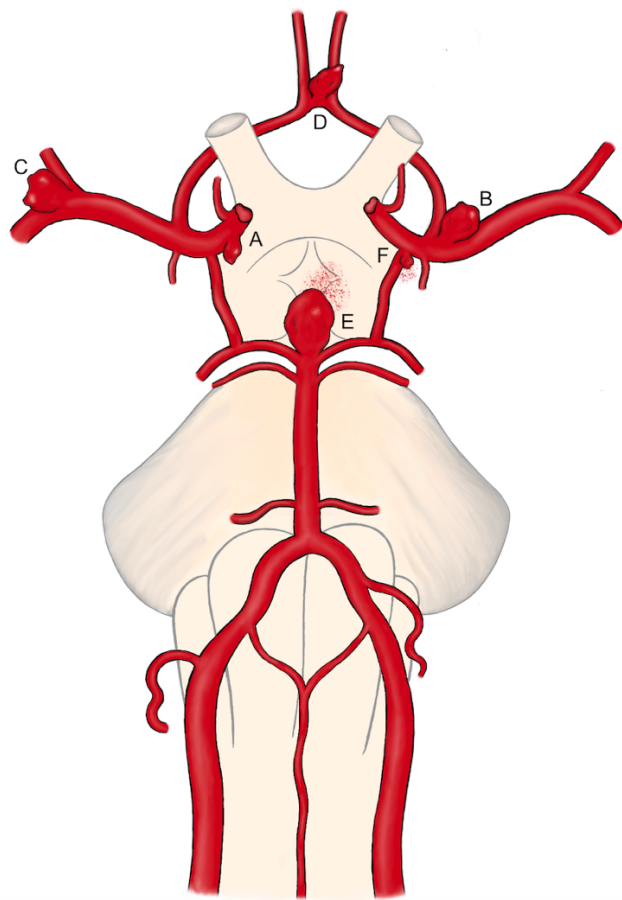
Intrakranielle Aneurysmen sind im Regelfall erworbene, fokale Ausstülpungen der Gefäßwand zerebraler Arterien,¹¹ welche im Laufe des Lebens^{8,11} vorwiegend an arteriellen Aufzweigungsstellen an der Gehirnbasis entstehen.^{8,11,12} In den meisten Fällen sind sie im vorderen Kreislauf des zerebralen Gefäßsystems lokalisiert. Insbesondere entspringen sie häufig der intraduralen Arteria carotis interna (34,1 %), der Arteria cerebri media (27,9 %) oder der Arteria communicans anterior (12,9 %) (*Abbildung 1*).¹³ Größtenteils treten intrakranielle

Aneurysmen sporadisch auf, allerdings können sie auch familiär bedingt und mit genetischen Erkrankungen assoziiert sein.^{11,14,15} Bei etwa 2,3 % aller Erwachsenen ohne Risikofaktoren für eine aSAB können ein oder mehrere intrakranielle Aneurysmen nachgewiesen werden,¹⁶ von diesen rupturieren jedoch die meisten über die gesamte Lebensspanne nicht.¹⁰ Das Rupturrisiko steigt unter anderem mit zunehmender Aneurysmagröße und ist bei einer Lokalisation des Aneurysmas in der hinteren Zirkulation erhöht. Speziell Basilariskopaneurysmen und Aneurysmen der Arteria communicans posterior sind im Vergleich mit Aneurysmen der Arteria carotis interna mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (*Abbildung 1*).¹³ Für intrakranielle Aneurysmen mit einer Größe von < 10 mm, welche den Großteil der intrakraniellen Aneurysmen ausmachen, liegt das Rupturrisiko bei 0,7 % pro Jahr.¹⁶

In 10 % der Fälle von spontanen SABs handelt es sich um die mildere und prognostisch günstigere perimesenzephal, nicht-aneurysmatische SAB. Die verbleibenden 5 % spontaner SABs sind auf seltene Ursachen wie Gefäßmissbildungen, Tumoren oder Drogenabusus zurückzuführen.^{8,10}

Abbildung 1: Intrakranielle Aneurysmen in typischer Lokalisation.*

- (A) Unrupturiertes paraophthalmisches Aneurysma der Arteria carotis interna.
- (B) Unrupturiertes Karotis-T-Aneurysma an der Aufzweigung der Arteria carotis interna in die Arteria cerebri media und Arteria cerebri anterior.
- (C) Unrupturiertes Mediabifurkationsaneurysma an der Aufzweigung des M1-Segments der Arteria cerebri media in die M2-Äste.
- (D) Unrupturiertes Aneurysma der Arteria communicans anterior.
- (E) Rupturiertes Basilariskopaneurysma.
- (F) Rupturiertes Aneurysma der Arteria communicans posterior am Abgang des Gefäßes aus der Arteria carotis interna.



*unter Berücksichtigung des erhöhten Rupturrisikos von Aneurysmen des hinteren Stromgebietes^{13,17}

(Quelle: eigene Darstellung)

2.3 Klinische Präsentation der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Die meisten Aneurysmen sind asymptomatisch bevor sie rupturieren.^{12,18} Dennoch geht der eigentlichen aSAB in 10–43 % der Fälle ein zusätzliches, schweres Kopfschmerzereignis voraus.^{19,20} Dieses wird auch als „sentinel headache“ (sentinel: dt. Hinweiszeichen; headache: dt. Kopfschmerz) bezeichnet und ist ein Warnzeichen für eine bevorstehende Aneurysmaruptur.²⁰⁻²² Es tritt meist innerhalb von 2 Wochen vor einer manifesten aSAB auf und wird auf eine kleine Vorläuferblutung („warning leak“: dt. Warnblutung) aus dem rupturgefährdeten Aneurysma zurückgeführt.^{20,21} In einigen Fällen liegt einem „sentinel headache“ jedoch lediglich eine Dehnung bzw. Dissektion der Aneurysmawand zugrunde²¹ – dann stellt die manifeste aSAB die initiale Blutung dar.²⁰

Das charakteristischste Symptom der ausgeprägten aSAB ist der akute Vernichtungskopfschmerz.^{8,10} Dieser setzt plötzlich ein und erreicht typischerweise innerhalb von Sekunden seine maximale Intensität.^{18,23} Patienten beschreiben ihn oftmals als den schlimmsten je erlebten Kopfschmerz.^{11,18} Aus diagnostischer Sicht ist insbesondere der plötzliche Beginn von großer Bedeutung.²⁴ Dieser kann bei rund der Hälfte der aSAB-Patienten, die Kopfschmerz als Symptom angeben, beobachtet werden.⁸ Bis zu einem Viertel aller aSAB-Patienten erleiden in der Akutphase Krampfanfälle, von diesen treten etwa 60 % in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur initialen Blutung auf.²⁵ Da Krampfanfälle beim nicht-hämorrhagischen primären Donnerschlagskopfschmerz und dem Kopfschmerz bei einer perimesenzephalen SAB nicht vorkommen, ermöglichen sie den Ausschluss dieser typischen Differentialdiagnosen.^{10,23} Beim primären – auch als benigne bezeichneten – Donnerschlagskopfschmerz handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Definitionsgemäß kommt es wie bei der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas zu abrupt einsetzenden, hochintensiven Kopfschmerzen. Diese erreichen in weniger als einer Minute ihre maximale Intensität und halten mindestens 5 Minuten an. Um die Diagnose des primären Donnerschlagskopfschmerzes stellen zu dürfen, müssen sowohl die Hirnbildgebung inklusive der Darstellung der zerebralen Gefäße als auch die Liquoruntersuchungen unauffällige Befunde aufweisen. Nur so können eine aSAB oder andere hirnorganische – insbesondere zerebrovaskuläre – Pathologien als Ursache der Kopfschmerzen ausgeschlossen werden.²⁶ Bei Vorliegen einer SAB entwickeln Betroffene häufig innerhalb von 3 bis 12 Stunden nach dem akuten Ereignis einen Meningismus.²⁷ Dieser stellt eine inflammatorische Reaktion auf das im Subarachnoidalraum akkumulierende Blut dar.¹⁰ In einigen Fällen führt die meningeale Reizung zudem zu Lichtscheue.²⁸ Kommt es zu Einblutungen ins Hirnparenchym oder werden durch das Aneurysma Hirnnerven komprimiert, können fokale-neurologische Defizite entstehen. Diese können auch durch eine fokale Ischämie infolge einer akuten Vasokonstriktion unmittelbar nach der Aneurysmaruptur verursacht werden.¹⁰ Als Auswirkung eines erhöhten

intrakraniellen Drucks kann es neben Übelkeit und Erbrechen zu Bewusstseinsstörungen bis hin zu komatösen Zuständen kommen.^{28,29}

Weiterhin sind vielfältige systemische Komplikationen möglich. Dazu gehören intraokuläre, intravitreale Blutungen (Terson-Syndrom)³⁰ und Elektrolytstörungen sowie Beeinträchtigungen des kardiopulmonalen Systems.³¹ Insbesondere elektrokardiografische Veränderungen können zu Fehldiagnosen führen, welche die Einleitung einer adäquaten Behandlung der aSAB verzögern.³²

Klassifikationssysteme

Um eine Einschätzung der Prognose vornehmen zu können, werden Patienten mit einer aSAB entsprechend ihres Zustandes bei der Aufnahme im Krankenhaus mittels klinischer und radiologischer Bewertungsskalen klassifiziert.³³ Das in den Leitlinien empfohlene und auch in der vorliegenden Studie genutzte Graduierungssystem bezüglich des Schweregrades einer aSAB ist die World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Skala (Tabelle 1).³⁴ Sie basiert auf einer standardisierten Begutachtung des klinischen Zustandes des Patienten anhand des Glasgow-Koma-Skala (Glasgow Coma Scale [GCS]) Punktwertes sowie dem Vorhandensein von fokal-neurologisch bedingten motorischen Defiziten.^{33,35} Ein weiteres Graduierungssystem ist die Hunt und Hess-Skala, welche jedoch mittlerweile veraltet ist.^{33,34,36,37} Diese hat in der vorliegenden Studie keine Anwendung gefunden.

Das computertomografische Ausmaß einer aSAB wird wie in der vorliegenden Studie oftmals anhand der Fisher-Skala bewertet (Tabelle 2). Hierbei korreliert der Fisher-Grad mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von zerebralen Vasospasmen.^{33,38}

| | |
|--------|--|
| Grad 1 | GCS 15 |
| Grad 2 | GCS 14–13 ohne motorisches Defizit (Aphasie und/oder Hemiparese/Hemiplegie) |
| Grad 3 | GCS 14–13 mit motorischem Defizit (Aphasie und/oder Hemiparese/Hemiplegie) |
| Grad 4 | GCS 12–7 mit oder ohne motorisches Defizit |
| Grad 5 | GCS 6–3 mit oder ohne motorisches Defizit |

Tabelle 1: World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Skala.³⁵ GCS = Glasgow Coma Scale (Quelle: Drake et al., 1988 [eigene Übersetzung])

| | |
|--------|---|
| Grad 1 | kein Blut detektiert |
| Grad 2 | diffuse Blutung mit vertikalen Blutschichtungen von < 1 mm Dicke (in Interhemisphärenspalt, Cisterna insularis, Cisterna ambiens) |
| Grad 3 | lokale Blutverklumpungen (größer als 3 x 5 mm) oder vertikale Blutschichtungen von ≥ 1 mm Dicke |
| Grad 4 | diffus verteiltes oder kein subarachnoidales Blut, aber intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutverklumpungen |

Tabelle 2: Fisher-Skala.³⁸ (Quelle: Fisher et al., 1980 [eigene Übersetzung])

2.4 Diagnostik der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Ergibt sich der klinische Verdacht auf eine akute aSAB, wird in der Regel zunächst eine native zerebrale Computertomografie (CT) sowie eine CT-Angiografie (CTA) der Kopf- und Halsgefäße durchgeführt.¹⁸ Die native CT weist innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Ereignis eine nahezu 100%ige Sensitivität für die Detektion einer SAB auf.^{39,40} Da die Sensitivität mit zunehmender Zeit abnimmt, sollte bei Patienten, die später als 6 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik vorstellig werden und einen SAB-negativen CT-Befund aufweisen, eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.⁴⁰ Sofern der Liquor zwischen 12 Stunden und 2 Wochen nach der Blutung gewonnen wurde und in diesem keine Xanthochromie nachweisbar ist, kann eine aSAB sicher ausgeschlossen werden.⁴¹ Neben der CT können auch spezielle Sequenzen der Magnetresonanztomografie (MRT) zur Diagnostik einer SAB eingesetzt werden.^{10,42-44} Während die Sensitivität der CT hinsichtlich der Detektion einer SAB mit dem fortschreitenden Abbau des Hämoglobins im Subarachnoidalraum abnimmt, ist insbesondere die magnetresonanztomografische Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)-Sequenz dieser bezüglich der Detektion subakuter SABs überlegen. Die Signalintensität in der FLAIR-Bildgebung steht unter anderem in Wechselbeziehung zu der Zelldichte und dem Proteingehalt des Liquors, welche im Rahmen einer SAB im Zeitverlauf ansteigen.^{42,45,46} Auch in der Akutphase scheint die FLAIR-Sequenz der CT in ihrer Sensitivität mindestens gleichwertig zu sein.^{10,42,43} Eine weitere Steigerung der Detektionsrate von SABs kann durch die Kombination der FLAIR-Sequenz mit einer suszeptibilitätsgewichteten MRT-Bildgebung (*susceptibility weighted imaging* [SWI]) erreicht werden. Dennoch weist die MRT in frühen Stadien der Erkrankung gegenüber der CT einige entscheidende Nachteile auf. Dazu gehört neben der geringeren Verfügbarkeit der MRT im Vergleich zur CT die längere Untersuchungsdauer, welche insbesondere aufgrund des oft kritischen klinischen Zustandes der Patienten die Durchführbarkeit einschränken kann.^{44,47} Um bei gesicherter Diagnose die Blutungsquelle zu identifizieren und die weitere Behandlung zu planen, ist die Durchführung einer Digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) mit dreidimensionaler Rekonstruktion der Goldstandard.^{8,48} Die DSA ermöglicht die Bestimmung der Aneurysmakonfiguration sowie der Lage des Aneurysmas in Bezug auf das Trägergefäß und angrenzende Gefäße.¹⁰ Allerdings birgt eine klassische diagnostische DSA im Allgemeinen ein etwa 2,6%iges Risiko für neurologische Komplikationen, wengleich der Anteil der durch die Prozedur verursachten permanenten Behinderung in der Literatur lediglich mit insgesamt 0,14 % angegeben wird.⁴⁹ In unkomplizierten Fällen, in denen eine Behandlung mittels Clipping vorgesehen ist, kann die Durchführung einer nicht invasiven CTA mitunter genügen. Die Sensitivität der CTA für die Detektion zerebraler Aneurysmen ist jedoch insbesondere für solche Aneurysmen, welche an kleinen Gefäßen entspringen, einen Durchmesser von < 5 mm aufweisen oder in Nachbarschaft zu knöchernen Strukturen lokalisiert sind, gegenüber der DSA stark

eingeschränkt.⁵⁰⁻⁵² Sofern ein endovaskulärer Aneurysmaverschluss angestrebt wird, ist Letztere ohnehin unverzichtbar.⁸

2.5 Behandlung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Das grundlegende Ziel der Behandlung einer aSAB ist die Eingrenzung bzw. Prävention primärer und sekundärer Hirnschäden. Bei primären Hirnschäden handelt es sich um Substanz- und Funktionsstörungen des Hirngewebes, die als unmittelbare Folge der initialen Blutung entstehen.^{53,54} Sie resultieren im Rahmen einer aSAB im Wesentlichen aus der Erhöhung des intrakraniellen Drucks infolge des Austritts von Blut aus dem rupturierten Aneurysma in den Subarachnoidalraum. Der erhöhte intrakranielle Druck bedingt eine Störung der zerebralen Blutzirkulation, welche konsekutiv zu schweren global-zerebralen Ischämien führen kann.⁵⁵ Zudem kann es durch die Ruptur von zerebralen Aneurysmen zu intraparenchymalen Wühlblutungen mit daraus hervorgehenden Substanzdefekten zentraler Hirnareale kommen. Infolgedessen können in Abhängigkeit von der Lokalisation der Schädigung spezifische fokale-neurologische Defizite auftreten.⁵³ Sekundäre Hirnschäden nach einer aSAB treten erst als Folge von Komplikationen im Verlauf der Erkrankung auf.⁵⁶ Neben systemischen Komplikationen sowie Komplikationen im Rahmen der Aneurysmaversorgung und der Intensivtherapie stehen hierbei ursächlich insbesondere neurologische Komplikationen im Vordergrund. Neurologische Komplikationen nach einer aSAB umfassen vorrangig Rezidivblutungen, akute oder verzögerte Liquorzirkulationsstörungen, zerebrale Vasospasmen und Hirnödeme.⁵³

Der Krankheitsverlauf einer aSAB kann entsprechend der typischen Komplikationen in zwei Phasen untergliedert werden. In der ersten Phase sind vor allem Rezidivblutungen aus dem noch unbehandelten, rupturierten Aneurysma gefürchtet.⁵⁷ Diese gehen mit einer hohen Mortalität sowie einem schlechten klinischen Endergebnis einher.^{58,59} Die zweite kritische Phase beginnt typischerweise ab dem 3. Tag nach der initialen Blutung. Sie ist durch die Gefahr einer verzögerten zerebralen Ischämie (*delayed cerebral ischemia* [DCI]), welche mit zerebralen Vasospasmen assoziiert ist, charakterisiert.⁵⁷ Im Hinblick auf die Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist die zweite Phase von besonderem Interesse, denn bei Patienten mit verzögerter Krankenhausaufnahme könnten zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus bereits Vasospasmen vorliegen. Dadurch könnten sowohl Behandlungsstrategien als auch das klinische Endergebnis von Patienten beeinflusst werden. Schlüsselaspekte der multimodalen Behandlung einer aSAB sollen im Folgenden genauer erläutert werden. Von grundlegender Bedeutung für ihre praktische Umsetzung ist der frühe Transport in hochspezialisierte Zentren mit entsprechender neurovaskulärer Expertise.^{18,34,60}

2.5.1 Prävention von Rezidivblutungen

Rezidivblutungen steigern das Mortalitätsrisiko um bis zu 70 %.⁶¹ Da 50–90 % von ihnen innerhalb der ersten 6 Stunden nach der initialen Blutung auftreten,⁶² wird ein möglichst frühzeitiger Aneurysmaverschluss angestrebt.^{18,59} Bis dieser durchgeführt werden kann, sollten die Patienten auf einer Intermediate Care oder Intensivstation überwacht werden.³⁴ Eine Senkung von systolischen Blutdrücken, die Werte > 160 mmHg erreichen, trägt zur Reduktion des Rerupturrisikos des Aneurysmas bei.^{18,63} Gleichzeitig muss die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks gewährleistet werden, um nicht eine zerebrale Ischämie zu provozieren.¹⁸ Aufgrund der Gegebenheit, dass mit ansteigendem intrakraniellen Druck der zerebrale Perfusionsdruck abfällt und der zerebrale Blutfluss abgeschwächt wird,⁶⁴ muss ein erhöhter intrakranieller Druck schnellstmöglich gesenkt werden. Im Falle eines akuten Hydrozephalus, welcher innerhalb von 72 Stunden nach der Blutung bei etwa 20 % der aSAB-Patienten auftritt, kann eine Liquorableitung mittels externer Ventrikeldrainage oder lumbaler Drainage zur intrakraniellen Drucksenkung eingesetzt werden.^{18,34,65} Patienten mit raumfordernder intrazerebraler oder subduraler Blutung und drohender zerebraler Einklemmung bedürfen stattdessen einer sofortigen neurochirurgischen Evakuierung des Hämatoms.⁵⁷ Diese kann gegebenenfalls mit einem unmittelbaren mikrochirurgischen Aneurysmaverschluss verbunden werden.⁶⁶

Mikrochirurgisches Clipping vs. Endovaskuläre Behandlung

Grundlegend werden zwei Arten des Verschlusses intrakranieller Aneurysmen unterschieden: das von vaskulären Neurochirurgen praktizierte mikrochirurgische Clipping (*Abbildung 2*) und die in Deutschland von interventionellen Neuroradiologen durchgeführte endovaskuläre Aneurysmaokklusion (*Abbildung 3*).⁶⁷ Bis 1990 stellte das mikrochirurgische Clipping die einzige Behandlungsoption dar.^{67,68} Das Clipping erfordert eine Kraniotomie, bei welcher der operative Zugangsweg in Abhängigkeit von der Aneurysmalokalisation gewählt wird.^{67,69} Mithilfe der intraoperativen DSA und der Indocyaningrün (ICG)-Videoangiografie können noch während der Operation der Aneurysmaverschluss und die Perfusion des Trägergefäßes beurteilt werden. Diese Techniken verbessern das Endergebnis, indem sie die Kontrolle einer akkuraten Clipplatzierung am Hals bzw. der Basis des Aneurysmas ermöglichen und bei einer Fehlplatzierung das Umsetzen von Clips erfolgen kann.^{67,70,71} Eine immer häufiger angewandte Alternative zum Clipping wurde nach ihrer Einführung Anfang der 1990er-Jahre die kathetergestützte endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen. Diese erfolgte initial lediglich mittels platinbeschichteter Metallspiralen („Coils“).^{9,68,72} Die technische Anwendung endovaskulärer Verfahren und das für diese genutzte Instrumentarium haben seither jedoch eine fortlaufende Weiterentwicklung erfahren. Im Zuge dessen etablierte sich der Einsatz von Ballons und insbesondere Stents (*Abbildung 3B*), um die Aneurysmaokklusion

durch Coils zu unterstützen und zu verbessern.⁷³ Inzwischen sind weitere neuartige Behandlungswerkzeuge für den endovaskulären Aneurysmaverschluss verfügbar. Dazu gehören im Trägergefäß des Aneurysmas platzierbare Flussteiler-Stents („Flow-Diverter“) und intraaneurysmatische Vorrichtungen zur Flussunterbrechung, wie z. B. intrasakuläre Drahtkörbchen („Woven EndoBridge [WEB] Device“).^{74,75} Diese ermöglichen zunehmend auch den endovaskulären Verschluss komplexer Aneurysmen, welche früher nur mittels Clipping zu behandeln waren.^{74,76}

Derzeitige Empfehlungen zur Auswahl der Behandlungsform basieren im Wesentlichen auf den Ergebnissen des International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) und seiner Folgestudien.^{9,18,77,78} Die ISAT-Studie ist eine prospektive, randomisierte Studie, in der das klinische Endergebnis von Patienten nach mikrochirurgischem Clipping und endovaskulärem Coiling eines akut rupturierten Aneurysmas evaluiert und verglichen wurde. Die Ergebnisse der Ursprungsstudie wurden 2002 publiziert und zeigten ein signifikant besseres klinisches Ergebnis der Patienten ein Jahr nach der Behandlung mittels Coiling.⁹ Im langfristigen Verlauf jedoch war das Rezidivblutungsrisiko bei gecoilten gegenüber geclippten Aneurysmen geringfügig erhöht, während sich das klinische Endergebnis der überlebenden Patienten beider Behandlungsgruppen nicht unterschied.⁷⁷ Dennoch haben die Ergebnisse der ISAT-Studie zu einem Paradigmenwechsel in der Versorgung rupturierter Aneurysmen zugunsten der endovaskulären Behandlung geführt.⁷⁹ Letztendlich sollte die Entscheidung, welche Methode im Einzelfall am geeignetsten ist, jedoch individualisiert und im Konsens eines multidisziplinären Teams aus erfahrenen vaskulären Neurochirurgen und interventionellen Neuroradiologen getroffen werden. Faktoren, welche die Entscheidung beeinflussen, beziehen sich sowohl auf Eigenschaften des Patienten als auch auf Charakteristika des Aneurysmas. Unabhängig von der Behandlungsmethode wird in jedem Fall ein vollständiger Verschluss des Aneurysmas angestrebt, um das Risiko für Aneurysmarezidive und Rezidivblutungen zu reduzieren.¹⁸ Zur Klassifizierung des Okklusionsstatus eines behandelten intrakraniellen Aneurysmas ist die Verwendung der Raymond-Roy Occlusion Classification (RROC) weitgehend verbreitet. Anhand dieser erfolgt die Einteilung in drei Klassen: I) vollständig verschlossenes Aneurysma, II) Halsrest eines Aneurysmas und III) über einen Halsrest hinausgehender Aneurysmarest.^{80,81}

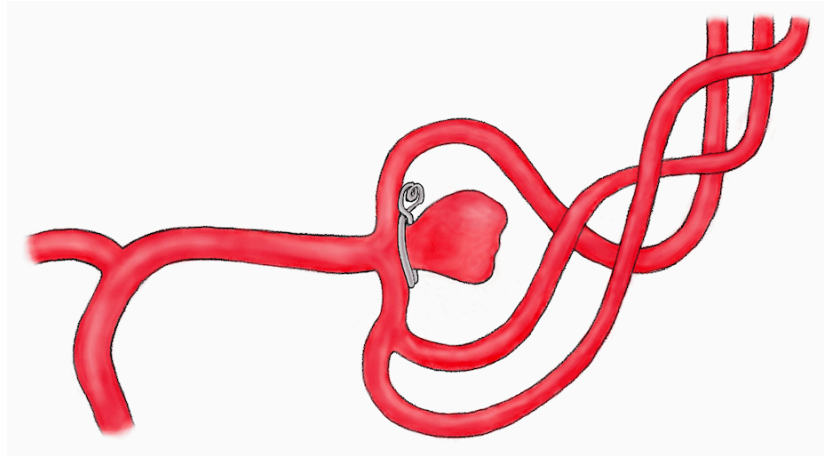


Abbildung 2: Mikrochirurgisches Clipping. Illustration eines durch mikrochirurgisches Clipping behandelten Bifurkationsaneurysmas der Arteria cerebri media. Bei einer mikrochirurgischen Operation wird ein in verschiedenen Größen und Formen erhältlicher Metallclip über den Hals bzw. die Basis des Aneurysmas gesetzt.⁶⁷ Auf diese Weise wird das Aneurysma vom Trägergefäß abgeklemmt und ein weiterer Blutstrom in den Aneurysmasack unterbunden. (Quelle: eigene Darstellung)

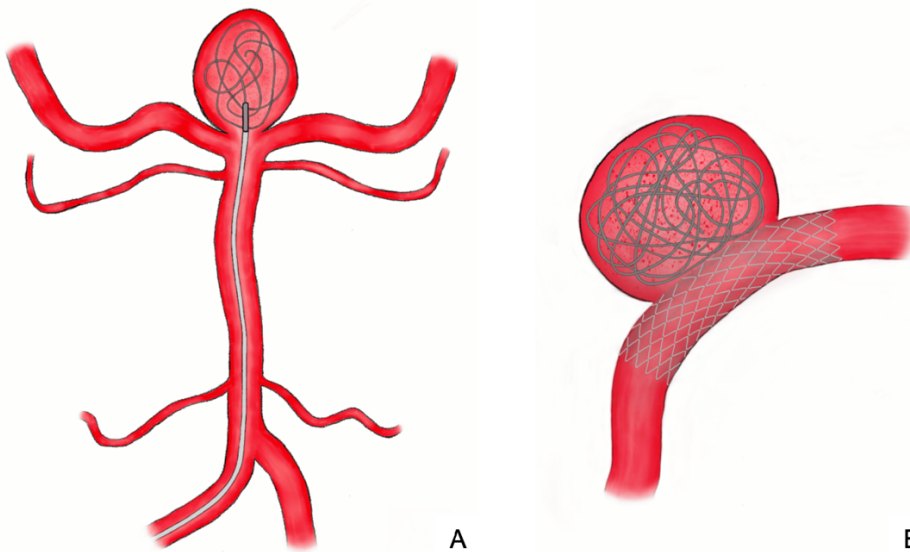


Abbildung 3: Endovaskuläre Behandlung. (A) Illustration der kathetergestützten Okklusion eines Basilariskopfaneurysmas mittels endovaskulärem Coiling. Der Zugang zum Gefäßsystem erfolgt im Regelfall über die Leistenarterie. Ein Mikrokatheter wird unter Röntgenkontrolle im aneurysmatragenden Zielgefäß positioniert. Beim konventionellen Coiling wird das Aneurysma im Anschluss über das Kathetersystem mit ablösbaren platinbeschichteten Metallspiral (,,Coils“) ausgefüllt. Variationen in Art und Anzahl verwendeter Coils ermöglichen den Verschluss von Aneurysmen verschiedener Form und Größe.⁶⁸ (B) Vergrößerte Ansicht eines durch Stent-assistiertes Coiling behandelten weithalsigen Aneurysmas. In seiner Funktion als Gefäßstütze bildet der Stent einen künstlichen Aneurysmahals, welcher ein Vorfallen der/des Coils in das Trägergefäß verhindert. Zusätzlich wird ein dichteres Bepacken des Aneurysmalumens ermöglicht.⁸² (Quelle: eigene Darstellung)

2.5.2 Neurointensivmedizinische Maßnahmen und Verlaufskomplikationen

Durch den mechanischen Aneurysmaverschluss können zwar Rezidivblutungen abgewendet werden, dennoch besteht im Verlauf der Erkrankung weiterhin das Risiko einer systemischen Dekompensation oder der Entstehung eines sekundären Hirnschadens.^{57,63} Aus diesem Grund werden Betroffene nach der Aufnahme im Krankenhaus mehrere Tage bis einige Wochen auf einer Intensivstation behandelt. Die Effektivität der meisten intensivmedizinischen Maßnahmen im Rahmen einer aSAB wurde bisher nicht in randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials* [RCTs]) evaluiert. Das daraus resultierende Fehlen einheitlicher Behandlungsempfehlungen bedingt, dass die Therapieansätze unterschiedlicher Institutionen im Detail voneinander abweichen.⁶³

Eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach Überleben der initialen Blutung ist die verzögerte zerebrale Ischämie („*delayed cerebral ischemia*“ [DCI]).⁸³ Im Hinblick auf die Relevanz bei Patienten mit verzögerter Krankenhausaufnahme soll im Folgenden genauer auf die Genese, Prävention und Behandlung dieser Komplikation eingegangen werden.

Verzögerte zerebrale Ischämie

Die DCI ist eine spezifische Komplikation der aSAB, welche typischerweise 3 bis 14 Tage nach der initialen Blutung eintritt.⁵⁷ Die potenzielle Konsequenz einer DCI sind zerebrale Infarkte. Diese können das klinische Endergebnis der Patienten maßgeblich verschlechtern.⁸⁴⁻⁸⁶ Lange Zeit wurde angenommen, dass die DCI eine unmittelbare Folge zerebraler Vasospasmen ist.⁸⁷ Diese sind als angiografisch zu detektierende arterielle Verengungen definiert.⁸⁸ Ausgelöst werden sie durch im Subarachnoidalraum akkumulierende Blutabbauprodukte, welche die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion sowie einer intramuralen Entzündungsreaktion der Gefäße triggern.⁸⁹ Bis zu 70 % der aSAB-Patienten entwickeln angiografische Vasospasmen, dennoch weisen nur etwa 30 % Symptome einer DCI oder zerebraler Infarkte auf. Umgekehrt kann eine symptomatische DCI auch ohne das Vorliegen von Vasospasmen auftreten. Daher wird inzwischen eine multifaktorielle Genese der DCI angenommen.^{57,83,90,91} Bei dieser sind neben Vasospasmen unter anderem eine mikrozirkulatorische Dysfunktion und Mikrothrombosen von Bedeutung.^{64,92}

Die DCI ist eine Ausschlussdiagnose, welche auf der Beobachtung einer neurologischen Verschlechterung des Patienten basiert.^{57,88} Der Goldstandard in der Diagnostik ist die klinische Untersuchung.^{18,83,93} Diese stellt jedoch insbesondere bei sedierten Patienten oder Patienten mit bereits vorhandenen neurologischen Defiziten eine Herausforderung dar.⁵⁷ Deshalb werden zur Detektion arterieller Verengungen und zerebraler Perfusionsdefizite zusätzlich radiologische Verfahren eingesetzt. Zu diesen gehören unter anderem die Transkranielle Dopplersonografie sowie häufige CTAs und Perfusions-CTs.^{18,57,83,93}

Um einer DCI vorzubeugen, ist die Sicherstellung eines optimalen zerebralen Blutflusses und damit einer adäquaten Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Glucose essenziell.⁵⁷ Weiterhin sind ein normaler Serumsalzgehalt sowie eine Euvolämie anzustreben.⁹³ Die bisher einzige pharmakologische Maßnahme zur Prävention einer DCI, für die ein positiver Einfluss auf das klinische Endergebnis von Patienten in RCTs bewiesen werden konnte, ist die orale Gabe des Calciumkanalantagonisten Nimodipin.^{63,94}

Wenn Patienten trotz vorbeugender Maßnahmen eine DCI entwickeln, wird in der Regel zunächst die Therapie mittels induzierter normovolämischer Hyperperfusion durch Vasopressoren versucht.^{18,93} Diese soll den zerebralen Blutfluss und folglich die Sauerstoffversorgung von Gehirnarealen mit gestörter Autoregulation verbessern. Bei etwa zwei Drittel der Patienten ist die DCI unter dieser Therapie rückläufig.^{93,95} In Fällen einer ausbleibenden klinischen Verbesserung oder bei Kontraindikationen aufgrund kardialer Risikofaktoren haben sich zwei endovaskuläre Verfahren als Alternative bzw. Ergänzung zur hämodynamischen Therapie durchgesetzt: die Ballon-Angioplastie und die selektive intraarterielle Administration von Vasodilatoren.^{18,57,93} Während die mechanische Dilatation spastischer Arterien mittels Angioplastie risikoreicher ist und nur in proximalen Abschnitten großer Gefäße angewendet werden kann, erreichen Vasodilatoren wie Nimodipin über den Blutstrom auch distale Gefäßabschnitte. Jedoch ist die Dauer der Wirksamkeit bei letzterem Verfahren begrenzt.^{18,83,96-98}

Vasospasmen sind nur eine Ursache zerebraler Infarkte im Verlauf einer aSAB. Weiterhin können sie insbesondere im Rahmen des therapeutischen Aneurysmaverschlusses entstehen oder durch einen erhöhten intrakraniellen Druck bedingt sein.⁹⁹

Zwischen 2 % und 48 % der aSAB-Patienten entwickeln einen chronischen Hydrozephalus, welcher einer langfristigen Liquorableitung durch einen meist ventrikulo-peritonealen Shunt bedarf.¹⁰⁰ Eine weitere Verlaufskomplikation sind Krampfanfälle. In der ISAT-Studie erlitten 1,5 % der durch Coiling und 3,1 % der durch Clipping behandelten Patienten im Zeitraum zwischen Aneurysmaverschluss und Krankenhausentlassung Krampfanfälle.¹⁰¹ Zwischen Entlassung und 5-Jahres-Folgeuntersuchung waren es 6,4 % und 9,6 %.¹⁰²

2.6 Klinische Endergebnisse nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Die aSAB ist eine lebensbedrohliche Erkrankung,⁸⁸ welche im Gesamtverlauf bei 27–44 % der Betroffenen zum Tod führt.¹⁰³ Etwa 12 % aller Patienten sterben bereits vor der Ankunft im Krankenhaus.¹⁰⁴ Das klinische Endergebnis überlebender Patienten wird durch das Ausmaß der Wiedererlangung von Unabhängigkeit im täglichen Leben, differenzierten kognitiven Funktionen und psychischer Gesundheit bestimmt. Während über 88 % der Überlebenden die unabhängige Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens (*activities of daily living* [ADL]) wiedererlernen, regeneriert sich bei weitaus weniger Betroffenen die Fähigkeit zur Ausführung

komplexer funktioneller und kognitiver Aufgaben.¹⁰⁵ Daraus resultiert, dass aSAB-Patienten die Arbeit in ihrem vorherigen Beruf häufig nicht wieder aufnehmen können. Viele Betroffene verändern sich zudem in ihrer Persönlichkeit und leiden im Verlauf unter psychischen Erkrankungen wie Depressionen, Fatigue, Angst- oder Schlafstörungen.^{105,106}

Zur Erfassung des neurologischen und kognitiven Endergebnisses sowie der Lebensqualität von Patienten mit erworbener Hirnschädigung, werden verschiedene Skalen verwendet, von denen jedoch keine speziell für Patienten mit einer aSAB entwickelt wurde.⁸ Eine dieser Skalen ist die modifizierte Rankin Skala (*modified Rankin Scale* [mRS]) (*Tabelle 3*),^{8,107} welche auch in der vorliegenden Studie zur Einschätzung des funktionellen Endergebnisses der Patienten genutzt wurde.

| | |
|---------|---|
| Grad 0 | Keine Symptome |
| Grad 1 | Keine signifikante Beeinträchtigung trotz Symptomen: fähig zur Ausführung gewöhnlicher Alltagsaufgaben und -aktivitäten |
| Grad 2 | Leichte Beeinträchtigung: unfähig, alle vorherigen Aktivitäten auszuführen, aber fähig, sich ohne Hilfe um alltägliche Angelegenheiten zu kümmern |
| Grad 3 | Mäßige Beeinträchtigung: benötigt etwas Hilfe im Alltag, ist aber fähig, ohne Hilfe zu gehen |
| Grad 4 | Höhergradige Beeinträchtigung: unfähig, ohne Hilfe zu gehen und die eigene Körperpflege zu verrichten |
| Grad 5 | Schwere Beeinträchtigung: bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Unterstützung |
| Grad 6* | Tod |

*Tabelle 3: Modifizierte Rankin Skala (mRS) bei Schlaganfall.*¹⁰⁷ (Quelle: van Swieten et al., 1988 [eigene Übersetzung]) *war in der Originalskala nicht enthalten, wurde nachträglich einbezogen¹⁰⁸

2.7 Ursachen einer verzögerten Krankenhausaufnahme

Um das Risiko einer Rezidivblutung und von sekundären Hirnschäden zu verringern, sollten Patienten mit einer aSAB unverzüglich in einem neurovaskulären Zentrum behandelt werden.^{18,34,60} Trotz der Schwere des Krankheitsbildes können im klinischen Alltag immer wieder Fälle beobachtet werden, in denen die Aufnahme im Krankenhaus mit einer mehrtägigen Latenz erfolgt. Neben Verzögerungen beim Transport und logistischen Problemen können im Wesentlichen zwei Faktoren zu einer verzögerten Krankenhausaufnahme nach Ereigniseintritt führen: 1.) die verspätete Inanspruchnahme medizinischer Beratung durch den Patienten selbst und 2.) eine Fehleinschätzung durch den erstbehandelnden Arzt.¹⁰⁹ Beiden Aspekten liegt meist ein mildes oder atypisches

Beschwerdebild des Betroffenen zugrunde.¹¹⁰⁻¹¹³ Einerseits vermutet der Patient als Ursache milder Symptome nicht selbstverständlich eine derart schwerwiegende Erkrankung wie die aSAB. Andererseits besteht – selbst im Falle einer ärztlichen Vorstellung – bei Abwesenheit von typischen Krankheitszeichen wie hochakutem, schwerstem Kopfschmerz die Gefahr des Nichterkennens der aSAB durch den Behandler.^{110,114} In der Literatur werden Fehldiagnoseraten von bis zu 51 % beschrieben, jedoch variieren die Angaben unter anderem in Abhängigkeit von den gegebenen diagnostischen Möglichkeiten stark.^{110,112,115} So wurde in einer groß angelegten kanadischen Studie unter Patienten mit spontaner SAB lediglich eine Fehldiagnoserate von 5,4 % ermittelt.¹¹⁶ In Ländern bzw. Regionen mit heutzutage flächendeckend vorhandener Möglichkeit zur intrahospitalen CT-Bildgebung konnte – bei gleichzeitiger Sensitivitätssteigerung der CT bezüglich der aSAB-Detektion – die Zahl der Fehldiagnosen deutlich gesenkt werden.^{110,114-116} Dennoch kommen sie insbesondere dann vor, wenn die Indikation zur CT-Bildgebung fälschlicherweise nicht gestellt wird bzw. wenn bei negativem CT-Befund und dem klinischen Verdacht auf eine aSAB keine Lumbalpunktion zum Ausschluss der Diagnose durchgeführt wird.^{48,115}

2.8 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die aSAB ist eine schwere Erkrankung, die eine frühzeitige Aneurysmaokklusion und den raschen Beginn einer intensivmedizinischen Behandlung erfordert, um das Risiko für eine Rezidivblutung und sekundäre Hirnschäden zu verringern. Dennoch kommt es bedingt durch Fehldiagnosen oder eine verzögerte Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen seitens des Patienten gelegentlich zu einer verzögerten Aufnahme von Betroffenen im Krankenhaus.

Bisher gibt es keine systematischen Fallkontrollstudien, welche die Behandlungsergebnisse von aSAB-Patienten mit einer verzögerten Krankenhausaufnahme untersuchen und mit denen frühzeitig vorgestellter Patienten vergleichen. In vereinzelt Studien wurden die Auswirkungen einer Fehldiagnose auf das Behandlungsergebnis untersucht.^{112,113,115,117-119} Jedoch wurden die Patienten in diesen Forschungsarbeiten häufig vor der Veröffentlichung der ISAT-Studie behandelt, womit die zeitgemäße Relevanz der Problematik bei der Versorgung von Patienten nicht methodisch untersucht ist. Zudem stellte sich ein Vergleich von Patienten mit frühzeitiger und verspäteter Krankenhausaufnahme in der Vergangenheit erschwert dar, weil Patienten mit verspäteter Aufnahme in der Regel einen deutlich milderen Schweregrad der aSAB aufweisen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich von aSAB-Patienten, die später als 48 Stunden nach Symptombeginn im Krankenhaus aufgenommen wurden (*delayed hospital admission* [DHA]-Patienten; dt. Patienten mit verzögerter Krankenhausaufnahme), mit solchen, bei denen die Aufnahme innerhalb von 24 Stunden erfolgte (*early hospital admission*

[EHA]-Patienten; dt. Patienten mit frühzeitiger Krankenhausaufnahme). Patienten, welche zwischen 24 und 48 Stunden aufgenommen wurden, sollten ausgeschlossen werden, um die Trennschärfe zu erhöhen. Die dieser Studie zugrunde liegenden Daten wurden retrospektiv erhoben und stammen von Patienten, die an der Uniklinik Köln im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Juli 2019 aufgrund einer aSAB behandelt wurden.

Folgende Fragestellungen sollten durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden:

1. Wie unterscheiden sich EHA- und DHA-Patienten hinsichtlich ihrer klinischen Präsentation bei der Aufnahme im Krankenhaus?
2. Erleiden DHA-Patienten im Verlauf der Erkrankung häufiger Komplikationen und insbesondere vasospastische Infarkte?
3. Wie unterscheiden sich die Therapiestrategien bei EHA- und DHA-Patienten?
4. Ist das funktionelle Endergebnis von DHA-Patienten schlechter als jenes der EHA-Patienten?

Da sich Patienten mit früher und verspäteter Aufnahme hinsichtlich ihrer Basiseigenschaften unterscheiden, sollte eine retrospektive Randomisierung der Vergleichsgruppen durch ein 1:1-Propensity Score Matching durchgeführt werden. Die auf ausgewählten Basischarakteristika basierende Berechnung eines für jeden Patienten individuellen Propensity Scores ermöglicht die paarweise Zuordnung einander in ihren Grundeigenschaften ähnelnder Patienten beider Gruppen. Auf diese Weise gelingt durch die Aufhebung von grundlegenden Störfaktoren eine retrospektive Randomisierung, welche eine Verzerrung der Ergebnisse beim Vergleich der Patienten und letztendlich bei der Schätzung der Gesamteffekte im gematchten Kollektiv reduziert.

3. Publikation

Auf den folgenden Seiten ist die im „Journal of Neurosurgery“ (Impact Factor 2020: 5,115) publizierte Originalarbeit „Delayed hospital admission of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, treatment strategies, and outcome“¹²⁰ abgedruckt.

Diese enthält eine Beschreibung der Methoden und Ergebnisse meiner Arbeit.

Die Publikation wurde im April 2020 online auf der Homepage des Journals veröffentlicht und ist über den folgenden Link frei zugänglich:

<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/aop/article-10.3171-2020.2.JNS20148/article-10.3171-2020.2.JNS20148.xml>

Delayed hospital admission of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, treatment strategies, and outcome

*Lukas Goertz, MD,¹ Muriel Pflaeging,¹ Christina Hamisch, MD,¹ Christoph Kabbasch, MD,² Lenhard Pennig, MD,² Niklas von Spreckelsen, MD,^{1,3} Kai Laukamp, MD,^{2,4} Marco Timmer, MD,¹ Roland Goldbrunner, MD,¹ Gerrit Brinker, MD,¹ and Boris Krischek, MD¹

¹University of Cologne, Medical Faculty and University Hospital, Center for Neurosurgery, and ²Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Medical Faculty and University Hospital, University of Cologne, Germany; ³Department of Neurosurgery, Harvey Cushing Neuro-Oncology Laboratories, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; and ⁴Department of Radiology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio

OBJECTIVE Timely aneurysm occlusion and neurointensive care treatment are key principles in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) to prevent secondary brain injury. Patients with early (EHA) and delayed hospital admission (DHA) were compared in terms of clinical presentation, treatment strategies, aSAH-related complications, and outcome.

METHODS In this retrospective study, consecutive aSAH patients were treated at a single neurovascular center between 2009 and 2019. Propensity score matching was performed to account for divergent baseline characteristics.

RESULTS Among 509 included patients, 55 were admitted more than 48 hours after ictus (DHA group). DHA patients were significantly younger (52 ± 11 vs 56 ± 14 years, $p = 0.03$) and had lower World Federation of Neurosurgical Societies scores ($p < 0.01$) than EHA patients. In 54.5% of the cases, DHA patients presented with neurological deterioration or aggravated symptoms. Propensity score matching revealed a higher vasospastic infarction rate in the DHA group (41.5%) than in the EHA group (22.6%) ($p = 0.04$). A similar portion of patients in both groups achieved favorable outcome at midterm follow-up (77.3% vs 73.6%, $p = 0.87$). DHA patients (62.3%) received conventional coiling more often than EHA patients (41.5%) ($p = 0.03$).

CONCLUSIONS DHA patients are at an increased risk of cerebral infarction. Nevertheless, state-of-the-art neurointensive care treatment can result in a good clinical outcome.

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2020.2.JNS20148>

KEYWORDS cerebral infarction; clipping; coiling; delayed cerebral ischemia; modified Rankin Scale; propensity score; vascular disorders

ANEURYSMAL subarachnoid hemorrhage (aSAH) is caused by spontaneous rupture of intracranial aneurysms. The cardinal symptoms of aSAH include the sudden onset of severe headache, nausea, neck pain, and decreased levels of consciousness, with 20% of patients being comatose at initial presentation.¹ aSAH represents a severe neurological condition, with mortality rates around 9% and permanent morbidity rates around 27%, as reported by the ISAT study.¹ Neurological outcome is highly dependent on early diagnosis and aggressive treatment at a neurovascular center.² Immediate aneurysm

embolization is required in order to minimize the risks of aneurysmal rebleeding, which occurs in 26%–73% of patients with untreated aneurysms during the hospital stay.³ Moreover, neurointensive care treatment is crucial—even in patients with mild symptoms—in order to reduce secondary brain damage, which is mostly related to cerebral vasospasm, brain swelling, and delayed cerebral ischemia.²

In the absence of the typical symptoms, aSAH may be misdiagnosed, which has been reported to occur in up to 51% of aSAH patients.⁴ Some studies evaluated the association of missed or delayed diagnosis of aSAH and

ABBREVIATIONS aSAH = aneurysmal subarachnoid hemorrhage; CTA = CT angiography; DCI = delayed cerebral ischemia; DHA = delayed hospital admission; DSA = digital subtraction angiography; EHA = early hospital admission; EVD = external ventricular drain; mRS = modified Rankin Scale; WFNS = World Federation of Neurosurgical Societies.

SUBMITTED January 14, 2020. **ACCEPTED** February 19, 2020.

INCLUDE WHEN CITING Published online April 17, 2020; DOI: 10.3171/2020.2.JNS20148.

* L.G. and M.P. contributed equally to this work.

functional outcome; however, most of these studies were performed in the pre-ISAT era.^{4–8} The misdiagnosis rates have decreased markedly over the last decades owing to the widespread availability and the increasing accuracy of neurovascular imaging. For instance, Inagawa reported that misdiagnosis rates dropped from 18% in the 1980s to 9% in the 1990s.⁶ It is probable that misdiagnosis rates have decreased even further since then.

Although misdiagnosis rates have dropped, some patients with mild or moderate symptoms of aSAH might not always seek medical advice immediately after symptom onset and may present several days after ictus when symptoms persist or become aggravated.⁶ We hypothesize that these patients are at an increased risk of vasospasm, cerebral infarction, and poor outcome due to aneurysm re-rupture and delayed intensive care treatment.

The objective of the present study was to compare clinical characteristics, treatment strategies, and clinical outcome between aSAH patients with early (EHA) and delayed hospital admission (DHA) who underwent a standardized aSAH treatment regimen at a neurovascular center. Additional propensity score matching was performed in order to account for potential differences between the two groups regarding the baseline characteristics.

Methods

Study Population

This is a retrospective study of consecutive patients who were admitted to our tertiary care neurovascular center (University Hospital of Cologne, Germany) for aSAH between January 2009 and July 2019. According to the statutes of our institutional guidelines, an ethics committee appraisal and informed consent for the collection, analysis, and publication of the retrospectively obtained and anonymized data were not required for conduction of this noninterventive study. Data analysis and reporting were performed in accordance with the STROBE guidelines.

Inclusion Criteria

All patients with the diagnosis of aSAH were considered for inclusion in this study. The patients were allocated to two groups, depending on whether they were admitted to the hospital within 24 hours after ictus (EHA) or later than 48 hours after ictus (DHA). The 48-hour threshold was selected on the basis that vasospasm typically occurs between day 3 and day 14 after initial aneurysm rupture. In some studies on vasospasm, such as the tirilazad mesylate and the Newton-2 studies, inclusion criteria included the need to have begun drug treatment within 48 hours after admission.^{9–11} We excluded patients who were admitted between 24 and 48 hours after ictus in order to increase selectivity. Further exclusion criteria were unclear date of ictus and inpatient treatment outside of a neurovascular center for > 24 hours due to initial misdiagnosis.

aSAH Management Protocol

At initial presentation, patients routinely underwent native CT scanning of the head, CT angiography (CTA), and digital subtraction angiography (DSA) to determine the extent of the aSAH as well as aneurysm location, size,

and morphology. Thereafter, the aneurysm embolization strategy was discussed within an interdisciplinary team of interventional neuroradiologists and vascular neurosurgeons, and allocation to a specific treatment modality was done in consensus. The antiplatelet regimen after intracranial stent implantation consisted of intravenous infusion of tirofiban started preinterventionally and continued for 24 hours, followed by 4 months of oral ingestion of clopidogrel and a lifelong oral administration of acetylsalicylic acid.^{12–15} After aneurysm treatment, the patients were routinely surveilled at an intensive care unit for at least 14 days after ictus. The blood flow velocity in the large cerebral arteries was determined daily by transcranial Doppler ultrasound. The onset of new neurological deficits, neurological deterioration, and blood flow velocities above 120 cm/sec or an increase of > 50 cm/sec within 24 hours were considered to be indicative of vasospasm.¹⁶ In this case, patients received a standard imaging protocol consisting of native CT, CTA, and CT perfusion studies. Patients with radiological proof of vasospasm underwent DSA with intraarterial administration of nimodipine and/or balloon angioplasty of the spastic vessel segments. Upon proof of vasospasm, patients were sedated at least until the 14th day after ictus and the mean arterial pressure was elevated to > 100 mm Hg. Hypervolemia and hyperperfusion were not routinely applied. In patients without vasospasm, a native CT scan was acquired at least once every 7 days and before discharge. Insertion of an external ventricular drain (EVD) was done routinely upon radiological proof of hydrocephalus. Weaning of the EVD was performed on an individual basis, though at the earliest 14 days after ictus. In cases of chronic hydrocephalus, a ventriculoperitoneal shunt was implanted.

Data Collection

The following baseline parameters were collected from the medical records: patient demographics, date of ictus, date and time of hospital admission, initial symptoms, symptoms at admission, date of discharge, and neurological status. The neurological status was recorded at baseline, at discharge, and at follow-up visits, of which the first visit was generally between 3 and 6 months after ictus. Patients who were not available for follow-up were contacted by telephone. The World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grading scale was used to determine the severity of aSAH. The extent of aSAH was evaluated by cranial CT using Fisher grades.

Functional outcome was determined at discharge and at the 3- to 6-month follow-up using the modified Rankin Scale (mRS). An mRS score of 0–2 was defined as a favorable outcome and a score of 3–6 as an unfavorable outcome, with a score of 6 indicating death.

For all patients, radiological reports and CT scans were reviewed in order to identify the occurrence of vasospasm and cerebral infarction. Vasospasm was defined as distinct narrowing of the cerebral arteries when compared to those shown on baseline CTA, as determined by an experienced consultant neuroradiologist. Cerebral infarction was defined as a new ischemic lesion on CT (or MRI in a minority of cases). The cause of cerebral infarction was discussed in each case, including vasospastic infarction,

elevated intracranial pressure, mass effect, and procedure-related infarctions. Both the overall infarction rate and the vasospastic infarction rate were reported in the current study.

The following interventions are reported in the current study: EVD placement, hemicraniectomy, surgical and endovascular aneurysm treatment, tracheotomy, and implantation of a ventriculoperitoneal shunt.

Statistical Analysis

Qualitative variables were expressed as numbers and percentages and compared using the chi-square or Fisher's exact test, when appropriate. Quantitative variables were presented as means \pm SD. Normal distribution of quantitative variables was assessed by the Shapiro-Wilk test. Groups were compared with the Student t-test (normally distributed data) and the Mann-Whitney U-test (nonnormally distributed data). In order to account for significant differences of baseline parameters between the groups, 1:1 matching was performed based on individual propensity scores. Propensity scores were calculated using a multivariate logistic regression model and the following covariates: patient age, sex, WFNS score, Fisher grade, presence of parenchymal hematoma, and presence of intraventricular hemorrhage. All calculations were performed using SPSS software (version 25.0, IBM Corp.). For propensity score analysis, the R 3.3.0 plug-in (<https://cran.r-project.org/>) was installed. A *p* value $<$ 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Patient and Aneurysm Characteristics

During the study period, a total of 561 patients with aSAH were admitted to our hospital (University Hospital of Cologne, Germany). Of those, 454 patients presented within 24 hours after ictus (EHA group) and 55 later than 48 hours after ictus (DHA group). We excluded 37 patients who were admitted between 24 and 48 hours after ictus, 11 patients who had an unclear date of ictus, and 4 patients who were treated at a peripheral hospital for more than 24 hours due to initial misdiagnosis.

Among 55 patients in the DHA group, the initial symptoms were head and neck pain in 53 patients (96.4%), nausea in 6 (10.9%), neurological deficits in 5 (9.1%), disturbance of consciousness in 2, hypesthesia in 1, oculomotor palsy in 1, and aphasia in 1, and deterioration of the general condition in 4 (7.3%). Of these 55 patients, 10 (18.2%) presented as outpatients beforehand, but the correct diagnosis could not be established due to mild or atypical symptom presentation.

The patients in the DHA group were finally admitted to our institution for the following reasons: persisting symptoms in 25 cases (45.5%), progressive symptoms in 15 (27.3%), recurrent symptoms after initial improvement in 8 (14.5%), and new neurological deficits in 7 (12.7%). Among the patients with new neurological deficits, 4 had a hemiparesis, 2 had diplopia, and 1 had a seizure.

Five DHA patients (9.1%) had angiographic proof of vasospasm on admission. Among those, 3 presented with severe headache and 2 with neurological deficits (hemi-

paresis and dysarthria in both cases). All these patients developed vasospastic infarction. At clinical follow-up, 2 patients achieved a favorable outcome and 3 had an unfavorable outcome.

In the DHA group, the mean patient age was 51.8 ± 10.8 years, and 61.8% were female. At admission, the median WFNS score was I, and 29.1% had a Fisher grade 4 hemorrhage.

When compared to EHA patients, DHA patients were significantly younger ($p = 0.03$), had a better median WFNS score ($p < 0.01$), and also had a lower median Fisher grade ($p < 0.01$), as detailed in Table 1.

To account for the significant differences in clinical and demographic parameters between the two groups, we performed a propensity score adjustment. After 1:1 propensity score matching, 53 DHA patients were compared with 53 EHA patients who had similar baseline characteristics, as shown in Table 1.

Baseline aneurysm characteristics are given in Table 2. The mean number of aneurysms per patient was 1.37 in the EHA group and 1.38 in the DHA group. A similar portion of patients had secondary aneurysms besides the ruptured aneurysm (EHA 23.1%, DHA 27.3%; $p = 0.49$). The mean aneurysm size was comparable between both groups (EHA 6.0 ± 3.6 mm, DHA 6.0 ± 3.2 mm; $p = 0.98$), while aneurysms in the EHA group had a significantly wider neck (EHA 3.5 ± 1.8 mm, DHA 2.9 ± 1.4 mm; $p < 0.01$). After accounting for the propensity scores, there were no significant differences among baseline aneurysm characteristics (Table 2).

Treatment

A list of interventions is given in Table 3. EVD placement due to initial hydrocephalus was performed significantly more often in EHA patients (75.8%) than in DHA patients (43.6%) ($p < 0.01$), while there was no significant difference regarding hemicraniectomy rates ($p = 0.57$). Tracheotomy was more often required in patients in the EHA group (40.1%) than in the DHA group (20.0%) ($p < 0.01$). DHA patients were significantly more frequently allocated to receive endovascular coiling (60.0%) than EHA patients (39.0%, $p < 0.01$), while microsurgical clipping and stent-assisted procedures were more commonly performed in EHA patients without attaining statistical significance (Table 3). After propensity score adjustment, EVDs were placed by trend more often in EHA patients ($p = 0.08$), while there were no significant differences regarding hemicraniectomy and tracheotomy rates (Table 3). Furthermore, propensity score matching confirmed that endovascular coiling was significantly more common among DHA patients than among EHA patients (62.3% vs 41.5%) ($p = 0.03$).

aSAH-Related Complications

aSAH-related complications are listed in Table 4. In the DHA group, vasospasm occurred in 54.5%, which was comparable to the overall cohort of the EHA group (44.7%, $p = 0.17$). The overall cerebral infarction rate was significantly higher among DHA patients (49.1%) than among EHA patients (33.9%) ($p = 0.03$). Vasospastic infarction was more frequent in DHA patients (41.8%) than

TABLE 1. Baseline clinical and demographic characteristics in the overall and 1:1 propensity score–matched cohorts

| Parameter | EHA (n = 454) | DHA (n = 55) | p Value | Propensity Score Matching | | |
|-----------------------------|------------------|-----------------|------------|---------------------------|--------------|---------|
| | | | | EHA (n = 53) | DHA (n = 53) | p Value |
| Patient age, yrs | 56.0 ± 14.0 | 51.8 ± 10.8 | 0.03 | 53.4 ± 11.9 | 51.5 ± 10.9 | 0.39 |
| Sex | | | 0.28 | | | 0.54 |
| Female | 313 (68.9%) | 34 (61.8%) | | 36 (67.9%) | 33 (62.3%) | |
| Male | 141 (31.1%) | 21 (38.2%) | | 17 (32.1%) | 20 (37.7%) | |
| WFNS score | | | <0.01 | | | 0.82 |
| I | 103 (22.7%) | 37 (67.3%) | | 36 (67.9%) | 35 (66.0%) | |
| II | 70 (15.4%) | 10 (18.2%) | | 11 (20.8%) | 10 (18.9%) | |
| III | 59 (13.0%) | 5 (9.1%) | | 2 (3.8%) | 5 (9.4%) | |
| IV | 57 (12.6%) | 2 (3.6%) | | 3 (5.7%) | 2 (3.8%) | |
| V | 165 (36.3%) | 1 (1.8%) | | 1 (1.9%) | 1 (1.9%) | |
| Fisher grade | | | <0.01 | | | 0.99 |
| 1 | 5 (1.1%) | 4 (7.3%) | | 2 (3.8%) | 2 (3.8%) | |
| 2 | 19 (4.2%) | 15 (27.3%) | | 15 (28.3%) | 15 (28.3%) | |
| 3 | 172 (37.9%) | 20 (36.4%) | | 20 (37.7%) | 20 (37.7%) | |
| 4 | 258 (56.8%) | 16 (29.1%) | | 16 (30.2%) | 16 (30.2%) | |
| Parenchymal hemorrhage | 139 (30.6%) | 7 (12.7%) | <0.01 | 8 (15.1%) | 7 (13.2%) | 0.78 |
| Intraventricular hemorrhage | 199 (43.8%) | 12 (21.8%) | <0.01 | 14 (26.4%) | 12 (22.6%) | 0.65 |

Values are presented as the number (%) of patients unless otherwise indicated.

in EHA patients (27.8%) ($p = 0.03$). Chronic hydrocephalus requiring permanent cerebrospinal fluid drainage was by trend more common in the EHA group (27.1%) than in the DHA group (16.4%) ($p = 0.09$).

In the propensity score–matched cohorts, vasospasm occurred slightly more often in DHA patients (56.6% vs 41.5%) without reaching statistical significance ($p = 0.12$). However, propensity score matching confirmed a significantly higher infarction rate in the DHA group (49.1%) than in the EHA group (26.4%) ($p = 0.02$), while chronic hydrocephalus rates were not significantly different ($p = 0.79$).

Clinical Outcome

Clinical outcome is detailed in Table 5. The in-hospital mortality rate was significantly higher for EHA patients (26.4%) than for DHA patients (5.5%) ($p < 0.01$). At discharge, favorable outcome was more often achieved in the DHA group (67.3%) than in the EHA group (29.7%) ($p < 0.01$). At the 3- to 6-month follow-up visit, favorable outcome was obtained in 78.2% of DHA patients, compared to 43.8% of EHA patients ($p < 0.01$).

After 1:1 propensity score matching, mortality rates and clinical outcome were comparable between the two groups, as detailed in Table 5.

TABLE 2. Baseline aneurysm characteristics in the overall and 1:1 propensity score–matched cohorts

| Parameter | EHA (n = 454) | DHA (n = 55) | p Value | Propensity Score Matching | | |
|--------------------|---------------|--------------|---------|---------------------------|--------------|---------|
| | | | | EHA (n = 53) | DHA (n = 53) | p Value |
| No. of aneurysms | | | 0.23 | | | 0.78 |
| 1 | 349 (76.9%) | 40 (72.7%) | | 44 (83.0%) | 39 (73.6%) | |
| 2 | 59 (13.0%) | 12 (21.8%) | | 6 (11.3%) | 11 (20.8%) | |
| 3 | 34 (7.5%) | 1 (1.8%) | | 1 (1.9%) | 1 (1.9%) | |
| 4 | 8 (1.8%) | 1 (1.8%) | | 1 (1.9%) | 1 (1.9%) | |
| 5 | 4 (0.9%) | 1 (1.8%) | | 1 (1.9%) | 1 (1.9%) | |
| Multiple aneurysms | 105 (23.1%) | 15 (27.3%) | 0.49 | 9 (17.0%) | 14 (26.4%) | 0.24 |
| Aneurysm size (mm) | 6.0 ± 3.6 | 6.0 ± 3.2 | 0.98 | 5.7 ± 3.2 | 5.9 ± 3.3 | 0.76 |
| Neck width (mm) | 3.5 ± 1.8 | 2.9 ± 1.4 | <0.01 | 3.1 ± 1.3 | 2.8 ± 1.2 | 0.23 |

Values are presented as the number (%) of patients or as the mean ± SD unless otherwise indicated.

TABLE 3. Interventions among EHA and DHA patients in the overall and 1:1 propensity score–matched cohorts

| Parameter | EHA (n = 454) | DHA (n = 55) | p Value | Propensity Score Matching | | |
|----------------------|---------------|--------------|---------|---------------------------|--------------|---------|
| | | | | EHA (n = 53) | DHA (n = 53) | p Value |
| EVD | 344 (75.8%) | 24 (43.6%) | <0.01 | 33 (62.3%) | 24 (45.3%) | 0.08 |
| Hemicraniectomy | 62 (13.7%) | 6 (10.9%) | 0.57 | 6 (11.3%) | 6 (11.3%) | 0.99 |
| Tracheotomy | 182 (40.1%) | 11 (20.0%) | <0.01 | 14 (26.4%) | 11 (20.8%) | 0.49 |
| Aneurysm Tx | | | | | | |
| Conservative | 34 (7.5%) | 1 (1.8%) | 0.16 | 1 (1.9%) | 1 (1.9%) | 0.99 |
| Clipping | 164 (36.1%) | 15 (27.3%) | 0.19 | 21 (39.6%) | 13 (24.5%) | 0.10 |
| Coiling | 177 (39.0%) | 33 (60.0%) | <0.01 | 22 (41.5%) | 33 (62.3%) | 0.03 |
| Stent/flow diversion | 78 (17.2%) | 6 (10.9%) | 0.24 | 9 (17.0%) | 6 (11.3%) | 0.40 |

Tx = treatment.

Values are presented as the number (%) of patients unless otherwise indicated.

Discussion

In the current study, we compared clinical characteristics, SAH-related complications, and clinical outcomes between SAH patients who had early and those who had delayed admissions (> 48 hours after ictus) to a specialized neurovascular center and who received standardized neurointensive care treatment.

As a major finding, patients in the DHA group typically had a low-grade aSAH with only mild to moderate symptoms, as reflected by lower WFNS scores, than patients in the EHA group. In fact, only 12.7% of DHA patients had neurological symptoms when they presented to our neurovascular center > 48 hours after ictus. In comparison, 61.9% of EHA patients presented with a WFNS score between III and V, which is characterized by a varying extent of neurological deterioration. Patients with deteriorated consciousness routinely receive a CT scan immediately after hospital admission, hence carrying a low risk of being misdiagnosed.

In the DHA group, 18.2% sought immediate medical advice as outpatients; however, the correct diagnosis was not established, possibly due to mild symptoms.

Some studies addressed the outcome and risk factors of patients with delayed hospital admission due to misdiagnosis after aSAH. Inagawa reported that misdiagnosis occurs typically in patients with WFNS scores of I and II,⁶ which is confirmed by other studies and by our data.^{8,17,18} In the overall study population, misdiagnosed

patients had a better outcome than patients with an EHA, as it was the case in our study.⁶ However, a direct comparison of DHA with EHA patients is confounded by significant differences in baseline characteristics, especially regarding WFNS grade. To counteract this selection bias, Kowalski et al. performed a subgroup analysis of patients with Hunt and Hess grades I and II and reported significantly higher mortality and disability rates among misdiagnosed patients (22% vs 8%).³ Likewise, Mayer et al. reported favorable outcomes in 91% of patients with a correct diagnosis versus 53% of those with a delayed diagnosis.⁸ Although these studies suggest misdiagnosis as a prognostic factor for patient outcome, the impact of DHA has not yet been investigated systematically by a matched case-control study. Moreover, the patient groups with misdiagnosis in the literature cannot be compared to our DHA group directly, as it may exclude patients who had rebleeding with poor outcome or death prior to hospital admission. In addition, most available studies on DHA were performed in the pre-ISAT era, and hence, the results may not directly apply to results obtained using contemporary, state-of-the-art aSAH treatment. DHA patients were typically in good overall condition and only had mild to moderate symptoms, which predominantly translated into WFNS grades I and II. For that reason, the DHA group cannot be compared with the overall aSAH cohort directly. To the best of our knowledge, there is no study available that systematically analyzed outcomes of DHA patients by adjusting for confounding variables.

TABLE 4. aSAH-related adverse events in the overall and 1:1 propensity score–matched cohorts

| Parameter | EHA (n = 454) | DHA (n = 55) | p Value | Propensity Score Matching | | |
|------------------------|---------------|--------------|---------|---------------------------|--------------|---------|
| | | | | EHA (n = 53) | DHA (n = 53) | p Value |
| Vasospasm | 203 (44.7%) | 30 (54.5%) | 0.17 | 22 (41.5%) | 30 (56.6%) | 0.12 |
| Cerebral infarction | 154 (33.9%) | 27 (49.1%) | 0.03 | 14 (26.4%) | 26 (49.1%) | 0.02 |
| Vasospastic infarction | 126 (27.8%) | 23 (41.8%) | 0.03 | 12 (22.6%) | 22 (41.5%) | 0.04 |
| Chronic hydrocephalus | 123 (27.1%) | 9 (16.4%) | 0.09 | 8 (15.1%) | 9 (17.0%) | 0.79 |

Values are presented as the number (%) of patients unless otherwise indicated.

TABLE 5. Clinical outcome as determined by mRS score in the overall and 1:1 propensity score–matched cohorts

| Parameter | EHA (n = 454) | DHA (n = 55) | p Value | Propensity Score Matching | | |
|------------------------|---------------|--------------|---------|---------------------------|--------------|---------|
| | | | | EHA (n = 53) | DHA (n = 53) | p Value |
| Length of stay, days | 29.2 ± 20.5 | 25.8 ± 16.5 | 0.17 | 27.3 ± 15.5 | 26.3 ± 16.7 | 0.75 |
| mRS score at discharge | | | <0.01 | | | 0.71 |
| 0 | 66 (14.5%) | 24 (43.6%) | | 18 (34.0%) | 23 (43.3%) | |
| 1 | 38 (8.4%) | 5 (9.1%) | | 9 (17.0%) | 5 (9.4%) | |
| 2 | 31 (6.8%) | 8 (14.5%) | | 4 (7.5%) | 7 (13.2%) | |
| 3 | 39 (8.6%) | 4 (7.3%) | | 4 (7.5%) | 4 (7.5%) | |
| 4 | 101 (22.2%) | 9 (16.4%) | | 9 (17.0%) | 9 (17.0%) | |
| 5 | 59 (13.0%) | 2 (3.6%) | | 3 (5.7%) | 2 (3.8%) | |
| 6 | 120 (26.4%) | 3 (5.5%) | | 6 (11.3%) | 3 (5.7%) | |
| mRS at 6-mo FU | | | <0.01 | | | 0.87 |
| 0 | 129 (28.4%) | 28 (50.9%) | | 29 (54.7%) | 27 (50.9%) | |
| 1 | 45 (9.9%) | 11 (20.0%) | | 7 (13.2%) | 10 (18.9%) | |
| 2 | 25 (5.5%) | 4 (7.3%) | | 3 (5.7%) | 4 (7.5%) | |
| 3 | 31 (6.8%) | 2 (3.6%) | | 2 (3.8%) | 2 (3.8%) | |
| 4 | 60 (13.2%) | 6 (10.9%) | | 4 (7.5%) | 6 (11.3%) | |
| 5 | 43 (9.5%) | 1 (1.8%) | | 2 (3.8%) | 1 (1.9%) | |
| 6 | 121 (26.7%) | 3 (5.5%) | | 6 (11.3%) | 3 (5.7%) | |

FU = follow-up.

Values are presented as the number (%) of patients or as the mean ± SD unless otherwise indicated.

To overcome these limitations, we performed a 1:1 propensity score matching of EHA and DHA patients who underwent a standardized aSAH treatment protocol at our tertiary care hospital. After the matching, the study groups predominantly contained younger patients with low WFNS grades.

Complications

The overall neurological outcome of aSAH patients mainly depends on the extent of primary and secondary brain damage, which is mainly related to mass effect, aneurysm rebleeding, vasospasm, and delayed cerebral ischemia.^{16,19–21} Particularly, the risk for aneurysmal rebleeding is highest within 6 hours after ictus and decreases thereafter.²² In contrast, the risk of vasospasm increases steeply at the 3rd day after aneurysm rupture and peaks after 1 week.²³ Recognition of the signs and symptoms of aSAH, early aneurysm embolization, and treatment within a neurovascular center are considered as the key principles in aSAH management in order to limit the extent of primary brain damage and to decrease the risk of secondary brain damage.²

In our cohort, 54.5% of DHA patients were finally admitted due to neurological deterioration or aggravated symptoms. In this context, Miyazaki et al. reported that the neurological status of aSAH patients is significantly worsened when they are readmitted due to initial misdiagnosis.¹⁷ Likewise, in the study by Mayer et al., 48% of patients experienced rebleeding or deterioration until readmission, which is generally considered as a poor prognostic factor.^{8,24}

Prompted by several cases of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia of aSAH patients with delayed admission to our institution, we questioned whether these patients might have an increased risk of cerebral infarction and unfavorable outcome when directly compared to EHA patients with similar baseline characteristics. Although only 9.1% of DHA patients had angiographic proof of vasospasm on baseline angiography, they had a significantly higher rate of vasospastic infarction (41.5%) than EHA patients (22.6%) in the matched analysis. This finding correlates with an overall increased frequency of vasospasm in the DHA group (56.6% vs 41.5%). Although evidence-based treatment strategies of vasospasm are sparse, mild to moderate hypertension and administration of oral nimodipine has been widely adopted in order to prevent and treat vasospasm.²⁵ Intraarterial infusion of vasodilating agents and angioplasty represent further therapeutic options to relieve the spasm.²⁶ Our data clearly support the concept of ultra-early antivasospastic treatment from the 1st day of ictus in order to minimize the risk of cerebral infarction.²³ In particular, state-of-the-art—and potentially prolonged—neurointensive care treatment is of utmost importance for DHA patients, as they are prone to vasospasm and infarction.

Clinical Outcome

Interestingly, the increased infarction rates among DHA patients did not translate into a worse functional outcome, although delayed cerebral ischemia represents a major risk factor for case fatality and morbidity after aSAH.^{19–21} The overall mortality rate among DHA patients

was 5.7%, and 78.2% could live independently 3–6 months after ictus, which is comparable to the rate seen in the matched EHA group. On the one hand, these findings suggest that neurointensive care can lead to good functional outcome of aSAH patients, even when started in a delayed fashion. On the other hand, the various clinical outcome domains may not be fully reflected by the mRS score that was determined retrospectively in our study. The mRS score measures the degree of disability or dependence in daily activities. However, although long-term survivors of aSAH can regain independence in basic activities of daily living, many have persistent deficits across multiple cognitive domains, which can be related to cerebral infarction.^{27,28} Cognitive function is not adequately addressed by the mRS, and it is difficult to determine retrospectively. Hence, it may be speculated that the higher infarction rates among DHA patients may be associated with more severe cognitive impairment, when compared to EHA patients. However, this hypothesis cannot be confirmed by the results of our retrospective analysis and needs further evaluation.

Treatment Strategy

The majority of DHA patients were treated by endovascular coiling. Since microsurgical clipping and intracranial stent implantation are associated with a varying degree of vessel reconstruction, these techniques were avoided when the vessels showed signs of vasospasm. Our main concern was that hemodynamics in vasospastic segments might be further impeded by vessel reconstruction, hence provoking cerebral hypoperfusion. In aneurysms with challenging anatomy for endovascular coiling, we pursued two strategies on a case-by-case basis: If possible, the rupture site of the aneurysm was covered with coils without targeting complete aneurysm occlusion. Thereafter, definite treatment by stent-assisted procedures or microsurgical clipping was performed after the vasospasm phase. If provisional coiling was not feasible, we considered treating the aneurysm after radiological improvement of the vasospasms. However, the best aneurysm embolization strategies for aSAH patients with vasospasm remain unclear and require further investigation by other studies.

Limitations

The presented study has several inherent limitations due to its retrospective, single-center design. The EHA and DHA groups were not balanced with regard to baseline characteristics. In order to mitigate this limitation—at least in part—we performed a matched analysis based on the individual propensity scores. Functional outcome was only assessed using the mRS, which lacks several outcome domains such as cognitive function. Moreover, we do not provide an analysis of complications and angiographic outcome of aneurysm treatment, which is outside of the scope of this paper.

With the aforementioned limitations in mind, the current study gives insight into the clinical characteristics of DHA patients and highlights the importance of early and aggressive neurointensive care treatment of aSAH patients in order to avoid vasospasm-related complications.

Conclusions

DHA patients are typically associated with low-grade SAH. In 54.5%, the patients presented due to neurological deterioration or aggravating symptoms. Matched analysis revealed that DHA patients were more susceptible to cerebral infarction than EHA patients. However, favorable outcome was attained by a similar portion in both groups. The study highlights the importance of state-of-the-art neurointensive care treatment in order to minimize vasospasm-related complications. Nonetheless, a good clinical outcome can be obtained, even in case of a delayed admission to the hospital.

References

1. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1267–1274.
2. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(Pt 2):249–278.
3. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2004;291(7):866–869.
4. Schievink WI, van der Werf DJ, Hageman LM, Dreissen JJ. Referral pattern of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 1988;29(5):367–371.
5. Chan BS, Dorsch NW. Delayed diagnosis in subarachnoid hemorrhage. *Med J Aust*. 1991;154(8):509–511.
6. Inagawa T. Delayed diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients: a community-based study. *J Neurosurg*. 2011;115(4):707–714.
7. Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, et al. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke*. 1985;16(4):587–590.
8. Mayer PL, Awad IA, Todor R, et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke*. 1996;27(9):1558–1563.
9. Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg*. 1997;86(3):467–474.
10. Hänggi D, Etminan N, Mayer SA, et al. Clinical trial protocol: phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy, and safety study comparing EG-1962 to standard of care oral nimodipine in adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [NEWTON-2 (Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing TOxicity After Subarachnoid Hemorrhage)]. *Neurocrit Care*. 2019;30(1):88–97.
11. Kassell NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg*. 1996;84(2):221–228.
12. Goertz L, Dorn F, Kraus B, et al. Improved occlusion rate of intracranial aneurysms treated with the Derivo embolization device: one-year clinical and angiographic follow-up in a multicenter study. *World Neurosurg*. 2019;126:e1503–e1509.
13. Goertz L, Dorn F, Kraus B, et al. Safety and efficacy of the Derivo Embolization Device for the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(3):290–295.
14. Goertz L, Dorn F, Siebert E, et al. Safety and efficacy of the Neuroform Atlas for stent-assisted coiling of intracra-

- nial aneurysms: a multicenter experience. *J Clin Neurosci*. 2019;68:86–91.
15. Goertz L, Smyk MA, Mpotsaris A, et al. Long-term angiographic results of the low-profile Acandis Acclino stent for treatment of intracranial aneurysms: a multicenter study [published online November 15, 2019]. *Clin Neuroradiol*. doi:10.1007/s00062-019-00847-4
 16. Goertz L, Hamisch C, Kabbasch C, et al. Impact of aneurysm shape and neck configuration on cerebral infarction during microsurgical clipping of intracranial aneurysms [published online April 12, 2019]. *J Neurosurg*. doi:10.3171/2019.1.JNS183193
 17. Miyazaki T, Ohta F, Moritake K, et al. The key to improving prognosis for aneurysmal subarachnoid hemorrhage remains in the pre-hospitalization period. *Surg Neurol*. 2006;65(4):360–366.
 18. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke*. 2007;38(4):1216–1221.
 19. Dankbaar JW, Rijsdijk M, van der Schaaf IC, et al. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813–819.
 20. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1443–1451.
 21. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391–2395.
 22. Inagawa T. Ultra-early rebleeding within six hours after aneurysmal rupture. *Surg Neurol*. 1994;42(2):130–134.
 23. Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, et al. Ultra-early angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2017;102:632–638.e1.
 24. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005;62(3):410–416.
 25. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14(1):R23.
 26. Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am*. 2005;16(3):501–516, vi.
 27. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(8):e519–e536.
 28. Huenges Wajer IM, Cremers CH, van Zandvoort MJ, et al. CT perfusion on admission and cognitive functioning 3 months after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. 2015;262(3):623–628.

Disclosures

Dr. Kabbasch reports being a consultant for MicroVention and Acandis.

Author Contributions

Conception and design: Goertz, Pflaeging, von Spreckelsen, Brinker, Krischek. Acquisition of data: Goertz, Pflaeging, Hamisch, Pennig, Laukamp. Analysis and interpretation of data: Goertz, Pflaeging, Kabbasch, von Spreckelsen, Timmer, Krischek. Drafting the article: Goertz, Pflaeging, Brinker, Krischek. Critically revising the article: Goertz, Hamisch, Kabbasch, Pennig, von Spreckelsen, Laukamp, Timmer, Goldbrunner, Brinker, Krischek. Reviewed submitted version of manuscript: Goertz, Hamisch, Kabbasch, Pennig, von Spreckelsen, Laukamp, Timmer, Goldbrunner, Brinker, Krischek. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Goertz. Statistical analysis: Goertz, Pflaeging, Pennig, von Spreckelsen. Administrative/technical/material support: Timmer, Goldbrunner, Krischek.

Correspondence

Lukas Goertz: Center for Neurosurgery, University Hospital of Cologne, Germany. lukas.goertz@uk-koeln.de.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte mittels Propensity Score Matching nachgewiesen werden, dass aSAB-Patienten mit verzögerter Krankenhausaufnahme 1.) tendenziell eine mildere Symptomatik aufweisen als Patienten mit frühzeitiger Aufnahme, 2.) durchschnittlich jünger sind als diese, 3.) öfter mittels endovaskulärem Coiling anstatt mit Clipping oder Stent-assistiertem Coiling behandelt werden und 4.) häufiger Vasospasmus-induzierte Infarkte entwickeln, aber 5.) dennoch ein vergleichbares funktionelles Endergebnis erreichen.

4.1 Einordnung der Studienergebnisse und Diskussion der Methoden

Wie schon in Vorgängerstudien beschrieben,^{110,112,113} zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass Patienten mit verzögerter Krankenhausaufnahme typischerweise mildere Symptome aufweisen als Patienten mit frühzeitiger Aufnahme. Dies spiegelte sich im WFNS-Grad der Patienten wider. Während der Großteil der DHA-Patienten (85,5 %) mit einem WFNS-Grad von 1 oder 2 vorstellig wurde und dementsprechend keine fokale-neurologischen Defizite aufwies, war der überwiegende Teil der EHA-Patienten (61,9 %) zum Zeitpunkt der Aufnahme neurologisch beeinträchtigt und wurde als WFNS-Grad 3–5 klassifiziert. Diese Beobachtungen sind mit den Ergebnissen einer Studie von Inagawa et al. zu vereinbaren, welche sich mit der Häufigkeit einer verzögerten Krankenhausaufnahme nach aSAB und der klinischen Präsentation der entsprechenden Patienten befasste. In dieser wiesen 67 % der verzögert aufgenommenen Patienten WFNS-Grad 1 oder 2 und 59 % der frühzeitig aufgenommenen Patienten WFNS-Grad 3–5 auf.¹¹⁰

In der Literatur werden verschiedene Ursachen für eine verzögerte Krankenhausaufnahme aufgeführt.¹⁰⁹ In der vorliegenden Studie waren insbesondere zwei Faktoren von Bedeutung: zum einen Fehldiagnosen durch den Erstbehandler und zum anderen die verspätete Inanspruchnahme ärztlicher Beratung durch den Patienten selbst. Beide sind meist mit einer zunächst milden oder atypischen Symptomatik des Patienten assoziiert.¹¹⁰⁻¹¹³

Vor der Aufnahme im Krankenhaus hatten bereits 18,8 % der DHA-Patienten ambulante medizinische Beratung in Anspruch genommen und dabei keine korrekte Diagnose erhalten. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass es auch unter zeitgemäßen diagnostischen Standards zu Fehldiagnosen bei aSAB-Patienten kommt. In der Literatur wird eine Rate von bis zu 51 % für falsche oder verzögerte Diagnosen bei Patienten mit aSAB angegeben.^{110,112,115} Anhand einer Steigerung der Sensitivität diagnostischer Bildgebungsverfahren konnte eine deutliche Reduktion der Anzahl an Fehldiagnosen erzielt werden.¹¹⁰ Die native zerebrale CT-Untersuchung gehört zum diagnostischen Standard und ist in deutschen Krankenhäusern heutzutage flächendeckend verfügbar. Dennoch stellt das Unterlassen einer CT-Untersuchung insbesondere bei neurologisch unauffälligen Patienten ohne akutes Einsetzen

der Kopfschmerzen den häufigsten Grund für Fehldiagnosen einer aSAB dar.⁴⁸ Dies trifft vor allem auf fehldiagnostizierte Patienten, die zunächst ambulant oder in der Notaufnahme von Nicht-Lehrkrankenhäusern vorstellig werden, zu. In einer Studie von Takagi et al. wurde bei 55 % der aSAB-Patienten, die mit Kopfschmerzen im Krankenhaus vorstellig wurden, initial keine zerebrale CT veranlasst und die richtige Diagnose zunächst verkannt.¹¹⁵ Indes werden Patienten mit neurologischen Einschränkungen oder typischer Symptompräsentation in der Regel routinemäßig mittels CT untersucht. Aus diesem Grund ist das Verfehlen der Diagnose einer aSAB bei schwer betroffenen Patienten unwahrscheinlicher, wenn auch nicht ausgeschlossen.¹¹⁴ So wurden aus der vorliegenden Studie 4 Patienten ausgeschlossen, weil sie zuvor unter einer falschen Diagnose länger als 24 Stunden in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt worden waren.

Wenngleich sich die Anzahl an fehldiagnostizierten Patienten unter der Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren rückläufig zeigt, bleibt die Anzahl an Patienten, die sich verspätet vorstellen, dadurch unbeeinflusst. Dies belegten Inagawa et al., indem sie in ihrer Studienpopulation die Anteile beider Spezies von DHA-Patienten an der Gesamtheit der aSAB-Patienten zwischen den 1980er- und 1990er-Jahren verglichen. Während eine signifikante Abnahme des Anteils fehldiagnostizierter Patienten verzeichnet wurde (18 % vs. 9 %), stellte sich der Anteil Betroffener mit verspäteter initialer Vorstellung stabil dar (8 % vs. 9 %).¹¹⁰ In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 81,8 % der DHA-Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme erstmals aufgrund ihrer Symptome ärztlich untersucht. Betroffene mit milden Symptomen, die ihre Erkrankung zunächst unterschätzen, zu einer frühzeitigeren Vorstellung zu bewegen, dürfte sich jedoch auch in Zukunft schwierig gestalten. Denn dies ist nur über ein verbessertes Verständnis bezüglich der Krankheit und ihrer Symptome in der Allgemeinbevölkerung zu erreichen.¹¹⁰

Dass sich DHA- und EHA-Patienten in ihrem WFNS- bzw. Hunt und Hess-Grad stark unterscheiden, führt beim direkten Vergleich beider Gruppen zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Um den Störfaktor des klinischen Aufnahmezustandes auszuschalten, führten Kowalski et al. eine Subgruppenanalyse durch. In dieser wurden ausschließlich Patienten mit Hunt und Hess-Grad 1 und 2 berücksichtigt. Das Ergebnis waren signifikant höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten unter fehldiagnostizierten Patienten (22 % vs. 8 %).¹¹² Auch eine erst kürzlich von Ois et al. publizierte Studie bestätigt, dass Fehldiagnosen für Patienten mit Hunt und Hess-Grad 1 oder 2 unabhängige Prädiktoren eines schlechten klinischen Endergebnisses (mRS 3–6 bei Folgeuntersuchung nach 3 Monaten; OR = 2,27, 95 % CI: 1,07–4,82) darstellen.¹¹⁹ Trotz dieser Erkenntnisse im Rahmen der Untersuchungen fehldiagnostizierter Patienten wurde bisher keine systematische Fallkontrollstudie zur Beeinflussung des klinischen Endergebnisses bei verzögerter Krankenhausaufnahme

durchgeführt. Die vorliegende Studie stellt erste Schritte dar, um diese Lücke in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu schließen.

Der Vergleich von früheren mit heutigen Studien zu einer verzögerten Krankenhausaufnahme bei aSAB ist problematisch, da viele der älteren Studien Patienten einschließen, die in der Zeit vor Veröffentlichung der ISAT-Studie behandelt wurden. Die bedeutsamen therapeutischen Veränderungen, welche sich nach der Publikation der ISAT-Studie ergaben,¹²¹ lassen einen direkten Vergleich von Patienten, die vor dem Jahr 2002 erfasst wurden, mit solchen, die unter modernen Standards behandelt wurden, jedoch nicht zu. Hinzu kommt, dass die Einschlusskriterien für die Zuordnung eines Patienten zur DHA-Gruppe unterschiedlich definiert werden können. Die Studien unterscheiden sich beispielsweise bezüglich der Zeitspanne, nach der eine Aufnahme als verzögert angesehen wurde, oder bezüglich der Art des Krankenhauses, in welchem die Datenerfassung erfolgte (Lehrkrankenhaus vs. Nicht-Lehrkrankenhaus). Weiterhin muss insbesondere zwischen Studien, die lediglich fehldiagnostizierte Patienten erfassen, und Studien, die auch Patienten berücksichtigen, welche aufgrund der eigenen Fehleinschätzung der Beschwerden verspätet aufgenommen wurden, unterschieden werden. Wie die Studie von Inagawa et al. impliziert die vorliegende Studie auch Patienten mit einer verspäteten Vorstellung. Da Inagawa et al. aber auch Patienten, die bereits vor der Aufnahme im Krankenhaus verstarben, in ihre Studie einschlossen, sind die Ergebnisse ebenjener nicht direkt mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar.¹¹⁰

Wie bei Kowalski et al. erfolgte die Klassifizierung des klinischen Zustandes der Patienten in vielen vorherigen Studien anhand der Hunt und Hess-Skala.^{112-114,119} Die klinische Einschätzung von Patienten bei Verwendung dieser Skala weist eine höhere Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern auf als bei der in dieser Studie gewählten WFNS-Skala.¹²² Auch methodisch unterscheiden sich die Studien. Anstelle einer Subgruppenanalyse von Patienten mit niedriggradiger aSAB wie in der Arbeit von Kowalski et al.¹¹² wurde in der vorliegenden Studie eine Propensity Score-Analyse von Patienten aller WFNS-Grade durchgeführt. Mittels dieses innovativen statistischen Verfahrens konnten auch die wenigen hochgradig beeinträchtigten DHA-Patienten in die Auswertung einbezogen werden. In Abhängigkeit von der Ausprägung ausgewählter Merkmale wurde für jeden Patienten ein individueller Propensity Score berechnet. Dieser diente im Anschluss der paarweisen Zuordnung von Patienten mit ähnlichen Merkmalen, indem jedem Patienten der DHA-Gruppe ein Patient der EHA-Gruppe mit gleichem bzw. ähnlichem Propensity Score gegenübergestellt wurde. Durch das 1:1-Matching konnten die Patientenpaare ohne Beeinflussung durch die im Propensity Score erfassten Störfaktoren verglichen werden. Letztendlich wurden die interessierenden Zielgrößen für das gematchte Kollektiv als Ganzes geschätzt. Neben abweichenden WFNS-Graden war insbesondere der Unterschied im durchschnittlichen Alter

von DHA- und EHA-Patienten ($51,8 \pm 10,8$ vs. $56,0 \pm 14,0$ Jahre) ein Störfaktor, der durch die Propensity Score-Analyse ausgeglichen wurde. Das gematchte Kollektiv enthielt entsprechend der Eigenschaften der DHA-Patienten tendenziell jüngere Patienten mit einem niedrigen WFNS-Grad.

Zu den Schlüsselprinzipien der Behandlung einer aSAB gehört bekanntlich das rasche Stellen der Diagnose mit nachfolgender Überführung des Patienten in ein neurovaskuläres Zentrum.^{18,34,60} Dort sollte baldmöglichst der Aneurysmaverschluss erfolgen und eine intensivmedizinische Behandlung eingeleitet werden.^{18,59} Das Ziel therapeutischer Bemühungen besteht darin, das Ausmaß primärer sowie das Risiko sekundärer Hirnschädigungen zu begrenzen bzw. mindern.⁶³

Neurointensivmedizinische Maßnahmen dienen zu großen Teilen der Prävention einer DCI, welche typischerweise zwischen dem 3. und 14. Tag nach der initialen Blutung auftritt.⁵⁷ Wie einleitend bereits erwähnt, ist der Nutzen vieler Methoden zur Vorbeugung und Behandlung einer DCI aufgrund fehlender Evidenz in Form von RCTs umstritten.⁶³ Lediglich die Effektivität der oralen Gabe von Nimodipin gilt als wissenschaftlich bewiesen.^{63,94} Bei DHA-Patienten können die beschriebenen Maßnahmen erst verspätet und nicht wie bei EHA-Patienten bereits am Tag der aSAB begonnen werden. In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob jene Patienten in der Folge eher zu zerebralen Infarkten als Folge einer DCI neigen. Weiterhin wurde analysiert, ob durch eine verzögerte Krankenhausaufnahme und damit einen verspäteten Behandlungsbeginn das klinische Endergebnis der Patienten beeinflusst wird.

Bei der Aufnahme im Krankenhaus wiesen lediglich 9,1 % der DHA-Patienten katheterangiografisch sich darstellende Vasospasmen auf, welche eine tragende Rolle bei der Entstehung von zerebralen Infarkten spielen.¹²³ Obgleich über den gesamten Krankenhausaufenthalt betrachtet bei DHA-Patienten vermehrt Vasospasmen zu detektieren waren (54,5 % vs. 44,7 %; PSM: 56,6 % vs. 41,5 %), erwiesen sich diesbezügliche Unterschiede zwischen DHA- und EHA-Patienten als nicht signifikant ($p = 0,17$; PSM: $p = 0,12$). Bemerkenswert ist jedoch, dass sowohl im Vergleich innerhalb der Gesamtpopulation als auch im gematchten Kollektiv unter DHA-Patienten signifikant häufiger zerebrale Infarkte auftraten (49,1 % vs. 33,9 %, $p = 0,03$; PSM: 49,1 % vs. 26,4 %, $p = 0,02$). Dies traf insbesondere auch auf die direkt mit einer DCI assoziierten vasospastischen Infarkte zu (41,8 % vs. 27,8 %, $p = 0,03$; PSM: 41,5 % vs. 22,6 %, $p = 0,04$). Damit zu vereinbaren sind die Ergebnisse der Studie von Ois et al., in welcher sich eine Korrelation zwischen Fehldiagnosen und dem Auftreten einer DCI bei Patienten mit niedriggradiger aSAB zeigte (OR = 2,27; 95 % CI, 1,07–4,82).¹¹⁹

Auch wenn sich die Unterschiede bezüglich der Vasospasmusraten nicht als signifikant erwiesen, erscheint ein Zusammenhang zwischen der Häufung vasospastischer Infarkte und dem verspäteten Beginn einer oralen Vasospasmusprophylaxe mit Nimodipin naheliegend.

Die Begründung dafür liegt in der Annahme einer multifaktoriellen Genese der DCI und konsekutiver, gemeinhin als vasospastisch bezeichneter, zerebraler Infarkte. Da nicht alle angiografisch nachweisbaren Vasospasmen zu einer symptomatischen DCI führen und umgekehrt diese auch ohne das Vorliegen von Vasospasmen großlumiger Gefäße auftreten kann, werden weitere Ursachen für die DCI in Erwägung gezogen.^{89,92} Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft scheinen unter anderem mikrozirkulatorische Veränderungen auf Ebene der intraparenchymalen Arteriolen und Kapillaren bei der Genese einer DCI von Bedeutung zu sein.⁹² Diese sind mittels Angiografie oder Transkranieller Dopplersonografie nicht zu detektieren.⁸⁹ Weiterhin wird die Rolle von Mikrothrombosen bei der Genese der DCI diskutiert. Durch die Verursachung von Mikroinfarkten könnten sie ebenfalls an der neurologischen Verschlechterung von Patienten im Rahmen einer DCI beteiligt sein.^{89,92,124} Die Reduktion von DCIs und eine Verbesserung des klinischen Endergebnisses gelten als gesicherte Effekte der präventiven, oralen Einnahme von Nimodipin nach einer aSAB.^{63,94} In früheren Studien konnte jedoch keine signifikante Wirkung von Nimodipin auf vorliegende zerebrale Vasospasmen großlumiger extraparenchymaler Gefäße nachgewiesen werden.^{125,126} Dementsprechend werden die positiven Effekte im Sinne des multifaktoriellen Genesemodells der DCI auf die Beeinflussung anderer ursächlicher Mechanismen zurückgeführt. Es gibt Hinweise darauf, dass therapeutische Effekte von Nimodipin unter anderem auf der Reduktion einer arteriolären Vasokonstriktion beruhen.¹²⁷ Zudem wird Nimodipin eine fibrinolytische Aktivität zugeschrieben. Möglicherweise fördert diese den Abbau von feinen Blutgerinnseln innerhalb des Gehirns,¹²⁸ welche anderenfalls die bereits erläuterten Mikrothrombosen bedingen würden.^{89,124}

Unter Beachtung der vorgenannten Aspekte erscheinen die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammenfassend im Sinne der folgenden Theorie schlüssig: Da Nimodipin keine direkten Effekte auf angiografisch detektierte Vasospasmen zeigt,^{125,126} konnten zwischen DHA- und EHA-Patienten keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens festgestellt werden. Durch die niedrigeren Raten zerebraler Infarkte bei EHA-Patienten wurde die Effektivität und Bedeutsamkeit des frühen Beginns der Vasospasmusprophylaxe aber dennoch deutlich. Anzunehmen ist, dass die positiven Effekte von Nimodipin unter anderem auf der Prävention einer mikrovaskulären Dysregulation sowie von Mikrothrombosen, welche naturgemäß infolge der aSAB auftreten, beruhen.^{89,92,127,128} Da diese die sehr kleinlumigen Arteriolen und Kapillaren betreffen, können sie selbst katheterangiografisch nicht immer eindeutig dargestellt werden.⁸⁹

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Wirksamkeit neurointensiver Präventivmaßnahmen bezüglich der Vorbeugung einer DCI. Sie deuten darauf hin, dass für die uneingeschränkte Wirksamkeit insbesondere der frühzeitige Behandlungsbeginn von großer Relevanz ist. In Zukunft ist zu evaluieren, ob DHA-Patienten aufgrund der erhöhten

Rate zerebraler Infarkte von einer verlängerten intensivmedizinischen Versorgung profitieren würden.

Zum Aneurysmaverschluss wurde bei dem Großteil der DHA-Patienten das endovaskuläre Coiling als Behandlungsstrategie ausgewählt (62,3 %). Der Anteil mittels Coiling behandelte Patienten war unter DHA-Patienten signifikant größer als jener im gematchten Kollektiv der EHA-Patienten (41,5 %; $p = 0,03$). Ursächlich dafür ist, dass bei einigen DHA-Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bereits angiografische Zeichen von Vasospasmen vorlagen (9,1 %). Dies beeinflusste die Therapieentscheidung bei den entsprechenden Patienten maßgeblich, während die Auswahl der Behandlungsstrategie bei EHA-Patienten ausschließlich auf der Grundlage üblicher Einflussfaktoren wie beispielsweise der Größe und Konfiguration des Aneurysmas erfolgte.

Bei angiografischen Hinweisen auf Vasospasmen wurde von Verfahren wie dem mikrochirurgischen Clipping oder der Implantation von Stents, welche die Gefäßanatomie verändern und damit potenziell eine zerebrale Hypoperfusion verursachen können, abgesehen. Denn Vasospasmen können ohnehin mit einer Einschränkung der zerebralen Perfusion einhergehen, welche sich durch die vorgenannten Behandlungsmaßnahmen weiter verschlechtern könnte.¹²⁹ Das Coiling hingegen kommt ohne Gefäßrekonstruktionen aus, ist aber aus anatomischer Sicht nicht bei jedem Aneurysma anwendbar.⁶⁷ Bei ungeeigneten Aneurysmen wurde, wenn möglich, zunächst die Rupturstelle des Aneurysmas mit Coils bedeckt. Nach Abklingen der Vasospasmen konnte die Behandlung dann mittels Stent-assistierter Interventionen oder mikrochirurgischem Clipping vollendet werden. War auch diese Methode nicht umsetzbar, musste die Phase von Vasospasmen bis zum Eintreten einer radiologischen Verbesserung abgewartet werden, um das Aneurysma anschließend mittels jenem Behandlungsverfahren zu verschließen, welches unter der üblichen Berücksichtigung von Patienten- und Aneurysmacharakteristika sowie der natürlichen gefäßanatomischen Gegebenheiten als das Geeignete evaluiert wurde. Welche Behandlungsstrategien für Patienten, bei denen bereits angiografische Vasospasmen vorliegen, am besten geeignet sind, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Diesbezüglich bedarf es weiterer Studien und des wissenschaftlichen Austauschs zwischen Behandlern verschiedener Institutionen.

Überraschend ist, dass sich trotz der erhöhten Infarktrate keine Verschlechterung des klinischen Endergebnisses von DHA-Patienten gegenüber gematchten EHA-Patienten zeigte. Die DCI gehört zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität nach Überleben der initialen aSAB.⁸³ Dennoch wurden zwischen den Gruppen weder signifikante Unterschiede in der Sterblichkeit (5,7 % vs. 11,3 %) noch in dem Anteil der Patienten, die nach 3 bis 6 Monaten unabhängig lebten (77,3 % vs. 73,6 %), festgestellt.

Daraus kann geschlussfolgert werden, dass auch bei verspätetem Beginn einer neurointensiven Behandlung ein gutes klinisches Ergebnis gewährleistet werden kann – auch dann, wenn die Patienten vasospastische Infarkte erleiden. Andererseits ist denkbar, dass infolge der Häufung vasospastischer Infarkte bei DHA-Patienten vermehrt kognitive Defizite auftraten. Insbesondere höhergradige geistige Funktionen wie Gedächtnis, Sprache und Exekutivfunktionen können unter den Auswirkungen einer aSAB und möglicherweise besonders unter zerebralen Infarkten jeglicher Art leiden. Zu Exekutivfunktionen gehören beispielsweise Planung, Problemlösen, Reaktionshemmung, Aufmerksamkeit oder Entscheidungsfindung.¹⁰⁵ Diese kognitiven Qualitäten werden durch die mRS, welche in der vorliegenden Studie zur Auswertung des klinischen Endergebnisses der Patienten verwendet wurde und Vorrang bei der Einschätzung funktioneller Resultate dient, nur unzureichend erfasst. Ihre Bewertung bedarf demzufolge der Anwendung differenzierter neuropsychologischer Skalen. Weiterhin wird auch das funktionelle Endergebnis durch die mRS nur teilweise abgedeckt. Neben fundamentalen ADL, die für die Befriedigung der Grundbedürfnisse essenziell sind, gehören zum funktionellen Endergebnis weitere Aspekte: 1.) instrumentale ADL wie Finanz- oder Haushaltsführung, 2.) die Fähigkeit, den vorherigen Beruf wieder auszuüben und 3.) die vom Patienten wahrgenommene Lebensqualität. Diese weisen im Vergleich oft stärkere Beeinträchtigungen auf als fundamentale ADL, bleiben in der mRS jedoch unberücksichtigt. Summa summarum könnten DHA-Patienten, trotz ähnlicher Endergebnisse bezüglich des mRS-Grades, gegenüber EHA-Patienten vermehrt Defizite in kognitiven sowie ausgewählten funktionellen Fähigkeiten davontragen.^{8,105}

Zur Erfassung dieser kann von einer Vielzahl spezifischer Tests Gebrauch gemacht werden, beispielsweise kann die Gedächtnisleistung anhand der Wechsler Memory Scale oder die Lebensqualität anhand des Short Form 36 (SF-36)-Fragebogens beurteilt werden.¹⁰⁵ Da für eine adäquate praktische Umsetzung jener Testverfahren ein prospektives Studiendesign erforderlich ist, war die Anwendung in der vorliegenden retrospektiven Studie nicht möglich. Jedoch könnte die genauere Untersuchung von kognitiven Defiziten nach zerebralen Infarkten bei DHA-Patienten einen Schwerpunkt prospektiver Folgestudien bilden. Gleiches gilt für das Vorliegen psychischer Beeinträchtigungen, welche in dieser Studie ebenfalls nicht erfasst wurden.

Auch weitere Limitationen der vorliegenden Studie sind größtenteils auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen. Als besonders schwierig gestaltet sich die retrospektive Differenzierung zwischen einer milden akuten aSAB und einem „sentinel headache“ als Ursache des initialen Kopfschmerzereignisses bei verzögert aufgenommenen Patienten.

Bei den DHA-Patienten in dieser Studie führte meist eine neurologische Verschlechterung oder generelle Verschlimmerung von Symptomen (54,4 %) zur Vorstellung im Krankenhaus. Eine klinische Verschlechterung von Patienten später als 48 Stunden nach Symptombeginn

kann unterschiedlicher Genese sein. Retrospektiv die genaue Ursache zu identifizieren, stellt sich jedoch oft schwierig dar. Zum einen kann einer starken klinischen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt einer verzögerten Aufnahme eine Rezidivblutung zugrunde liegen. Zwar treten 50–90 % der Rezidivblutungen innerhalb der ersten 6 Stunden nach der initialen Blutung auf,⁶² jedoch kommen sie auch im späteren Verlauf vor. In einer Studie von Edner und Ronne-Engström fanden 60 % aller Rezidivblutungen nach einer Zeitspanne von mehr als 72 Stunden statt. Von diesen hätten 65 % vermieden werden können, wenn die erste Blutung nicht fehldiagnostiziert oder vom Patienten verkannt worden wäre.¹¹⁷ Rezidivblutungen im Allgemeinen stellen sowohl Blutungen nach vorangegangener milder aSAB als auch solche nach einer Warnblutung im Sinne eines „sentinel headache“ dar. Davon abzugrenzen ist das Auftreten einer akuten aSAB nachdem sich zuvor ein „sentinel headache“ ereignete, welches lediglich durch eine Dehnung bzw. Dissektion des rupturgefährdeten Aneurysmas bedingt war.²¹ In diesem Fall könnten Betroffene fälschlicherweise als DHA-Patienten eingestuft werden. Denn um eine verzögerte Aufnahme im eigentlichen Sinne handelt es sich nur, wenn die initialen Beschwerden bereits durch eine subarachnoidale Blutung ausgelöst wurden. Eine korrekte Zuordnung der Patienten in die EHA- oder DHA-Gruppe ist ohnehin nicht trivial. Dies gilt insbesondere für Patienten, die versäumt haben, frühzeitig ärztlichen Rat aufzusuchen und bei der Krankenhausaufnahme eine schwere Bewusstseinsminderung aufweisen. Zwar zeigte der Großteil der DHA-Patienten der vorliegenden Studie keine wesentliche Bewusstseinsminderung (WFNS-Grad 1 und 2), allerdings bleibt offen, ob Patienten mit starker Einschränkung des Bewusstseins (WFNS-Grad 3–5 bzw. WFNS-Grad 4–5) stets der richtigen Gruppe zugewiesen werden. Selbst bei einem prospektiven Studiendesign gestaltet sich die Einschätzung, ob es eine vorangehende Blutung gegeben hat, bei diesen schwer betroffenen Patienten schwierig. Denn sie können keine anamnestischen Auskünfte zum Zeitpunkt des Symptombeginns geben und fremdanamnestische Angaben, z. B. von Familienangehörigen, sind nicht immer verfügbar. Bei retrospektiven Studien kann es noch schwieriger sein, an entsprechende Informationen zu gelangen. Da hochgradig betroffene Patienten also einem potenziellen Zuordnungsfehler unterliegen und zusätzlich Patienten, die bereits vor der Krankenhausaufnahme verstarben, in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein größerer Anteil an DHA-Patienten einen hohen WFNS-Grad aufweist als angenommen. Unter diesen Umständen ist auch eine Verzerrung bezüglich des klinischen Endergebnisses der Patienten denkbar. Denn ein höherer WFNS-Grad (WFNS-Grad 3–5) deutet neben einem größeren Ausmaß an aSAB-bedingten frühen Hirnschädigungen auch auf ein schlechteres Endergebnis der Patienten hin.¹³⁰

Um die Identifizierung einer kleineren Vorläuferblutung bzw. eines „warning leak“ unabhängig von anamnestischen Angaben zu ermöglichen, haben Oda et al. ein neuroradiologisches

Verfahren zur Detektion dieser Blutungen entwickelt. In ihrer Studie konnten sie die Existenz von Vorläuferblutungen anhand deutlich hyperintensiven subarachnoidalen Blutes in der T1-gewichteten MRT-Sequenz bei gleichzeitig größerem Areal subarachnoidalen Blutes in der FLAIR-Sequenz („T1W1-FLAIR mismatch“; mismatch: dt. Missverhältnis) bestätigen.^{131,132} Die MRT-Bilder wurden in dieser Studie zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus angefertigt. In zukünftigen Studien könnte sich dieses diagnostische Verfahren zur Identifikation von Vorläuferblutungen zunutze gemacht werden, um die Zuordnung der Patienten zur DHA- oder EHA-Gruppe zu erleichtern. Allerdings bleiben die begrenzte Verfügbarkeit sowie die lange Untersuchungsdauer der MRT Hindernisse bei der Umsetzung dieser Idee.⁴⁷

Für weitere Studien zum Aspekt der verzögerten Krankenhausaufnahme bei einer aSAB ist sowohl ein prospektives Studiendesign als auch eine multizentrische Rekrutierung von Patienten wünschenswert. In der vorliegenden Studie wurden lediglich Patienten eines einzelnen spezialisierten neurovaskulären Zentrums erfasst.

Weiterhin könnte in Folgestudien zusätzlich eine Analyse von Behandlungskomplikationen und angiografischen Endergebnissen durchgeführt werden. Dies war im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht vorgesehen.

4.2 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte gut abgebildet werden, wie sich Patienten mit verzögerter Krankenhausaufnahme nach einer aSAB klinisch präsentieren. Es wurde bestätigt, dass eine verzögerte Krankenhausaufnahme typischerweise mit milden Symptomen entsprechend WFNS-Grad 1 oder 2 einhergeht. In 54,5 % der Fälle wurden DHA-Patienten aufgrund neurologischer Komplikationen oder einer Verschlechterung der Symptome vorstellig. Mittels eines Propensity Score Matchings konnten DHA- und EHA-Patienten mit ähnlichen Grundeigenschaften paarweise verglichen werden, um anschließend die interessierenden Zielgrößen für ein gematchtes Kollektiv zu schätzen. Nach dem Matching zeigte sich eine höhere zerebrale Infarktrate unter DHA-Patienten. Dennoch war das funktionelle Endergebnis der Patienten nicht schlechter als jenes der EHA-Patienten. Dies spricht dafür, dass eine aggressive neurointensive Behandlung auch bei verspätetem Beginn die Auswirkungen aSAB- und insbesondere Vasospasmus-bezogener Komplikationen mildern und ein gutes funktionelles Endergebnis gewährleisten kann.

Eine zukünftige Forschungsaufgabe liegt in der differenzierten Erfassung des kognitiven Endergebnisses von Patienten mit einer verzögerten Krankenhausaufnahme nach aSAB. Dieses konnte in der vorliegenden Studie aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht beurteilt werden, stellt jedoch aufgrund der höheren Infarktrate bei DHA-Patienten einen interessanten Forschungsansatz dar. Zudem gilt es, Strategien zum Aneurysmaverschluss bei

DHA-Patienten, welche zum Aufnahmezeitpunkt bereits Vasospasmen aufweisen, zu evaluieren.

Da optimale Behandlungsstrategien und die Beeinflussung des klinischen Endergebnisses bei einer verzögerten Krankenhausaufnahme von Patienten mit aSAB weiterhin nur unzureichend erforscht sind, sollten weitere Studien die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergänzen und ihre Verifizierung ermöglichen.

5. Literaturverzeichnis

1. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998; 50(5): 1413-8.
2. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(12): 1365-72.
3. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) [Region: Deutschland, ICD10: I60 Subarachnoidalblutung, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011"]. Bonn: Statistisches Bundesamt. https://www.gbe-bund.de/gbe/trecherche.prc_them_rech?tk=8500&tk2=8700&p_uid=gast&p_aid=97322101&p_sprache=D&cnt_ut=5&ut=8900 (Zuletzt abgerufen am 31.10.2022)
4. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) [Region: Deutschland, ICD10: I61 Intrazerebrale Blutung, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011"]. Bonn: Statistisches Bundesamt. https://www.gbe-bund.de/gbe/trecherche.prc_them_rech?tk=8500&tk2=8700&p_uid=gast&p_aid=97322101&p_sprache=D&cnt_ut=5&ut=8900 (Zuletzt abgerufen am 31.10.2022)
5. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) [Region: Deutschland, ICD10: I63 Hirninfarkt, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011"]. Bonn: Statistisches Bundesamt. https://www.gbe-bund.de/gbe/trecherche.prc_them_rech?tk=8500&tk2=8700&p_uid=gast&p_aid=97322101&p_sprache=D&cnt_ut=5&ut=8900 (Zuletzt abgerufen am 31.10.2022)
6. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology* 2003; 2(1): 43-53.
7. van Lieshout JH, Fischer I, Kamp MA, et al. Subarachnoid Hemorrhage in Germany Between 2010 and 2013: Estimated Incidence Rates Based on a Nationwide Hospital Discharge Registry. *World Neurosurg* 2017; 104: 516-21.
8. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017; 389(10069): 655-66.
9. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9342): 1267-74.
10. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369(9558): 306-18.
11. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355(9): 928-39.
12. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997; 336(1): 28-40.
13. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362(9378): 103-10.
14. Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels VV. On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke* 1994; 25(10): 2028-37.

15. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994; 25(4): 889-903.
16. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29(1): 251-6.
17. Nomura S, Kunitsugu I, Ishihara H, et al. Relationship between Aging and Enlargement of Intracranial Aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(9): 2049-53.
18. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43(6): 1711-37.
19. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia* 2003; 23(10): 935-41.
20. Gillingham FJ. The management of ruptured intracranial aneurysm. *Ann R Coll Surg Engl* 1958; 23(2): 89-117.
21. de Falco FA. Sentinel headache. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 3: S215-7.
22. Ball MJ. Pathogenesis of the "sentinel headache" preceding berry aneurysm rupture. *Can Med Assoc J* 1975; 112(1): 78-9.
23. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(5): 791-3.
24. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA* 2013; 310(12): 1248-55.
25. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD. Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1981; 8(4): 417-21.
26. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.
27. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(5): 365-72.
28. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(13): 226-36.
29. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30(3): 328-37.
30. McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(3): 491-3.
31. Rose MJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24(5): 500-7.
32. Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14(2): 67-76.
33. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care* 2005; 2(2): 110-8.
34. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(2): 93-112.

35. Drake CG, Hunt W, Sano K, et al. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988; 68(6): 985-6.
36. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28(1): 14-20.
37. Lindsay KW, Teasdale G, Knill-Jones RP, Murray L. Observer variability in grading patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1982; 56(5): 628-33.
38. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6(1): 1-9.
39. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4277.
40. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen MD. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012; 43(8): 2115-9.
41. Vermeulen M, Hasan D, Blijenberg BG, Hijdra A, van Gijn J. Xanthochromia after subarachnoid haemorrhage needs no revisitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(7): 826-8.
42. Abdel Ghaffar MK, Eleya RZ, Nassef MA. Detection of acute small amount of subarachnoid hemorrhage: Comparison between fluid-attenuated inversion recovery MR imaging and CT. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2014; 45(3): 833-9.
43. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(2): 205-11.
44. Verma RK, Kottke R, Andereggen L, et al. Detecting subarachnoid hemorrhage: comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *Eur J Radiol* 2013; 82(9): 1539-45.
45. Maeda M, Yagishita A, Yamamoto T, Sakuma H, Takeda K. Abnormal hyperintensity within the subarachnoid space evaluated by fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging: a spectrum of central nervous system diseases. *Eur Radiol* 2003; 13 Suppl 4: L192-201.
46. Stuckey SL, Goh TD, Heffernan T, Rowan D. Hyperintensity in the subarachnoid space on FLAIR MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(4): 913-21.
47. Pierot L, Portefaix C, Rodriguez-Regent C, Gallas S, Meder JF, Oppenheim C. Role of MRA in the detection of intracranial aneurysm in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol* 2013; 40(3): 204-10.
48. Mayer PL, Awad IA, Todor R, et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke* 1996; 27(9): 1558-63.
49. Kaufmann TJ, Huston J, 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology* 2007; 243(3): 812-9.
50. Westerlaan HE, van Dijk JM, Jansen-van der Weide MC, et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 258(1): 134-45.
51. Nagai M, Watanabe E. Benefits of clipping surgery based on three-dimensional computed tomography angiography. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(8): 630-7.
52. Philipp LR, McCracken DJ, McCracken CE, et al. Comparison Between CTA and Digital Subtraction Angiography in the Diagnosis of Ruptured Aneurysms. *Neurosurgery* 2017; 80(5): 769-77.

53. Schmutzhard E, Beer R, Vajkoczy P. Intensivmedizinische Therapie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2010; 47(3): 169-76.
54. Bone HG. Traumatische ZNS-Erkrankungen. In: Wappler F, Tonner PH, Bürkle H, ed. *Anästhesie und Begleiterkrankungen*. Stuttgart: *Georg Thieme Verlag*, 2011: 300-1.
55. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res* 2013; 4(4): 432-46.
56. Larsen R. Neurointensivmedizin. In: Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T, ed. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Berlin, Heidelberg: *Springer*, 2016: 848-89.
57. Etminan N, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Handb Clin Neurol* 2017; 140: 195-228.
58. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 2015; 19: 309.
59. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Jr., Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990; 73(1): 37-47.
60. van Lieshout JH, Bruland I, Fischer I, et al. Increased mortality of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med* 2017; 35(1): 45-50.
61. Lu VM, Graffeo CS, Perry A, et al. Rebleeding drives poor outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage independent of delayed cerebral ischemia: a propensity-score matched cohort study. *J Neurosurg* 2019: 1-9.
62. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 2013; 79(2): 307-12.
63. Dinger MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011; 15(2): 211-40.
64. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol* 2016; 33(3): 174-82.
65. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20(6): 747-53.
66. Wheelock B, Weir B, Watts R, et al. Timing of surgery for intracerebral hematomas due to aneurysm rupture. *J Neurosurg* 1983; 58(4): 476-81.
67. Liu A, Huang J. Treatment of Intracranial Aneurysms: Clipping Versus Coiling. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(9): 628.
68. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1991; 75(1): 8-14.
69. Fukushima T, Inoue G, Zomorodi A. Komplexe Aneurysmen der Hirnbasisarterien. In: König A, Spetzger U, ed. *Schädelbasischirurgie*. Berlin, Heidelberg: *Springer*, 2018: 287.
70. Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ, Rigamonti D, Tamargo RJ. Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2002; 96(6): 988-92.
71. Riva M, Amin-Hanjani S, Giussani C, De Witte O, Bruneau M. Indocyanine Green Videoangiography in Aneurysm Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery* 2018; 83(2): 166-80.
72. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 2008; 108(6): 1163-9.

73. Wang F, Chen X, Wang Y, et al. Stent-assisted coiling and balloon-assisted coiling in the management of intracranial aneurysms: A systematic review & meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 364: 160-6.
74. Briganti F, Leone G, Marseglia M, et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J* 2015; 28(4): 365-75.
75. Raj R, Rautio R, Pekkola J, Rahi M, Sillanpaa M, Numminen J. Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms Using the Woven EndoBridge Device: A Two-Center Experience. *World Neurosurg* 2019; 123: e709-e16.
76. Vollherbst DF, Hohenstatt S, Schonenberger S, Bendszus M, Mohlenbruch MA. WEB as a combined support and embolization device in a giant partially thrombosed donut-shaped aneurysm. *J Clin Neurosci* 2020; 75: 210-2.
77. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 427-33.
78. Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD003085.
79. Lin N, Cahill KS, Frerichs KU, Friedlander RM, Claus EB. Treatment of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the USA: a paradigm shift. *J Neurointerv Surg* 2012; 4(3): 182-9.
80. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 2001; 32(9): 1998-2004.
81. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, et al. An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerv Surg* 2015; 7(7): 496-502.
82. Lanzino G, Wakhloo AK, Fessler RD, Hartney ML, Guterman LR, Hopkins LN. Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial internal carotid, vertebral, and basilar artery aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 91(4): 538-46.
83. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2016; 20(1): 277.
84. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38(8): 2315-21.
85. Vergouwen MD, Ildigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke* 2011; 42(4): 924-9.
86. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35(8): 1862-6.
87. Macdonald RL. Origins of the Concept of Vasospasm. *Stroke* 2016; 47(1): e11-5.
88. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010; 41(10): 2391-5.
89. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(12): 1343-53.

90. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16(4): 562-72.
91. Lee H, Perry JJ, English SW, et al. Clinical prediction of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2018: 1-8.
92. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12): 50.
93. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; 77(11): 806-14.
94. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD000277.
95. Treggiari MM, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15(2): 329-35.
96. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998; 88(2): 277-84.
97. Sayama CM, Liu JK, Couldwell WT. Update on endovascular therapies for cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2006; 21(3): E12.
98. Dehdashti AR, Binaghi S, Uske A, Regli L. Intraarterial nimodipine for the treatment of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Neurol India* 2011; 59(6): 810-6.
99. Schmidt JM, Rincon F, Fernandez A, et al. Cerebral infarction associated with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2007; 7(1): 10-7.
100. Tso MK, Ibrahim GM, Macdonald RL. Predictors of Shunt-Dependent Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2016; 86: 226-32.
101. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366(9488): 809-17.
102. Hart Y, Sneade M, Birks J, Rischmiller J, Kerr R, Molyneux A. Epilepsy after subarachnoid hemorrhage: the frequency of seizures after clip occlusion or coil embolization of a ruptured cerebral aneurysm: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2011; 115(6): 1159-68.
103. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8(7): 635-42.
104. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; 51(5): 1101-5; discussion 5-7.
105. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010; 41(8): e519-36.
106. Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJ, Aneurysm Screening after Treatment for Ruptured Aneurysms Study Group. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery* 2007; 60(1): 91-7; discussion 7-8.

107. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19(5): 604-7.
108. Tilley BC, Marler J, Geller NL, et al. Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1996; 27(11): 2136-42.
109. Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, Adams HP, Jr., Mazuz H. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke* 1985; 16(4): 587-90.
110. Inagawa T. Delayed diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients: a community-based study. *J Neurosurg* 2011; 115(4): 707-14.
111. Ogasawara Y, Ito K, Ohkuma H. Atypical Presentation of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Clinical Importance. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(5): 1208-14.
112. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 2004; 291(7): 866-9.
113. Oh SY, Lim YC, Shim YS, et al. Initial misdiagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associating factors and its prognosis. *Acta Neurochir* 2018; 160(6): 1105-13.
114. Doukas A, Barth H, Petridis KA, Mehdorn M, von der Brelie C. Misdiagnosis of acute subarachnoid hemorrhage in the era of multimodal diagnostic options. *Am J Emerg Med* 2019; 37(11): 2079-83.
115. Takagi Y, Hadeishi H, Mineharu Y, et al. Initially Missed or Delayed Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Survey of Contributing Factors and Outcomes in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(4): 871-7.
116. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke* 2007; 38(4): 1216-21.
117. Edner G, Ronne-Engstrom E. Can early admission reduce aneurysmal rebleeds? A prospective study on aneurysmal incidence, aneurysmal rebleeds, admission and treatment delays in a defined region. *Br J Neurosurg* 1991; 5(6): 601-8.
118. Sved PD, Morgan MK, Weber NC. Delayed referral of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Med J Aust* 1995; 162(6): 310-1.
119. Ois A, Vivas E, Figueras-Aguirre G, et al. Misdiagnosis Worsens Prognosis in Subarachnoid Hemorrhage With Good Hunt and Hess Score. *Stroke* 2019; 50(11): 3072-6.
120. Goertz L, Pflaeging M, Hamisch C, et al. Delayed hospital admission of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, treatment strategies, and outcome. *J Neurosurg* 2020; 134(3): 1182-9.
121. Qureshi AI, Vazquez G, Tariq N, Suri MF, Lakshminarayan K, Lanzino G. Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States. Clinical article. *J Neurosurg* 2011; 114(3): 834-41.
122. Degen LA, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42(6): 1546-9.
123. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42(4): 919-23.
124. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(11): 1761-70.

125. Petruk KC, West M, Mohr G, et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68(4): 505-17.
126. Grotenhuis JA, Bettag W, Fiebach BJ, Dabir K. Intracarotid slow bolus injection of nimodipine during angiography for treatment of cerebral vasospasm after SAH. A preliminary report. *J Neurosurg* 1984; 61(2): 231-40.
127. Wellman GC, Koide M. Impact of subarachnoid hemorrhage on parenchymal arteriolar function. *Acta Neurochir Suppl* 2013; 115: 173-7.
128. Roos YB, Levi M, Carroll TA, Beenen LF, Vermeulen M. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32(8): 1860-2.
129. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2009; 51(12): 813-9.
130. Takahashi S, Akiyama T, Horiguchi T, Miwa T, Takemura R, Yoshida K. Loss of consciousness at ictus and/or poor World Federation of Neurosurgical Societies grade on admission reflects the impact of EBI and predicts poor outcome in patients with SAH. *Surg Neurol Int* 2020; 11: 40.
131. Oda S, Shimoda M, Hirayama A, et al. Neuroradiologic Diagnosis of Minor Leak prior to Major SAH: Diagnosis by T1-FLAIR Mismatch. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(9): 1616-22.
132. Oda S, Shimoda M, Hirayama A, et al. Retrospective review of previous minor leak before major subarachnoid hemorrhage diagnosed by MRI as a predictor of occurrence of symptomatic delayed cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2018; 128(2): 499-505.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intrakranielle Aneurysmen in typischer Lokalisation.* (A) Unrupturiertes paraophthalmisches Aneurysma der Arteria carotis interna. (B) Unrupturiertes Karotis-T-Aneurysma an der Aufzweigung der Arteria carotis interna in die Arteria cerebri media und Arteria cerebri anterior. (C) Unrupturiertes Mediabifurkationsaneurysma an der Aufzweigung des M1-Segments der Arteria cerebri media in die M2-Äste. (D) Unrupturiertes Aneurysma der Arteria communicans anterior. (E) Rupturiertes Basilariskopfaneurysma. (F) Rupturiertes Aneurysma der Arteria communicans posterior am Abgang des Gefäßes aus der Arteria carotis interna. *unter Berücksichtigung des erhöhten Rupturrisikos von Aneurysmen des hinteren Stromgebietes^{13,17} (Quelle: eigene Darstellung) **8**

Abbildung 2: Mikrochirurgisches Clipping. Illustration eines durch mikrochirurgisches Clipping behandelten Bifurkationsaneurysmas der Arteria cerebri media. Bei einer mikrochirurgischen Operation wird ein in verschiedenen Größen und Formen erhältlich Metallclip über den Hals bzw. die Basis des Aneurysmas gesetzt.⁶⁷ Auf diese Weise wird das Aneurysma vom Trägergefäß abgeklemmt und ein weiterer Blutstrom in den Aneurysmasack unterbunden. (Quelle: eigene Darstellung) **15**

Abbildung 3: Endovaskuläre Behandlung. (A) Illustration der kathetergestützten Okklusion eines Basilariskopfaneurysmas mittels endovaskulärem Coiling. Der Zugang zum Gefäßsystem erfolgt im Regelfall über die Leistenarterie. Ein Mikrokatheter wird unter Röntgenkontrolle im aneurysmatragenden Zielgefäß positioniert. Beim konventionellen Coiling wird das Aneurysma im Anschluss über das Kathetersystem mit ablösbaren platinbeschichteten Metallspiralen („Coils“) ausgefüllt. Variationen in Art und Anzahl verwendeter Coils ermöglichen den Verschluss von Aneurysmen verschiedener Form und Größe.⁶⁸ (B) Vergrößerte Ansicht eines durch Stent-assistiertes Coiling behandelten weithalsigen Aneurysmas. In seiner Funktion als Gefäßstütze bildet der Stent einen künstlichen Aneurysmahals, welcher ein Vorfallen der/des Coils in das Trägergefäß verhindert. Zusätzlich wird ein dichteres Bepacken des Aneurysmalumens ermöglicht.⁸² (Quelle: eigene Darstellung) **15**

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Skala **10**

Tabelle 2: Fisher-Skala **10**

Tabelle 3: Modifizierte Rankin Skala (mRS) bei Schlaganfall **18**

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Volltext:

Goertz L, Pflaeging M, Hamisch C, Kabbasch C, Pennig L, von Spreckelsen N, Laukamp K, Timmer M, Goldbrunner R, Brinker G, Krischek B. Delayed hospital admission of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, treatment strategies, and outcome. *J Neurosurg* 2020; 134(3): 1182-9.¹²⁰ DOI: 10.3171/2020.2.JNS20148

Präsentationen / Vorträge:

Rapid Abstract Vortrag, Jahrestagung der Sektion Vaskuläre Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, 6. März 2020, Frankfurt am Main:

Goertz L, Pflaeging M, Hamisch C, Kabbasch C, Brinker G, Goldbrunner R, Krischek B. Does delayed hospital admission of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage translate into worse clinical outcome?