

**KLINISCHE VORHERSAGEPARAMETER ZUR IDENTIFIZIERUNG  
VON HÄMORRHAGISCHEN SCHLAGANFÄLLEN IN DER  
PRÄHOSPITALEN PHASE**

Eine bizenrische retrospektive Kohortenstudie am Universitätsklinikum Jena und am  
Klinikum Saarbrücken

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Fortesa Bytyqi**

**geboren am 12.07.1990 in Prishtina, Kosovo**

**Gutachter** (akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)

1. Prof. Dr. Jan Walter

2. PD Dr. Falko Schwarz

3. Prof. Dr. Andreas Binder; Christian-Albrechts-Universität zu KIEL

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 06.02.2024

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: .....	5
1.1. Subarachnoidalblutung: Erstbehandlung als sehr wichtiges Glied des Gesamt-Outcome .....	5
1.2. Die intrazerebrale Blutung: bessere Ergebnisse bei minimalinvasiven Verfahren .....	8
1.3. CT (Computertomographie) - der Goldstandard bei hämorrhagischem Schlaganfall (103) .....	10
1.4. Akuter Hydrozephalus beeinflusst die Erstversorgung von SAB-Patienten ...	13
1.5. Risikofaktoren für einen hämorrhagischen Schlaganfall .....	14
1.6. Das klinische Bild als Hinweis auf den Ursprung der Blutung .....	155
1.7. Die bisherigen klinischen Vorhersageregeln in der prähospitalen Phase .....	15
2. Ziele der Arbeit.....	22
3. Methoden .....	23
3.1. Studiendesign .....	23
3.2. Einschlusskriterien.....	25
3.3. Patientengruppen und klinische Evaluation.....	25
3.4. Statistische Analyse: .....	26
4. Ergebnisse .....	29
4.1. Demografische Daten.....	29
4.2. JUST-Score Ergebnisse in drei Patienten-Kohorten.....	32
4.3. Vergleich der Ergebnisse der Vorhersageregeln .....	32
4.4. Die Korrelation zwischen den unabhängigen Prädiktoren unserer Vorhersageregeln .....	37
4.5. ROC-Analyse, Sensitivität und Spezifität der gesamten Score-Ergebnisse ..	41
5. Diskussion.....	43
5.1. Stärken und Einschränkungen .....	49
6. Schlussfolgerungen .....	52
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Anhang.....	67
8.1. Danksagung.....	67
8.2. Ehrenwörtliche Erklärung.....	68
Lebenslauf .....	69
Publikationen .....	70

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	-	Areas under the curve
CPSS	-	Cincinnati Prehospital Stroke Scale
CT	-	Computertomographie
DSA	-	Digitale Subtraktionsangiographie
EVD	-	Externe Ventrikeldrainage
FAST-ED-Skalen	-	Face, Arms, Speech, Time
FLAIR	-	Fluid attenuation inversion recovery
GCS	-	Glasgow Coma Scale
HH	-	Hunt und Hess
ICB	-	Intrazerebrale Blutung
ICD-Code	-	International Classification of Diseases
IVH	-	intraventrikulären Blutungen (IVH),
JUST	-	Japan Urgent Stroke Triage
LVO	-	Large Vessel Occlusion
MISTIE	-	Minimally Invasive Surgery plus rt-PA for ICH Evacuation
MRT	-	Magnetresonanztomographie
RACE	-	Rapid Arterial occlusion Evaluation
ROC-Analyse	-	Receiver operating characteristic curve
SAB	-	Subarachnoidalblutung
STITCH	-	Surgical Trial in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage
UKJ	-	Universitätsklinikum Jena
WFNS	-	World Federation of Neurological Surgeons
ZSF	-	Zerebrospinale Flüssigkeit

**Fragestellung:** Basierend auf den aktuellen Leitlinien ist die schnellstmögliche Behandlung von Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfällen mit einer besseren Prognose verbunden. Ein hochprädictiver präklinischer Score würde in diesem Kontext einen bestmöglichen Therapiestart ermöglichen. Dies wurde durch die klinische Vorhersageregeln einer Untergruppe des Japan Urgent Stroke Triage (JUST)-SCORES angestrebt (Kazutaka et al., 2018). Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der aus dem präklinisch erhobenen JUST-Score abgeleiteten Verdachtsdiagnose im deutschen Gesundheitssystem in zwei verschiedenen Patientenkohorten zu bewerten.

**Methoden:** Retrospektiv-bizentrische Kohortenstudie an Patienten mit akuter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) und intrazerebraler Blutung (ICB) aus dem Universitätsklinikum Jena und dem Klinikum Saarbrücken mit dem Einschlusszeitraum 01/2017 bis 12/2020. Die aus dem JUST-Score abgeleiteten prädictiven Variablen für hämorrhagische Schlaganfälle wurden retrospektiv auf beide Kohorten angewendet und auf ihre Vorhersagewahrscheinlichkeit hin überprüft.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 213 SAB-Patienten und 278 ICB-Patienten aus beiden Zentren eingeschlossen. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit eines JUST-Score-Wertes  $> 0$  zeigte in der SAB-Kohorte eine Sensitivität von 0,96 im Klinikum Saarbrücken und 0,94 im Universitätsklinikum Jena. Die Sensitivität der präklinischen Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine ICB lag hingegen nur bei 0,26 (Klinikum Saarbrücken). Somit ergab die Subgruppenanalyse zwischen SAB- und ICB-Patienten einen statistisch hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0,0005$ ). Bezogen auf die Gesamtkohorte aller analysierten hämorrhagischen Insulte ergab sich mit einem Cutoff des JUST-Scores  $> 3$  für SAB-Patienten eine Sensitivität von 0,88 und eine Spezifität von 0,89. Regressionsanalysen zeigten eine positive Korrelation des JUST-Scores dem Glasgow-Coma-Scale (GCS) sowie invers mit dem Hunt-Hess-Grad und dem WFNS-Score (World Federation of Neurosurgical Societies).

**Schlussfolgerungen:** Anhand dieser Ergebnisse kann der JUST-Score mit einem hohen prädictiven Wert sowie einem guten Unterscheidungsvermögen für Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfällen angewendet werden, womit ihnen ein schnellstmöglicher und fachgerechter Zugang in die entsprechende Klinik ermöglicht wird.

# 1. Einleitung

Ungefähr 15%-20% alle Schlaganfälle sind hämorrhagisch (Manners et al., 2017). Zu den nichttraumatischen hämorrhagischen Schlaganfällen zählen die intrazerebralen Blutungen sowie die Subarachnoidalblutungen. Die Ausschaltung der Blutungsquelle ist das Ziel im Management von hämorrhagischen Schlaganfällen. Der bewährte Grundgedanke der ischämischen Schlaganfallbehandlung "time is brain" kann ebengleich für hämorrhagische Schlaganfälle angewendet werden. Dieses gilt insbesondere bei Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, da die Nachblutungsmortalität bei Aneurysma-Rerupturen 70-90% beträgt (Cha et al., 2010).

## 1.1. Subarachnoidalblutung: Erstbehandlung als sehr wichtiges Glied des Gesamt-Outcome

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Häufigkeit von Subarachnoidalblutung infolge einer Aneurysmaruptur, dem Risiko einer erneuten Blutung, der besten Behandlungsoption und den Behandlungsergebnissen befassen. Einer systematischen Übersicht über bevölkerungsbezogene Studien zufolge liegt die Inzidenz einer SAB zwischen 2 und 16 pro 100.000 (Feigin et al., 2009). Diese große Schwankungsbreite ist auf geografische und ethnische Unterschiede der untersuchten Bevölkerung zurückzuführen (de Rooij et al., 2007).

De Rooij et al. schlossen in ihre Metaanalyse insgesamt 51 weltweite Studien an SAB-Patienten ein. Studien aus Japan und Finnland sowie aus Süd- und Mittelamerika fungierten als Referenzgruppe. Die Analyse ergab eine 2,5-mal höhere SAB-Inzidenz in Japan, eine 2,2-mal höhere Inzidenz in Finnland, jedoch eine 2,2-mal niedrigere SAB-Inzidenz in Süd- und Mittelamerika (de Rooij et al., 2007). In Anbetracht der weltweit großen Streubreite der SAB-Inzidenz stellt bereits die Erstdiagnose einer SAB durch den Rettungsdienst ein komplexes Thema dar. Aus diesem Grund sollten die präklinischen Vorhersageparameter einer japanischen Studie nun auf eine deutsche Patientenkohorte angewendet.

Europäische Leitlinien zur Behandlung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung fordern eine frühestmögliche Behandlung, in Abhängigkeit der logistischen und technischen Gegebenheiten (Steiner et al., 2013). Eine Erstvorstellung in Krankenhäusern ohne neurochirurgische Versorgungsmöglichkeiten verlängert dramatisch die Zeit bis zum definitiven Aneurysmaverschluss (van Lieshout et al., 2017), wodurch ein relevanter Mortalitätsanstieg bedingt wird (Sorteberg et al., 2019).

Eine klinisch wichtige Frühkomplikation der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist eine Reruptur des nicht versorgten Aneurysmas mit daraus resultierender subarachnoidaler oder intraparenchymatöser Nachblutung (Cha et al., 2010). Dies ist mit einer signifikant schlechteren Prognose bzw. höheren Mortalität verbunden. Das Risiko eine Reruptur des Aneurysmas zu erleiden ist in den ersten 2 bis 12 Stunden am höchsten (Kassell et al. 1983; Naidech et al., 2005). 50-90% der Nachblutungen treten innerhalb der ersten 6 Stunden auf (Ohkuma et al., 2001; Lise et al., 2014). Eine japanische Studie mit über 5.000 Patienten zeigt, dass 33% der insgesamt 181 Aneurysma-Rerupturen innerhalb von 3 Stunden und nahezu 50% innerhalb von 6 Stunden nach dem Initialereignis auftraten (Tanno et al., 2007).

Die Bedeutung der Erstbehandlung in einem neurovaskulären Zentrum mit uneingeschränktem und schnellstmöglichem Zugriff auf eine Neurochirurgie und interventionelle Neuroradiologie, nur in einem frühzeitigen definitiven Aneurysmaverschluss, sondern auch in der frühestmöglichen Kontrolle der mit einer erneuten Aneurysma-Blutung verbundenen Risikofaktoren bzw. einer erfahrenen Bewertung der individuellen, SAB-typischen Krankheitssymptome. Diese reichen von scheinbar unspezifischen Kopfschmerzen bis hin zum schnellen Bewusstseinsverlust (Matsuda et al., 2007).

Eine weitere wichtige Komplikation einer verzögerten Diagnose, die die endgültige Behandlung erschwert, ist die Vorstellung der Patienten während des Vasospasmusfensters. In einer solchen Phase ist der Verschluss des Aneurysmas mit einem höheren Risiko einer erneuten Aneurysmablutung, aber auch ischämischer Komplikationen verbunden (Tong et al., 2009).

Neben der frühen Reruptur eines zerebralen Aneurysmas und zerebraler Vasospasmen zählen zu den weiteren behandlungspflichtigen, mit einer SAB assoziierten Komplikationen: unter anderem der posthämorrhagische Hydrozephalus, Elektrolytverschiebungen, die kardiale Dysregulation sowie das Tearson Syndrom.

Aufgrund eines sich mitunter sehr rasch entwickelnden Hydrozephalus ist die Anlage einer Externen Ventrikulären Drainage (EVD) oder Lumbaldrainage (LD) zur Sicherstellung der Liquordrainage eine häufige schnell durchzuführende Intervention bei SAB-Patienten. Ein akuter Hydrozephalus liegt bei einer sehr hohen Zahl von Patienten vor, die zwischen 15 % und 87 % der Patienten schwankt (Little et al., 2008). Die Behandlung des akuten Hydrozephalus mit einer ventrikulären Drainage oder einer lumbalen Drainage hat im Allgemeinen eine Verbesserung des neurologischen Status der Patienten gezeigt und sollte, wenn indiziert, früh in der Anfangsphase der Behandlung erfolgen (Ransom et al., 2007). Es gibt einige kontroverse Studien über die höhere Wahrscheinlichkeit einer erneuten Blutung bei Anlage externer Liquordrainagen. Nichts desto trotz ist dies ein entscheidender Behandlungsschritt zur kontrollierten Entlastung des intrakraniellen Druckes (McIver et al., 2002).

Ein weiterer, sehr gut untersuchter Aspekt bei SAB-Patienten ist der Unterschied in der Mortalität und dem klinischen Outcome in Abhängigkeit von der SAB-Fallzahl des erstaufnehmenden Krankenhauses mit einem nahliegenden Vorteil für sogenannte „high-volume“ Kliniken.

In einer im Jahr 2003 im Journal of Neurosurgery veröffentlichten Studie mit über 15.000 Patienten und 18 Aufnahmehäusern zeigte sich, dass die Sterblichkeitsrate in den Krankenhäusern mit dem niedrigsten SAB-Fallvolumen 1,4-mal so hoch war wie in den Krankenhäusern mit dem höchsten Quartil des Fallvolumens (Cross et al., 2003).

Aus den allgemeinen Ergebnissen lässt sich mit Sicherheit schließen, dass bessere Ergebnisse mit der Aufnahme und Behandlung von Patienten in Zentren mit hohem Aufkommen verbunden sind, die über die Möglichkeit neurochirurgischer und endovaskulärer Leistungen verfügen (Cross et al., 2003).



Ein gut definiertes und speziell trainiertes Behandlungsteam bei der Versorgung von Patienten mit einer SAB, ein umfassendes Spektrum an Versorgungstechniken, Fertigkeiten sowie eine exzellente technische Ausrüstung sind die Faktoren, die den Unterschied in der allgemeinen Prognose sowie der Sterblichkeitsrate zwischen Krankenhäusern mit einem hohen gegenüber einem niedrigen Aufkommen an SAB-Patienten machen (Berman et al., 2003).

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die höhere Rate an Fehldiagnosen bei der Aufnahme in Krankenhäusern mit einem geringeren SAB-Fallvolumen. In einer Forschungsarbeit aus Ontario, Kanada, wurde gezeigt, dass bei Patienten in Krankenhäusern, die keine Lehrkrankenhäuser sind, die Wahrscheinlichkeit, dass eine Subarachnoidalblutung übersehen wird, mehr als doppelt so hoch ist, und dass bei Patienten mit wenig ausgeprägten SAB -typischen Symptomen das Risiko einer Fehldiagnose um das 2,7-fache erhöht ist (Vermeulen et Schull, 2007).

## **1.2. Die intrazerebrale Blutung: bessere Ergebnisse bei minimalinvasiven Verfahren**

Die weltweite Inzidenz der intrazerebralen Blutung (ICB) von 24,6 pro 100.000 Personenjahre macht sie zu einer häufigen Ursache von Schlaganfällen (Toyoda et al., 2015). Auch hier gibt es eine große Variationsbreite der ICB-Inzidenz in verschiedenen Ländern.

Bei der ICB-Diagnose gibt es zwar einen klaren Grenzwert für die Inzidenz in Verbindung mit dem allgemeinen wirtschaftlichen Einkommen der Bevölkerung. In Ländern mit niedrigerem Einkommen wird in der Literatur jedoch eine doppelt so hohe Rate von ICB-Fällen beschrieben (van Asch et al., 2010). Außerdem ist die Inzidenz der intrazerebralen Blutung in der asiatischen Bevölkerung höher als bei Weißen und anderen ethnischen Gruppen (Tsai et al., 2013).

Da die intrazerebrale Blutung zu den Diagnosen gehört, die mit einer hohen Sterblichkeits- und Morbiditätsrate verbunden sind, ist die Verbesserung der

Primärprävention durch Senkung des Blutdrucks und die Behandlung anderer veränderbarer Faktoren ein entscheidender Schritt (Anderson et al., 2013).

Wie auch bei SAB-Patienten scheinen Patienten mit einer intrazerebralen Blutung von einer organisierten stationären Versorgung in Kliniken mit einem größeren Fallvolumen zu profitieren (Langhome et al., 2013).

Die operative Behandlung war lange Zeit umstritten und ist es immer noch. Sie basiert bislang auf den randomisierten Studien STICH I und STICH II (Mendelow et al., 2005, Mendelow et al. 2013).

Die Ära der minimalinvasiven Ansätze und Fortschritte in der Operationstechnik war die Grundlage für die veröffentlichten MISTIE-Protokolle (minimalinvasive Katheterevakuierung gefolgt von Thrombolyse) (Hanley et al., 2016). MISTIE III liefert zusätzliche Beweise dafür, dass das Auftreten einer intrazerebralen Blutung nicht einheitlich eine nihilistische klinische Reaktion auslösen sollte (Hanley et al., 2019). Durch die MISTIE-Studie wurde ein weiteres Mal nachgewiesen, dass eine frühzeitige Blutdruckkontrolle, eine Stabilisierung der Blutung und eine weitgehende Verkleinerung des Hämatoms Bestandteile einer guten Versorgung von ICB-Patienten sind (Hanley et al., 2019).

Wie bereits erwähnt, ist die chirurgische Behandlung der intrazerebralen Blutung sehr umstritten; aber einige kürzlich veröffentlichten Studien zeigen, dass es je nach Ausgangszustand der Patienten mit intrazerebraler Blutung relevante Unterschiede hinsichtlich des Ergebnisses nach der Operation gibt.

Gregson et al. veröffentlichten 2019 ihre Arbeit in Stroke und zeigten, dass Patienten mit einem mittleren GCS (10-13) und einer großen spontanen ICB von einer Operation profitieren (Gregson et al., 2019). Damit öffneten sie ein Fenster für andere Studien zur Kategorisierung von Patienten und potenziellen Vorteilen in Abhängigkeit vom anfänglichen GCS.

Eine andere Meta-Analyse, die eine operative Entfernung des Hämatoms befürwortet, kam zu dem Schluss, dass minimalinvasive Techniken und eine frühzeitige Operation mit einem besseren Ergebnis verbunden sind (Sondag et al., 2020).

Auch hierbei ist die Nachblutung die wesentliche Komplikation. Sie tritt bei fast 40% der Patienten mit spontaner primärer ICB innerhalb von 24 Stunden auf. Brott et al. zeigten, dass eine Größenzunahme von 33% und mehr bei 26% von 103 Patienten innerhalb der ersten 4 Stunden nach Symptombeginn im CCT nachgewiesen werden konnte (Brott et al., 1997).

Als Fazit sind die Aufnahme und Erstbehandlung bei dieser Art von hämorrhagischem Schlaganfall, wie der intrazerebralen Blutung, in einem Krankenhaus mit einem neurovaskulären Zentrum ein entscheidender Prädiktor für ein positives Behandlungsergebnis.

### **1.3. Computertomographie – initialer diagnostischer Goldstandard bei hämorrhagischem Schlaganfall**

Das wichtigste Verfahren zur Diagnose einer Subarachnoidalblutung (SAB) und / oder intrazerebralen Blutung (ICB) ist die initiale kranielle Computertomographie (cCT). (Abb. 1) Die Sensitivität der cCT-Diagnostik ist innerhalb von sechs Stunden am höchsten, liegt aber auch in den ersten drei Tagen nach einer SAB noch bei nahezu 100 % (Cortnum et al., 2010).

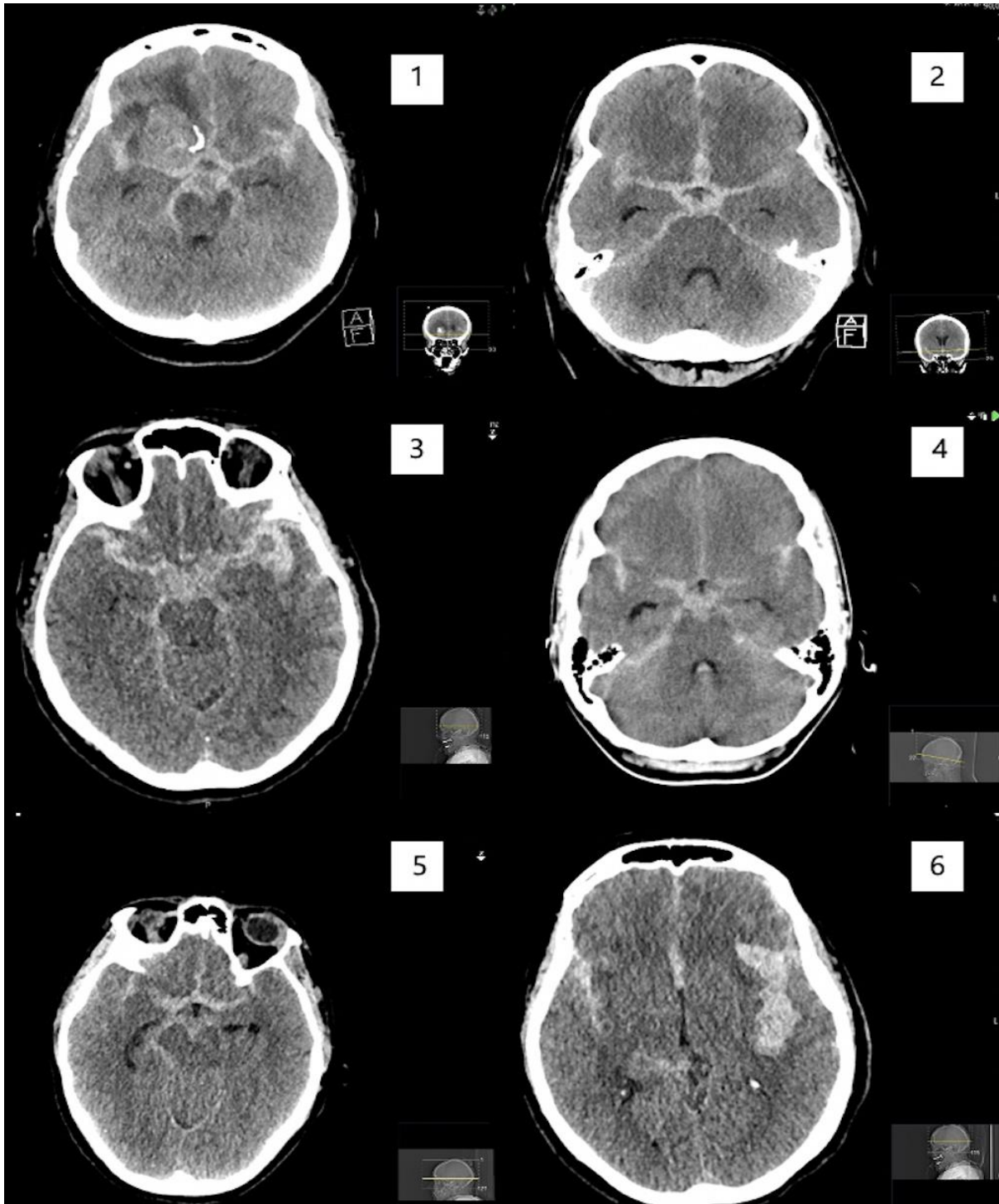
Die meist retrospektiven Studien, in denen die Sensitivität der Computertomographie für Subarachnoidalblutungen bewertet wurde, zeigten, dass die Sensitivität aufgrund von Erythrozytenfragmentation und Lyse im weiteren Verlauf abnimmt (Morgenstern et al., 1998; Sidman et al., 1996). Um bei negativem cCT eine Subarachnoidalblutung auszuschließen, wird daher traditionell eine Lumbalpunktion empfohlen (Edlow et al., 2000).

Das ist auch der Grund, warum die Lumbalpunktion bei allen Patienten trotz eines negativen Ergebnisses im Computertomogramm auch am ersten Tag der Symptome

routinemäßig durchgeführt wird. Im Gegenteil, wenn die Anamnese der Patienten zu einem symptomatischen Beginn 5 bis 7 Tage vor der Aufnahme führt, steigt die Rate negativer CTs stark an, und eine Lumbalpunktion ist dann erforderlich, um eine Xanthochromie nachzuweisen (Morgenstern et al., 1998; Sidman et al., 1996).

Ein sehr hilfreiches diagnostisches Instrument, um bei Patienten mit SAB-typischen Symptomen aber negativem cCT eine SAB nachzuweisen oder auszuschließen, ist die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT). Die Verwendung von MRT-Sequenzen FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) und T2-Stern macht die MR-Diagnostik zu einem wichtigen diagnostischen Hilfsmittel bei Patienten die sich in einer spätere Zeitpunkt von Symptombeginn vorstellig werden (Fiebach et al., 2004; Shimoda et al., 2010).

Bei einer SAB infolge einer Aneurysmaruptur ist es heutzutage etablierter Standard, die initiale cCT-Untersuchung durch eine CT-Angiographie zu ergänzen. Viele Studien zeigen, dass Aneurysmen mit einer Größe von mehr als 3 mm sicher durch eine computertomographische Angiographie (CTA) diagnostiziert werden können (Donmez et al., 2011; McKinney et al., 2008)



**Abb. 1. Lokalisation der Aneurysmaruptur anhand der initialen cCT:** 1. Ruptur eines Aneurysmas der A. carotis interna rechts 2. Ruptur eines Aneurysmas der A. cerebri anterior 3. Ruptur eines Aneurysmas der A. cerebri media links 4. Ruptur eines Aneurysmas der A. communicans posterior 5. Ruptur eines Aneurysmas der A. basilaris 6. Ruptur eines Aneurysmas der A. cerebri media links mit begleitender intrazerebraler Blutung

Es ist ferner erwiesen, dass eine dünn-schichtige cCT-Angiographie ausreicht, um den chirurgischen Aneurysmaverschluss durch Clipping zu planen. Für die Planung eines interventionellen endovaskulären Aneurysmaverschlusses eignet sich jedoch eine alleinige cCTA nicht (Agid et al., 2006). Die Kombination aus 3- und 2-dimensionaler zerebraler Angiographie ist nach wie vor das beste prätherapeutische diagnostische Instrument, da sie die bestmöglichen Informationen zur Aneurysma-Morphologie und –anatomie liefert.

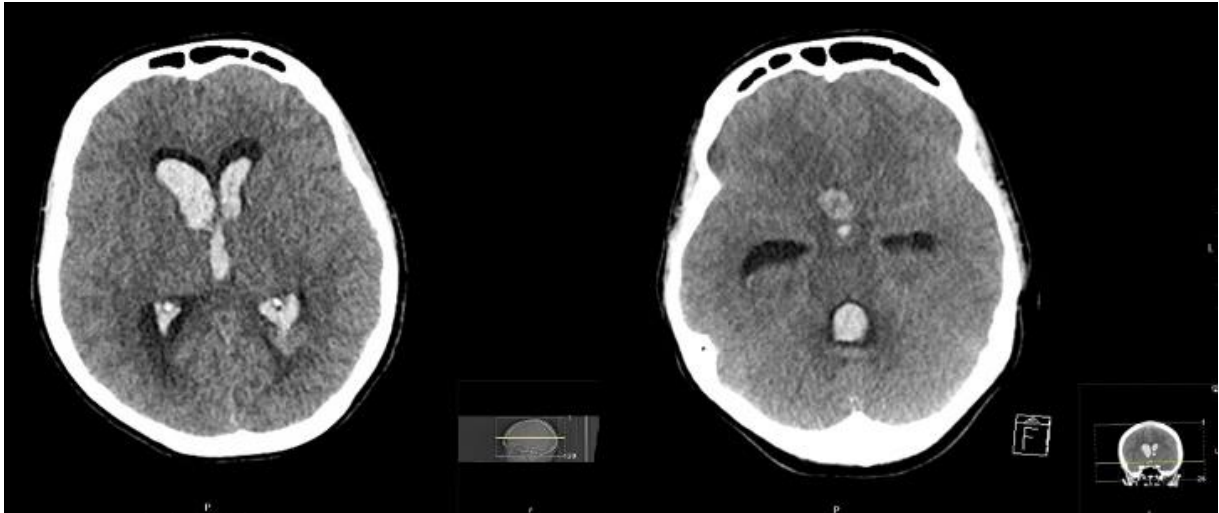
#### **1.4. Akuter Hydrozephalus beeinflusst die Erstversorgung von SAB-Patienten**

Ein Hydrozephalus tritt bei etwa einem Fünftel der Patienten im Frühstadium der SAB auf, während ein chronischer Hydrozephalus bei 10-20 % der Patienten im Spätstadium der SAB (nach 2 Wochen) auftritt (Chen et al., 2017) (Abb. 2).

Der Hydrozephalus beeinträchtigt die neurologische Funktion des Patienten und führt zu einer Verschlechterung der funktionellen Ergebnisse, insbesondere bei zusätzlich intraventrikulären Blutungen (IVH), selbst wenn die primäre SAB behandelt worden ist (Garton et al., 2016).

Die Standardbehandlung bei akut erhöhtem intrakraniellen Druck aufgrund der Entwicklung eines Hydrozephalus ist das Einlegen eines externen Ventrikelkatheters als diagnostisches und therapeutisches Mittel (Klopfenstein et. al., 2004).

Die externe Ventrikulostomie im Rahmen eines posthämorrhagischen Hydrozephalus trägt nicht nur zur Verbesserung des kurzfristigen, sondern auch des langfristigen klinischen und neurologischen Zustand der Patienten bei. (Kusske et. al., 1973)



**Abb. 2. Typische Befunde bei SAB:** Intraventriculäre Blutung mit Zeichen eines hydrozephalen Aufstaus: erweitertes inneres Ventrikelsystem

Das Vorhandensein eines akuten Hydrozephalus führt in erster Linie zu einer Verschlechterung der Vigilanz des Patienten bis hin zur Einklemmungssymptomatik. Dies kann wiederum zu einer Fehldiagnose oder zumindest zu einer verzögerten Diagnose führen, die dann wiederum mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis verbunden ist (Garton et al., 2016).

### **1.5. Risikofaktoren für einen hämorrhagischen Schlaganfall**

Als verhaltensbedingte Risikofaktoren für einen hämorrhagischen Schlaganfall sind Bluthochdruck, Rauchen, Alkoholmissbrauch und die Einnahme von sympathomimetischen Drogen bekannt (Etminan et al., 2011). Das Vorhandensein eines größeren, bislang nicht rupturierten zerebralen Aneurysmas, insbesondere im vertebrobasilären Gefäßabschnitt oder im Verlauf der A. communicans posterior (Lindner et al., 2010), eine Vorgeschichte mit familiären Aneurysmen (Bor et al., 2010) und bestimmte genetische Syndrome wie die autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung oder das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV sind ebenfalls mit einem höheren Risiko für eine akute Subarachnoidalblutung verbunden.

Die oben genannten allgemeinen, verhaltensbedingten Risikofaktoren sowie die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten sind gleichzeitig Risikofaktoren für das Auftreten einer intrazerebralen Blutung.

Als ausgesprochen seltene Ursachen für eine SAB und / oder ICB kommen des weiteren Blutungen aus infektiösen Aneurysmata, beispielsweise im Rahmen einer Endokarditis, sowie frühere Schädelfrakturen mit einhergehender Ausbildung einer posttraumatischen duralen arteriovenösen Fistel (dAVF).

### **1.6. Das klinische Bild als Hinweis auf den Ursprung der Blutung**

Nach der Ruptur eines Aneurysmas der A. carotis interna am Abgang der A. communicans posterior kann es zu einer okulomotorischen Dysfunktion infolge einer vollständigen oder teilweisen Lähmung des dritten Hirnnervs kommen (Raja und Iftikhar A., 1972). Ein großes, raumforderndes Aneurysma der A. communicans anterior kann durch Kompression des N. opticus zu einer monookulären Blindheit führen (Chan et al., 1997). Der dritte Hirnnerv kann auch bei Aneurysmen im Bereich der Basilarisbifurkation oder der A. cerebellaris sup. betroffen sein, wobei dies aber verhältnismäßig seltene Aneurysmalokalisationen sind (Shigeru et al., 1989). (Abb. 1)

Das Vorliegen einer Hemiparese bei einem rupturierten Aneurysma ist ein seltenes klinisches Symptom, das meist dann auftritt, wenn das rupturierte Aneurysma von der A. cerebri media ausgeht oder wenn die Aneurysmaruptur neben der SAB auch zu einer intrazerebralen Blutung geführt hat (Lindner et al., 2010).

### **1.7. Die bisherigen klinischen Vorhersageregeln in der prähospitalen Phase**

Durch klinische Vorhersageregeln bzw. Wahrscheinlichkeitsscores in der prähospitalen Phase, die eine gute Diskriminierung für Schlaganfälle besitzen, würden schnelle Diagnoseverfahren sowie der umgehende Zugang zur optimalen Therapie in einem neurovaskulären Zentrum ermöglicht werden.



Für akute ischämische Schlaganfälle geben die CPSS - Cincinnati Prehospital Stroke Scale (Kothari et al., 1999), RACE - Rapid Arterial occlusion Evaluation und FAST (Face, Arms, Speech, Time) -ED-Skalen (Hasegawa et al., 2013) klinische Vorhersageregeln im präklinischen Stadium.

Die Ottawa-Regel ist die bislang einzige, bekannte und sensitive Vorhersageregeln zur wahrscheinlichen Erkennung einer SAB, jedoch gilt diese nur für Patienten mit akuten, nicht-traumatischen Kopfschmerzen als spezifisches klinisches Merkmal (Perry et al., 2013). Bei Patienten, die mit akuten nicht-traumatischen Kopfschmerzen in die Notaufnahme eingeliefert wurden, die innerhalb einer Stunde ihre maximale Intensität erreichten und bei denen der neurologische Untersuchungsbefund unauffällig war, war die Ottawa-Regel sehr sensitiv für die Identifizierung einer Subarachnoidalblutung (Perry et al., 2013).

Der Japan Urgent Stroke Triage Score (JUST)-Score dagegen besteht aus 21 Items, die klinisch häufige Befunde und relevante Risikofaktoren bei Schlaganfällen abfragen (Tab. 1). Diese Score-Items sind sowohl mit ischämischen, als auch mit hämorrhagischen Schlaganfällen assoziiert.

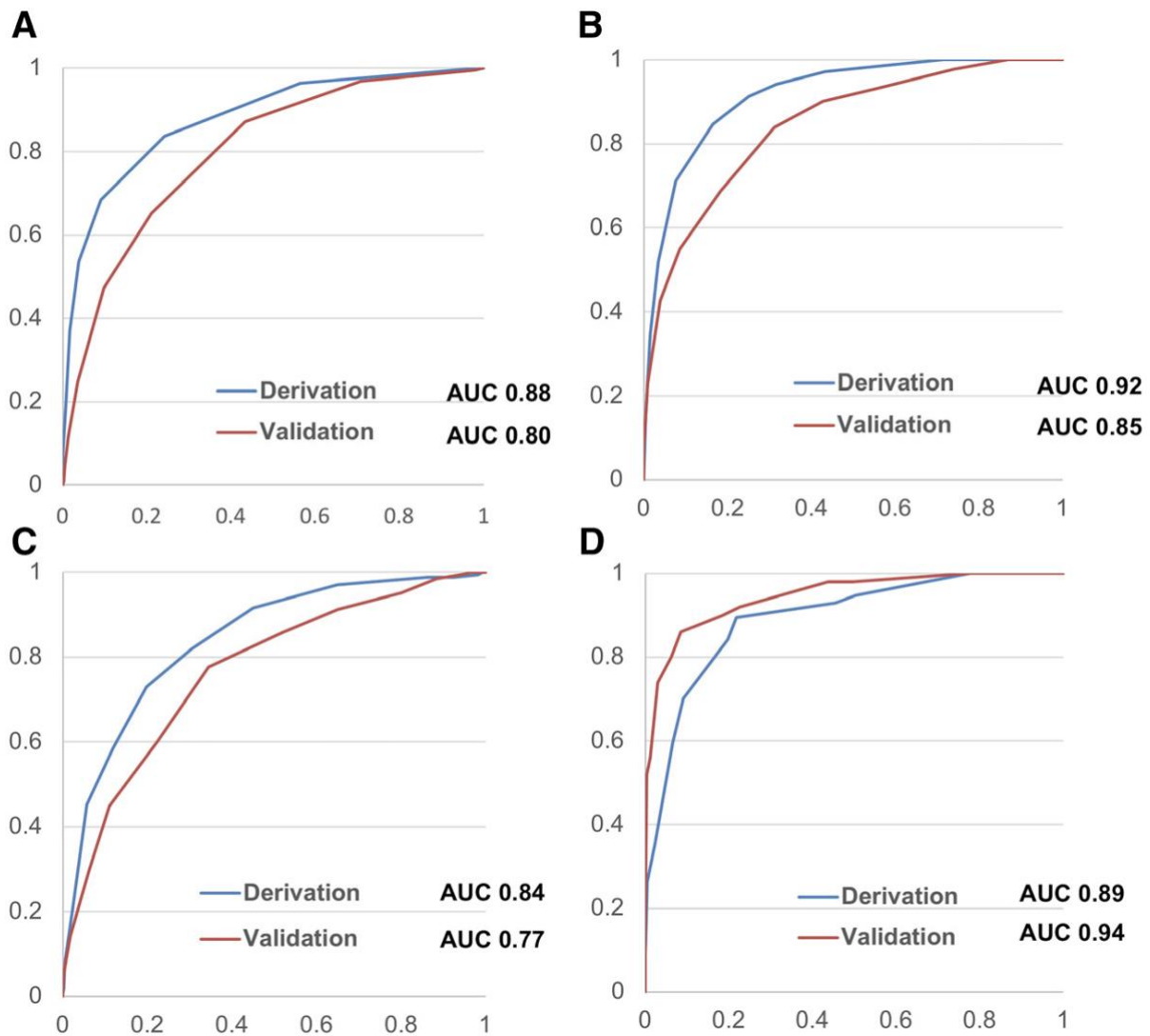
Die Entwicklung des JUST-Scores als klinische Vorhersageregeln basiert auf einem multizentrischen Register aus 8 Zentren in Japan (Kazutaka et al., 2018).

Rekrutiert wurden alle Patienten, bei denen die Rettungssanitäter einen Schlaganfall vermuteten. Aufgenommen wurden Patienten, die in eines der teilnehmenden Zentren überwiesen wurden, ausgeschlossen, diejenigen, die keine diagnostische CT oder MRT erhielten.

Zertifizierte Rettungssanitäter bewerteten die 29 vorgegebenen potenziell prädiktiven Variablen, bestehend aus Symptomen oder klinischen Zeichen, die auf einen Schlaganfall hinweisen könnten. Die unsicheren oder nicht nachweisbaren (fehlenden) Symptome und Zeichen wurden für die schnelle und bequeme Bewertung der prädiktiven Variablen und der klinisch plausiblen Vorhersageregeln als null betrachtet. Wenn die daraus resultierende Diagnose von der ursprünglichen Diagnose abwich, wurde die spätere Diagnose als endgültig betrachtet. Die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsmodelle wurden dann verwendet, um klinische Vorhersageregeln zu entwickeln.

Das japanische multizentrische Register lieferte 2 Kohorten: eine Ableitungskohorte und eine Validierungskohorte. Die Ableitungskohorte bestand aus Patienten, die von Juni 2015 bis März 2016 untersucht wurden. Diese umfasste 1229 Patienten, von denen 533 mit einem Schlaganfall diagnostiziert wurden, darunter 104 LVO, 169 ICB und 57 SAB-Fälle. Die univariaten Analysen zeigten, dass 22 der 29 potenziell prädiktiven Variablen mit einem Schlaganfall assoziiert waren. Multivariate logistische Regressionsmodelle zeigten 21 Variablen, die unabhängig voneinander mit einem Schlaganfall, LVO, ICB oder SAB assoziiert sind. Somit besteht das endgültige Modell der Vorhersageregeln des JUST-Scores aus 21 Variablen. (Tab. 1)

Die Validierungskohorte bestand aus 1007 Patienten, die von August 2016 bis Juli 2017 untersucht wurden. Ein Schlaganfall wurde bei 617 Patienten festgestellt, darunter 131 LVO, 183 ICB und 50 SAB Fälle. Bei Anwendung der klinischen Vorhersageregeln aus der Ableitungskohorte auf die Validierungskohorte lagen die AUCs in den Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analysen bei 0,80 für jeden Schlaganfall, 0,85 für LVO, 0,77 für ICB und 0,94 für SAB. (Abb. 3)



**Abb. 3. Die Validierungskohorte ROC – Analyse (JUST-Score).** A. Jeder Schlaganfall,  $P < 0,001$ . B. Ischämische Schlaganfall (LVO),  $P = 0,002$ . C. Intrakranielle Blutung (ICB),  $P = 0,005$ . D. Subarachnoidalblutung (SAB),  $P = 0,06$ . AUC gibt die Fläche unter der Kurve an (Abbildung entnommen aus: Kazutaka Uchida, Shinichi Yoshimura, Nagayasu Hiyama, Yoshiharu Oki, Tsuyoshi Matsumoto, Ryo Tuda, Takeshi Morimoto “Clinical Prediction Rules to Classify Types of Stroke at Prehospital Stage Japan Urgent Stroke Triage (JUST) Score” <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021794>.)

Mit dem JUST-Score wurde somit ein hochprädiktiver Score für das präklinische Setting entwickelt, welcher mit hohem Unterscheidungsvermögen gleichzeitig für SAB - und ICB - Patienten verwendet werden kann. Dadurch ermöglicht dieser Score einen besseren und schnelleren Zugang zur besten medizinischen Behandlung (Kazutaka et al., 2018).

Schließlich wurden diese klinischen Prognoseregeln in Japan entwickelt und sind daher nicht unbedingt in jedem Kontext anwendbar. Bei den verwendeten Variablen handelt es sich jedoch um häufige Befunde, die klinisch mit der Pathologie aller Schlaganfällen assoziiert sind und allgemein als relevante Risikofaktoren anzusehen sind. Darüber hinaus wurde diese Vorhersageregeln lokal entwickelt und dann in ähnlichen Umgebungen getestet. Daher sollten diese klinischen Vorhersageregeln verwendet werden, um ihren Nutzen in einem anderen Umfeld zu bewerten.

Für die unsere Studie wurden nur die 8, für eine SAB relevanten, Items ausgewertet. Diese präklinisch relevanten Faktoren für Patienten mit einer im Verlauf dann diagnostizierten Subarachnoidalblutung wurden in positiv-prädiktiv (Kopfschmerzen, Raucher, Bewusstseinsstörungen, Erbrechen / Übelkeit) und negativ prädiktiv (Alter über 75 Jahre, Schwindel, Lähmung der oberen Gliedmaßen, Dysarthrie) aufgeteilt (Tab. 2).

VARIABLEN	JEDER SCHLAGANFALL	ISCHÄMIE	ICB	SAB
Alter ≥75	...	...	...	-2
Raucher	2	...	...	2
Hirninfrakt in der Vorgeschichte	...	...	-2	...
Plötzliches Auftreten	...	1	...	...
Verbesserung der Symptome im Verlauf	...	...	-2	...
Verschlechterung der Symptome im Verlauf	1	...	1	...
Kopfschmerzen	1	-3	1	4
Aphasie	1	...	...	...
Krampfanfall	-1	...	...	...
Dysarthrie	1	...	2	-2
Schwindel	...	...	...	-2
Übelkeit oder Erbrechen	...	...	...	1
Systolischer Blutdruck ≥165 mmHg	1	...	1	...
Diastolischer Blutdruck ≥95 mmHg	...	...	1	...
Herzrhythmusstörung	1	2	-2	...
Bewusstseinsstörung	...	1	1	2
Augenmotilitätsstörung	1	...	1	...
Einseiter räumlicher Neglect	...	1	...	...
Fazialisparese	1	1	...	...
Lähmung der oberen Extremitäten	1	3	2	...
Lähmung der unteren Extremitäten	...	...	...	-2

**Tabelle 1:** Klinische Befunde und relevante Risikofaktoren für ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen (Kazutaka et al., 2018)

VARIABLEN	SAB
Alter ≥75	-2
Raucher	2
Hirnfarkt in der Vorgeschichte	...
Plötzliches Auftreten	...
Verbesserung der Symptome im Verlauf	...
Verschlechterung der Symptome im Verlauf	...
Kopfschmerzen	4
Aphasie	...
Krampfanfall	...
Dysarthrie	-2
Schwindel	-2
Übelkeit oder Erbrechen	1
Systolischer Blutdruck ≥165 mmHg	...
Diastolischer Blutdruck ≥95 mmHg	...
Herzrhythmusstörung	...
Bewusstseinsstörung	2
Augenmotilitätsstörung	...
Einseiter räumlicher Neglect	...
Fazialisparese	...
Lähmung der oberen Extremitäten	...
Lähmung der unteren Extremitäten	-2

**Tabelle 2.** SAB-spezifische Items für dieJUST-Score Vorhersagewahrscheinlichkeit für die SAB-Diagnose

## **2. Ziele der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, ein mit japanischen Daten publiziertes prähospitales Scoring-System zur Vorhersagewahrscheinlichkeit einer SAB und / oder ICB auf das Patientengut einer deutschen Universitätsklinik und einem Maximalversorgungskrankenhaus zu vergleichen und zu validieren. Somit könnte dem Rettungsdienst ein Tool zur Verfügung gestellt werden, schnellstmöglich eine entsprechende Verdachtsdiagnose zu stellen und den Patienten in Richtung des für die weitere Diagnostik und Therapie am besten geeigneten Zentrums zu triagieren.

Die JUST-Score-Studie ist die größte Studie, in der klinische Faktoren, die mit der Schlaganfalldiagnose im präklinischen Stadium assoziiert sind, in einer Ableitungskohorte identifiziert und in der Validierungskohorte analysiert werden.

Diese klinischen Prognoseregeln wurden in Japan entwickelt und sind daher nur bedingt verallgemeinerbar. Daher haben wir eine eigene retrospektive Studie durchgeführt, um den Nutzen des JUST-Scores im deutschen präklinischen Gesundheits- bzw. Rettungssystem zu bewerten.

Da die ICB-Vorhersagewahrscheinlichkeit im JUST-Score keine hohe Sensitivität aufzeigte, konzentriert sich diese Studie auf die SAB-Items. Sodass sowohl für die SAB-Kohorten als auch für die ICB-Kohorte die 8 für SAB relevanten Items ausgewertet wurden.

Die Ergebnisse der ICB-Kohorte wurden dann als Vergleichskohorte herangezogen, womit die hohe Spezifität und Sensitivität der SAB-spezifischen Items für die SAB-Kohorten der JUST-Score im deutschen präklinischen Gesundheitssystem nachgewiesen werden konnte

Zusätzlich haben wir die Korrelation zwischen der anfänglich dokumentierten neurologischen Untersuchung (GCS, WFNS und HH) und den Ergebnissen des SAB-spezifischen JUST-Scores berechnet.

### **3. Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

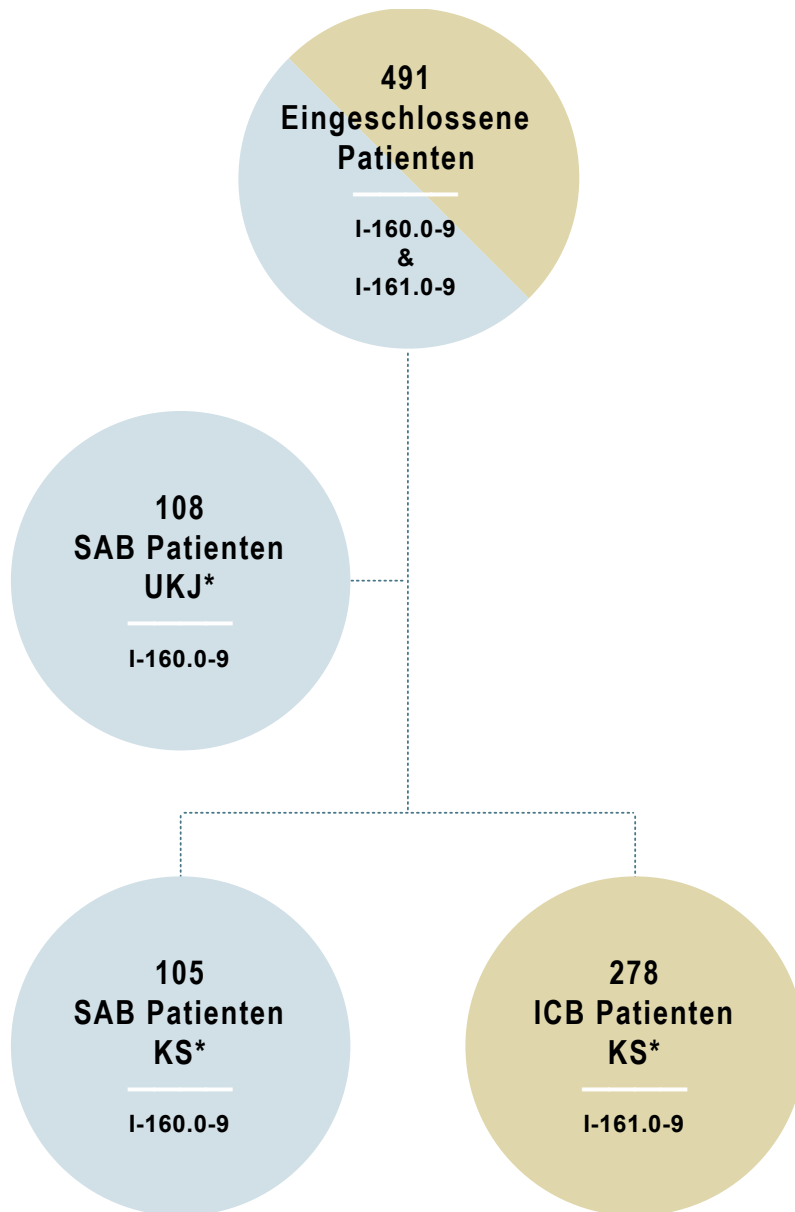
Um die Validität der klinischen Vorhersageregeln des Japan Urgent Stroke Triage (JUST)-Scores zu prüfen, führten wir eine retrospektiv-biszentrische Kohortenstudie an Patienten mit akuter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) und intrazerebraler Blutung (ICB), mit dem Einschlusszeitraum zwischen Januar 2012 und Dezember 2020, durch. Aus dem Klinikum Saarbrücken wurden Patienten mit akuter SAB und ICB sowie aus dem Universitätsklinikum Jena nur die mit akuter SAB analysiert.

Die patientenbezogenen Informationen wurden in den Notfallaufnahmeprotokollen von Notärzten oder Sanitätern im präklinischen Stadium bzw. während des Krankenhausaufenthaltes durch neurochirurgische und neurologische Aufnahmeärzte erfasst.

Es wurden medizinische Aufzeichnungen über den neurologischen Zustand bei der Aufnahme, den Zeitpunkt und die Ergebnisse der diagnostischen Verfahren gesammelt. Anamnesen wurden direkt von den Patienten oder von einem Angehörigen erhoben, wenn der neurologische Zustand des Patienten dies nicht zuließ.

Die Patienten-Daten wurden von SAP-Archiv anhand der ICD-Code-Diagnose bei Entlassung gesucht. Die SAB-Patienten wurden (I-160.0-9) in beiden Kliniken nach dem ICD-Code I-60.0-9 und die ICB-Patienten (I-161.0-9) im Klinikum Saarbrücken nach dem ICD-Code I-61.0-9 gefiltert (Diagramm 1).





**Diagramm 1:** Eingeschlossene Patienten, UKJ: Universitätsklinikum Jena, KS: Klinikum Saarbrücken

### **3.2. Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Subarachnoidalblutung bzw. eine intrazerebrale Blutung nach radiologischen Befunden diagnostiziert wurden. Diese Patienten wurden mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Angiographie (DSA) diagnostiziert. Patienten mit lediglich xanthochromen Liquor oder alleiniger traumatischer SAB wurden ausgeschlossen.

Kriterien für die Aufnahme eines Patienten mit positiver Subarachnoidalblutung waren das Vorhandensein von Blut im Subarachnoidalraum in der unverstärkten Computertomographie des Kopfes mit oder ohne ein Aneurysma in der zerebralen Angiographie (digitale Subtraktion, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie). Eine sichtbare Xanthochromie im Liquor oder rote Blutkörperchen im letzten Röhrchen des entnommenen Liquors wurden nicht in unsere Kohorte der positiv diagnostizierten Patienten aufgenommen.

### **3.3. Patientengruppen und klinische Evaluation**

Die Datenanalyse wurde retrospektiv durchgeführt. Die 8 potenziell prädiktiven Variablen für SAB aus dem JUST-Score (Japan Urgent Stroke Triage) wurden retrospektiv überprüft und analysiert. Die SAB-prädiktiven Variablen bestanden aus Anamnese, Symptomen und Risiko Faktoren. Die positiven prädiktiven Variablen waren Alter, Geschlecht, Raucherstatus sowie Kopfschmerzen und Übelkeit oder Erbrechen. Die negativen prädiktiven Variablen waren Schwindel und Lähmung der oberen Gliedmaßen. Bei unsicherer oder fehlender Angaben über die Anamnese, Symptomen oder Risiko Faktoren wurden die Items mit Null bewertet.

Die aus dem JUST-Score entwickelte klinische Vorhersagewahrscheinlichkeit wurde dann auf die Kohorten beider Zentren angewendet. Die Ergebnisse der spezifischen SAB-Regel wurden anschließend mit den Ergebnissen des JUST-Scores verglichen. Zusätzlich wurde das mit der SAB-Regel berechnete Risiko zwischen den beiden Zentren, aber auch zwischen Patienten mit SAB und denen mit der Diagnose ICB verglichen.

Ähnlich wie bei der Untersuchung des JUST-Scores wurden die Ergebnisse dieses Bewertungssystems in 5 Untergruppen stratifiziert: -8 bis -3, -2 bis 2, 3 bis 4, 5 bis 6 und 7 bis 9. Zur Berechnung der Sensitivität, ähnlich wie in der JUST-Studie, haben wir einen Cut-off von 0 verwendet. Die Aufzeichnung unserer Ergebnisse in derselben Schichtung machte es einfacher, sie zu berechnen, zu vergleichen und zu interpretieren.

Klinische Faktoren wurden aus den oben genannten Aufzeichnungen abgerufen. Dazu gehörten Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht. Zur Einteilung der Schweregrades des klinischen Zustands erfolgte die Klassifikation anhand des Aufnahme-GCS, Hunt- und Hess-Grades bzw. der WFNS-Skala. Ferner wurde der aus dem ersten CT-Scan radiologisch dokumentierte Fisher-Grad miterfasst.

Die Forschungsethikkommission jedes teilnehmenden Zentrums hat die Studie genehmigt.

### **3.4. Statistische Analyse:**

Die Verteilungsparameter wurden für alle drei Patientenkollektive deskriptiv, inklusive Perzentilen, beschrieben. Die deskriptive Statistik wurde auf die Darstellung der Patientencharakteristika, wie Geschlecht und Alter, angewendet.

Die Bestimmung der Sensitivität erfolgte, ähnlich wie in der JUST-Studie, durch Verwendung des Cutoff-Wertes von 0.

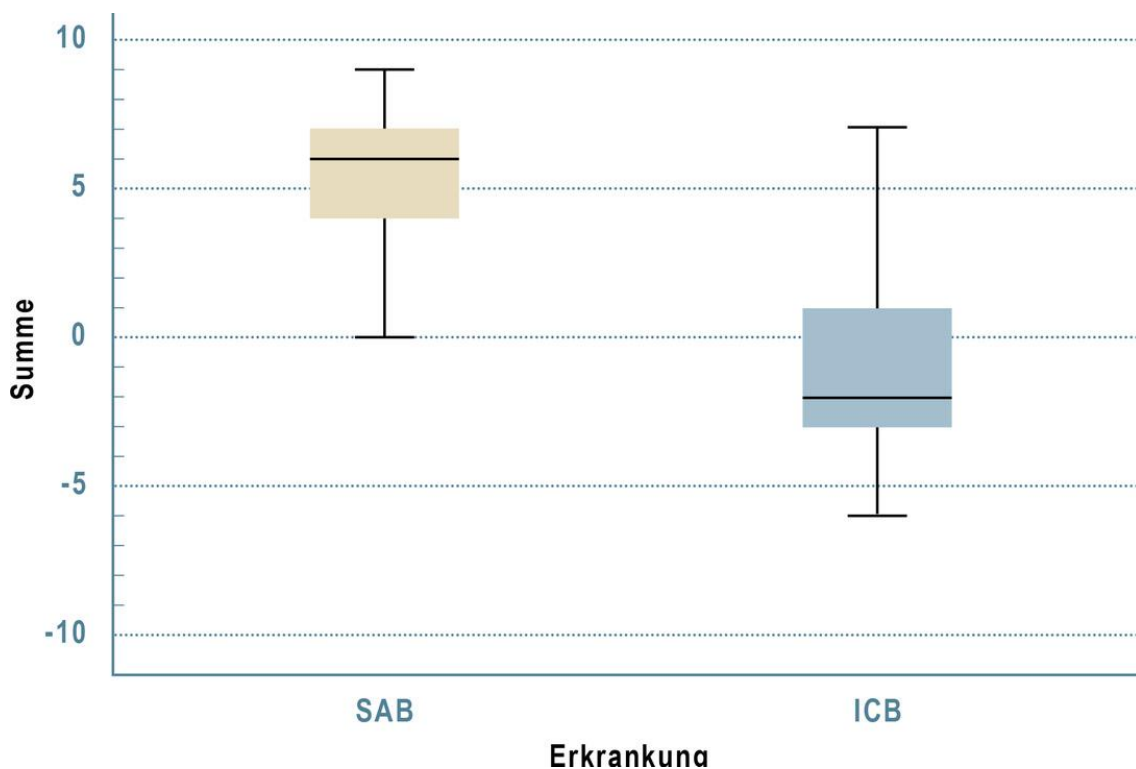
Der Vergleich der Score-Ergebnisse beider Diagnosen bzw. der drei Kohorten erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests. Die Effektstärke Cohens wurde zusätzlich berechnet (Abb. 4 und Abb. 5).

Durch multiple Regression mit Einbeziehung der Kontrollvariable, wie Alter in Jahren, Dysarthrie und Schwindel, konnte der Unterschied zwischen beiden Diagnosen, Subarachnoidalblutung (SAB) und intrazerebrale Blutung (ICB), zusätzlich bestätigt werden.

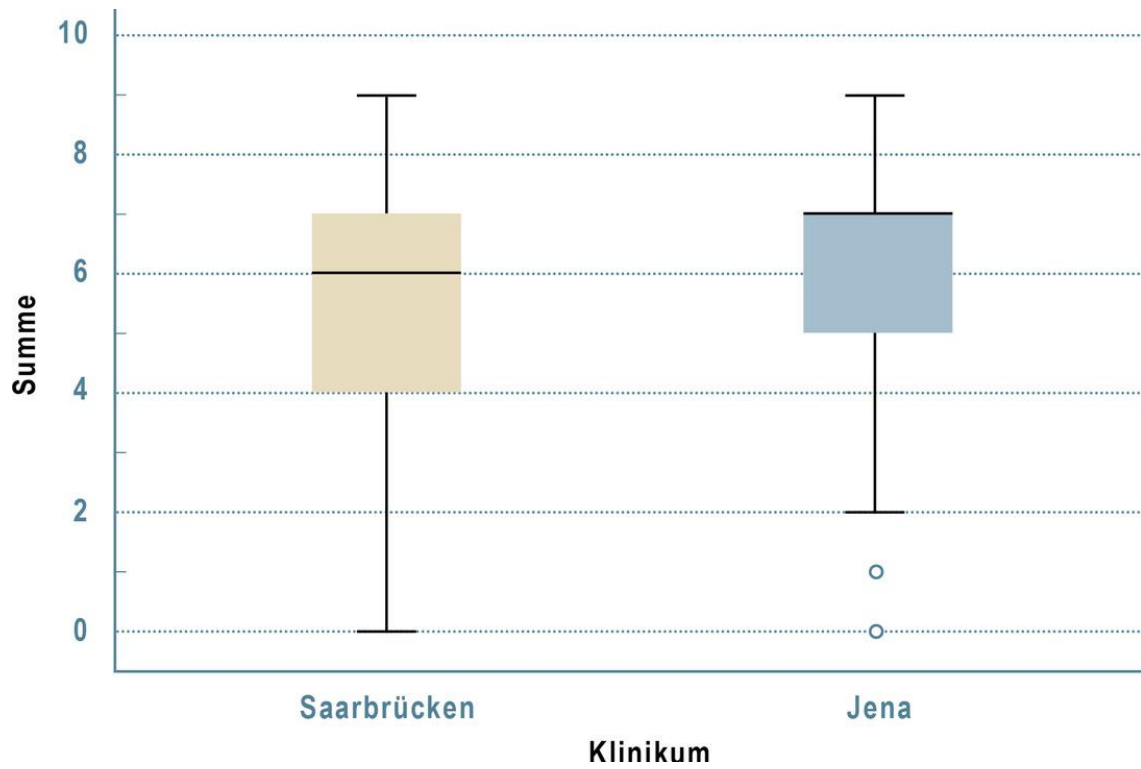
Mittels Pearson-Korrelation berechneten wir die Korrelation zwischen den Score-Ergebnissen und dem GCS, WFNS-Grad sowie dem Hunt und Hess Score (85). Hierzu erfolgte die Berechnung der Korrelationen mittels Regressionen für GCS und WFNS-Grade bzw. Hunt und Hess Score.

Um eine ROC-Analyse durchzuführen, wurden die Score-Ergebnisse der ICB-Patienten als Vergleichsdiagnosen angenommen. Hiermit konnte eine Sensitivität bzw. Wahrscheinlichkeit für eine präklinische SAB-Diagnose ab einem Score von 3 berechnet werden.

Die Version 18.0 des SPSS-Statistik-Programms und Excel Office wurden zur Analyse dieser Daten genutzt.



**Abb. 4:** Verteilung der Score Ergebnisse im Klinikum Saarbrücken bei Patienten mit einer SAB oder ICB



**Abb. 5:** Verteilung der Score Ergebnisse bei den Patienten mit SAB in Klinikum Saarbrücken und im Universitätsklinikum Jena

## 4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die signifikanten Unterschiede der statistisch ausgewerteten Parameter und die Ergebnisauswertung des für SAB und ICB angepassten Scores beschrieben.

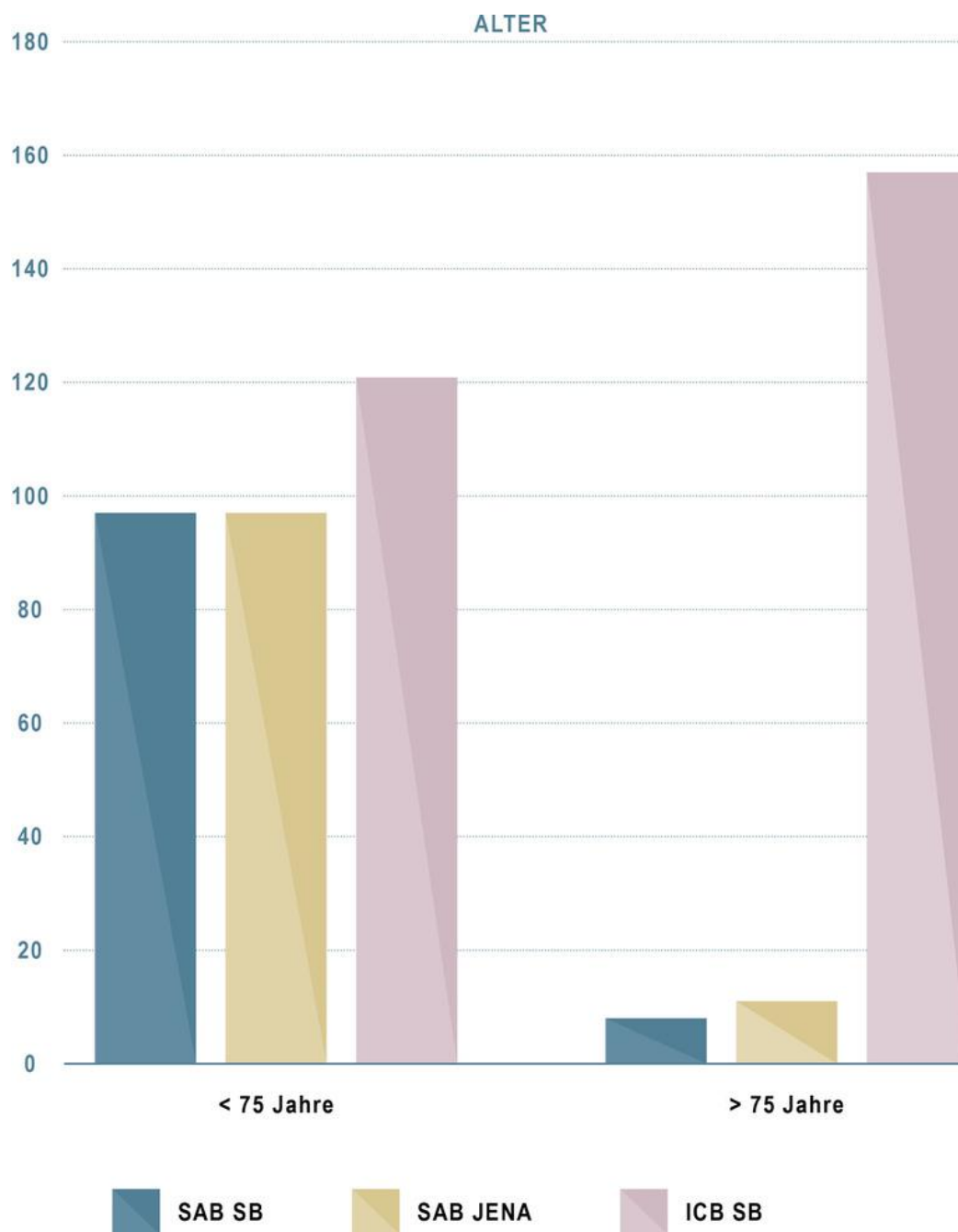
### 4.1. Demografische Daten

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2017 und Dezember 2020 im Klinikum Saarbrücken und im Universitätsklinikum Jena eine Subarachnoidalblutung oder intrazerebrale Blutung diagnostiziert wurde.

Das Patientenkollektiv umfasste somit 491 Patienten (männlich: 240; weiblich: 251), wobei 105 Patienten (männlich: 34; weiblich: 71) mit der Diagnose SAB und 278 Patienten (männlich: 154; weiblich: 124) mit der Diagnose ICB im Klinikum Saarbrücken behandelt worden waren. Die übrigen 108 Patienten (männlich: 52; weiblich: 56), wurden im Untersuchungszeitraum mit der Diagnose einer SAB in der Universitätsklinik Jena behandelt. In der SAB-Kohorte waren somit ca. 60% weiblich, im Gegensatz zu 45% in der ICB-Kohorte.

Es erfolgte eine Dichotomisierung in Alter  $\geq 75$  Jahre und  $< 75$  Jahre mit folgender Aufteilung: SAB  $\geq 75$  Jahre  $n = 19$  (männlich: 9; weiblich: 10), SAB  $< 75$  Jahre  $n = 194$  (männlich: 77; weiblich: 117). ICB  $\geq 75$  Jahre  $n = 121$  (männlich: 56; weiblich: 65), ICB  $< 75$  Jahre  $n = 157$  (männlich: 98; weiblich: 59). Somit war die Anzahl der Patienten mit einer SAB und älter als 75 Jahre deutlich niedriger im Vergleich zu ICB-Patienten, die älter als 75 Jahre waren (Diagramm 2).

Der klinische und radiologische Aufnahmezustand der SAB-Patienten stellte sich wie in Tabelle 3 gezeigt dar (Tab. 3).



**Diagramm 2:** Diagnose in Abhängigkeit vom Alter innerhalb des gesamten Patientenkollektivs

Grad	Klinikum Saarbrücken		UK-Jena**	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Hunt / Hess I	10	9	21	13
Hunt / Hess II	7	23	11	10
Hunt / Hess III	2	13	11	12
Hunt / Hess IV	6	8	0	9
Hunt / Hess V	8	17	7	11
WFNS I	10	9	21	12
WFNS II	7	22	11	11
WFNS III	2	14	11	10
WFNS IV	8	8	0	11
WFNS V	9	17	7	11
Fisher I	1	1	0	0
Fisher II	3	4	7	4
Fisher III	13	25	20	9
Fisher IV	16	40	24	41

**Tabelle 3:** Klinischer und radiologischer Aufnahmezustand der SAB-Patienten sowohl im Klinikum Saarbrücken als auch im UKJ. \*2 x SAB bei AVM Klinikum Saarbrücken SAB-Kohorte \*\*2 x SAB bei AVM und 1 x SAB bei dAVF UK-Jena SAB-Kohorte



## **4.2. JUST-Score Ergebnisse in drei Patienten-Kohorten**

In Tabelle 4 sind die Baseline-Ergebnisse der modifizierten SAB- und ICB-Scores der drei Kohorten dargestellt. In beiden Kohorten von SAB-Patienten im Klinikum Saarbrücken und im Universitätsklinikum Jena war der häufigste Ergebniswert auf der 75. Perzentile ein Score von 7 Punkten. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen war bei den ICB-Patienten das häufigste Ergebnis ein Scorewert von 1 Punkt. (Tab. 4)

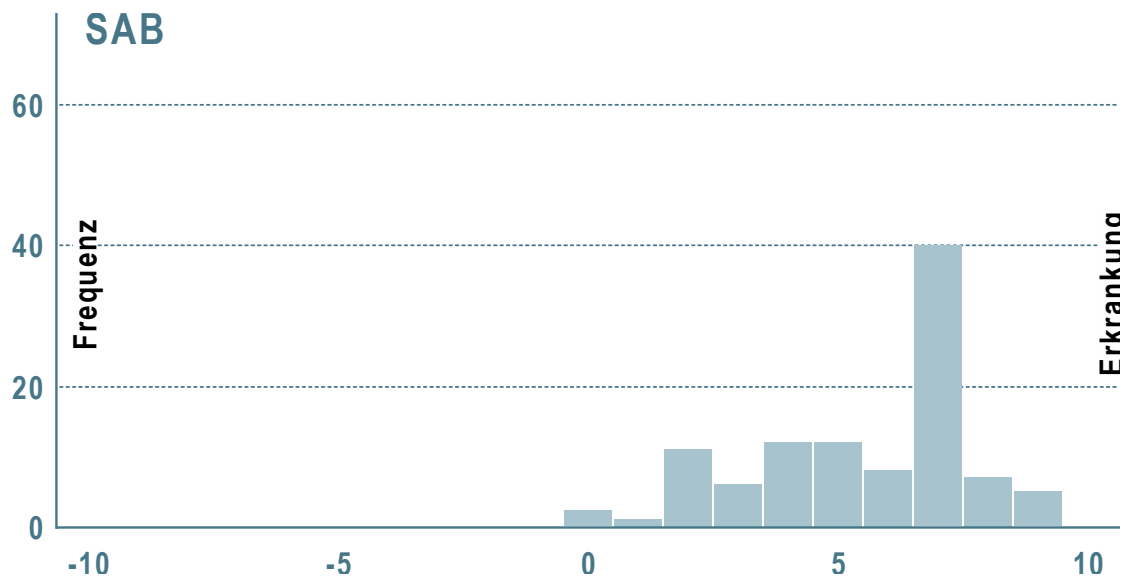
Die Ergebnisse der nach dem JUST-Score adaptierten klinischen Vorhersagewahrscheinlichkeit für SAB-Patienten hatten eine sehr hohe Sensitivität bei einem Cutoff-Wert von 0. Der Sensitivitätswert für SAB-Patienten im Klinikum Saarbrücken lag bei 0,96 und für SAB-Patienten im Universitätsklinikum Jena bei 0,94. Im Gegensatz dazu ergab sich bei Verwendung der gleichen acht klinischen Items für ICB-Patienten im Klinikum Saarbrücken ein Sensitivitätswert von lediglich 0,26.

## **4.3. Vergleich der Ergebnisse der Vorhersageregeln**

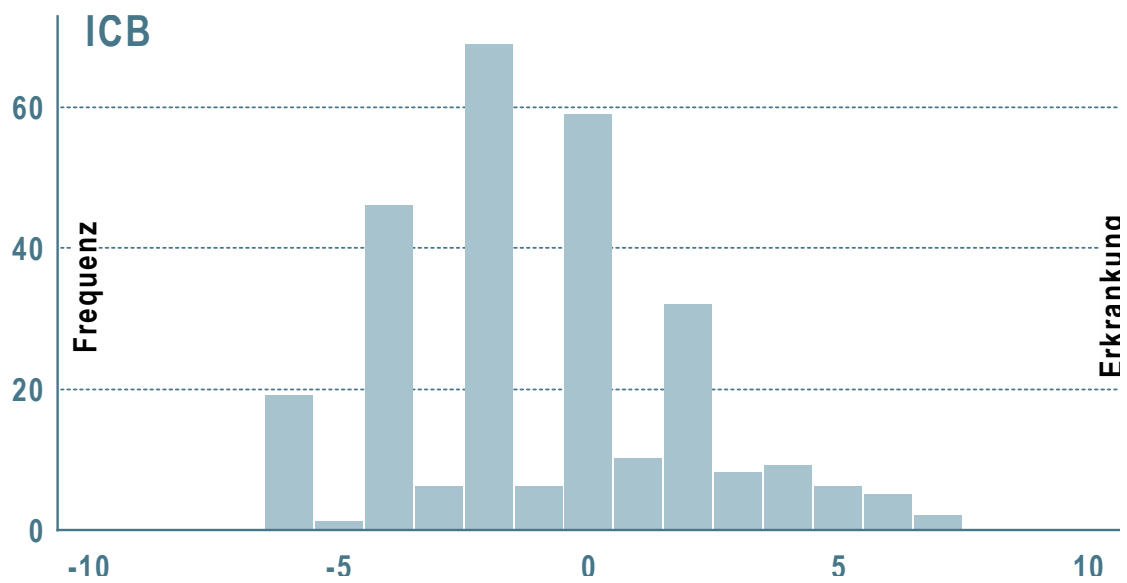
Der Vergleich der Ergebnisse der präklinischen Vorhersagewahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer SAB bzw. einer ICB wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests durchgeführt. Es zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied mit einem p-Wert < 0,0005. Die Cohen'sche Abweichung ergab mit einem Ergebnis von  $d=2,4$  eine sehr große Effektstärke, was eine stark unterschiedliche Verteilung der jeweiligen Vorhersagewahrscheinlichkeiten bestätigte. Diese Ergebnisse sind in dem nachstehenden Histogramm dargestellt (Abb. 4, 6 und 7).

KLINIKUM SAARBRÜCKEN	SAB	<b>N</b>	<b>VALID</b>	<b>105</b>
		Mean		5,50
		Median		6,00
		Std. Deviation		2,215
		Minimum		0
		Maximum		9
		Percentiles	25	4,00
	50		6,00	
	75		7,00	
	ICB	<b>N</b>	<b>VALID</b>	<b>278</b>
		Mean		-,92
		Median		-2,00
		Std. Deviation		2,897
Minimum			-6	
Maximum			7	
Percentiles		25	-3,00	
	50	-2,00		
	75	1,00		
UNIVERSITÄTSKLINIK JENA	SAB	<b>N</b>	<b>VALID</b>	<b>108</b>
		Mean		6,03
		Median		7,00
		Std. Deviation		2,102
		Minimum		0
		Maximum		9
		Percentiles	25	5,00
			50	7,00
75	7,00			

**Tabelle 4:** Baseline-Ergebnisse des Scores in allen drei Patientenkohorten



**Abb. 6:** Verteilung der Score Ergebnisse für die SAB-Kohorte



**Abb. 7:** Verteilung der Score Ergebnisse für die ICB-Kohorte

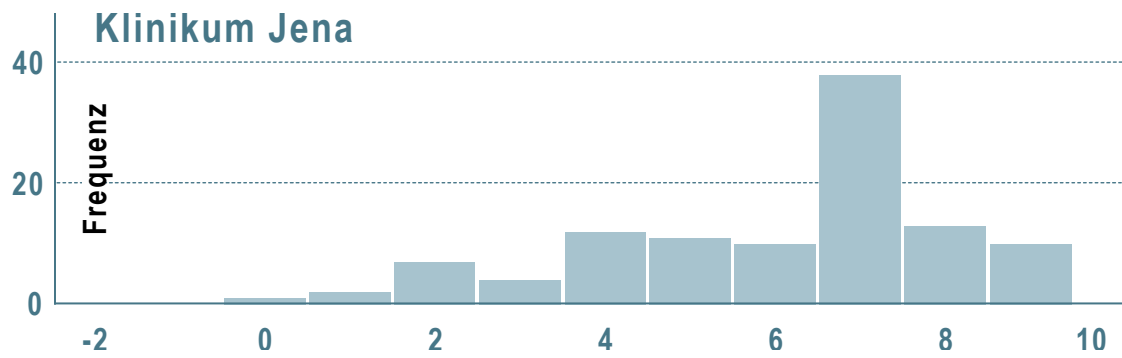
Auch wenn man das Alter in Jahren, Dysarthrie und Schwindel als Kontrollvariablen in die multiple Regression mit einbezieht, zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Diagnose auf die JUST-Score Ergebnisse. Es handelt sich weiterhin um einen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen für die beide Diagnosen (Tab. 5).

MODELL 1	Koeffizienten			t	Sig.
	Nicht-Standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
	B	Std. Error	Beta		
(Konstante)	14,125	,603		23,426	,000
Alter	-,072	,009	,256	-8,327	,000
Dysarthrie	1,660	,138	,365	12,036	,000
Schwindel	,154	,241	,018	,637	,524
Diagnose	-4,421	,290	-,499	-15,245	,000

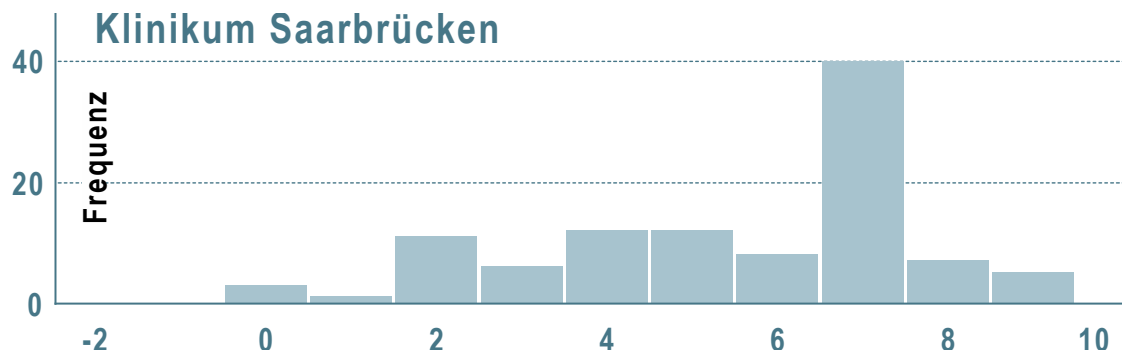
**Tabelle 5:** Multiple Regression-Analyse mit Einbeziehung von Alter, Dysarthrie und Schwindel

Der Ergebnisvergleich mittels des Mann-Whitney-Test zwischen den SAB-Kohorten im Klinikum Saarbrücken und im Universitätsklinikum Jena zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,077$ ) sowie eine kleine Effektstärke, Chohen'sche  $d=0,24$ .

Der Mann-Whitney-Test zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kliniken gibt,  $p=0,077$ . Es ergibt sich eine kleine Effektstärke (Chohen'sche Abweichung  $d=0,24$ ) (Abb. 5, 8 und 9)



**Abb. 8:** Verteilung der Score-Ergebnisse für die SAB-Kohorte im Universitätsklinikum Jena



**Abb. 9:** Verteilung der Score Ergebnisse für die SAB-Kohorte im Klinikum Saarbrücken

#### 4.4. Die Korrelation zwischen den unabhängigen Prädiktoren der Vorhersagewahrscheinlichkeiten

Der initiale Bewusstseinsstatus wurde als GCS-Wert beim Eintreffen des Rettungswagens oder beim ersten Kontakt mit dem Aufnahmearzt im Krankenhaus dokumentiert. Die Häufigkeit und Verteilung des initialen GCS und der anderen klinischen Faktoren, wie Hunt und Hess-Skala, WFNS-Grade und Fisher-Grade, der SAB-Patientenkohorte sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tab. 6 - 9).

Glasgow Coma Scale (GCS)				
GCS	Frequenz	Prozent	Gültiger Prozentsatz	Kumulativer Prozentsatz
3	40	18,8	18,8	18,8
4	6	2,8	2,8	21,6
5	2	,9	,9	22,5
6	7	3,3	3,3	25,8
7	2	,9	,9	26,8
8	2	,9	,9	27,7
9	14	6,6	6,6	34,3
10	4	1,9	1,9	36,2
11	14	6,6	6,6	42,7
12	9	4,2	4,2	46,9
13	25	11,7	11,7	58,7
14	10	4,7	4,7	63,4
15	78	36,6	36,6	100,0
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

**Tabelle 6:** Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme, SAB-Kohorte beider Kliniken

WFNS-Grad				
Gültigkeit	Frequenz	Prozent	Gültiger Prozentsatz	Kumulativer Prozentsatz
0	3	1,4	1,4	1,4
1	55	25,8	26,1	27,5
2	48	22,5	22,7	50,2
3	37	17,4	17,5	67,8
4	25	11,7	11,8	79,6
5	43	20,2	20,4	100
Total	211	99,1	100,0	
Fehlende Daten	2	,9		
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>		

**Tabelle 7:** World Federation of Neurological Surgery (WFNS) Grade bei Aufnahme

Hunt und Hess-Grad				
Gültigkeit	Frequenz	Prozent	Gültiger Prozentsatz	Kumulativer Prozentsatz
0	3	1,4	1,4	1,4
1	53	24,9	25,1	26,5
2	50	23,5	23,7	50,2
3	39	18,3	18,5	68,7
4	23	10,8	10,9	79,6
5	43	20,2	20,4	100
Total	211	99,1	100,0	
Fehlende Daten	2	,9		
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>		

**Tabelle 8:** Hunt und Hess (HH) Grad bei Aufnahme

Fischer-Grad				
Valid	Frequenz	Prozent	Gültiger Prozentsatz	Kumulativer Prozentsatz
0	3	1,4	1,4	1,4
1	9	4,2	4,3	5,7
2	17	8,0	8,1	13,7
3	68	31,9	32,2	46,0
4	117	53,5	54,0	100
Total	211	99,1	100,0	
Fehlende Daten	2	,9		
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>		

**Tabelle 9:** Fischer Grad anhand des initialen kranialen CTs

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Iktus das Bewusstsein verloren haben, war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie einen niedrigeren JUST-Score aufwiesen als bei Patienten, die beim ersten medizinischen Kontakt einen normalen mentalen Status aufwiesen.

Wir berechneten mittels Pearson-Korrelation den potenziellen Einfluss des ersten dokumentierten GCS auf den JUST-Score. Hiermit konnte bestätigt werden, dass der initiale Bewusstseinsstatus (GCS) einen signifikanten Einfluss auf das JUST-Score Ergebnis hat. Die Korrelation zwischen den unabhängigen Prädiktoren der Vorhersagewahrscheinlichkeiten einschließlich der Hunt-Hess-Grade und des WFNS-Grades war ebenfalls signifikant. Das Volumen an subarachnoidalen Blut (Fischer-Grad) zeigte keine statistisch relevante Korrelation.

Tabelle 10 enthält die Ergebnisse, die eine signifikante Korrelation zwischen dem anfänglichen GCS, Hunt und Hess-Skala und den WFNS-Graden mit dem JUST-Score zeige



Summe	GCS	WFNS	Hunt-Hess-Grad	Fischer-Grad
Pearson Korrelation	,264	-,209	-,211	,078
Sig. (2-tailed)	,000	,002	,002	,258
N	213	211	211	211

**Tabelle 10:** Korrelationen zwischen JUST-Score Ergebnissen und GCS, WFNS-Graden, Hunt und Hess Skala sowie Fischer Graden

Um Zusammenhänge zwischen den oben genannten klinischen Faktoren und den endgültigen JUST-Score Ergebnissen quantitativ zu beschreiben, führten wir ergänzend zu den Korrelationsanalysen noch Regressionsanalyse durch.

Es wurde eine positive Korrelation mit GCS aufgezeigt: Ein um einen Punktwert erhöhter GCS steigert das JUST-Scoreergebnis um durchschnittlich 0,122 Punkte.

Die Korrelation zwischen dem Hunt und Hess bzw. dem WFNS und dem JUST-Score wurde als negativ bewertet: je höher der Hunt und Hess bzw. der WFNS ist, desto niedriger ist der JUST Score; im Durchschnitt um 0,307 bzw. 0,302 Punkte (Tab. 11)

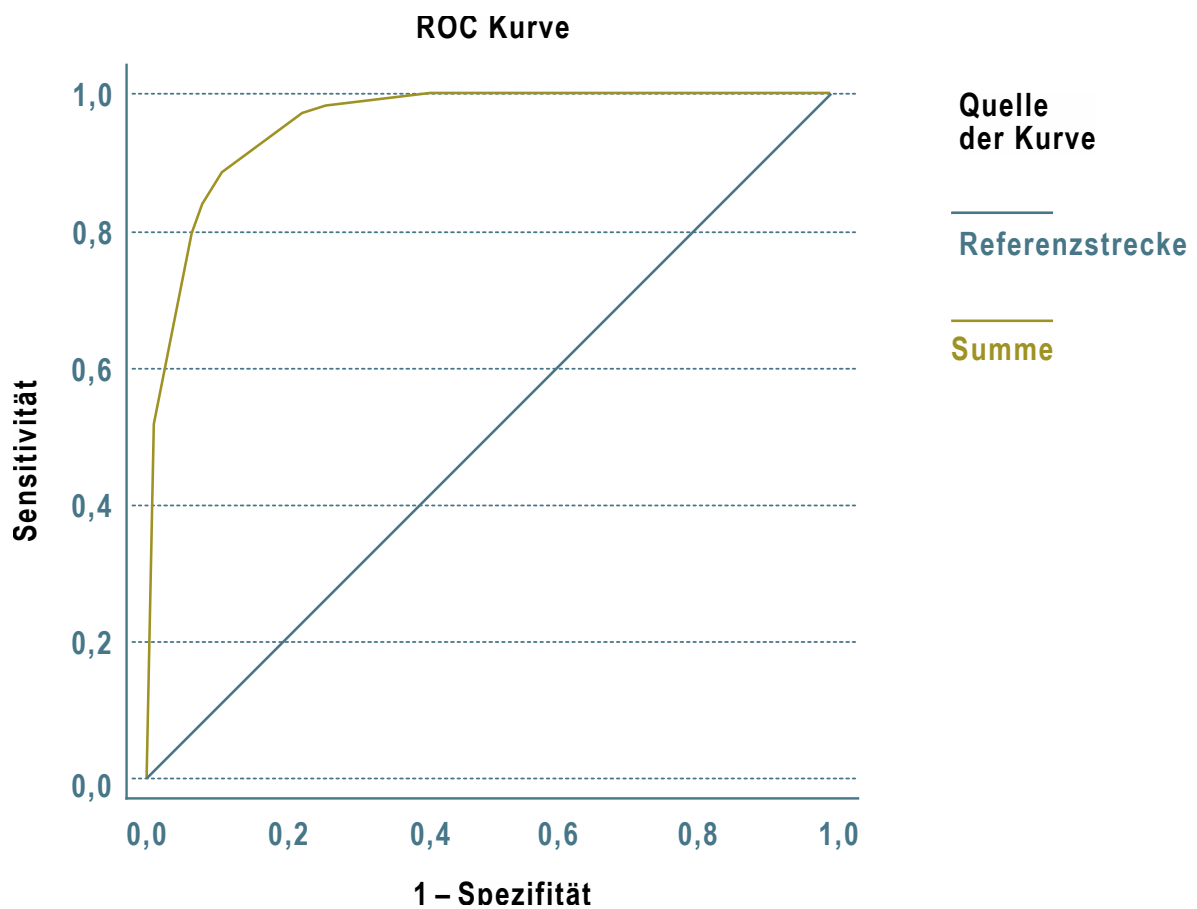
MODELL	Koeffizienten				
	Nicht-Standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1 (Konstante)	4,454	,361		12,353	,000
	GCS	,122	,031	,264	3,978
2 (Konstante)	6,593	,305		21,620	,000
	WFNS	-,302	,098	-,209	-3,089
3 (Konstante)	6,607	,307		21,535	,000
	HH	-,307	,099	-,211	-3,116

**Tabelle 11:** Regressionsanalyse zu Darstellung der Korrelation zwischen dem JUST-Score und den Hunt und Hess bzw. den WFNS-Graden sowie dem GCS

#### 4.5. ROC-Analyse, Sensitivität und Spezifität der gesamten Score-Ergebnisse

Durch die ROC-Analyse aller drei untersuchten Patientenkohorten wurde die Trennschärfe der SAB-spezifischen Items des modifizierten JUST-Scores für eine positive SAB-Vorhersagewahrscheinlichkeit berechnet. Da in der vorliegenden retrospektiven Studie eine Gruppe nicht diagnostizierter Patienten als Vergleichsgruppe fehlte, wurden alle Patienten beider Kliniken, bei denen eine SAB diagnostiziert wurde, mit Patienten aus der ICB-Kohorte des Klinikums Saarbrücken verglichen.

Zur Unterscheidung zwischen SAB- und ICB-Patienten wurden die Ergebnisse der ROC-Analyse verwendet. Dieser Vergleich ergab eine AUC von 0,958, womit ein sehr hohes Unterscheidungsvermögen der JUST-Score Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine SAB-Diagnose gegeben war (Abb. 10).



**Abb. 10: Summe alle drei Kohorten ROC-Analyse.** Kalkulierte AUC von 0.958 für die SAB-Diagnose

Die Ergebnisse der ROC-Analyse zeigten eine Sensitivität von 0,88 und eine Spezifität von 0,89 bei einem Cutoff von 3 für die Score-Ergebnisse der SAB-Kohorten.

## 5. Diskussion

In der weltweiten Statistik macht der hämorrhagische Schlaganfall 15% der akuten Schlaganfälle aus (Manners et al., 2017). Eine solche Diagnose ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Auf Grundlage der 2012 veröffentlichten Leitlinien für das Management der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wird eine schnelle Untersuchung und Behandlung von Patienten mit dem Verdacht auf eine akute SAB empfohlen (Connolly et al., 2012). Dies ist eine Klasse I- Empfehlung mit einem Evidenzgrad B. Diese Empfehlung beruht auf dem Wissen, dass das Risiko einer frühen Aneurysmarezidivblutung hoch ist und eine Rezidivblutung mit einer nochmals deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist (Connolly et al., 2012). Die Studie von Sorteberg et al. mit über 400 SAB-Patienten in 4 Jahren zeigte, dass eine Reblutung das Risiko einer 1-Jahres-Mortalität fast verdreifacht und das Risiko eines schlechten funktionellen Ergebnisses nach einem Jahr verdoppelt. Diese Studie zeigte auch, dass die Häufigkeit einer Aneurysma-Reruptur mit dem initialen Hunt und Hess-Grad positiv korrelierte. (Sorteberg et al., 2021). Andererseits wurde auch gezeigt, dass eine Fehldiagnose bei Patienten mit minimalem oder keinem neurologischen Defizit bei der Erstvorstellung wahrscheinlicher ist und mit einer fast vierfach höheren Wahrscheinlichkeit für Tod oder Behinderung nach einem Jahr verbunden ist (Kowalski et al., 2004).

Ein Scoring-System, das den hämorrhagischen Schlaganfall bzw. die SAB in der Prähospitalisierungsphase vorhersagen kann, würde eine schnelle Diagnose und Behandlung ermöglichen. Dadurch würde das Risiko einer erneuten Blutung bei Patienten mit höherem Hunt und Hess Grad (Hunt et Hess, 1968) minimiert und die Möglichkeit einer Fehldiagnose bei Patienten mit niedrigerem Hunt und Hess Grad verringert werden, indem diese Patienten unverzüglich in ein neurovaskuläres Zentrum eingewiesen würden.

Für den ischämischen Schlaganfall gibt es mehrere Vorhersageregeln, die in der Prälinik verwendet werden (Brandler et al., 2014). Doch im Gegensatz dazu gibt es nur eine einzige Vorhersageregeln für die Subarachnoidalblutung (Perry et al., 2013) und für intrazerebrale Blutung überhaupt keine.

Die Ottawa SAB-Regel stammt aus einer Patientenkohorte im kanadischen Gesundheitssystem. Das deutsche Tertiärkrankenhaussystem ist sehr unterschiedlich organisiert, erstens in Bezug auf das Gebiet, das es abdeckt, und zweitens in Bezug auf die Zahl der Patienten. Dies ist erwähnenswert, da nach dem aktuellen Kenntnisstand keine präklinische Regel speziell für hämorrhagische Schlaganfälle bzw. Subarachnoidalblutung im deutschsprachigen Raum gibt.

Der Japan Urgent Stroke Triage (JUST) Score kann gleichzeitig auf alle Arten von Schlaganfällen, egal ob ischämisch oder hämorrhagisch, angewendet werden und hat eine sehr gute Vorhersage- und Unterscheidungsfähigkeit (Kazutaka et al., 2018).

Diese retrospektive Validierungsstudie der JUST-Score-Vorhersageregeln zur Identifizierung von SAB-Patienten in der präklinischen Situation zeigt eine hohe Sensitivität für SAB.

Eine der Einschränkungen des ursprünglichen JUST-Scores war der Zeitaufwand für die Dokumentation aller 21 Variablen. Diese werden zur Unterscheidung aller Schlaganfalltypen verwendet. Die aktuelle Studie hingegen validierte lediglich die SAB-Prädiktionsregel, weshalb lediglich 8 der initial 21 Variablen gemäß des JUST-Scores zu analysieren waren (Kazutaka et al., 2018).

In der von Japan Urgent Stroke Triage (JUST) durchgeführten Kohortenstudie wurden alle Untersuchungs- und Abfragevariablen anhand der Literatur, der klinischen Aussagekraft und ihrer statistischen Signifikanz tiefgehend analysiert. Wichtig ist nun zu erörtern, weshalb exakt die vorliegenden 8 Abfragevariablen dahingehend bewertet wurden, den größten Einfluss auf die Diagnose einer Subarachnoidalblutung zu haben; weshalb sie für die folgenden Analysen herangezogen wurden.

Im nächsten Abschnitt stellen wir unsere Literaturrecherche und die Ergebnisse der klinischen Befunde unserer Patientenkohorten vor.

Zunächst ist die Einstufung der dichotomisierten Altersgruppen  $\geq 75$  Jahre (Punktzahl 0) und  $< 75$  Jahre (Punktzahl -2) zu erörtern. Diese Unterscheidung entstammt den

Kriterien des japanischen Krankenversicherungssystems, in welchem ein hohes Alter ab  $\geq 75$  definiert ist. Ein Lebensalter von mehr als 75 Jahren wird auch in Deutschland als hohes Alter angesehen (Dallinger, 2012). Die Literaturdaten zeigen, dass die Inzidenz der SAB mit dem Alter ansteigt, wobei das Durchschnittsalter der Erkrankung bei Erwachsenen bei 50 Jahren liegt. Im Speziellen: bei jüngeren Männern zwischen 25 und 45 Jahre, bei Frauen zwischen 55 und 85 Jahren und Männern im Alter von 85 Jahren besteht eine erhöhte SAB-Inzidenz (Ingall et al., 2000). Aus diesem Grund wäre eine kleinteiligere Altersschichtung und ein entsprechendes Scoring-System sicherlich genauer, andererseits wäre jedoch auch die statistische Validierung einer solchen Schichtung sehr komplex, ebenso wie die entsprechende Dokumentation.

In der SAB-Patientenkohorte des Klinikums Saarbrücken gab es keinen Patienten, der älter als 75 Jahre war, wohingegen im Universitätsklinikum Jena nur 11 Patienten älter als 75 Jahre waren. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, in den hier untersuchten Patientenkohorten mit  $>75$  Jahren eine SAB erlitten zu haben, sehr gering. Somit ist die Zuordnung des Scoring-Wertes von -2 für das Alter von über 75 Jahren gerechtfertigt, was gleichzeitig einen negativen prädiktiven Wert darstellt.

Im Unterschied zu einem hohen Alter wurden Rauchen und akute Kopfschmerzen jeweils mit einem Score von 2 bzw. 4 bewertet. Der Zusammenhang zwischen diesen Variablen und einer SAB wurde in der Ableitungskohorte analysiert und in der Validierungskohorte der initialen JUST-Score Studie validiert (Kazutaka et al., 2018). Zur Untermauerung des Einflusses dieser Variablen finden sich in der Literatur zahlreiche Daten, die ein höheres Risiko für das Erleiden einer SAB infolge einer Aneurysmaruptur in der rauchenden Bevölkerung belegen (Juvela et al., 2013).

Das klinische Kardinalsymptom einer SAB bei einem wachen Patienten, ist der sogenannte „Vernichtungskopfschmerz“, der von 80 % der anamnestizierbaren Patienten beschrieben wird (Bassi et al., 1991). Diese Hauptbeschwerde „akute stärkste Kopfschmerzen“ ist die Grundlage der Ottawa-SAB-Regel, wie schon im ersten Kapitel erwähnt (Tab. 12).

Die Ottawa-SAB-Regel war hochsensitiv für die Identifizierung einer Subarachnoidalblutung bei Patienten, die sich mit akuten nicht-traumatischen Kopfschmerzen in der Notaufnahme vorstellten, die innerhalb einer Stunde ihre maximale Intensität erreichten und bei denen die neurologischen Untersuchungsergebnisse normal waren (Perry et al., 2013). Diese Regel wurde nur in den krankenhausgebundenen Notaufnahmen validiert und nicht in der Prähospitalisierungsphase. Eine weitere Einschränkung ist, dass sie nur für Patienten berechnet werden kann, die wach sind und somit ihre Symptome beschreiben können. Natürlich trägt sie dazu bei, die oben beschriebenen Fehldiagnosen bei Patienten mit einem niedrigeren Hunt und Hess zu minimieren, aber dafür müssen die Patienten bereits in der Klinik sein.

#### Ottawa Subarachnoidalblutung Regel (\*) (\*\*)

Zu untersuchen, ob  $\geq 1$  Risiko-Variable vorhanden ist:

1. Alter  $\geq 40$ j
2. Nackenschmerzen oder Steifigkeit
3. Bewusstlosigkeit beobachtet
4. Auftreten während der Anstrengung
5. Schlagartige Kopfschmerzen (sofort einsetzender Schmerz)
6. Eingeschränkte Nackenbeugung bei der Untersuchung

**Tabelle 12:** Ottawa Subarachnoidalblutung Regel (Perry et al., 2013)

*\*Für wache Patienten, die älter als 15 Jahre sind, mit neuen schweren nicht-traumatischen Kopfschmerzen, die innerhalb von 1 Stunde die maximale Intensität erreichen*

*\*\*Nicht für Patienten mit neuen neurologischen Defiziten, früheren Aneurysmen, SAB, Hirntumoren oder wiederkehrenden Kopfschmerzen in der Vorgeschichte (3 Episoden innerhalb von 6 Monaten)*

Ein weiteres zu diskutierendes Item ist die Bewusstseinsstörung. In der SAB-Regel des JUST-Score wird auch diese als positiv prädiktive Variable mit einem Score-Wert von 2 Punkten bewertet. In den untersuchten SAB-Patientenkohorten machte genau die häufig vorhandene komatöse Bewusstseinslage (GCS von 3) es schwierig, die übrigen Symptome zu bewerten. Somit wurden die unsicheren oder fehlenden Variablen mit Null bewertet. Deshalb zeigte ein niedriger GCS auch einen niedrigeren Wert in der Korrelationsanalyse. Dies wurde in der ursprünglichen JUST-Studie kaum diskutiert, obwohl es sich direkt auf das Scoring-System und die allgemeine Vorhersagewahrscheinlichkeit der Diagnose einer SAB auswirkt.

Dysarthrie, Schwindel und Lähmung der unteren Gliedmaßen werden als negativ prädikativ angesehen, jeweils mit einem Score von -2. Es gibt keine Studie, die solche Symptome ausschließlich für Patienten mit einer SAB zeigt, aber es sollte erwähnt werden, dass solche Symptome auch bei Patienten mit SAB und einer begleitenden ICB auftreten können. Außerdem sind diese Symptome sehr nützlich, um SAB-Patienten beim ersten Kontakt zu unterscheiden, da es sich letztendlich um typische Befunde für einen ischämischen Schlaganfall handelt und sie in der Regel eine SAB-Diagnose ausschließen (Perrucker et al., 2017).

In der SAB-Kohorte des Klinikums Saarbrücken gab es nur einen Patienten mit einer Dysarthrie, zwei mit einem isolierten Schwindel und keinen Patienten mit Lähmungen der unteren Gliedmaßen. In der ICB-Kohorte des Klinikums Saarbrücken hingegen traten bei über 50% der Patienten eine Dysarthrie und / oder Lähmungen der unteren Gliedmaßen auf. Somit kann formuliert werden, dass o.g. Befunde nicht mit einer SAB in Verbindung stehen und, falls vorhanden, die Diagnose einer primären SAB eher ausschließen.

Übelkeit oder Erbrechen wird in den Leitlinien, publiziert im Jahr 2012, für die Behandlung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung als bei 77 % der Patienten mit SAB auftretend beschrieben (Connolly et al., 2012).

Im JUST-Score war dies ebenfalls eine positive prädiktive Variable für die Diagnose einer SAB, wurde aber nur mit einem Punkt bewertet. Auf der Grundlage der oben genannten Literatur besteht eine höhere Korrelation zwischen einer SAB und den



Symptomen Übelkeit oder Erbrechen, wobei jedoch zu bedenken ist, dass es sich hierbei nicht um spezifische Symptome isoliert bei einer SAB handelt, sondern dass diese Befunde auch bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer ICB auftreten können, weshalb sie nur mit einem Punkt bewertet wurden.

Nackensteifigkeit wird traditionell als eines der akuten Symptome bei SAB-Patienten beschrieben. In einer retrospektiven Studie an 109 Patienten mit nachgewiesener SAB war eine Nackensteifigkeit bei 35% vorhanden (Fontanarosa, 1989). Sie gilt auch als eine der Hochrisikovariablen der Ottawa-SAB-Regel. Dies wurde jedoch in der ursprünglichen JUST-Score-Studie nicht beschrieben, und auch wir haben es in unseren Patientenkohorten nicht explizit dokumentiert gefunden. Dies kann als Einschränkung betrachtet werden, da die Dokumentation für das medizinische Personal sehr einfach wäre und sie sehr typisch und spezifisch für die SAB ist und andere Schlaganfallarten ausschließt.

## 5.1. Stärken und Einschränkungen

Im nächsten Abschnitt werden die Ergebnisse sowie die Genauigkeit dieser Validierungsstudie vor dem Hintergrund ihrer Stärken und Schwächen diskutiert.

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die beträchtlich große Anzahl von Patienten mit diagnostizierter SAB. Die JUST-Score-Studie schätzte, dass mindestens 50 Fälle für jede Art von Schlaganfall erforderlich waren, um die Vorhersageregeln durch multivariate logistische Modelle entwickeln zu können (Kazutaka et al., 2018).

Die aktuelle Validierungskohorte umfasst dagegen eine vierfach höhere Anzahl von Patienten, mit insgesamt 213 mal nachgewiesener SAB, was die Ergebnisse und die Validierungsfähigkeit der präklinischen Vorhersagewahrscheinlichkeit höchst plausibel macht.

Außerdem ist dies aktuell die einzige bekannte Studie, die sich mit der präklinischen Präsentation der Patienten befasst und darauf abzielt, eine SAB oder ICB in der prähospitalen Phase vorherzusagen, die im deutschsprachigen Raum oder insgesamt durchgeführt wurde. Einerseits kann dies als Stärke vorliegenden Untersuchungen angesehen werden, andererseits ist es somit nicht möglich, die vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien zu vergleichen, außer mit den Ergebnissen der JUST-Studie.

Das retrospektive Studiendesign stellt selbst eine Einschränkung dar, obwohl unsere Datenerhebung für die untersuchten klinischen Befunde auf Grundlage der in den Notfallprotokollen registrierten Daten erfolgte. Das bedeutet, dass unsere Einschätzungen der anfänglichen Bewusstseinslage und anderer klinischer Befunde auf subjektiven Einschätzungen historischer Daten beruhten, die nicht immer mit der gleichen Qualität erhoben und dokumentiert wurden. In einzelnen Fällen mussten die nicht dokumentierten Symptome annulliert werden, so dass sich möglicherweise geringgradig unterschiedliche Ergebnisse für die Vorhersagewahrscheinlichkeiten ergeben könnten.

Bei einer prospektiven Datenerhebung, bei der das gesamte notfallmedizinische Personal, nicht nur Notärzte, sondern auch Rettungssanitäter, die nun untersuchten 8 Variablen bereits kennen, würden die Patienten entsprechend besser anamnestiziert und untersucht werden sowie entsprechend korrekt dokumentiert werden.

Die zweite Einschränkung unserer Studie ist die Tatsache, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns zur Kohorte mit einer bereits bekannten SAB-Diagnose keine Vergleichsgruppe von Patienten mit nahezu ähnlichen Symptomen gefunden werden konnte. Somit wurden als Vergleichsgruppe Patienten mit einer ICB-Diagnose aus dem Klinikum Saarbrücken mit einer Gesamtzahl von 278 Patienten verwendet.

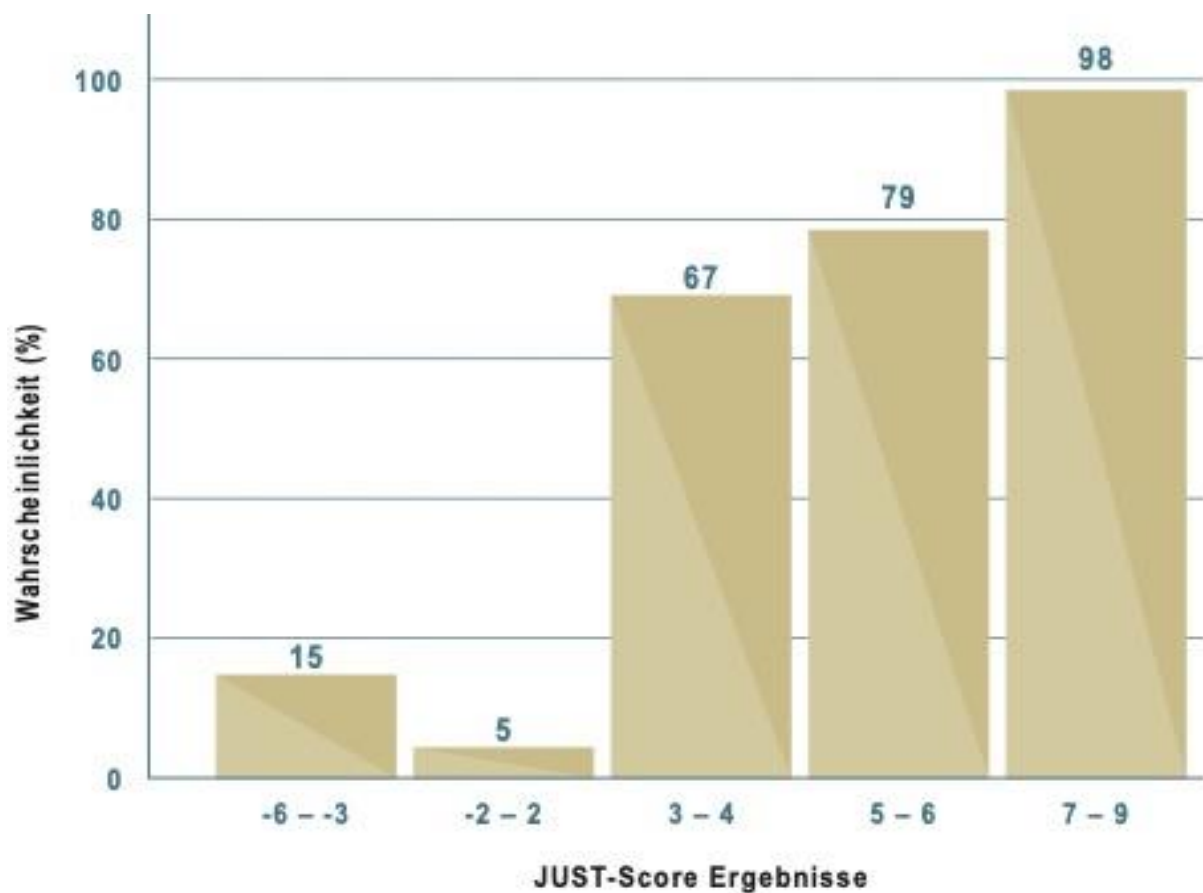
Da sich die Kernsymptome zwischen SAB- und ICB-erkrankten Patienten deutlich unterscheiden, erfolgte eine multiple Regressionsanalyse. Als Kontrollvariablen wurden die für eine ICB typischen Symptome Dysarthrie und Schwindel verwendet, welche gleichzeitig negativ prädiktiv für eine SAB sind. Im Resultat ergab sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied der Score-Ergebnisse des modifizierten JUST-Scores zwischen der SAB- und der ICB-Kohorte.

Ein weiteres Argument für den Vergleich der Score-Ergebnisse zwischen der SAB- und der ICB-Kohorte beruht auf dem Ziel, zu zeigen, dass die 8 SAB-spezifischen Variablen des JUST-Scores tatsächlich isoliert prädiktiv für eine SAB sind. Daher würde ihre Anwendung auf andere Schlaganfalltypen zu differenten Ergebnissen führen und somit ihren prädiktiven Wert verlieren.

Die Ergebnisse der AUCs in den Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analysen waren in der Validierungskohorte für eine SAB mit 0,958 sogar besser als in der Validierungskohorte der Erststudie mit 0,94, was auf einen hohen Vorhersagewert hinweist. Auch hier handelte es sich bei der aktuellen Vergleichsgruppe um Patienten mit einer bekannten Diagnose (ICB).

Unter Berücksichtigung der diskutierten Einschränkungen dieser Studie ist die Verbesserung der prähospitalen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines hämorrhagischen Schlaganfalls als sehr wichtig einzuschätzen.

Der JUST-Score ist nach wie vor das einzige bekannte Verfahren zur präklinischen Vorhersage einer SAB-Diagnose. Da dieser Score in Japan, einem Land mit der größten Anzahl von SAB-Patienten, entwickelt wurde musste eine regionale Überprüfung der Score-Genauigkeit erfolgen. Die vorliegenden Validierungsergebnisse bestätigen nun eine sehr gute Vorhersagekraft des modifizierten JUST-Scores für hämorrhagische Insulte auch in Deutschland.



**Diagramm. 11:** Wahrscheinlichkeit der Diagnose von SAB nach der Score-Berechnung in unseren Patientenkohorten

## 6. Schlussfolgerungen

Die möglichst einfache, aber dennoch präzise, präklinische Vorhersage eines akuten hämorrhagischen Schlaganfalls begünstigt die schnellstmögliche Zuführung der Patienten in ein entsprechendes neurovaskuläres Zentrum, wodurch die individuelle Morbidität und auch Mortalität signifikant gesenkt wird.

Sowohl für Patienten mit einer Subarachnoidalblutung, als auch einer intrazerebralen Blutung wurden verschiedene Scores entwickelt, die jedoch im Detail häufig deutliche Defizite aufwiesen, wodurch ihre regelmäßige praktische Anwendung weitestgehend verhindert wurde. Mit dem kürzlich vorgestellten Japan Urgent Stroke Triage (JUST) - Score, wurde ein präklinisches Instrument entwickelt, welches die Gesamtheit der Schlaganfälle an einer japanischen Patientenkohorte bewertete. Die Aufgabe dieser Studie war es nun, diesen Score auf alleinig hämorrhagische Schlaganfälle zu präzisieren und im deutschen Gesundheitssystem zu validieren.

Bei den angewendeten hämorrhagie- und SAB-spezifischen Items des JUST-Scores handelt es sich um die positiven Prädiktoren: Kopfschmerzen, Raucherstatus, Übelkeit-/ Erbrechen, Bewusstseinslage sowie die negativen Prädiktoren: Alter, Dysarthrie, Parese der unteren Extremitäten und Schwindel. Diese Variablen wurden sowohl der Derivationskohorte entnommen, als auch separat auf ihre Relevanz analysiert.

Der für hämorrhagische Insulte modifizierte JUST-Score zeigte anhand der japanischen Patientenkohorte eine präzise Fähigkeit zur Unterscheidung von Patienten mit einer SAB bzw. ICB. Die vorliegende Studie validierte anhand von 491 Patienten diesen Score nun in Deutschland anhand zweier verschiedener Krankenhausklassen: einem Maximalversorgungskrankenhaus mit spezialisiertem Neurovaskulärem Zentrum sowie einem Universitätsklinikum.

Im Ergebnis ergab sich auch im deutschen Gesundheitswesen eine hohe Trennschärfe der ausgewählten für eine SAB positiven und negativen Prädiktoren. Ein Gesamtscorewert von 7 bis 9 Punkten sagte mit einer 98%-Wahrscheinlichkeit präklinisch eine Subarachnoidalblutung voraus, wohingegen bei einem Scoreergebnis

von -2 bis 2 Punkten die Wahrscheinlichkeit für einen hämorrhagischen Schlaganfall bei lediglich 5% lag.

Somit konnte eine hohe Genauigkeit und Zuverlässigkeit des hämorrhagie- und SAB-adaptierten JUST-Scores in der deutschen prähospitalen Phase nachgewiesen werden.

Wünschenswert wäre nun eine dauerhafte Implementation des JUST-Scores im deutschen Rettungswesen, um Patienten aufgrund der mit Hilfe dieses Scores validierten Verdachtsdiagnose einer SAB bzw. ICB unverzüglich in ein entsprechendes neurovaskuläres Zentrum einzuweisen.

## 7. Literaturverzeichnis

Adams HP, Kassell NF, Torner JC, Sahs AL. CT and clinical correlations in recent aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report of the cooperative aneurysm study. *Neurology* 1983;33:981-8.

Agid R, Lee SK, Willinsky RA, Farb RI, terBrugge KG. Acute sub- arachnoid hemorrhage: using 64-slice multidetector CT angiography to “triage” patients’ treatment. *Neuroradiology*. 2006;48:787–794.

Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-399 259.

Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-2365 260.

Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991;84:277–281.

Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010;74:1671–1679.

Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, et al. Prehospital stroke scales in urban environments: a systematic review. *Neurology* 2014;82:2241–9.

Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006;355:928-39.

Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J 3rd, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw EC, Connolly ES; FIA Study Investigators. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40:1952–1957.

Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.

Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, Johnston SC, Yung PP. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke*. 2003;34:2200–2207.

Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS: Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc* 47:119-123, 2010.

Chan J , William F. Hoyt, William G. Ellis, Daryl Gress Pathogenesis of acute monocular blindness from leaking anterior communicating artery aneurysms Report of six cases First published March 1, 1997, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.48.3.680>.

Chen, Sheng; Luo, Jinqi; Reis, Cesar; Manaenko, Anatol; Zhang, Jianmin (2017). Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*, 2017(), 1–8. doi:10.1155/2017/8584753.

Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012; 43:1711 – 1737.

Cortnum S, Sørensen P, Jørgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010;66:900–902.



Cross, D. T., Tirschwell, D. L., Clark, M. A., Tuden, D., Derdeyn, C. P., Moran, C. J., & Dacey, R. G. (2003). Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *Journal of Neurosurgery*, 99(5), 810–817. doi:10.3171/jns.2003.99.5.0810.

Dallinger, Ursula. "Elderly care in the family in Germany". University of Jena, 2012.

de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, Raabe A. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2007;61: 924 –933.

de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ (2007) Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1365–1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>.

Donmez H, Serifov E, Kahrman G, Mavili E, Durak AC, Menku A. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2011;80:455–461.

Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36.

Etminan N, Beseoglu K, Steiger HJ, Haegggi D. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:4–7.

Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8: 355–369.

Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V: Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355–369.

Fiebach JB, Schellinger PD, Geletneky K, Wilde P, Meyer M, Hacke W, Sartor K. MRI in acute subarachnoid haemorrhage: findings with a standardised stroke protocol. *Neuroradiology*. 2004;46:44–48.

Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 1989;18:1199–1205.

Garton T., R. F. Keep, D. A. Wilkinson et al., “Intraventricular hemorrhage: the role of blood components in secondary injury and hydrocephalus,” *Translational Stroke Research*, vol. 7, no. 6, pp. 447–451, 2016.

Gregson BA, Mitchell P, Mendelow AD. Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage. *Stroke* 2019;50:1108-1115.

Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW: Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology* 1998; 40: 755–60 CrossRef.

Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1228-1237 262.

Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1021- 1032.

Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989;20:747–753.

Hasegawa Y, Sasaki N, Yamada K, Ono H, Kumai J, Tsumura K, et al. Prediction of thrombolytic therapy after stroke-bypass transportation: the Maria Prehospital Stroke Scale score. *J Stroke Cerebrovascular Dis.*2013;22:514–519. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.007.

Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, Rinkel GJ. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:96–99.

Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97:771–778.

Hunt WE, Hess RM. "Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms." *Journal of Neurosurgery* 1968 Jan;28(1):14-20.

Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31:1054 –1061.

Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke*. 2000;31:111–117.

Juvela S, Poussa K, Lehto H, et al. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2013; 44:2414–2421 99.

Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1983;13: 479.

Kazutaka Uchida, Shinichi Yoshimura, Nagayasu Hiyama, Yoshiharu Oki, Tsuyoshi Matsumoto, Ryo Tuda, Takeshi Morimoto Clinical Prediction Rules to Classify Types of Stroke at Prehospital Stage Japan Urgent Stroke Triage (JUST) Score. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021794>.

Kidwell C, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2008;7:256–267.

Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I et al (2004) Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg* 100:225–229

Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, Khandji J, Mocco J, Mayer SA, Connolly ES Jr. The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt-dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;62:123–132.

Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*.1999;33:373–378.

Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ESet al.. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage.*JAMA*. 2004; 291:866–869. doi: 10.1001/jama.291.7.866.

Kusske JA, Turner PT, Ojemann GA et al (1973) Ventriculos- tomy for the treatment of acute hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 38:591–595

Kwon JH, Sung SK, Song YJ, Choi HJ, Huh JT, Kim HD. Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneu- rysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;43: 177–181.

Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus*. 2009;26:E2.

Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, et al. Stroke Unit Care Benefits Patients With Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3044- 3049 261.

Larsen CC, Astrup J (2013) Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 79:307– 312. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.06.023>.

Lindner SH, Bor AS, Rinkel GJ. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:116 –118.

Lise R. Øie<sup>1,2</sup> & Ole Solheim<sup>2,3</sup> & Paulina Majewska<sup>3</sup> & Trond Nordseth<sup>4</sup> & Tomm B. Müller<sup>3</sup> & Sven M. Carlsen<sup>5,6</sup> & Heidi Jensberg<sup>7</sup> & Øyvind Salvesen<sup>8</sup> & Sasha Gulati. Incidence and case fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage admitted to hospital between 2008 and 2014 in Norway. *Acta Neurochirurgica* <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04463-x>.

Little AS, Zabramski JM, Peterson M, Goslar PW, Wait SD, Albuquerque FC, McDougall CG, Spetzler RF. Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. *Neurosurgery*. 2008;62:618–627.

Lubicz B, Levivier M, François O, Thoma P, Sadeghi N, Collignon L, Bale´riaux D. Sixty-four-row multisection CT angiography for detection and evaluation of ruptured intracranial aneurysms: interobserver and intertechnique reproducibility. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28: 1949 –1955.

Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2017). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 389(10069), 655–666. doi:10.1016/s0140-6736(16)30668-

Manners J, Steinberg A, Shutter L. Early management of acute cerebrovascular accident. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23:556–560. doi: 10.1097/MCC.0000000000000462.

Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007;16:25–29.

McIver JI, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, Nichols DA, Atkinson JL. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2002;97:1042–1044.

McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:594 – 602.

Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;9457:387-397 257.

Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382:397-408 258.

Miley JT, Taylor RA, Janardhan V, Tummala R, Lanzino G, Qureshi AI. The value of computed tomography angiography in determining treatment allocation for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;9:300–306.

Milhorat TH. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1987;20:15–20.

Morgenstern LB, Luna-Gonzales H, Huber JC Jr, Wong SS, Uthman MO, Gurian JH, et al. Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. *Ann Emerg Med* 1998;32:297-304.

Mura J, Rojas-Zalazar D, Ruíz A, Vintimilla LC, Marengo JJ. Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. *Minim Invasive Neurosurg*. 2007;50:355–362.

Nagai M, Watanabe E. Benefits of clipping surgery based on three-dimensional computed tomography angiography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:630–637.

Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005;62:410 – 416.

Nijjar S, Patel B, McGinn G, West M. Computed tomographic angiography as the primary diagnostic study in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging*. 2007;17:295–299.

Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S: Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 32:1176-1180, 2001.

Pare L, Delfino R, Leblanc R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg*. 1992;76:422–427.

Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J et al.. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013; 310:1248–1255. doi: 10.1001/jama.2013.278018.

Perry, J. J., Stiell, I. G., Sivilotti, M. L. A., Bullard, M. J., Emond, M., Symington, C., Wells, G. A. (2011). Sensitivity of computed tomography performed within six hours

of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*, 343(jul18 1), d4277–d4277.doi:10.1136/bmj.d4277.

Purrucker JC, Härtig F, Richter H, et al. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open* 2017;7:e016893. doi:10.1136/bmjopen-2017-016893.

Purrucker JC, Hametner C, Engelbrecht A, et al. Comparison of stroke recognition and stroke severity scores for stroke detection in a single cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1021–8.

Raja, Iftikhar A. (1972). Aneurysm-induced third nerve palsy. *Journal of Neurosurgery*, 36(5), 548–551.

Rajshekhar V, Harbaugh RE. Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following sub-arachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115:8–14.

Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, Sahni D, Chang J, Hahn DK, Kim GH, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA, Connolly ES. External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care*. 2007;6:174 –180.

Rincon F, Gordon E, Starke RM, Buitrago MM, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Frontera J, Seder DB, Palestrant D, Connolly ES, Lee K, Mayer SA, Badjatia N. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:28-40.

Sames T, Storrow A, Finkelstein J, Magoon M. Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med* 1996;3:16-20.



Shigeru Fujiwara; Kiyotaka Fujii; Shunji Nishio; Toshio Matsushima; Masashi Fukui (1989). Oculomotor nerve palsy in patients with cerebral aneurysms. 12(2), 125–132.doi:10.1007/bf01741485.

Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal sub- arachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:530–537.

Shiue I, Arima H, Anderson CS; ACROSS Group. Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2010;41: 1304 –1306.

Sidman R, Connolly E, Lemke T. Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. *Acad Emerg Med* 1996;3:827-31.

Sondag L, Schreuder F, Boogaarts HD, et al. Neurosurgical Intervention for Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2020, 88(2):239-250.

Sorteberg, A., Romundstad, L., & Sorteberg, W. (2021). Timelines and rebleeds in patients admitted into neurosurgical care for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, 163(3), 771–781.doi:10.1007/s00701-020-04673-3.

Sorteberg Angelika<sup>1,2</sup> & Per Poelhøi Bredmose<sup>3</sup> & Andreas Ernst Hansen<sup>3</sup> & Wilhelm Sorteberg<sup>1</sup>. The path from ictus to Neurosurgery: chronology and transport logistics of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage in the South-Eastern Norway Health Region. *Acta Neurochirurgica* (2019) 161:1497–1506 <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03971-9>.

Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, European Stroke O (2013) European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 35:93–112.

<https://doi.org/10.1159/000346087>. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006;354:387-96.

Tang C, Zhang TS, Zhou LF (2014) Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PLoS One* 9:e99536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099536>.

Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Ymamamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan: a cooperative study. *J Neurol Sci.* 2007;258:11–16.

Tong Y, Gu J, Fan WJ, Yu JB, Pan JW, Wan S, Zhou YQ, Zheng XJ, Zhan RY. Patients with supratentorial aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the intermediate period: waiting or actively treating. *Int J Neurosci.* 2009;119:1494–1506.

Toyoda, Kazunori; Anderson, C.S.; Mayer, S.A. (2015). [Frontiers of Neurology and Neuroscience] New Insights in Intracerebral Hemorrhage Volume 37 || Epidemiology of Intracerebral Haemorrhage. 10.1159/isbn.978-3-318-05597-9(), 1–12. doi:10.1159/000437109 253.

Tsai C-F, Thomas B, Sudlow CLM: Epidemiology of stroke and its subtypes in chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology* 2013;81:264–272.

Tsementzis SA, Hitchcock ER, DeCothi A, Gill JS. Comparative studies of the diagnostic value of cerebrospinal fluid spectrophotometry and computed tomographic scanning in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1985;17:908-12.

Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ: Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167–176.

Van der Wee N, Rinkel GJE, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:357-9.

Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306-18.

Van Lieshout JH, Bruland I, Fischer I, et al.: Time is life. Increased mortality of patients with aneurysmatic subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 45–50 23.

Vermeulen, M. J., & Schull, M. J. (2007). Missed Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage in the Emergency Department. *Stroke*, 38(4), 1216–1221. doi:10.1161/01.str.0000259661.

Westerlaan HE, Gravendeel J, Fiore D, Metzemaekers JD, Groen RJ, Mooij JJ, Oudkerk M. Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling. *Neuroradiology*. 2007;49:997–1007.

Westerlaan HE, van Dijk JM, Jansen-van der Weide MC, de Groot JC, Groen RJ, Mooij JJ, Oudkerk M. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;258:134 –145.

Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362: 103–110.

## **8. Anhang**

### **8.1. Danksagung**

Hier möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zunächst gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Jan Walter für die Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Vielen Dank für die hilfreichen Hinweise und die abschließende Durchsicht, die zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Diana Freitag für die stete Hilfsbereitschaft während meiner Arbeitszeit in Jena bedanken. Außerdem möchte ich Peter Palm, EDV-Koordinator in Klinikum Saarbrücken, meinen Dank aussprechen, der meine Arbeit erleichtert hat.

Nicht zuletzt muss ich zudem Zymryte Hoxha und Marina Moghaddaszadeh Danke sagen, die meine Arbeit durch ihre produktiven Gespräche aber auch lieben Worten begleitet haben.

Abschließend gilt ein großer Dank auch meiner Familie, meinen Eltern, meinen Brüdern und meiner Schwester, für die Liebe und Geduld, mit der ich erzogen wurde und das endlose Vertrauen, dass mir entgegengebracht wurde. Zuletzt danke ich meinem Ehemann für seine stete Ermutigung. Ohne seine emotionale, bedingungslose Unterstützung wäre die Fertigstellung meiner Dissertation nicht möglich gewesen.

## **8.2. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgender Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Prof. Dr. med. Jan Walter

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Saarbrücken, 20.12.2022

**Ort, Datum Unterschrift des Verfassers**

