

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg  
(Direktorin: Prof. Dr. med. Grietje Beck)

**Sepsis bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung: Eine vergleichende  
Analyse verschiedener Methoden der Sepsis-Identifikation**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Franz-Joseph Dally

aus  
Dresden  
2022



Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Manfred Thiel

## **Gender-Erklärung**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Promotion die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / DEFINITIONEN.....	8
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>10</b>
1.1 Ziel und Aufbau der Arbeit.....	10
1.2 Die Subarachnoidalblutung.....	11
1.2.1 Spontane Subarachnoidalblutung.....	12
1.2.2 Spezielle Untertypen der spontanen Subarachnoidalblutung.....	13
1.2.3 Traumatische Subarachnoidalblutung.....	13
1.3 Das klinische Bild der spontanen Subarachnoidalblutung.....	14
1.4 Diagnostik.....	14
1.4.1 Computertomographie.....	14
1.4.2 Digitale Subtraktions-Angiographie.....	15
1.4.3 Magnetresonanztomographie .....	16
1.5 Klassifikationssysteme der Subarachnoidalblutung.....	16
1.5.1 Bildmorphologische Einteilungen der Subarachnoidalblutung.....	17
1.5.2 Klinische Einteilungen der Subarachnoidalblutung.....	19
1.6 Intensivmedizinische Überwachung und institutionelles klinisches Management von Patienten mit Subarachnoidalblutung.....	21
1.7 Intrakranielle Folgeerscheinungen der Subarachnoidalblutung.....	24
1.7.1 Rebleeding.....	24
1.7.2 Hydrocephalus und veränderte Liquorzirkulation.....	25
1.7.3 Hirnödem.....	25
1.7.4 Krampfanfälle.....	26
1.7.5 Neuroinflammation.....	26
1.7.6 Vasospasmen.....	27
1.7.7 Delayed Cerebral Ischemia.....	28
1.8 Extrakranielle Folgeerscheinungen der Subarachnoidalblutung.....	29
1.8.1 Fieber.....	29
1.8.2 Anämie.....	30
1.8.3 Hyperglykämie.....	30

1.8.4	Elektrolytstörungen.....	31
1.8.5	Hypo-/Hypertension.....	31
1.8.6	Weitere Organaffektionen und Folgeerscheinungen der SAB.....	32
1.8.7	Infektionen.....	32
1.9	Sepsis.....	35
1.9.1	Sepsis-1.....	36
1.9.2	Sepsis-2.....	37
1.9.3	Sepsis-3 .....	37
1.9.4	Sepsis und die Spontane Subarachnoidalblutung.....	39
1.10	Zentrale Fragestellungen dieser Arbeit.....	41
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>42</b>
2.1	Studiendesign – Retrospektive Kohortenanalyse.....	42
2.2	Datenerhebung und Assessment.....	45
2.2.1	Klinisches Assessment.....	45
2.2.2	Neuroradiologisches Assessment.....	46
2.2.3	Infektiologisches Assessment.....	46
2.3	Outcomeparameter.....	48
2.4	Statistische Auswertungen.....	50
<b>3</b>	<b>RESULTATE UND ERGEBNISSE.....</b>	<b>52</b>
3.1	Deskriptive Ergebnisse.....	52
3.1.1	Die Subarachnoidalblutung .....	54
3.1.2	Infektionsereignisse in der SAB-Kohorte.....	59
3.1.3	Sepsis und Septischer Schock innerhalb der SAB-Kohorte .....	61
3.1.4	Auswirkungen der verschiedenen Sepsis-Kriterien auf das Outcome ....	64
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>75</b>
4.1	Repräsentativität der Kohorte.....	75
4.2	Nosokomiale Infektionen bei Patienten mit Subarachnoidalblutung .....	76
4.3	Sepsis bei Patienten mit Subarachnoidalblutung.....	79
4.4	Einfluss verschiedener Sepsis-Kriterien auf das Outcome bei Patienten mit SAB.....	80

4.5Limitationen.....	83
4.6Schlussfolgerungen.....	84
5ZUSAMMENFASSUNG.....	85
6LITERATURVERZEICHNIS.....	87
7ANHANG.....	97
8LEBENS LAUF.....	98
9DANKSAGUNG.....	99

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / DEFINITIONEN

ACI:	Arteria Carotis Interna
ACOM:	Anterior Communicating Artery
ADH:	Antidiuretisches Hormon
CAUTI:	Catheter-Associated Urinary Tract Infection
CDC:	Center for Disease Control and Prevention
CDI:	Clostridium Difficile Infection
CRP:	C-Reaktives Protein
CSF:	Cerebrospinalflüssigkeit (Liquor)
cCT:	Cerebrale Computertomographie
CT:	Computertomographie
CT-A:	Computertomographie-Angiographie
DCI:	Delayed cerebral ischemia
DSA:	Digitale Subtraktions-Angiographie
ECMO:	Extracorporale Membranoxygenierung
EVD:	Externe Ventrikel Drainage
FLAIR-Sequenz:	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz
GCS:	Glasgow Coma Scale
GIT:	Gastrointestinal Tract Infection
IAB:	Intraabdominal Infection
ICB:	Intracerebrale Blutung
ICD-10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10te Edition
ICH:	Intracerebral Hemorrhage
INR:	International Normalized Ratio
IQR:	Interquartile Range
KDIGO:	Kidney Disease: Improving Global Outcome
KI:	Konfidenzintervall
LCBI:	Laboratory Confirmed Bloodstream Infection
LQ:	Lower Quartile
MAP:	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
MCA:	Middle Cerebral Artery
MEN:	Meningitis



MODS:	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MR-A:	Magnetresonanz-Angiographie
mRS:	modified Rankin Scale
MRT:	Magnetresonanztomographie
non-CAUTI:	non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection
PCA:	Posterior Cerebral Artery
PCOM:	Posterior Communicating Artery
PNU1-3:	Spezifische Unterklassifikationen der Pneumonie nach CDC
SAB:	Subarachnoidalblutung
SAH:	Subarachnoid Hemorrhage
SD:	Standardabweichung
SIADH:	Syndrom der Inadäquaten ADH Sekretion
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA score:	Sequential Organ Failure Assessment score
SOP:	Standard Operating Procedure
UQ:	Upper Quartile
WFNS scale:	World Federation of Neurological Surgeons scale
ZNS:	Zentrales Nervensystem
ZVK:	Zentraler Venenkatheter

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Ziel und Aufbau der Arbeit

Die Sepsis ist aktuell definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion ausgelöst durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion (Singer et al., 2016). Sie hat eine Punktprävalenz von 18% der Patienten auf deutschen Intensivstationen, mit einer Krankenhaus-Mortalität von 23% bei Patienten mit Sepsis-bedingter Organdysfunktion ohne Schock, bis hin zu 51% im Bild des septischen Schocks (Marx, 2015). Für die Prognose der Erkrankung sind insbesondere eine frühe Diagnosestellung und konsekutive Therapie entscheidend (Rhodes et al., 2017). Ein frühes und eindeutiges Erkennen der Sepsis ist aufgrund des Fehlens eines diagnostischen Goldstandards nicht trivial (Singer et al., 2016). Deswegen wurden klinische Sepsis-Kriterien geschaffen, die der konkreten Sepsis-Diagnose dienen sollen (Seymour et al., 2016). Aber auch diese sind in ihrer Anwendung und Aussagekraft nicht unproblematisch und bedürfen der Testung in verschiedenen Kollektiven und Settings (Centner et al., 2020; Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016). Auf der Intensivstation wird die Sepsis-Diagnose erschwert, da eine Mehrheit der Patienten schon bei Aufnahme die Sepsis-Kriterien erfüllt. Der Beginn der Sepsis liegt in diesen Fällen außerhalb des Beobachtungsfensters oder ein Mischbild aus Inflammation und Infektion liegt vor (Raith et al., 2017; Seymour et al., 2016). Zuletzt wird in der Literatur diskutiert, dass die Heterogenität der betrachteten Patientenpopulationen bei Studien zur Sepsis einen Bias darstellen kann (Berger and Schefold, 2017).

Die Beachtung dieser Aspekte dienen als Grundlage für das Studiendesign der vorliegenden Arbeit. Es wurde eine Kohorte mit einer konkreten, sicher nicht-infektiologischen Grunderkrankung für die Charakterisierung der Sepsis gewählt. Patienten, die eine spontane Subarachnoidalblutung (SAB) erlitten, eignen sich hierzu insbesondere als Kohorte, weil sie ein Kollektiv schwer kranker Intensivpatienten, sowohl mit einem gut definierten Krankheitsbild als auch mit einem konkreten Auftrittszeitpunkt darstellen. Darüber hinaus entwickelt eine gewisse Teilmenge dieser Patienten unter intensivmedizinischer Beobachtung und Therapie infektiologische Komplikationen. Als überregionales neurovaskuläres Zentrum werden der Universitätsklinik Mannheim stetig Patienten zugewiesen, die eine SAB

erlitten haben, eine adäquate Zahl Studien-geeigneter Patienten war zu erwarten. Eine lückenlose Beobachtung war gewährleistet, da alle eingeschlossenen Patienten mit SAB in der Akutphase primär auf den anästhesiologischen Intensivstationen behandelt wurden. Patienten mit SAB werden primär sicher ohne Infektion auf die Intensivstation aufgenommen und dort wegen der Gefahr der Entwicklung einer Delayed Cerebral Ischemia (DCI) etwa 14 Tage behandelt. Durch Neuroinflammation, Beatmung, Interventionen und prolongierte Intensivbehandlung sind sie der Gefahr ausgesetzt sekundär infektiologische Komplikationen zu entwickeln (Frontera et al., 2008; Hall and O’Kane, 2017; Sarrafzadeh et al., 2011; Wartenberg et al., 2006). Sowohl die SAB als auch die Sepsis sind für sich genommen lebensbedrohliche Erkrankungen. Daten zum Vorkommen der Sepsis bei SAB-Patienten und zur Interaktion beider Krankheitsbilder sind selten (Bogossian et al., 2020; Gonçalves et al., 2019; Hall and O’Kane, 2017).

Angesichts dieser Überlegungen wurde diese Arbeit so konzipiert, dass das Auftreten der Sepsis in der Kohorte der Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung identifiziert, beschrieben und analysiert werden konnte.

Ziel der Arbeit war es dazu beizutragen infektiologische Komplikationen und insbesondere die Entwicklung einer Sepsis bei Patienten mit SAB systematisch zu beschreiben, deren Diagnose zu konkretisieren und den Einfluss verschiedener Sepsis-Kriterien auf das Outcome zu erfassen. Diese Arbeit ist aus der Intention entstanden die Sepsis-Diagnose bei Patienten mit SAB zu verbessern und darüber hinaus neue Hypothesen zur Sepsis-Diagnose im Allgemeinen zu generieren.

## 1.2 Die Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung ist ein Blutungsgeschehen im Subarachnoidalraum, einem Raum zwischen der Arachnoidea (Spinnenhaut) und Pia Mater, der dünnsten Hirnhaut, welche dem Hirngewebe direkt aufliegt. In diesem Raum verlaufen die hirnversorgenden Arterien. Er ist mit Liquor gefüllt. Eine Blutung in diesen Raum kommuniziert aus diesem Grund unweigerlich mit dem Liquor und kann hierdurch zu entsprechenden Komplikationen führen (Liquor-Abfluss- bzw. Resorptionsstörung mit konsekutivem Aufstau und Entwicklung eines Hydrocephalus). Der Subarachnoidalraum setzt sich im Spinalkanal bis zum Steißbein fort und umgibt dabei das Rückenmark. Dies erklärt das mögliche Auftreten von Blut im spinalen

Liquorraum auch bei primär cerebralem Blutungsereignis. Die Subarachnoidalblutung wird von anderen Formen der intrakraniellen Blutung, wie zum Beispiel der epiduralen, subduralen und intracerebralen Blutung abgegrenzt. Unter letzterer versteht man eine Blutung im Hirnparenchym selbst.

Mit einer Inzidenz von 9,1 pro 100.000 Personenjahren (de Rooij et al., 2007) tritt die Subarachnoidalblutung im Verhältnis zu ischämischen Schlaganfällen (Inzidenz: 240 bis 600 pro 100.000 pro Jahr, Varianz je nach Region) (Grysiewicz et al., 2008) oder intracerebralen Blutungen (Inzidenz: 10 bis 20 pro 100.000 pro Jahr) (Grysiewicz et al., 2008) weniger häufig auf.

### 1.2.1 Spontane Subarachnoidalblutung

Die spontane Subarachnoidalblutung macht etwa 3-5% aller Schlaganfälle aus (de Rooij et al., 2007; Feigin et al., 2009). Die häufigste Ursache für eine spontane Subarachnoidalblutung ist mit circa 80% ein rupturiertes Aneurysma (Hacke, 2016).

Die jährliche Inzidenz für eine Aneurysmaruptur variiert je nach Größe und Lokalisation, genannt werden Raten von 0,5-2,3% (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, 1998; Moore Anne J., 2005). Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur bei kleinerer Größe sind Rauchen, arterielle Hypertonie und familiäre/hereditäre Aneurysmen (Moore Anne J., 2005). Mit 85% entstehen die meisten Aneurysmen im vorderen Kreislauf des Circulus Arteriosus Willisii und hier wiederum mehrheitlich an Gabelungsstellen, da in diesem Bereich die hämodynamischen Drücke und Einwirkungen auf die Gefäßwand am größten sind (Hacke, 2016). Die spontane Subarachnoidalblutung hat eine hohe Mortalität. Es versterben zwischen 8,3-66,7% der Patienten in der Akutphase (Macdonald and Schweizer, 2017). Da die Patienten beim Auftreten einer spontanen Subarachnoidalblutung jünger sind als bei cerebralen Ischämien oder ICBs, wirkt sich der Effekt, trotz der geringeren Inzidenz auf die verlorenen Lebensjahre, die „years of life lost“, vergleichbar schwerwiegend auf die Bevölkerung aus, wie bei den weiter verbreiteten Ursachen für einen Schlaganfall (Macdonald and Schweizer, 2017). Das mittlere Todesalter lag in den USA im Zeitraum von 1979 bis 1994 bei Subarachnoidalblutungen (59 Jahre) deutlich niedriger als bei ICBs (73 Jahre) oder Ischämien (81 Jahre) (Johnston et al., 1998). Das Haupterkrankungsalter für eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung wird mit 40 bis 60 Jahren angegeben

(Hacke, 2016). Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer spontanen Subarachnoidalblutung sind Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und übermäßiger Alkoholkonsum (Qureshi et al., 2001).

### 1.2.2 Spezielle Untertypen der spontanen Subarachnoidalblutung

Es gibt Angiographie-negative, spontane Subarachnoidalblutungen ohne auffindbare Blutungsquelle. Die Häufigkeit variiert in den Studien. In einer Metaanalyse wird von bis zu 15% aller Patienten mit spontaner SAB ausgegangen (Mohan et al., 2019). Folgende nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutungen sind beschrieben:

- ! Perimesencephale Subarachnoidalblutung: Blut wird in den Cisternen um das Mittelhirn herum und in der Fossa Interpeduncularis nachgewiesen, ohne Ausdehnung in die Ventrikel.
- ! Diffuses Blutverteilungsmuster oder nicht-perimesencephales Verteilungsmuster: Hier wird auch vom aneurysmatischen Verteilungsmuster gesprochen.
- ! CT-negative Patienten: In diesem Fall ist in den cerebralen CTs kein Blut nachweisbar, in der Lumbalpunktion zeigt sich dann aber in typischer Form für eine Subarachnoidalblutung eine positive Drei-Gläser-Probe.

Das Blutverteilungsmuster hat bei Angiographie-negativen Subarachnoidalblutungen Einfluss auf die Prognose. So konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten mit einem funktionell schlechten Outcome bei diffusem Verteilungsmuster doppelt so hoch war wie bei perimesencephalem Verteilungsmuster (Mohan et al., 2019). In einer Studie mit mehrjährigem Follow-Up lag bei Patienten mit perimesencephaler SAB eine der Normalbevölkerung entsprechende Sterblichkeit vor und es bestand kein höheres Risiko für cerebrale Aneurysmata oder Nachblutungen (Greebe and Rinkel, 2007; Rinkel et al., 1991).

### 1.2.3 Traumatische Subarachnoidalblutung

Bei dieser Art der SAB handelt es sich um eine SAB traumatischer Genese. Sie tritt so gut wie nie isoliert auf, sondern geht meistens mit weiteren Blutungen einher, wie zum Beispiel epiduralen, subduralen oder intracerebralen Blutungen. In näherungsweise 40% der Schädel-Hirn Traumata kommt es auch zu traumatischen

Subarachnoidalblutungen (Meixensberger, 2004). Obwohl Blut in den gleichen Raum des Gehirns gelangt, unterscheidet sich der Krankheitsverlauf der traumatischen SAB ganz entscheidend von dem der spontanen SAB. Diese Entitäten sind streng zu trennen. Traumatische Subarachnoidalblutungen wie auch alle anderen Formen der SAB, außer der spontanen SAB, waren in dieser Studie Ausschlusskriterien.

### 1.3 Das klinische Bild der spontanen Subarachnoidalblutung

Ein plötzlich, meist aus komplettem Wohlbefinden heraus, einsetzender, stechender, in dieser Qualität und Intensität dem Patienten unbekannter, Vernichtungskopfschmerz, vor allem im Bereich des Nackens („Nackenkopfschmerz“), wird als Kardinalsymptom einer Subarachnoidalblutung beschrieben. Einhergehend sind oft Meningismus, Übelkeit, Erbrechen und Lichtscheu. Es können alle Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung auftreten, Bewusstseinsveränderungen bis hin zum Koma. Ferner können im Rahmen von SABs epileptischen Anfälle auftreten (Hacke, 2016).

Etwa 25% der Patienten mit einer schweren Subarachnoidalblutung berichten über vorhergehende Kopfschmerzepisoden, sogenannte „Warning Leaks“, innerhalb der dem SAB-Ereignis vorangehenden zwei Wochen (Hacke, 2016).

Die Schmerzqualität der „Warning Leaks“ verändert sich im Verlauf von bohrend, stechend, oftmals zu einem dumpfen und störenden Dauerkopfschmerz. Dieser verliert meist seinen alarmierenden Charakter.

### 1.4 Diagnostik

#### 1.4.1 Computertomographie

Als Standarduntersuchung im Rahmen des Notfallgeschehens mit typischer Anamnese und klinischer Manifestation ist die native, cerebrale Computertomographie (cCT) aufgrund der schnellen und weitverbreiteten Durchführbarkeit etabliert. Die Sensitivität der cCT erreicht innerhalb der ersten 12-24 Stunden 93-98% (Bederson et al., 2009). Eine Subarachnoidalblutung stellt sich dabei als Hyperdensität im Subarachnoidalraum dar. Im Laufe der Zeit wurden

verschiedene klinische und bildmorphologische Einteilungen für eine Subarachnoidalblutung veröffentlicht (siehe Kapitel 1.5).

Heutzutage wird praktisch immer eine CT-Angiographie (CT-A) an die native cCT angeschlossen. Mittels der CT-A ist eine verbesserte Darstellung der intra- und extrakraniellen Gefäße möglich. Entsprechend des zu untersuchenden Gefäßes oder Gefäßabschnittes wird eine fest definierte Menge an Kontrastmittel intravasal appliziert und nach entsprechender Kreislaufzeit und Lungenpassage, CT-Aufnahmen der cerebralen Gefäße akquiriert. Die Qualität und Sensitivität dieser Untersuchungsmethode hat in den letzten Jahren signifikant zugenommen und bietet bei Aneurysmen mit einer Größe >3mm eine gute Alternative zur invasiven digitalen Subtraktions-Angiographie (DSA) (Hacke, 2016).

Falls bei typischer Klinik und Anamnese eine negative cCT Untersuchung vorliegt, also keine Subarachnoidalblutung nachgewiesen werden kann, sollte sequentiell eine Liquorprobe („Dreigläserprobe“) erfolgen, da die Sensitivität der cCT nicht 100% ist (Hacke, 2016). Unter sterilen Kautelen wird Liquor per Lumbalpunktion gewonnen und in drei Liquorröhrchen nacheinander aufgefangen. Liegt eine akute Subarachnoidalblutung vor, so ergeben sich drei beinahe gleich blutig verfärbte Liquorproben, während im Normalfall wasserklarer Liquor vorliegt. Eine durch die Abnahme artifiziell blutige Liquorprobe kann dadurch identifiziert werden, dass der Blutgehalt von Gläschen zu Gläschen deutlich abnimmt (Hacke, 2016; Rabinstein and Lanzino, 2018). Aufgrund der verbesserten bildgebenden Diagnostik wird die Notwendigkeit der Dreigläserprobe mittlerweile kontrovers diskutiert (Hacke, 2016; Rabinstein and Lanzino, 2018) .

#### 1.4.2 Digitale Subtraktions-Angiographie

Als Goldstandard für die weiterführende Diagnostik gilt die digitale Subtraktions-Angiographie (DSA). Mit dieser selektiven, auf nativer Röntgendarstellung der intracerebralen Gefäße, unter Einsatz von Kontrastmittelboli basierenden Untersuchungsmethode, gelingt der Nachweis der Aneurysmalokalisation und Aneurysmakonfiguration und möglicherweise Nachweis von weiteren Aneurysmata. Es kann die kollaterale Blutversorgung evaluiert werden. Ein möglicherweise vorliegender Vasospasmus kann dargestellt und gegebenenfalls lokal behandelt werden. Therapeutisch kann eine endovaskuläre Aneurysmaausschaltung, zum

Beispiel in Form eines Coilings, vorgenommen werden. Beim Coiling werden Platinspiralen in das Aneurysma abgeworfen und führen durch Thrombosierung zu dessen Ausschaltung.

#### 1.4.3 Magnetresonanztomographie

Alternativ zur CT oder DSA kann eine MR-Angiographie erwogen werden. Aufnahmen mit Protonengewichtung oder in „Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz“

FLAIR-Sequenz, welche die Unterscheidung von freien und im Gewebe gebundenen Flüssigkeiten erlaubt, liefern ähnlich gute Werte in der Diagnostik, wie das CT oder die DSA. Diese Untersuchungsmethode ist häufig nicht verfügbar. In der Diagnostik zur Erfassung der regionalen Perfusion oder bereits abgelaufener Infarkte können MRT gestützte Untersuchungen zusätzlich sinnvoll sein (Steinmetz, 2012).

#### 1.5 Klassifikationssysteme der Subarachnoidalblutung

Zeitgeschichtlich wurden Patienten mit einer Subarachnoidalblutung in Ermangelung einer anderen oder erweiterten apparativen Diagnostik zunächst anhand ihres klinischen Erscheinungsbildes eingeteilt. Hier ist beispielsweise die Glasgow Coma Scale, welche 1974 zum ersten Mal publiziert wurde, als Pionierarbeit zu nennen. Nachdem die Computertomographie 1972 eingeführt wurde, fand sie auch bei intrakraniellen Pathologien Einsatz und die ersten, auf Bildmorphologie basierenden Einteilungen, wurden veröffentlicht. Im Folgenden werden die in unserer Kohorte angewendeten Klassifikationen vorgestellt.



## 1.5.1 Bildmorphologische Einteilungen der Subarachnoidalblutung

### 1.5.1.1 Fisher Scale

Der Fisher Scale wurde erstmalig 1980 veröffentlicht und klassifiziert die Menge und das Verteilungsmuster des subarachnoidalen Blutes in der cCT.

**Tabelle 1:** Fisher Scale (Fisher et al., 1980)

<b>Grad I</b>	Kein Blut im CT feststellbar oder fokale dünne Subarachnoidalblutung (SAB)
<b>Grad II</b>	Diffuse Verteilung oder SAB in allen axialen Schichten mit einer Breite von kleiner 1mm
<b>Grad III</b>	Lokalisierte Koagel oder SAB in allen axialen Schichten mit einer Breite von größer 1mm
<b>Grad IV</b>	Diffuse Verteilung, aber mit intracerebralen oder intraventrikulären Koageln

In der Originalarbeit wurden diese Blutungsattribute mit dem Risiko, die Komplikation eines Vasospasmus zu erleiden, in Relation gesetzt (Fisher et al., 1980).

Entgegen der intuitiven Annahme, dass mit steigendem Grad das Auftreten von Vasospasmen zunähme, ist dem nicht so. Patienten mit einem Fisher Scale Grad III und nicht Grad IV, erleiden am häufigsten Vasospasmen (Fisher et al., 1980). Spätere Studien ergaben, dass die originäre Fisher Scale nicht signifikant mit dem Auftreten von symptomatischen Vasospasmen korrelierte (Frontera et al., 2006a).

### 1.5.1.2 Modifizierte Fisher Scale

Im Jahr 2006 wurde eine modifizierte Fisher Scale vorgeschlagen. Die Korrelation dieser Skala mit dem Auftreten einer DCI war signifikant höher als bei der originalen Fisher Scale. Darüber hinaus nimmt bei der modifizierten Variante der Fisher Scale die Häufigkeit der DCI mit dem Scale-Grad kontinuierlich zu (Frontera et al., 2006a).

**Tabelle 2:** Modifizierte Fisher Scale (Frontera et al., 2006a)

<b>Grad 0</b>	Keine Subarachnoidalblutung, keine intraventrikuläre Blutung
<b>Grad I</b>	„Dünne“* Subarachnoidalblutung, keine intraventrikuläre Blutung in beiden Seitenventrikeln
<b>Grad II</b>	„Dünne“* Subarachnoidalblutung, intraventrikuläre Blutung in beiden Seitenventrikeln vorhanden
<b>Grad III</b>	„Dicke“* Subarachnoidalblutung, keine intraventrikuläre Blutung in den Seitenventrikeln vorhanden
<b>Grad IV</b>	„Dicke“* Subarachnoidalblutung, intraventrikuläre Blutung in beiden Seitenventrikeln vorhanden
* In der Klassifikationsstudie von Frontera et al wird „dicke“, „dünne“, „diffuse“ oder „fokale“ Subarachnoidalblutung nicht explizit definiert (Frontera et al., 2006a)	

### 1.5.1.3 Hijdra Scale

Die 1990 publizierte Skala zur bildmorphologischen Klassifikation von Subarachnoidalblutungen verfolgt vier Hauptziele. Es wird die Gesamtmenge des Blutes im Subarachnoidalraum bewertet. Die Verteilung und Ausbreitung in allen basalen Zisternen und Fissuren wird in der Skala abgebildet. Das Blut im Subarachnoidalraum wird unabhängig von einer intraventrikulären oder -cerebralen Blutung betrachtet und der Score weist eine hohe Interobserver-Reliabilität auf (Hijdra et al., 1990).

**Tabelle 3:** Hijdra Scale (Hijdra et al., 1990)

<b>Grad 0</b>	Kein Blut in den Zisternen, kein Blut in den Ventrikeln
<b>Grad I</b>	Kleine Menge Blut in den Zisternen, Blutsedimente im hinteren Teil eines Ventrikels
<b>Grad II</b>	Moderate Menge Blut in den Zisternen, Ventrikel teilweise mit Blut gefüllt
<b>Grad III</b>	Zisternen und Ventrikel komplett mit Blut ausgefüllt

Die abgebildete Gradeinteilung wird für 10 Zisternen angewendet und aufsummiert. Der Summenscore kann zwischen 0 und 30 liegen.

### 1.5.2 Klinische Einteilungen der Subarachnoidalblutung

Das klinische Assessment eines Patienten mit einer Subarachnoidalblutung ist integraler Bestandteil der Versorgung. Es sind verschiedene Skalen eingeführt worden um schnell, unkompliziert und mit einem hohen Maß an klinischer Anwendbarkeit den Schweregrad der SAB anhand des Patientenzustandes einzuteilen. Ziel hierbei ist es eine Prognose zu formulieren, eine geeignete Therapie empfehlen zu können und die Patienten standardisiert vergleichen zu können (Rosen and Macdonald, 2005).

#### 1.5.2.1 Zeitpunkt der Klassifikationserhebung

Es wurde gezeigt, dass die Stärke der Vorhersagekraft des Klassifikationsinstrumentes vom Zeitpunkt der Erhebung abhängt (Giraldo et al., 2012). In Anlehnung an die vorliegende Studie (Giraldo et al., 2012) erhoben wir die gängigen klinischen Klassifikationen bei SAB-Patienten (GCS, WFNS; Hunt and Hess) in unserer Kohorte zu drei verschiedenen Zeitpunkten: so früh wie möglich nach dem SAB ictus (initial), den niedrigsten präinterventionellen Wert der jeweiligen Skala (nadir) und postinterventionell zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Wirkbeendigung der Narkose bzw. Sedierung (post resuscitation).

#### 1.5.2.2 Glasgow Coma Scale

Die Glasgow Coma Scale wurde 1974 an der Universität Glasgow von zwei Neurochirurgen zum schnellen Evaluieren der Bewusstseinsstörung bei Patienten mit einer Kopfverletzung bzw. eines Schädel-Hirn-Traumas formuliert und hat bis heute Relevanz. Der Gebrauch wurde über das Trauma-Geschehen hinaus auf eine allgemeine Bewertung der neurologischen Reaktionsfähigkeit ausgeweitet. Es fließen, in drei Kategorien (Augen öffnen, Sprache, Motorik), die bestmöglichen Reaktionen auf unterschiedliche Reize in die Berechnung eines „Scores“ ein. Die Summe dieser Kategorien reicht von 3-15. Die Punktzahl verschiedener Kategorien („motorische Punktzahl“ bei Aufnahme, Punktzahl der Kategorie Augen öffnen bei Entlassung) kann bei der Prognoseabschätzung nach einer Subarachnoidalblutung helfen (Starke et al., 2009; Zacharia et al., 2010).

Der Nutzen des GCS zur Verlaufskontrolle im Rahmen einer Subarachnoidalblutung und die Korrelation mit dem klinischen Outcome ist in der Literatur hinlänglich erbracht (Gennarelli et al., 1994; Giraldo et al., 2012).

**Tabelle 4:** Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennett, 1974)

<b>Glasgow Coma Scale</b>		
<b>Kriterium</b>	<b>Reaktion</b>	<b>Punktzahl</b>
Augen öffnen	Spontan geöffnet	4
	Auf Ansprache oder lautes Rufen	3
	Auf Schmerzreiz	2
	Keine Reaktion / Augen geschlossen	1
Verbale Reaktion	Orientiert	5
	Verwirrt, aber verständliche Kommunikation	4
	Verständliche Einzelwörter	3
	Laute, Stöhnen, Ächzen	2
	Keine Reaktion	1
Motorische Reaktion	Orientierte Reaktion auf Ansprache	6
	Lokalisierte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	5
	Ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	Keine Reaktion	1
Ergebnis		

### 1.5.2.3 World Federation of Neurological Surgeons scale

Die WFNS-Klassifikation nutzt die Glasgow Coma Scale und das Vorhandensein eines fokal-neurologischen Defizits, um daraus eine klinische Einteilung von Patienten mit SAB abzuleiten. Das Ziel der 1988 entstandenen Consensus-Skala war eine einfache Einteilung, welche eine Veränderung des Bewusstseins im Behandlungsverlauf abbilden kann (Teasdale et al., 1988). In die weiteren Auswertungen ging, um die Vergleichbarkeit mit den Referenzstudien zu gewährleisten, der initiale WFNS ein (Bogossian et al., 2020; Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019).

**Tabelle 5:** World Federation of Neurological Surgeons scale nach Teasdale (Teasdale et al., 1988)

<b>Grade</b>	<b>GCS</b>	<b>Fokal-neurologisches Defizit</b>
I	15	Kein Defizit vorhanden

<b>II</b>	14-13	Größeres fokales Defizit (z.B. Aphasie, Hemiparese, Hemiplegie) nicht präsent
<b>III</b>	14-13	Größeres fokales Defizit (z.B. Aphasie, Hemiparese, Hemiplegie) präsent
<b>IV</b>	12-7	Defizit präsent oder nicht präsent
<b>V</b>	6-3	Defizit präsent oder nicht präsent

#### 1.5.2.4 Hunt und Hess scale

1968 veröffentlichten Hunt und Hess eine Schweregradeinteilung der SAB, die vor allem das operative Risiko und die Selektion des optimalen Operationszeitpunktes abschätzen sollte (Hunt and Hess, 1968). Das operative Risiko nimmt mit höherem Skalenwert zu (Hunt and Hess, 1968).

**Tabelle 6:** Hunt and Hess scale (Hunt and Hess, 1968)

<b>Grad I</b>	Asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus
<b>Grad II</b>	Starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokalneurologie außer Hirnnervenstörungen
<b>Grad III</b>	Somnolenz, Verwirrtheit, leichte Fokalneurologie
<b>Grad IV</b>	Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen
<b>Grad V</b>	Koma, Einklemmungszeichen

#### 1.6 Intensivmedizinische Überwachung und institutionelles klinisches Management von Patienten mit Subarachnoidalblutung

Die Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit einer spontanen Subarachnoidalblutung ergibt sich aus dem akuten, auch nach lebensrettender Intervention oder Operation und Stabilisierung, persistierenden lebensbedrohlichen Zustand. Bereits in der Leitlinie zur Versorgung von Subarachnoidalblutungen aus dem Jahr 2012 wird ein kontinuierliches Blutdruck-/ Volumen-/ Wärme-Management auf einer Wach- oder Intensivstation gefordert (Steinmetz, 2012). Das engmaschige Monitoring des Bewusstseinszustandes und das regelhafte Erheben des neurologischen Status müssen sichergestellt sein.

Alle in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten mit einer spontanen Subarachnoidalblutung wurden primär auf die operative Intensivstation aufgenommen und dort bis zum Überstehen der Vasospasmusphase therapiert und überwacht. Im Studienzeitraum wurden pro Jahr durchschnittlich etwa 70 Patienten

mit Subarachnoidalblutungen behandelt. Die Mortalität und Morbidität werden durch die Behandlung von SAB-Patienten in spezialisierten Zentren signifikant beeinflusst und verbessert (Boogaarts et al., 2014).

Patienten, die eine Infektion oder eine Sepsis entwickelten, wurden entsprechend der aktuellen Empfehlungen behandelt (Ewig et al., 2016; Kranz et al., 2018; Rhodes et al., 2017).

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit einem zentralen Venen-Katheter, einem arteriellen PiCCO®-Katheter (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) und einem Blasendauerkatheter zur Gewährleistung eines hämodynamischen Monitorings versorgt. Die Anlage des Zentralvenenkatheters erfolgte ultraschallgesteuert unter streng sterilen Kautelen. Ein routinemäßiger Wechsel wurde nicht vorgenommen, sondern nur bei Anzeichen einer lokalen Infektion der Einstichstelle oder bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Bakteriämie durchgeführt. Bei Fieber über 38,5°C wurde der Patient extern gekühlt und Metamizol als Antipyretikum verabreicht, falls keine Allergien, eine Leukopenie oder andere Kontraindikationen vorlagen.

Alle Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung erhielten umgehend nach Einlieferung eine cCT inklusive CT-A. Patienten mit einer klinisch relevanten Vigilanzminderung wurden spätestens bei Aufnahme intubiert. Vigilanzgeminderte Patienten mit raumfordernden Blutungen oder akutem Hydrocephalus wurden den entsprechenden neurochirurgischen Notfalleingriffen zugeführt (Hämatomausräumung, Aneurysmaausschaltung oder dekompressive Kraniektomie). Externe Ventrikeldrainagen (EVD) wurden orientiert am Kocher-Punkt in getunnelter Weise platziert. Die Notfalleingriffe wurden unter Gabe einer periinterventionellen Single-Shot Antibiose mit intravenösem Cefazolin 2g intravenös oder bei Penicillinallergie, Clindamycin 600 mg intravenös durchgeführt. Falls eine Kraniotomie durchgeführt wurde, wurden 1g pro Kilogramm Körpergewicht Mannitol präoperativ verabreicht (bei Älteren 0,5 g/kgKG). Vor der Aneurysma-Versorgung wurde der systolische Blutdruck unter 140 mmHg gehalten. Die Modalität der endgültigen Aneurysma-Ausschaltung wurde im interdisziplinären Konsens getroffen. In den ersten 6 bis 24 Stunden nach der Aneurysmaversorgung wurde ein systolischer Zielblutdruckkorridor zwischen 120 und 180 mmHg angestrebt. Nach 24 Stunden oder Ausschluss einer Nachblutung wurden die spontanen Blutdrücke zugelassen, aber generell ein systolischer Wert größer 130 mmHg aufrechterhalten.

Die Patienten wurden routinemäßig mit oralem Nimodipin 6 x 60 mg pro Tag für mindestens 15 Tage behandelt.

Seit Januar 2016 ist eine konkrete Standard Operating Procedure (SOP) zum Erkennen und Behandeln der DCI implementiert. Diese beinhaltet engmaschige klinisch-neurologische Untersuchungen in Kombination mit einem CT-Perfusionsbasierten Protokoll, insbesondere für intubierte oder sedierte Patienten, die nur eingeschränkt neurologisch evaluierbar waren. CT-Perfusionsuntersuchungen wurden durchgeführt bei Aufnahme, 6 bis 12 Stunden nach Aneurysmaversorgung, an Tag 3 oder 4 und zwischen dem 9. und 11. Tag nach SAB-Ereignis. Zusätzlich wurden am Aufnahmetag sowie zwischen Tag 6 und 9 nach SAB-Iktus DSAs durchgeführt.

Entwickelte ein Patient Symptome einer Delayed Cerebral Ischemia, wurde unmittelbar eine cCT, CT-A und CT-Perfusion durchgeführt. Wenn die „mean transit time“, die mittlere „Durchflusszeit durch die Hirnkapillaren“, der CT-Perfusion größer dem 1,5-Fachen der Initialuntersuchung war und der Verdacht auf eine Störung des cerebralen Blutflusses bestand, wurde eine DSA durchgeführt. Falls klinische oder radiologische Zeichen der DCI persistierten, wurden die betroffenen Patienten anhand eines standardisierten, eskalativen Behandlungsprotokolls therapiert: (i) induzierte Hypertonie mit einem systolischen Zielblutdruck größer als 180 mmHg, (ii) intra-arterieller Nimodipin-Bolus während der DSA und (iii) angiographische Platzierung eines intraarteriellen Katheters zur kontinuierlichen Nimodipingabe über 48 Stunden mit je CT-Perfusions-Bildgebung zwischen jedem Eskalationsschritt.

Vor Januar 2016 wurden die Entscheidungen zur DCI-Therapie auf individueller Basis getroffen und basierten hauptsächlich auf dem Vorhandensein angiographischer Vasospasmen. Die Patienten wurden auf der Intensivstation neurologisch evaluiert und entweder routinemäßig zwischen dem 6. und 9. Tag nach Aneurysma-Versorgung oder unmittelbar bei klinisch-neurologischer Verschlechterung einer angiographischen Untersuchung unterzogen. Induzierte Hypertonie kam in Einzelfällen zum Einsatz, allerdings nicht protokollbasiert. Patienten mit ausgeprägten oder progredienten und klinisch relevanten Vasospasmen wurden primär mittels kontinuierlicher Nimodipingabe über einen intraarteriellen Katheter therapiert. Nach 72 Stunden erfolgte eine Follow-up-DSA.

Patienten mit spontaner SAB ohne Aneurysmanachweis wurden nach dem gleichen Algorithmus und oben beschriebener Routine behandelt, mit Bettruhe für eine Woche nach dem SAB-Ereignis und anschließender Kontrolle per DSA. Bei Patienten mit perimesencephaler SAB wurde routinemäßig keine Kontroll-DSA durchgeführt.

## 1.7 Intrakranielle Folgeerscheinungen der Subarachnoidalblutung

Neben dem direkten Hirnschaden, den die akute Blutung aufgrund des raumfordernden Prozesses und der Ischämie verursachen kann, sind Patienten mit einer spontanen Subarachnoidalblutung dem Risiko einer Reihe von Folgeerscheinungen und Komplikationen ausgesetzt, welche das Outcome der Patienten beeinflussen können.

### 1.7.1 Rebleeding

Die erneute Blutung aus dem SAB-auslösenden Aneurysma wird als Rebleeding bezeichnet. Die kumulative Inzidenz des Rebleedings in den ersten 72 Stunden nach SAB-Ereignis liegt zwischen 8-23% der Fälle (Larsen and Astrup, 2013). 50-90% der Rebleedings treten innerhalb der ersten 6h nach dem Initialereignis auf und die Mortalität wird mit 20-60% beziffert (Larsen and Astrup, 2013). Zur Reduktion des Risikos einer Nachblutung ist das intensivmedizinisch durchgeführte, hämodynamische Monitoring mit Einhaltung von Blutdruckgrenzen ein wichtiger Faktor der präinterventionellen Behandlung (Neurologie, 2012).

Der Begriff Rebleeding wird in der Literatur uneinheitlich verwendet. Teilweise werden prä- und postinterventionelle Blutungen erfasst, teilweise nur präinterventionelle, in anderen Fällen Nachblutungen in einem gewissen Zeitraum. Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich präinterventionelle, d.h. vor der Versorgung des Aneurysmas durch Clipping bzw. Coiling aufgetretene, Nachblutungen als „Rebleeding“ bezeichnet, wie in der Literatur beschrieben (Galea et al., 2017; Naidech et al., 2005). Postinterventionelle bzw. postoperative Nachblutungen wurden separat erfasst.



### 1.7.2 Hydrocephalus und veränderte Liquorzirkulation

Breit definiert wird unter Hydrocephalus eine Störung der Bildung, des Flusses oder der Absorption von Liquor verstanden (Bir et al., 2016).

Bei etwa 20% aller Patienten mit einer spontanen Subarachnoidalblutung lässt sich ein akuter Hydrocephalus nachweisen.

Ein Hydrocephalus kann zahlreiche Ursachen haben. Im Kontext einer Subarachnoidalblutung kann eine veränderte, beziehungsweise gestörte oder gänzlich aufgehobene Liquorresorption in den Pacchioni-Granulationen auslösend sein (Hydrocephalus malresorptivus). Es kommt zum Aufstau des Liquors. Sollte eine Subarachnoidalblutung mit Einblutung in die Ventrikel vorliegen, kann eine mechanische Abflussbehinderung durch Blutverklebung entstehen, typischerweise an Engstellen des inneren Liquorsystems wie dem Foramen Monroi oder dem Aquädukt (Hydrocephalus oclusus). Therapeutisch ist die notfallmäßige Anlage einer EVD obligat, um erhöhten Hirndruck zu vermeiden bzw. zur Senkung des erhöhten Hirndrucks. Mittels der Drainage lässt sich nach Anschluss eines geeichten Druckabnehmers der intrakranielle Druck messen und bei Bedarf Liquor ablassen (Hacke, 2016). Etwa ein Drittel aller aneurysmatischen SAB Patienten entwickelt eine langfristige Liquorzirkulationsstörung und bedarf einer dauerhaften Liquorableitung (Chen et al., 2017). Diese wird typischerweise als Ventrikulo-Peritonealer (VP-) Shunt realisiert. Hierbei handelt es sich um einen Katheter, der Liquor aus einem der Seitenventrikel des Gehirns subkutan bis in das Bauchfell ableitet (Chen et al., 2017). Andere Formen der Liquorableitung sind Lamina Terminalis Fenestration, der im weitesten Sinne die normale Liquorableitung wiederherstellt oder andere Formen eines Shunts wie zum Beispiel ein lumbal-peritonealer Shunt oder ein ventrikulo-atrialer Shunt, der im rechten Vorhof des Patienten endet und den Liquor dorthin ableitet und dem venösen Blutstrom zuführt (Chen et al., 2017).

### 1.7.3 Hirnödem

Für die Entstehung von Hirnödemen werden primär zwei Ursachen unterschieden: Das zytotoxische Hirnödem, das post-ischämischer Genese ist und einen Zellzerfall und Austritt von zellschädigenden Zytokinen und Mediatoren als Grundlage hat und das vasogene Hirnödem, das aufgrund des Zusammenbrechens der Blut-Hirn-Schranke und des Austritts von Plasma aus den Kapillaren, entsteht (Hacke, 2016).

Die Häufigkeit des Auftretens von Hirnödemen bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung variiert zwischen 8 und 20% (Claassen et al., 2002; Mocco et al., 2007).

Um unsere Daten mit einschlägigen Studien vergleichbar zu machen, wurde das Vorliegen eines Hirnödems im initialen CT nach SAB-Ereignis durch einen erfahrenen Neuroradiologen evaluiert.

#### 1.7.4 Krampfanfälle

Krampfanfälle treten bei bis zu 26% aller Patienten mit einer spontanen Subarachnoidalblutung auf, die meisten davon innerhalb von 24h nach dem Initialereignis (Hall and O'Kane, 2018). Nach einer Subarachnoidalblutung treten bei 2,3% aller Patienten vorübergehende Krampfanfälle auf, eine langfristige Epilepsie verbleibt bei 5,5% (Raper et al., 2013). Es konnte kein Nutzen für einen generellen, prophylaktischen Einsatz von Antikonvulsiva bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung festgestellt werden, da Anfälle nicht signifikant weniger auftraten (Raper et al., 2013). Ein erhöhtes Aufkommen von Blutgerinnseln im Subarachnoidalraum und ein gleichzeitig vorliegendes größeres Subduralhämatom erhöhen das Risiko für epileptische Anfälle, ebenso wie ein pro-inflammatorischer Status und Kokain-Abusus (Hall and O'Kane, 2018).

Für diese Arbeit wurden alle Krampfgeschehen erfasst und zeitlich eingeordnet (im Rahmen des Akutereignisses, vor DCI, nach DCI).

#### 1.7.5 Neuroinflammation

Patienten mit einer Subarachnoidalblutung befinden sich per se in einem proinflammatorischen Status, der häufig ein systemisches Ausmaß erreicht. (Krzyzewski et al., 2020). Dadurch sind auch häufig die Kriterien des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) erfüllt (Bone et al., 1992). Die SIRS Kriterien werden später ausführlich erläutert (siehe Kapitel 1.9.1).

Aktuelle Studien legen den Zusammenhang zwischen neuroinflammatorischen Vorgängen und dem Auftreten von Delayed Cerebral Ischemias nahe (Krzyzewski et al., 2020; Provencio, 2013). Ursächlich könnten Stoffwechsel- und Abbauvorgänge des Blutes im Subarachnoidalraum sein (Zheng and Wong, 2017). Ebenso zeigten

Studien den Zusammenhang zwischen hohen C-reaktivem Protein (CRP) Werten als prädiktiven Wert für schwere Verläufe und ein schlechteres Outcome bei SAB-Patienten (Juvela et al., 2012). Ebenso wurden hohe Leukozytenwerte als Risikofaktor für das Auftreten von Vasospasmen und Delayed Cerebral Ischemias identifiziert (Krzyszewski et al., 2020; McGirt et al., 2003). Aktuelle Studien postulieren eine erstmals beschriebene Kaskade, in der, ausgelöst durch verletztes Endothel, lösliche vaskuläre Endothelin-Cadherin Komplexe freigesetzt werden und so pro-inflammatorische Effekte über die Aktivierung von Mikroglia in Gang gesetzt werden (Takase et al., 2020).

#### 1.7.6 Vasospasmen

Eine charakteristische und schwerwiegende Komplikation der spontanen Subarachnoidalblutung ist das Auftreten von Vasospasmen (Hacke, 2016). Diese Verkrampfungen der hirnersorgenden Blutgefäße treten mit einem zeitlichen Abstand von durchschnittlich 4 bis 14 Tage zum Initialereignis auf (Macdonald and Schweizer, 2017). Diese Komplikation ist für einen nicht unerheblichen Teil der Morbidität von Subarachnoidalblutungen verantwortlich. Die Diagnose kann per CT-Perfusion oder DSA gestellt werden (Etminan et al., 2013; Vergouwen et al., 2010). Per Angiographie können bei etwa 70% der SAB-Patienten Vasospasmen nachgewiesen werden. Etwa ein Drittel der Patienten wird symptomatisch, im Sinne eines neuen fokalen neurologischen Defizits und/oder einer Vigilanzminderungen (Datar and Rabinstein, 2017; Frontera et al., 2009; Vergouwen et al., 2010). Die Beziehung zwischen angiographisch nachweisbarem Vasospasmus und klinischer Relevanz ist inkonstant (Frontera et al., 2009). Nicht jeder Patient mit einem angiographisch nachweisbaren arteriellen Vasospasmus entwickelt schwerwiegende neurologische Symptome. Andersherum zeigen Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Verschlechterungen teilweise nur geringgradig nachweisbare Vasospasmen (Dusick and Gonzalez, 2013).

Der primärprophylaktische Therapieansatz zur Vorbeugung von Vasospasmen ist nach aktueller Studienlage und Konsensus-Leitlinie die Gabe von Nimodipin per os 6 x 60 mg täglich (Connolly et al., 2012; Macdonald and Schweizer, 2017). Hierbei handelt es sich um einen Calciumkanalblocker. Die genauen Wirkmechanismen hinsichtlich der Reduktion der Häufung von Infarkten, Delayed Cerebral Ischemias und der neuroprotektiven Effekte sind noch nicht gänzlich geklärt. Die Gabe wird

aufgrund der in Studien nachgewiesenen Reduktion des Risikos für ein schlechteres funktionelles und neurologisches Outcome und eine sekundäre Ischämie, von der Leitlinie empfohlen (Connolly et al., 2012; Dorhout Mees et al., 2007; Dusick and Gonzalez, 2013).

Auf Vorschlag von Vergouwen et al. soll der Begriff „Vasospasmus“ auf radiologisch erhobene Befunde begrenzt bleiben (Vergouwen et al., 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Variable „angiographische Vasospasmen“ erhoben, definiert als arterielle Verengung in der digitalen Subtraktionsangiographie unabhängig von Arteriosklerose, katheterinduzierten Spasmen oder Gefäßhypoplasie nach Festlegung durch den DSA-durchführenden Neuroradiologen (Frontera et al., 2009).

#### 1.7.7 Delayed Cerebral Ischemia

Als die der DCI zugrunde liegende Pathophysiologie wird eine Interaktion von ausgefallener Autoregulation, Vasospasmen, Mikrothromben, ein Ungleichgewicht der kapillären Blutdurchlässigkeit und eine sich kortikal ausbreitende Ischämie angenommen (Macdonald and Schweizer, 2017).

Die klinischen Manifestationen am Patienten entstehen, vor allem im Vergleich zu einem akuten ischämischen Schlaganfall, eher verlangsamt und über Stunden zunehmend. Ebenso beschränken sich die Symptome nicht zwangsläufig auf das Versorgungsgebiet einer Hirnarterie, sondern betreffen teilweise eine komplette Hemisphäre oder zeigen sich durch eine Abnahme der Vigilanz (van Gijn et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde, um Vergleichbarkeit zu anderen Studien (Bone et al., 1992; Seymour et al., 2016; Simpson, 2016) zu gewährleisten die DCI-Definition von Frontera et al. verwendet (Frontera et al., 2009). Hier wird eine DCI folgendermaßen definiert: die Entwicklung fokal-neurologischer Zeichen, eine Verschlechterung der Vigilanz oder beides und/oder das Auftreten von neuen Infarkten in der cCT bzw. MR, wenn die Ursache am ehesten Vasospasmen waren, nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen der klinischen Verschlechterung (Frontera et al., 2009). Als intensivmedizinische Therapie steht die Aufrechterhaltung der Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Glukose im Vordergrund (Macdonald and Schweizer, 2017). Das lange Zeit durchgeführte und empfohlene Therapieregime der „Triple H Therapie“, bestehend aus Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution, wurde evidenzbasiert verlassen und es wird eine euvoläme

Hypertension unter dem Einsatz von Vasopressoren angestrebt (Hall and O'Kane, 2018)..

## 1.8 Extrakranielle Folgeerscheinungen der Subarachnoidalblutung

Bestimmte extrakranielle Folgeerscheinungen wurden als eigenständige Risikofaktoren für ein schlechteres neurologisches Outcome und eine erhöhte Mortalität bei SAB-Patienten identifiziert, hierzu zählen Fieber, Hyperglykämie und Anämie. Diese Komplikationen traten in der entsprechenden Studie bei 30% bis 54% der betroffenen Patienten auf (Wartenberg et al., 2006). Andere extrakranielle Folgeerscheinungen oder Komplikationen sind mitunter keine eigenständigen Risikofaktoren, beeinflussen aber die Häufigkeit des Auftretens von Vasospasmen oder von Delayed Cerebral Ischemias.

### 1.8.1 Fieber

In der Literatur und den Lehrbüchern wird die Definition von Fieber ausführlich diskutiert und weicht mitunter weit voneinander ab. In der einschlägigen Studie zur Rolle des Fiebers als Outcome-relevante extrakranielle Komplikation bei SAB-Patienten, wurde eine Körperkerntemperatur über 38,3° als definierend verwendet (Scaravilli et al., 2011).

Als mögliche Fieber-Ursachen bei SAB-Patienten kommen laut Hall et al. in Frage: (Hall and O'Kane, 2018)

- ! Schäden oder Veränderungen am „Zentralen Nervensystem“, hier vor allem am Thermoregulationszentrum des Hypothalamus
- ! Überaktivität des Sympathischen Nervensystems
- ! Postoperatives Fieber
- ! Medikamenteninduziertes Fieber
- ! Endotoxine, beispielsweise Lipopolysaccharide von Bakterienzellwänden im Rahmen des Abbaus und Zerfalls von Bakterien oder Abbauprodukte von Blut (Hämoglobin, Hämosiderin und weitere) z.B. des intraventrikulären Blutes bei Subarachnoidalblutung

- ! Exotoxine, beispielweise Giftstoffe, welche von Bakterien abgesondert werden
- ! Thromboembolien

70% der Patienten mit Subarachnoidalblutungen entwickeln innerhalb der ersten zehn Tage ihres Intensivaufenthaltes Fieber (Badjatia, 2009; Meier and Lee, 2017). Dabei ist Fieber bei Patienten mit SAB ein eigenständiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Morbidität. Gründe hierfür sind der erhöhte Sauerstoffverbrauch oder das auf erhöhte Temperatur empfindlicher reagierende geschädigte Hirngewebe (Scaravilli et al., 2011; Zhang et al., 2011). Studien deuten darauf hin, dass neurogenes Fieber eher am Anfang eines Krankenhausaufenthaltes auftritt, laut einer Studie innerhalb von 72 Stunden, und infektiöses Fieber zeitlich versetzt, mit längerer Dauer (Scaravilli et al., 2011; Zheng and Wong, 2017). Zentrales Fieber sollte dennoch erst nach Ausschluss aller möglichen oben genannten Ursachen diagnostiziert werden (Meier and Lee, 2017).

### 1.8.2 Anämie

36% aller Patienten mit Subarachnoidalblutung entwickeln im Verlauf eine Anämie (in der entsprechenden Arbeit definiert als Hämoglobin < 9 g/dl) (Wartenberg et al., 2006). Mögliche Ursachen für die Anämien sind Verdünnungseffekte aufgrund von Infusionen, Perfusorlösungen, Therapeutika, Bettlägerigkeit, Immobilität und in geringem Maß gastrointestinale Blutungen sowie rezidivierende Blutabnahmen. Allerdings wurden Bluttransfusionen mit dem Auftreten von Vasospasmen und einem schlechteren Outcome bei SAB-Patienten in Verbindung gebracht (Smith et al., 2004). Ein möglicher Therapieansatz stellt die Gabe von Erythropoetin dar. Da dessen Effekt verzögert eintritt, muss der Einsatz frühzeitig in Erwägung gezogen werden (Hall and O'Kane, 2018).

### 1.8.3 Hyperglykämie

Ein zu hoher Blutzucker tritt laut Literatur bei 70-90% aller Patienten mit einer Subarachnoidalblutung auf und erhöht die Morbidität und Mortalität (Hall and O'Kane, 2018). Das Risiko für Vasospasmen und ein schlechteres Outcome ist bei insuffizient behandelte Hyperglykämie größer (Badjatia et al., 2005; Frontera et al., 2006b; Hall

and O'Kane, 2018). Im Umkehrschluss ist ein striktes Blutzuckermanagement mit einem besseren neurologischen Outcome vergesellschaftet (Hall and O'Kane, 2018).

#### 1.8.4 Elektrolytstörungen

Die häufigsten Elektrolytstörungen bei Patienten mit SAB betreffen den Natriumhaushalt. Mögliche Gründe für eine Hyponatriämie sind:

- ! Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
- ! Cerebrales Salzverlustsyndrom
- ! Akuter Glukokortikosteroidmangel
- ! Diuretikagabe

Eine Hypernatriämie kann bei SAB-Patienten hingegen durch das Auftreten eines Diabetes Insipidus mit dem Verlust von mehreren Litern freier Flüssigkeit am Tag entstehen. Dieser kann Folge einer Ischämie im vorderen Stromgebiet sein, mit Einbezug einer den Hypothalamus versorgenden Arterie und konsekutiv fehlender Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) (Hall and O'Kane, 2018). Weitere Ursachen der Hypernatriämie können Dehydratation und übermäßige Gabe von Kochsalzlösung sein.

#### 1.8.5 Hypo-/Hypertension

Bei der Blutdruckeinstellung von SAB-Patienten muss prinzipiell unterschieden werden, ob das auslösende Aneurysma versorgt ist (geclippt/gecoilt) oder nicht. Viele Patienten präsentieren sich primär hypertensiv, dies erhöht die Gefahr des Rebleedings, sodass der Blutdruck präinterventionell kontrolliert werden sollte. In unserem Zentrum wird für die präinterventionelle Phase ein Blutdruck von unter 140 mmHg systolisch, angestrebt. Die Leitlinie der American Heart Association empfiehlt einen Blutdruck unter 160 mmHg systolisch (Connolly et al., 2012), die deutsche, aktuell nicht mehr gültige S1-Leitlinie von 2012, spricht von einem mittleren arteriellen Blutdruck zwischen 60-90 mmHg (Connolly et al., 2012; Steinmetz, 2012).

Postinterventionell wird dagegen ein höherer Blutdruck zumindest zugelassen, im Falle von Vasospasmen ggf. auch aktiv medikamentös induziert (Connolly et al., 2012). Die Hypertension war eine der drei Säulen der Triple H-Therapie bestehend

aus Hämodilution, Hypertension und Hypervolämie. Aktuell wird die Triple H-Therapie nicht mehr empfohlen sollten allerdings Vasospasmen oder eine Delayed Cerebral Ischemia auftreten, so bleibt die Induktion einer Hypertension, bei Sicherstellung einer Normovolämie, weiterhin ein wichtiges therapeutisches Konzept (Connolly et al., 2012). Gesicherte Zielwerte in den Leitlinien fehlen. In unserem Zentrum wird im Falle von DCI ein systolischer Blutdruck größer als 180 mmHg angestrebt, der, falls nicht spontan eingehalten, mit Hilfe von Noradrenalin eingestellt wird. Die angestrebte Euvolämie wird durch erweitertes hämodynamisches Monitoring sichergestellt.

Die Kombination aus Hypotension und Vasospasmen birgt die Gefahr von cerebralen Ischämien. Dabei ist zu beachten, dass Nimodipin, der Calciumantagonist, der primärprophylaktisch gegen Vasospasmen eingesetzt wird, als Antihypertonikum selbst Hypotensionen auslösen kann.

#### 1.8.6 Weitere Organaffektionen und Folgeerscheinungen der SAB

Nach einer Subarachnoidalblutung kann es auch zu kardialen Alterationen kommen. Rhythmusstörungen, Troponin-Erhöhungen und Kardiomyopathien können mit einer SAB assoziiert sein. Auch Lungenödeme können Folge einer Subarachnoidalblutung sein, entweder direkt neurogen bedingt oder auch sekundär durch kardiale Alteration. Ursächlich sind nach aktuellen Theorien erhöhte Serumkonzentrationen von endogenen Katecholaminen. Dieses hohe Maß an Stress kann bis hin zu einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, mit deutlich herabgesetzter linksventrikulärer Pumpfunktion führen (Hacke, 2016; Hall and O'Kane, 2018).

#### 1.8.7 Infektionen

Die Subarachnoidalblutung muss als systemische Erkrankung verstanden werden. Auch das Immunsystem wird im Rahmen dieser Erkrankung alteriert und kann sowohl im Sinne einer überschießenden Inflammation (siehe Kapitel 1.7.5) als auch einer Immunodepression reagieren (Dhar and Diringer, 2008; Guterman et al., 2014; Sarrafzadeh et al., 2011). Die Kombination aus immunmodulatorischer Wirkung der SAB, prolongierter Intensivtherapie mit Interventionen wie z.B. Anlage von diversen Kathetern und ggf. Beatmungstherapie bedeutet ein erhöhtes Infektionsrisiko für die betroffenen Patienten. In vorangehenden Studien konnte gezeigt werden, dass die



häufigsten Infektionen bei Patienten mit Subarachnoidalblutung, Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Blutstrominfektionen oder Meningitiden waren (Bogossian et al., 2020; Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019; Macdonald and Schweizer, 2017). Alle nosokomialen Infektionen sind mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt und höheren Behandlungskosten verbunden (Dasenbrock et al., 2016).

Die Entwicklung von Pneumonie und Bakteriämie standen bei SAB-Patienten sowohl mit einer schlechteren Lebensqualität bei Überleben als auch mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang (Frontera et al., 2008; Taufique et al., 2015). Die Datenlage bezüglich infektiologischer Komplikationen bei SAB-Patienten ist allerdings lückenhaft (Lackner et al., 2017). So postulieren Hall und Kane in einer 2018 publizierten Übersichtsarbeit zu extrakraniellen Komplikationen der SAB den Bedarf an Studien, die sich vordergründig mit diesem Themengebiet auseinandersetzen (Hall and O’Kane, 2018). Vor diesem Hintergrund widmete sich diese Arbeit der systematischen Deskription der nosokomialen Infektionen bei Patienten mit SAB. In der vorliegenden Arbeit wurden alle sich entwickelnden Infektionen nach den international zur Vergleichbarkeit in Studien verwendeten CDC-Kriterien erfasst. Die CDC definiert eine „healthcare-associated infection“ als einen lokalen oder systemischen Vorgang, welcher eine adverse Reaktion auf einen infektiösen Erreger oder dessen Toxine darstellt und für dessen Vorhandensein es bei Aufnahme keinen Anhalt gab (CDC/NSHN, 2021; Horan et al., 2008). Eine Limitation der bisher existierenden Daten zu Infektionen bei SAB-Patienten war, dass Aussagen zu dem Zeitpunkt des Auftretens und Informationen zu den auslösenden Keimen fehlten (Frontera et al., 2008). In dieser Arbeit wurden diese Informationen für jede die CDC-Kriterien erfüllende Infektion erfasst.

#### 1.8.7.1 Pneumonie

Die Pneumonie tritt als eine der häufigsten Infektionen bei 20% bis 30,3% der Patienten mit Subarachnoidalblutung auf und ist mit einer höheren Morbidität und einer reduzierten Lebensqualität assoziiert (Dasenbrock et al., 2016; Foreman et al., 2016; Lackner et al., 2017; Taufique et al., 2015). Risikofaktoren für das Auftreten einer Pneumonie sind nach Hall und O’Kane (Hall and O’Kane, 2018):

- ! Alter größer 65 Jahre
- ! Männliches Geschlecht
- ! Schweregrad der Subarachnoidalblutung
- ! Pulmonale Hypertension und
- ! Kardiogenes Lungenödem

In unserer Kohorte wurde systematisch auf die Entwicklung einer Pneumonie nach CDC-Kriterien gescreent (CDC/NSHN, 2021; Horan et al., 2008). Außerdem wurde erhoben, ob bei Aufnahme bereits klinisch oder radiographisch der Anhalt auf ein Aspirationsgeschehen gegeben war. Nach Empfehlung der aktuellen Leitlinie wurde der Nachweis von Enterokokken und vergrünenden Streptokokken in der BAL als Kontamination und nicht als Pneumonie-auslösende Keime gewertet (Ewig et al., 2016).

#### 1.8.7.2 Primäre Blutstrominfektion

Neben Pneumonien gehören auch primäre Blutstrominfektionen zu den Determinanten eines schlechteren funktionellen Outcomes anhand der Glasgow Outcome Scale, bei SAB-Patienten (Frontera et al., 2008; Lackner et al., 2017).

Eine Blutstrominfektion war in zwei vorherigen Studien jeweils unabhängig mit einem höheren Risiko für ein schlechteres Outcome assoziiert (Dasenbrock et al., 2016; Frontera et al., 2008).

Laut aktueller Literatur erleiden 1-2% aller SAB Patienten Blutstrominfektionen. Risikofaktoren sind die Länge des Aufenthaltes auf einer Intensivstation, eine steigende Anzahl von nicht-infektiösen, medizinischen Komplikationen und das Vorliegen einer intracerebralen Blutung (Dasenbrock et al., 2016; Frontera et al., 2008).

Dabei ist auffällig, dass Aussagen zu den nachgewiesenen Keimen oft fehlen, was insbesondere bei Blutstrominfektionen von hoher Relevanz ist. In der vorliegenden Arbeit wurden Blutstrominfektionen systematisch anhand der CDC-Kriterien befundet, nach primären und sekundären Blutstrominfektionen getrennt, und die identifizierten Erreger und Abnahmezeitpunkte erfasst (CDC/NSHN, 2021).

### 1.8.7.3 Harnwegsinfekt

Eine der häufigsten Infektionen bei Patienten mit SAB sind Harnwegsinfekte (Dasenbrock et al., 2016; Frontera et al., 2008; Hall and O'Kane, 2018). Die Auswertung einer großen US-amerikanischen Datenbank mit 7516 Patienten zeigte, dass das Risiko einen Harnwegsinfekt zu erleiden für Patienten mit einer schweren SAB mit zunehmender Anzahl medizinischer nicht-infektiöser Komplikationen mit kompliziertem Diabetes als Vorerkrankung, Alter über 66 Jahre, weiblichem Geschlecht und intracerebraler Blutung, signifikant erhöht ist (Dasenbrock et al., 2016). In unserer Kohorte untersuchten wir systematisch auf Harnwegsinfekte gemäß der Definition der CDC, d.h. der Nachweis von  $\geq 10^5$  Bakterienkolonien pro ml Urin in einer Urinkultur in Kombination mit entsprechender klinischer Symptomatik, war erforderlich (CDC/NSHN, 2021). Hiervon getrennt betrachtet wurden asymptomatische Bakteriurien. Es wurden zusätzlich die nachgewiesenen Erreger sowie der Zeitpunkt des Nachweises erfasst. Entsprechend der aktuell geltenden Leitlinie wurden *Candida* spp. als Kontamination und nicht als Auslöser eines Harnwegsinfektes klassifiziert (Kranz et al., 2018).

### 1.8.7.4 Meningitis/Ventrikulitis

Das Risiko des Auftretens einer Meningitis/Ventrikulitis ist neben dem höheren Schweregrad der SAB mit dem Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung und mit dem Vorhandensein einer EVD signifikant erhöht (Frontera et al., 2008). Therapeutische Ansätze Meningitiden/Ventrikulitiden vorzubeugen sind getunnelte EVDs, periinterventionelle Antibiotika-Gabe, reduzierte Frequenz der Liquorsammlung aus dem Katheter und Antibiotika beschichtete oder getränkte EVD Katheter (Dasenbrock et al., 2016; Kubilay et al., 2013). In unserer Arbeit wurden Meningitiden/Ventrikulitiden nach CDC Kriterien, inklusive des assoziierten Keimspektrums und dem zeitlichen Auftreten, ausgewertet.

## 1.9 Sepsis

In Deutschland erkranken jedes Jahr 280.000 Menschen an einer Sepsis. Sie hat eine Punktprävalenz von 18% der Patienten auf deutschen Intensivstationen mit einer Krankenhaus-Mortalität von 23% bei Patienten mit Sepsis-bedingter

Organdysfunktion ohne Schock und bis hin zu 51% im Bild des septischen Schocks (Marx, 2015). Damit steht die Sepsis nach dem Herzinfarkt und den Tumorerkrankungen an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen in Deutschland und verbraucht veritable Ressourcen des Gesundheitswesens.

Trotzdem bleibt die Sepsis ein nicht ausreichend verstandenes, immunologisches Syndrom. Das Verständnis der Sepsis hat sich gewandelt, weg von der deterministischen Überzeugung, dass eine Bakteriämie einer Sepsis gleichzusetzen ist, über die zwischenzeitliche Betonung der inflammatorischen Reaktion des Organismus auf einen mikrobiologischen Auslöser, hin zu der Überzeugung, dass der Körper scheinbar die Kontrolle über das eigene Abwehrsystem verliert (Hotchkiss et al., 2013; Werdan et al., 2016). Dieses verbesserte Verständnis der Pathophysiologie drückt sich auch in den jeweils gültigen Definitionen der Sepsis aus. Da bis heute kein diagnostischer Test als Goldstandard zur Sepsis Identifikation gefunden werden konnte, aber gleichzeitig bekannt ist, dass der Erfolg der Sepsisbehandlung zeitabhängig ist (Rhodes et al., 2017; Singer et al., 2016), kommt der frühen und eindeutigen Erkennung der Sepsis eine entscheidende Rolle zu. Zu diesem Zweck wird die jeweilige Sepsis-Definition, die die aktuelle pathophysiologische Vorstellung dieses Phänomens abbilden soll, seit 1992 von klinischen Kriterien zur Sepsis-Diagnose in der klinischen Praxis begleitet (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003; Singer et al., 2016).

### 1.9.1 Sepsis-1

Erstmals wurde die Sepsis 1992 in einer Konsensus Konferenz definiert als „eine systemische Entzündungsantwort auf eine Infektion“ (Bone et al., 1992). Im Rahmen der Sepsis-1 Definition wurde auch der Begriff des SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) eingeführt, um systemische Entzündungsreaktionen unabhängig von ihrer Genese zu erfassen.

**Tabelle 7:** Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)-Kriterien (Bone et al., 1992)

<b>SIRS Kriterien</b>	
Körperkerntemperatur	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
Herzfrequenz	$\geq 90/\text{min}$ (Tachykardie)
Tachypnoe	Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder Hyperventilation mit $\text{pCO}_2 \leq 32 \text{ mmHg}$

Leukozyten	( $\geq 12000/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4000/\mu\text{l}$ ) oder Linksverschiebung (d. h. $> 10\%$ unreife Granulozyten im Differentialblutbild)
------------	---

Als klinische Kriterien zur Abbildung einer Sepsis wurde die systemische Reaktion auf eine Infektion festgelegt, deren Manifestation durch das Vorhandensein von mindestens zwei SIRS-Kriterien diagnostiziert werden konnte. Zusätzlich wurde in der Sepsis-1 Definition der Begriff „schwere Sepsis“ eingeführt, als eine Sepsis einhergehend mit einer Organdysfunktion. Der septische Schock wurde definiert als ein septischer Zustand, der durch eine volumenrefraktäre Hypotension gekennzeichnet ist.

### 1.9.2 Sepsis-2

Im Jahr 2001 wurde die Konsensus Definition aus dem Jahr 1992 überprüft und schlussendlich in Ermangelung neuer Evidenz keine grundsätzliche Definitionsänderung vorgenommen (Levy et al., 2003). Es blieb die Annahme, dass die Sepsis einem Kontinuum folgend über die schwere Sepsis in den septischen Schock übergeht. Darüber hinaus standen Inflammation und SIRS weiterhin im Mittelpunkt der Ansätze der Krankheitserklärung und Definition.

### 1.9.3 Sepsis-3

Aufgrund zunehmender Kritik an der Eignung der SIRS-Kriterien zur Sepsis-Diagnose und Erkenntnisgewinn zur Pathophysiologie der Sepsis wurde 2016 eine neue Definition der Sepsis formuliert. Danach ist Sepsis eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, ausgelöst durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion (Singer et al., 2016). Es wurden ebenfalls neue klinische Kriterien zur Sepsis Diagnose eingeführt. Zur besseren Anwendbarkeit, Vergleichbarkeit und Operationalisierung kann die Organdysfunktion durch einen Anstieg des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores um 2 Punkte abgebildet werden. In einer Validierungsstudie war für diese Konstellation eine assoziierte Mortalität von  $>10\%$  gezeigt worden (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016). Der Begriff der schweren Sepsis wurde ersatzlos gestrichen. Da eine Organdysfunktion jetzt Sepsis-definierend ist, entspricht die aktuell gültige Sepsis-Definition am ehesten der vormals definierten schweren Sepsis, der Sepsis-1/2-Definition.

Auch die Definition des septischen Schocks wurde aktualisiert. Nach aktuellen Vorstellungen ist der septische Schock eine Unterform der Sepsis, in der die zugrunde liegenden zirkulatorischen und zellulären / metabolischen Abnormalitäten, tiefgreifend genug sind, um die Mortalität substanziell zu erhöhen. Klinisch ist dieser Zustand abgebildet als Sepsis mit persistierender Hypotonie, die eine Vasopressorgabe erfordert, um einen mittleren arteriellen Blutdruck  $>65$  mmHg aufrecht zu halten sowie dem Vorliegen eines Serumlaktatwertes  $>2$  mmol/l trotz adäquater Flüssigkeitsapplikation. Auch diese Kriterien für den septischen Schock waren in einer Validierungsstudie evaluiert worden. Es hatte sich eine assoziierte Krankenhaus-Mortalität von größer als 40% gezeigt (Shankar-Hari et al., 2016; Singer et al., 2016) .

Im Zuge der Sepsis-3 Konsensuskonferenz wurde der quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score eingeführt, um schnell und unkompliziert Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf bei vermuteter Infektion zu erkennen. Positiv ist der qSOFA wenn mindestens zwei der folgenden Symptome gegeben sind: eine Atemfrequenz  $\geq 22$ /min, eine veränderte Bewusstseinslage (GCS  $\leq 14$ ) oder ein systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg (Singer et al., 2016).

**Tabelle 8:** Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score, ursprünglich eingeführt von (Vincent et al., 1996), seit Sepsis-3 zusätzlich maßgebliches Instrument zur Sepsis-Diagnose (Singer et al., 2016)

Organsystem	0	1	2	3	4
<b>Respiration:</b> (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) mmHg	≥400	<400	<300	<200 + Beatmung	<100 + Beatmung
<b>Gerinnung:</b> Thrombozyten x 10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Kardiovaskulär</b>	MAP≥70mmHg	MAP<70mmHg	Noradrenalin ≤0,05 μg/kg/min	Noradrenalin ≤0,1 μg/kg/min	Noradrenalin ≥0,1 μg/kg/min
<b>Leber:</b> Bilirubin mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
<b>Zentrales Nervensystem: Glasgow Coma Scale</b>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Niere:</b> Kreatinin	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
<b>Urinproduktion ml/d</b>				<500	<200

#### 1.9.4 Sepsis und die Spontane Subarachnoidalblutung

Mehr als 30% der Patienten mit SAB entwickeln infektiologische Komplikationen während ihres Krankenhausaufenthaltes (Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019; Lackner et al., 2017). Trotzdem wird die Qualität der Datenlage zu infektiologischen Komplikationen und insbesondere zur Sepsis bei SAB-Patienten als lückenhaft eingeschätzt (Hall and O’Kane, 2018). Das liegt unter anderem daran, dass in den entsprechenden Studien ungenaue Definitionen für die Sepsis verwendet wurden (Gonçalves et al., 2019). Obwohl bekannt ist, dass Blutkulturen nur in 30% bis 40% der Sepsisfälle positiv werden, wurden in einigen Studien zur Sepsis bei SAB-Patienten positive Blutkulturen mit Sepsis gleichgesetzt (Angus and van der Poll, 2013). In diesen Studien wurde folglich eine niedrige Sepsishäufigkeit von 5% beobachtet. In einer US-weiten Analyse von Infektionen bei Patienten mit SAB wurde ebenfalls eine Sepsishäufigkeit von 5,3% festgestellt (Dasenbrock et al., 2016).

Allerdings wurde die Sepsis hier anhand von ICD-Codes abgebildet, obwohl bekannt ist, dass dies Septitiden nur unzureichend erfassen kann. Weitere Studien zur Sepsis bei SAB-Patienten benutzten die SIRS-basierte Sepsis-1 Definition (Guterman et al., 2014; Lackner et al., 2017; Tseng et al., 2010) und fanden eine Sepsis-Häufigkeit zwischen 28% (Guterman et al., 2014) und 38% (Tseng et al., 2010). Allerdings gibt es Hinweise, dass die generelle Kritik an der mangelnden Spezifität der SIRS-Kriterien (Kaukonen et al., 2015; Vincent et al., 2013) zur Sepsisdiagnose in SAB-Patienten noch aggraviert sein könnte, da der Zustand eines SIRS in Studien bei über 85% der Patienten mit SAB, unabhängig von dem Auftreten einer Infektion, gegeben war (Dhar and Diringer, 2008; Festic et al., 2014; Guterman et al., 2014). Gonçalves et al. und Bogossian et al. waren zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit die Einzigen, die Daten zur Anwendung der Sepsis-3 Kriterien bei SAB-Patienten veröffentlicht hatten. Sie beschrieben eine Häufigkeit der Sepsis von 28% bzw. 22% und des septischen Schocks von 12% bzw. 11% (Bogossian et al., 2020; Gonçalves et al., 2019). Während Gonçalves et al. für ihre Sepsis-3 Implementierung einen unabhängigen Einfluss der Sepsis auf das neurologische Outcome bei Patienten mit SAB nachwiesen (Gonçalves et al., 2019), war dies in der Kohorte von Bogossian et al. nicht für die Sepsis, sondern ausschließlich für den Zustand des septischen Schocks gegeben (Bogossian et al., 2020). Zuletzt zitierte Autoren verfolgten darüber hinaus die Hypothese, dass die Sepsis auch einen Einfluss auf das Überleben bei SAB Patienten haben würde, konnten dies aber für ihre Sepsis-3 Operationalisierung nicht nachweisen. Obwohl die Implementierung der Sepsis-Kriterien bei solchen Studien eine entscheidende Rolle spielt (Centner et al., 2020), äußern sich die Verfasser in den genannten Arbeiten nicht dazu. Es finden sich außerdem weder Aussagen zum Zeitpunkt des Auftretens der Sepsis im Krankheitsverlauf noch zur Fokuslokalisierung oder zum Keimspektrum. In der vorliegenden Arbeit sollten diese wichtigen deskriptiven Inhalte erhoben werden.

Darüber hinaus lagen dieser Arbeit folgende Überlegungen zum Thema Sepsis bei Patienten mit SAB zugrunde:

Eine Sepsis stellt aus der Sichtweise der SAB-Forschung eine mögliche behandelbare und beeinflussbare, extrakranielle Komplikation mit konsekutiv schlechterem funktionellem Outcome dar. Aus Sicht der Sepsis-Forschung kann die Subarachnoidalblutung als Modellerkrankung fungieren, da in einer entsprechenden Kohorte an SAB-Studienpatienten zwei wichtige, zuvor für Studien zur



Sepsisdiagnose, formulierte Kriterien erfüllt sind, nämlich das Vorliegen einer einheitlichen Grunderkrankung und die Entwicklung der infektiologischen Komplikationen unter lückenloser Beobachtung auf der Intensivstation.

Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Arbeit konzipiert, um infektiologische Komplikationen bei Patienten mit SAB systematisch zu erfassen, die Inzidenz von Sepsis und septischem Schock nach verschiedenen Sepsis-Kriterien zu vergleichen und deren Einfluss auf das funktionelle Outcome und die Mortalität zu untersuchen. Ziel der Arbeit war es, die Sepsis-Diagnose bei Patienten mit SAB zu verbessern und den Einfluss verschiedener Ansätze zur Sepsisdiagnose in einer Modellerkrankung zu evaluieren, um neue Hypothesen zur Sepsisdiagnose im Allgemeinen zu generieren.

#### 1.10 Zentrale Fragestellungen dieser Arbeit

Sepsis bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung:

- ! Welche nosokomialen Infektionen traten wann im Intensivaufenthalt auf? Welche Keime waren assoziiert?
- ! Wie häufig und wann traten Sepsis und septischer Schock, je nach zugrunde gelegter Definition (nach Sepsis-1, Sepsis-3 in unterschiedlicher Anwendung, und in der Arbeitsgruppe erdachten alternativen Sepsis-Kriterien; Details der angewandten Kriterien finden sich in Kapitel 2.2.3) auf?
- ! Falls eine Sepsis auftrat: Welche Foci waren ursächlich? Welches war das assoziierte Keimspektrum?
- ! Unterschied sich das funktionelle Outcome bzw. das Überleben von SAB-Patienten mit Sepsis und ohne Sepsis? Welche Sepsisdefinition war am relevantesten für diese Outcomeparameter?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign – Retrospektive Kohortenanalyse

Diese retrospektive Studie wurde auf der 25-Betten führenden, anästhesiologisch-operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Mannheim, durchgeführt. Pro Jahr werden dort näherungsweise 70 Patienten mit einer spontanen Subarachnoidalblutung behandelt. Im ersten Schritt zur Erstellung der Studienkohorte wurden alle Patienten älter als 18 Jahre, die im Zeitraum zwischen November 2014 und 2018 behandelt wurden und einen ICD-Code für eine spontane Subarachnoidalblutung (Code I60.X) zugeordnet bekommen hatten, elektronisch vorselektiert. Dies war für 340 von insgesamt 3961, in diesem Zeitraum behandelten, Patienten der Fall.

Der erfahrene Neuroradiologe, Prof. Dr. Holger Wenz, führte die Befundung und Validierung der initialen CT-Bilder auf das Vorhandensein einer spontanen Subarachnoidalblutung, durch. In diesem zweiten Selektionsschritt wurden 70 Patienten ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe sind in **Tabelle 9** aufgeführt.

In unsere Studie wurden ausschließlich Patienten mit CT-morphologisch gesicherter spontaner SAB im Aufnahme-CT eingeschlossen. Für die eingeschlossenen Patienten wurden außerdem folgende bildmorphologische Parameter von einem erfahrenen Neuroradiologen befundet: Lokalisation und Größe des SAB-auslösenden Aneurysmas, das Vorliegen einer intraventrikulären oder intracerebralen Blutungskomponente, der Fisher Scale, der modifizierte Fisher Scale sowie der Hijdra Scale. Für die vorliegende Arbeit wurden in diesem Zusammenhang außerdem folgende Variablen erfasst: Vorliegen eines Hydrocephalus (unterteilt in akut (unmittelbar bis 3 Tage nach SAB), subakut (4. bis 13. Tag), chronisch (ab 14. Tag)), Notwendigkeit einer EVD-Anlage und Shunt-Versorgung.

Vor Beginn der Studie wurde die Durchführung durch die Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 2019-1096R). Ebenso wurde die Reanalyse der neuroradiologischen Bilder von der Kommission freigegeben (Aktenzeichen 2017-825R-MA und 2017-828R-MA). Aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Studie war das Einholen einer Einwilligung der eingeschlossenen Patienten als nicht erforderlich eingestuft worden.

**Tabelle 9:** Gründe für den Ausschluss von 70 Patienten während der neuroradiologischen Validierung

Ausschlussgrund	Anzahl
Traumatische Subarachnoidalblutung	14
Wiederaufnahme: Das initiale SAB Ereignis lag nicht im Beobachtungszeitraum der Studie	9
Keine CT Aufnahme der initialen SAB vorhanden	6
Verlegung: Die initiale Behandlung erfolgte in einem anderen Krankenhaus	6
Ischämischer Schlaganfall mit SAB Komponente	5
Intracerebrale Blutung mit SAB Komponente	5
Keine Subarachnoidalblutung	3
Bereits konsolidierte Subarachnoidalblutung im initialen CT	2
SAB im Zusammenhang mit einer cerebralen Neoplasie	2
Arterio-venöse Malformation mit SAB Komponente	2
SAB als Folge operativer Intervention	2
Subdurales Hämatom mit SAB Komponente	1
SAB assoziiert mit schwerer Gerinnungsstörung	
Aufgrund von:	
! ECMO Therapie	5
! Reanimation	3
! Sepsis	3
! Cerebritis	1
Fehlende Daten	1
Summe aller ausgeschlossenen Patienten	70

Es ergab sich eine Studienkohorte von 270 Patienten mit spontaner SAB (**Abb. 1**).

**Abbildung 1:** Ablauf der Erstellung der Studienkohorte von Patienten mit spontaner SAB und infektiologischen Events nach Centner et al. (submitted 2021)

## 2.2 Datenerhebung und Assessment

Die Behandlungsdaten auf den Intensivstationen flossen in eine elektronische Patientenakte ein, die der Forschung zugänglich gemacht wurde. Die für diese Arbeit benötigten Informationen zu den Studienpatienten lagen erschwerender Weise nicht komplett in der aus der elektronischen Patientenakte der Intensivstation extrahierten Forschungsdatenbank vor, sondern mussten teilweise aus verschiedenen weiteren Datenquellen zusammengetragen werden. Retrospektiv wurde für alle zwischen November 2014 und November 2018 auf den anästhesiologischen Intensivstationen behandelten Patienten mit spontaner SAB, alle für die Beschreibung der SAB wichtigen Parameter extrahiert. Die Variablen wurden nach vorher schriftlich formulierten Definitionen in eine pseudonymisierte Access-Datenbank eingetragen, um so ausgewertet werden zu können. Im Folgenden werden, die für jeden in die Studie eingeschlossenen SAB Patienten erfassten Parameter, aufgeführt. Die basalen Charakteristika der Studienpatienten wie Alter, Geschlecht, Dauer des Intensivaufenthaltes sowie die Krankenhaus-Mortalität konnten per computerbasierter Abfrage aus der elektronischen Patientenakte extrahiert werden. Außerdem wurden für diese Kohorte alle nosokomialen Infektionen erfasst und das Auftreten einer Sepsis und eines Septischen Schocks nach verschiedenen Sepsis-Kriterien klassifiziert. Für alle in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden die SIRS-Kriterien für 24-Stunden-Intervalle per computerbasierter Abfrage aus der elektronischen Patientenakte extrahiert, wie in früheren Publikationen der Arbeitsgruppe beschrieben (Centner et al., 2020).

### 2.2.1 Klinisches Assessment

Die erhobenen klinischen Daten beinhalteten Vorerkrankungen, Parameter der Initialphase (Zeitpunkt des SAB-Insultes, Vorhandensein eines Warning-Leaks, Hinweise auf ein Aspirationsgeschehen, Neurologischer Status (GCS, WFNS Scale, Hunt und Hess Scale), prähospitaler Intubationspflichtigkeit), Art und Zeitpunkt der Aneurysma-Versorgung, Auftreten und Zeitpunkte von Vasospasmen bzw. Delayed Cerebral Ischemia (Definitionen wie in Kapitel 1.7.6 bzw. 1.7.7 beschrieben) und sonstige Parameter des intensivmedizinischen Verlaufs. Ebenso erhoben und ausgewertet wurde die Entwicklung eines Hydrocephalus, präinterventionelles

Rebleeding, postinterventionelle Nachblutung, Krampfanfälle, Delir und die Notwendigkeit einer Tracheotomie.

### 2.2.2 Neuroradiologisches Assessment

Die radiologischen Bilddaten wurden durch einen erfahrenen Neuroradiologen (Prof. Dr. Holger Wenz) ausgewertet und validiert. Erhoben wurde die Lokalisation und Größe, des die SAB auslösenden Aneurysmas, die originäre Fisher Scale, die modifizierte Fisher Scale, die Hijdra Scale sowie das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung oder intracerebralen Blutung auf den initialen CT-Aufnahmen. Ebenso wurde auf das Vorliegen von Hirnödemen gescreent (Drayer and Rosenbaum, 1979).

### 2.2.3 Infektiologisches Assessment

Alle Studienpatienten wurden anhand der CDC-Kriterien auf nosokomiale Infektionen gescreent (CDC/NSHN, 2021). Für alle Infektionen, die die Kriterien erfüllten, wurden der Zeitpunkt sowie, falls erfolgt, der mikrobiologische Nachweis erfasst.

Des Weiteren wurde für jeden SAB-Patienten, der eine Infektion entwickelte, die SIRS-Kriterien computerbasiert, wie vorbeschrieben (Centner et al., 2020), extrahiert und von erfahrenen Intensivmedizinern (Dr. Franz-Simon Centner und Dr. Jochen Schöttler) für 24-Stunden-Zeiträume SOFA-Scores erhoben. Dabei wurde die kardiovaskuläre Komponente des SOFA-Scores auf zwei unterschiedliche Arten bestimmt:

A.1. So wie sie ursprünglich von Vincent et al. definiert wurde, im Folgenden der Implementierung SOFA\_orig, zugrundeliegend (Vincent et al., 1996)

A.2. Die Noradrenalin-Gabe wurde nur als Punktwert gewertet, falls es nach Experteneinschätzung zur Behandlung einer Organdysfunktion des kardiovaskulären Systems verwendet werden musste und nicht zum Erreichen eines supranormalen Blutdruckwertes im Rahmen der SAB-Behandlung (diese modifizierte Variante wird im Folgenden als SOFA\_mod bezeichnet).

Bei Patienten, die eine Infektion entwickelten, wurden etablierte Sepsis-Kriterien und alternative Sepsis-Kriterien, die in unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurden (Tabelle 10), angewendet, um das Auftreten einer Sepsis bzw. eines Septischen Schocks zu diagnostizieren. Folglich entstanden acht distinkte Sepsis-Zustände oder Sepsis-Definitionen, die für jeden Patienten mit Infektion, evaluiert wurden (Tabelle 11).

**Tabelle 10:** Alternative Kriterien, um eine Organdysfunktion, ausgelöst durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion, abzubilden (entwickelt von Thiel / Centner / Schöttler, modifiziert nach (Dellinger et al., 2013))

Organsystem	Alternative Kriterien
Kardiovaskulär	Sepsis induzierte Hypotension (systolischer Blutdruck <90 mmHg oder MAP <70 mmHg) oder neue Notwendigkeit der Noradrenalingabe um einen MAP $\geq$ 70 mmHg zu halten oder Ansteigen des Bedarfs an Noradrenalin um mindestens das 1,5-fache der Baseline *
Renal	Urin-Ausscheidung <0,5 mL/kg/h für $\geq$ 6 Stunden ** Anstieg des Serum Kreatininwertes auf mindestens das 1,5-fache des Ausgangswertes**
Respiratio	paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250 ohne nachgewiesene Pneumonie *** paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200 mit nachgewiesener Pneumonie ***
Leber	Anstieg des Bilirubinwertes auf >2 mg/dL
Gerinnung	Abfall der Thrombozyten auf <100.000/ $\mu$ L oder Anstieg des INR Wertes auf >1,5
Zentrales Nervensystem	Septische Enzephalopathie (Desorientiertheit oder Agitation) ****
Gastrointestinal	Ileus oder Darmischämie
* falls Vasopressoren eingesetzt wurden um eine induzierte Hypertension zur Vasospasmustherapie / DCI-Therapie zu etablieren (Connolly et al., 2012)	
** Anhand dieser Parameter wird mindestens das Stadium I der akuten Nierenschädigung (acute kidney injury) nach KDIGO erfüllt (Kellum and Lameire, 2012)	
*** Pneumonie anhand der CDC Kriterien (CDC/NSHN, 2021)	
**** Andere Ursachen für neurologische Auffälligkeiten, wie eine DCI oder andere akute SAB-assoziierte Veränderungen, müssen deutlich unwahrscheinlicher sein als eine Veränderung aufgrund einer Infektion. Werden infektiologische und nicht-infektiologische / SAB-assoziierte Veränderungen als ebenbürtig wahrscheinlich eingestuft, so wird das Label „septische Enzephalopathie“ nicht vergeben.	

**Tabelle 11:** Verschiedene in dieser Arbeit angewandte Kriterien zur Diagnose der Sepsis bzw. des septischen Schocks

	<b>Sepsis</b>	<b>Septischer Schock</b>
<b>Sepsis-1</b>	Vorhandensein von $\geq 2$ erfüllten SIRS-Kriterien innerhalb einer Infektionsepisode * (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003)	Sepsis nach Sepsis-1 + Noradrenalin $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$
<b>Sepsis-3 _orig</b>	akuter Anstieg des SOFA_orig Scores um $\geq 2$ Punkte innerhalb einer Infektionsepisode* (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016; Verboom et al., 2019)	Sepsis nach Sepsis-3_orig + Noradrenalin $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ + Laktat $> 2 \text{ mmol/l}$
<b>Sepsis-3 _mod</b>	akuter Anstieg des SOFA_mod Scores um $\geq 2$ Punkte innerhalb einer Infektionsepisode* (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016; Verboom et al., 2019)	Sepsis nach Sepsis-3_mod + Noradrenalin $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ + Laktat $> 2 \text{ mmol/l}$
<b>Alternative Sepsis Kriterien</b>	Vorhandensein mindestens einer Organdysfunktion nach alternativen Kriterien (siehe Tabelle 10) innerhalb einer Infektionsepisode*	Sepsis anhand alternativer Kriterien + Dysfunktion des kardio-vaskulären Systems nach alternativen Kriterien (Tabelle 10) + Laktat $> 2 \text{ mmol/l}$
* Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde zur Evaluation der Sepsis-Kriterien jeweils ein Zeitfenster von 4 Tagen um den Infektionsbeginn betrachtet, (2 Tage vor Infektionsbeginn, der Tag des Infektionsbeginns selbst sowie der Folgetag) wie von Verboom et al. auf Robustheit überprüft (Verboom et al., 2019). Eine Sepsis wurde als vorhanden angenommen, wenn die in dieser Tabelle genannten Kriterien, innerhalb dieses 4-Tage-Fensters, um den Infektionsbeginn, erfüllt waren.		

### 2.3 Outcomeparameter

Als Outcomeparameter wurden die modified Rankin Scale (mRS) und die Krankenhausmortalität betrachtet. Die Anwendbarkeit und Validität des mRS als Parameter für das funktionelle Outcome ist ausreichend untersucht (Banks and Marotta, 2007). Die mRS wurde in dieser Arbeit bei Krankenhausentlassung sowie zum letztmöglichen verfügbaren Zeitpunkt laut der Dokumentation unserer Klinik erhoben. Für die univariate Analyse und die multivariate logistische Regression wurde der mRS dichotomisiert ( $\leq 3$  vs.  $> 3$ ). Die Grenzen wurden gewählt um Vergleichbarkeit mit ähnlichen Analysen in vorherigen Studien zu gewährleisten (Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019).



**Tabelle 12:** Modified Rankin Scale nach Banks et al. (Banks and Marotta, 2007)

0	Keine Symptome/ Beeinträchtigungen
1	Keine signifikante Beeinträchtigung: Trotz Symptomen ist der Patient in der Lage seinen üblichen Aufgaben und Aktivitäten nachzukommen
2	Leichte Beeinträchtigung: Patient ist nicht in der Lage allen vorherigen Aktivitäten nachzukommen, kann sich aber ohne Unterstützung um sich selbst kümmern
3	Mittelgradige Beeinträchtigung: Patient benötigt einige Hilfe, ist aber in der Lage selbstständig zu gehen/laufen
4	Mittelschwere Beeinträchtigung: Patient ist ohne Unterstützung nicht gehfähig und benötigt Hilfe bei der Körperpflege
5	Schwere Beeinträchtigung: Patient ist bettlägerig und benötigt dauerhaft Pflege und Unterstützung
6	Tod

Als weiteren Endpunkt zur Analyse der verschiedenen Sepsis-Definitionen wurde die Mortalität untersucht. Mortalität ist der zur Evaluation der Kriterien-Validität von Sepsis-Kriterien zu bevorzugende Outcomeparameter (Angus et al., 2016; Seymour et al., 2016) und wurde in der Validierungsstudie der Sepsis-3 Kriterien eingesetzt (Seymour et al., 2016).

## 2.4 Statistische Auswertungen

Für die statistischen Auswertungen wurde SAS® Software benutzt (Version 9.4, SAS Institute, Cary NC, Copyright © 2002-2012 SAS Institute Inc. SAS and all other SAS Institute Inc. product or service names are registered trademarks or trademarks of SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Normalverteilte Variablen wurden mit Mittelwerten und Standardabweichungen (SD) angegeben. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mit ihrem Median, Minimum-Maximum sowie den Interquartilabständen dargestellt. Für kategoriale Variablen wurden Verhältnisse angegeben. Um die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen, durch die jeweiligen Kriterien als septisch zugeordneten Populationen vergleichen zu können, wurde die Kappa Statistik nach Cohen angewandt (McHugh, 2012). Als primäre Outcome-Variable wurde der neurologisch-funktionelle Status, abgebildet durch die modified-Rankin-Skala (mRS) bei Krankenhausentlassung, gewählt. Aufgrund von Ungleichverteilung innerhalb der Score-Dimensionen wurde der mRS dichotomisiert, wobei der Cutoff  $\leq 3$  versus  $> 3$  gewählt wurde, um Vergleichbarkeit mit einschlägigen Studien zu gewährleisten (Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019). Da Gonçalves et al. zum Zeitpunkt der Entstehung dieser Arbeit die einzige Gruppe war, die die Sepsis-3 Kriterien bei Patienten mit SAB anhand des selben primären Outcomes (mRS bei Krankenhausentlassung) evaluiert hatten (Gonçalves et al., 2019), wählten wir zur Vergleichbarkeit mit einer schrittweisen logistischen Regression mit automatischer Variablenauswahl einen ähnlichen Modellierungsansatz. Allerdings modifizierten wir die von Gonçalves et al. benutzte Herangehensweise, indem wir die Standardeinstellungen des Algorithmus zur schrittweisen Auswahl basierend auf dem Schwarz Bayesian Informationskriterium definiert im PROC LOGISTIC von SAS® anwendeten. Die getesteten Variablen mussten ein Signifikanzniveau von  $< 0,1$  erreichen, um in das Modell aufgenommen zu werden (SLENTY=0.1) und ein Signifikanzniveau von  $< 0,2$  war nötig, um im Modell zu bleiben (SLSTAY=0.2). Die Zwischenmodelle wurden anhand des Likelihood-Ratio-Tests verglichen (Maros et al., 2019). Zuletzt wurde das finale Modell von Gonçalves et al. rekonstruiert, welches Alter, Geschlecht, WFNS 4-5, Hydrocephalus, DCI, Pneumonie und Sepsis-3\_orig enthielt. In separaten Modellen wurde Sepsis-3\_orig durch jeweils eine von insgesamt acht Sepsis-Implementierungen (Tabelle 11) ersetzt. Als sekundäre Outcome-Variable wurde

Versterben im Krankenhaus als binäre Variable modelliert (55 Patienten der 270 verstarben), da dies zur Evaluation von Sepsis-Kriterien empfohlen wurde (Angus et al., 2016; Seymour et al., 2016). Die Variablen mit besonderem Interesse für diese Arbeit waren Sepsis-1, Sepsis-3\_orig, Sepsis-3\_mod und Sepsis nach alternativen Kriterien sowie die konsekutiven Implementierungen für den septischen Schock (Tabelle 11), um deren Einfluss auf die definierten Outcome-Parameter zu erfassen. Da die Analysen explorativ und Hypothesen-generierend waren, wurden die p-Werte nicht für multiples Testen adjustiert. P-Werte  $<0,05$  wurden als signifikant angesehen. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hier wurden, um die Vergleichbarkeit der automatischen Variablenselektion in verschiedenen Populationen und den Effekt der Patientenauswahl von der direkten Vergleichsstudie von Gonçalves et al. zu prüfen, Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation verstorben waren.

### 3 RESULTATE UND ERGEBNISSE

#### 3.1 Deskriptive Ergebnisse

Nach der zweistufigen Patientenselektion (Abb.1) wurden 270 Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung eingeschlossen. Die Grundeigenschaften der Studienkohorte sind in **Tabelle 13** dargestellt.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei SAB-Ereignis lag bei 58 Jahren (SD  $\pm 12$ ; Range von 18-91 Jahren). Es waren in unserer Kohorte mehr Frauen (182; 67%) als Männer (88; 33%) betroffen. Bei 59 (22%) Patienten kam es zu einem Warning Leak. 130 (48%) der Patienten waren bei Aufnahme bzw. Einlieferung bewusstlos, 170 (63%) Patienten wurden vor Aufnahme auf die Intensivstation intubiert und beatmet. Innerhalb der 48 (18%) Patienten mit Verdacht auf Aspiration gab es bei 21 (8%) rein klinische Hinweise und bei 27 (10%) Patienten radiologische Anhaltspunkte für ein Aspirationsgeschehen entweder in einer Thorax-Röntgen Aufnahme oder im Rahmen einer CT-Thorax Untersuchung. Die durchschnittliche Zeit, welche ein Patient auf der Intensivstation verbrachte, lag bei 14,2 Tagen (SD:  $\pm 9,73$ ; Range 0-60 Tage). Wenn auch Rückverlegungen auf die Intensivstation mit einbezogen wurden, ergab sich eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 15,0 Tagen (SD: 10,5; Range 0-68 Tage).

153 (57%) Patienten hatten ein funktionell schlechtes Ergebnis (mRS>3) bei Krankenhaus-Entlassung (**Tabelle 13**).

Die Krankenhaus-Mortalität der Kohorte betrug 20% (55 Patienten verstarben).

**Tabelle 13:** Grundeigenschaften der Studienkohorte (N=270) mit spontaner Subarachnoidalblutung

<b>Grundeigenschaften</b>	<b>N (%)</b>
Alter, Median (LQ-UQ=IQR) (range) [Jahre]	58 (50-66=16) [18-91]
Weibliches Geschlecht	182 (67)
Aneurysmatische SAB	256 (95)
Spontane SAB ohne Aneurysmanachweis	14 (5)
davon perimesencephale SAB	5 (33)
Modifizierte Fisher Scale	
0	5 (2)
1	16 (6)
2	14 (5)
3	89 (33)
4	146 (54)
WFNS Score	
1	91 (34)
2	59 (22)
3	12 (5)
4	45 (17)
5	63 (23)
Hydrocephalus	204 (76)
EVD Anlage	205 (76)
Rebleeding	10 (4)
Endovaskuläre Behandlung, Coiling	125 (46)
Operative Behandlung, Clipping	114 (42)
DCI	75 (28)
Angiographischer Vasospasmus	107 (40)
Infektionsereignis	129 (48)
mRS bei Entlassung	
0	16 (6)
1	40 (15)
2	38 (14)
3	23 (9)
4	30 (11)
5	68 (25)
6	55 (20)
ICU Aufenthaltsdauer; [Tage] Durchschnitt (SD); Mittelwert (range)	15 ( $\pm$ 10.54); 13 (0-68)
Krankenhaus Mortalität	55 (20)
DCI: Delayed Cerebral Ischemia; EVD: Externe Ventrikel Drainage; ICU: Intensive Care Unit; IQR: Interquartile Range; LQ: Lower Quartile; UP: Upper Quartile; mRS: modified Rankin Scale; SAB: Subarachnoidalblutung	
In die weiteren Auswertungen ging, um die Vergleichbarkeit mit den Referenzstudien (Bogossian et al., 2020; Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019) zu gewährleisten,	

der initiale WFNS ein.

Arterieller Hypertonus und Nikotin-Abusus stellten die häufigsten Vorerkrankungen in der Kohorte dar (**Tabelle 14**).

**Tabelle 14:** Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Studien-Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung (N = 270)

Vorerkrankung	N (%)
Arterielle Hypertonie	155 (57)
Nikotin-Abusus	94 (35)
Koronare Herzkrankheit	34 (13)
Diabetes mellitus	23 (9)
Dauermedikation mit Antikoagulantien	22 (8)
Extracerebrales Tumorleiden	16 (6)
Alkohol-Abusus	15 (6)
COPD	13 (5)
Herzinsuffizienz	11 (4)
Bereits erlittener Schlaganfall	10 (4)
Gerinnungsstörung	7 (3)
Demenz	4 (1)
Kokain-Abusus	2 (1)
Polyzystische Nierenkrankheit	2 (1)
Familiäre SAB Anamnese	2 (1)
Leberzirrhose	1 (1)
Cerebrales Tumorleiden	1 (1)

### 3.1.1 Die Subarachnoidalblutung

256 (95%) der Patienten hatten eine spontane SAB mit Aneurysmanachweis.

14 (5%) der eingeschlossenen Patienten zeigten eine Angiographie-negative Subarachnoidalblutung, 5 (33%) davon eine perimesencephale SAB.

Die Lokalisation der rupturierten Aneurysmata sind in **Tabelle 15** dargestellt:

**Tabelle 15:** Lokalisation der rupturierten Aneurysmata

<b>Aneurysmalokalisation</b>	<b>N (%)</b>
Ramus communicans anterior	86 (34)
A. Cerebri Media	50 (20)
Ramus communicans posterior	41 (16)
A. Carotis interna	34 (13)
A. Vertebralis	21 (8)
A. Basilaris	20 (8)
A. Cerebri posterior	2 (1)
A. pericallosa	2 (1)
Inzidentielle, zusätzliche Aneurysmata	64 (25)
A.: Arteria	

Im Durchschnitt war das rupturierte Aneurysma 6,5 mm groß, wobei das kleinste rupturierte Aneurysma 1 mm und das größte 22 mm maß.

In den Aufnahme-CTs fand sich bei 158 (59%) der SAB-Patienten eine intraventrikuläre und bei 89 (33%) eine intracerebrale Blutung.

Im Rahmen der Versorgung der Patienten wurde bei 186 (69%) der Patienten ein akuter Hydrocephalus nachgewiesen, der sich innerhalb der ersten drei Tage nach Initialereignis entwickelte. 205 (76%) Patienten erhielten im Verlauf ihrer Behandlung vorübergehend eine EVD. Bei 101 (37%) Patienten stellte sich ein chronischer Hydrocephalus ein, sodass ein VP-Shunt angelegt wurde.

Die klinischen Klassifikationen des SAB-Schweregrades (GCS, WFNS, Hunt und Hess) wurden nach Giraldo et al. (Giraldo et al., 2012) zu drei Zeitpunkten erhoben (**Tabelle 16-18**; siehe auch Kapitel 1.5.2.1).

**Tabelle 16:** Zeitliche Verteilung des Glasgow Coma Scale (GCS) Scores in der SAB-Kohorte

GCS (initial)	N = 270; N (%)	GCS (nadir)	N = 270; N (%)	GCS (post resuscitation)	N = 267; N (%)
3	54 (20)	3	97 (36)	3	46 (17)
4	1 (1)	4	4 (2)	4	3 (1)
5	6 (2)	5	4 (2)	5	2 (1)
6	6 (2)	6	4 (2)	6	6 (2)
7	12 (4)	7	18 (7)	7	9 (3)
8	8 (3)	8	10 (4)	8	9 (3)
9	2 (1)	9	1 (1)	9	6 (2)
10	9 (3)	10	3 (1)	10	7 (3)
11	5 (2)	11	4 (2)	11	7 (3)
12	7 (3)	12	4 (2)	12	8 (3)
13	28 (10)	13	28 (10)	13	16 (6)
14	38 (14)	14	35 (13)	14	45 (17)
15	94 (35)	15	58 (22)	15	103 (39)

Zeitpunkte nach Giraldo et al. (Giraldo et al., 2012) (initial: frühester dokumentierter Wert; nadir: schlechtester Wert vor medizinischen Maßnahmen; post resuscitation: Wert nach neurochirurgischer/medizinischer Intervention, wenn keine Sedierungseinschränkung mehr vorlag). 3 (1%) Patienten verstarben bevor der post resuscitation Status erhoben werden konnte.

**Tabelle 17:** Zeitliche Verteilung des World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Scores in der SAB-Kohorte (N=270)

WFNS (initial)	N = 270; N (%)	WFNS (nadir)	N = 270; N (%)	WFNS (post resuscitation)	N = 267; N (%)
1	91 (34)	1	55 (20)	1	101 (38)
2	59 (22)	2	55 (20)	2	53 (20)
3	12 (5)	3	12 (5)	3	16 (6)
4	45 (17)	4	42 (16)	4	43 (16)
5	63 (23)	5	106 (40)	5	54 (20)

Zeitpunkte nach Giraldo et al. (Giraldo et al., 2012) (initial: frühester dokumentierter Wert; nadir: schlechtester Wert vor medizinischen Maßnahmen; post resuscitation: Wert nach neurochirurgischer/medizinischer Intervention, wenn keine Sedierungseinschränkung mehr vorlag). 3 Patienten verstarben bevor der post resuscitation Status erhoben werden konnte. In die weiteren Auswertungen ging, um die Vergleichbarkeit mit den Referenzstudien (Bogossian et al., 2020; Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019) zu gewährleisten, der initiale WFNS ein.

**Tabelle 18:** Zeitliche Verteilung der Werte auf der Hunt und Hess Skala in der SAB-Kohorte (N=270)

Hunt & Hess (initial)	N = 270; N (%)	Hunt & Hess (nadir)	N = 270; N (%)	Hunt & Hess (post resuscitation)	N = 267; N (%)
1	39 (15)	1	21 (8)	1	73 (27)
2	106 (40)	2	84 (31)	2	78 (29)
3	19 (7)	3	15 (6)	3	14 (5)



4	45 (17)	4	51 (19)	4	55 (21)
5	61 (23)	5	99 (37)	5	47 (18)
Zeitpunkte nach Giraldo et al. (Giraldo et al., 2012)(initial: frühester dokumentierter Wert; nadir: schlechtester Wert vor medizinischen Maßnahmen; post resuscitation: Wert nach neurochirurgischer/medizinischer Intervention, wenn keine Sedierungseinschränkung mehr vorlag). 3 Patienten verstarben bevor der post resuscitation Status erhoben werden konnte.					

In den **Tabellen 19** und **20** sind die Auswertungen der Aufnahme-cCTs anhand des originären sowie des modifizierten Fisher Scores dargestellt.

**Tabelle 19:** Auswertung der Aufnahme cCTs anhand des originären Fisher Scores

Fisher Score	N = 270; N (%)
1	5 (2)
2	11 (4)
3	61 (22)
4	193 (72)

**Tabelle 20:** Auswertung der Aufnahme cCTs anhand des modifizierten Fisher Scores

Modifizierter Fisher Score	N = 270; N (%)
0	5 (2)
1	16 (6)
2	14 (5)
3	89 (33)
4	146 (54)

Der durchschnittliche Hijdra Score in der Kohorte betrug 19 (SD: 8,0; Range 0-30). Ein Hirnödem wiesen 111 (41%) der Patienten im Aufnahme-cCT auf. Ein präinterventionelles Rebleeding wurde bei 10 (4%) Patienten beobachtet, postinterventionell/postoperativ kam es zu Nachblutungen in 29 Fällen (11%). In der Kohorte erhielten 114 (42%) Patienten zur Aneurysma-Ausschaltung ein operatives Clipping und 125 (46%) Patienten ein interventionelles Coiling. Von den 239 Patienten, die eine Aneurysma-Ausschaltung erhielten, kam es bei 25 (20%) von 125 Patienten nach Coiling, und bei 9 (8%) von 114 Patienten nach Clipping zu einer Restdurchblutung des Aneurysmas.

Während 5 Patienten bereits im Aufnahme-cCT Infarkte aufwiesen, demarkierten sich bei 76 weiteren Patienten (28%) Infarkte innerhalb der ersten Tage im Stromgebiet der rupturierten Aneurysmata, am ehesten im Sinne einer latenten Infarkt-Demarkierung, die durch das Initiale SAB-Ereignis ausgelöst wurden.

Bei 107 (40%) Patienten wurden im Behandlungsverlauf angiographische Vasospasmen detektiert und bei 72 (27%) entwickelten sich klinisch manifeste symptomatische Vasospasmen nach der Definition von Frontera et al. (Frontera et al., 2006a). Von 75 (28%) Patienten mit einer DCI, stand bei 52 eine cerebrale Infarktentwicklung in unmittelbarem Zusammenhang.

Klinisch manifeste Krampfanfälle wurden bei 76 Patienten (28%) dokumentiert. In 41 Fällen, also bei über der Hälfte der Krampfanfälle, trat dieser im Rahmen des Initialereignisses auf.

Als extrakranielle Folgeerscheinungen traten insbesondere kardiale Alterationen auf. So kam es in 29 (11%) Fällen zur Erstmanifestation von Arrhythmien und in 15 (6%) Fällen zu einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. Lungenödeme traten bei 8 (3%) Patienten auf. In 3 (1%) Fällen kam es zu einem ARDS. Bei 62 (23%) Patienten wurde während des Intensivstationsaufenthaltes ein Delir diagnostiziert.

### 3.1.2 Infektionsereignisse in der SAB-Kohorte

Von den 270 Studienpatienten entwickelten 129 (48%) mindestens eine Infektion. In 78 Fällen wurde eine, in 36 Fällen zwei, in 13 Fällen drei und in zwei Fällen vier distinkte Infektionsepisoden nachgewiesen. Zusammengenommen traten 197 Infektionsereignisse auf. Im Mittel betrug die Dauer von Intensiv-Aufnahme bis zum Nachweis der ersten Infektion 6 Tage (Minimum 0 Tage, Maximum 29 Tage, LQ-UQ: 4-10; IQR=6). Von den 197 Infektionsepisoden kam es in 13 (7%) zu einer sekundären Blutstrominfektion.

Die häufigsten nosokomialen Infektionen bei den betrachteten Patienten mit SAB waren Harnwegsinfekte, gefolgt von Pneumonien, Meningitiden und primären Blutstrominfektionen (**Tabelle 21**).

In 104 Fällen wurden Pathogene aus Urinkulturen in relevanten Mengen ( $\geq 10^5$  Kolonien bildende Einheiten pro ml) nachgewiesen, auf 73 (70%) davon trafen die CDC Kriterien für einen Harnwegsinfekt zu, womit in 31 (30%) Fällen Bakteriurien vorlagen.

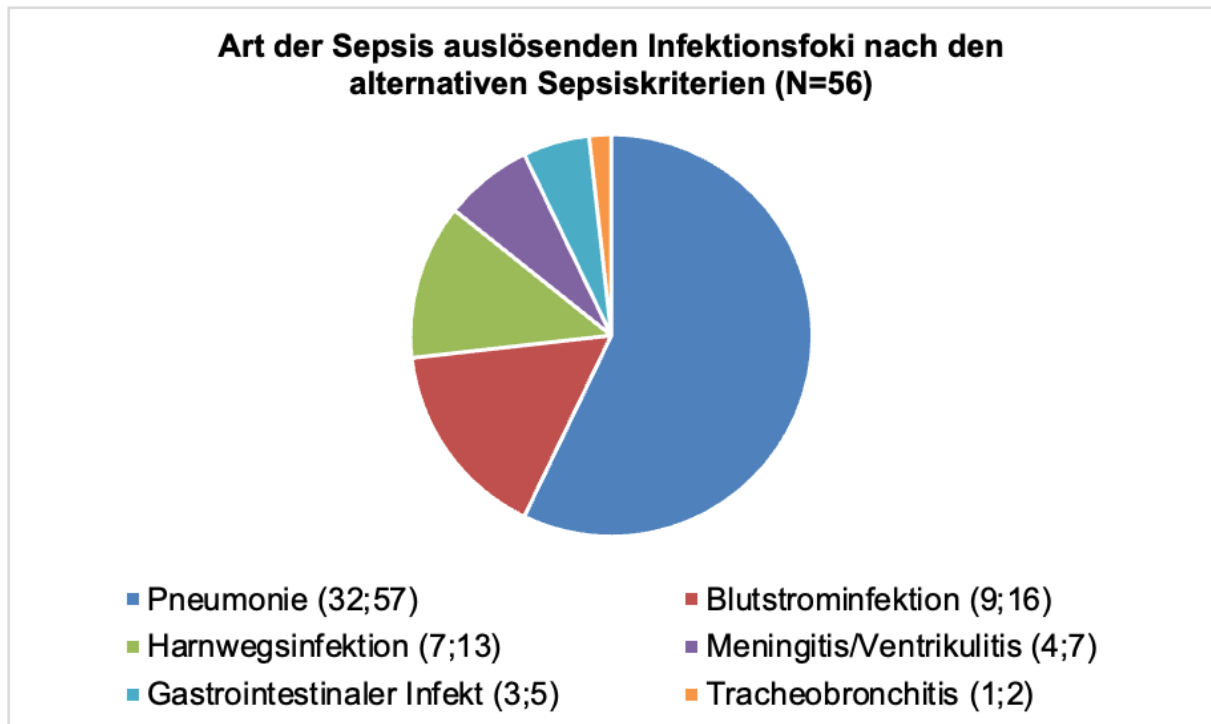
Von 49 Pneumonien waren 17 (35%) Ventilator-assoziiert. 178 (87%) von 205 EVDs waren nicht mit einer Meningitis assoziiert, aber in allen 27 Meningitis-Fällen lag eine EVD ein.

In 21 (11%) Fällen konnte eine Blutstrominfektion nachgewiesen werden, diese wurde nach gängigen CDC Klassifikationen eingeteilt.

**Tabelle 21:** Infektionsepisoden in der Studienkohorte und kausaler Zusammenhang mit der Sepsisentwicklung bei Zugrundelegen der alternativen Sepsis-Kriterien

Infektionen	N (% der Infektions-episoden)	Sepsis-auslösende Infektion (N=56); N (%)	Identifizierte Pathogene, falls Sepsis- auslösend (N)*
<b>Harnwegsinfektion</b>	73 (37)	7 (13)	Escherichia coli (4) Proteus mirabilis (2) Enterobacter spp. (2)
<b>Pneumonie</b>	49 (25)	32 (57)	Staphylococcus aureus (MSSA) (9) Haemophilus influenzae (6) Klebsiella pneumonia (4) Enterobacter cloacae (3) Escherichia coli (2) Proteus mirabilis (2) Serratia marcescens (2) Citrobacter spp. (2) Pseudomonas aeruginosa (1) Streptococcus pneumoniae (1) Morganella morganii (1) Moraxella catarrhalis (1) Kein Pathogen in der BAL nachgewiesen (10)
<b>Meningitis</b>	27 (14)	4 (7)	Klebsiella pneumonia (2) Escherichia coli (1) Proteus mirabilis (1) Serratia marcescens (1)
<b>Blutstrominfektion</b>	21 (11)	9 (16)	Staphylococcus aureus (MSSA) (3) Coagulase-negative Staphylococci (3) Klebsiella pneumonia (1) Escherichia coli (1) Proteus mirabilis (1)
<b>Gastrointestinale Infektion</b>	12 (6)	3 (5)	Enterobacter cloacae (1)
<b>Katheterinfektion</b>	6 (3)	0	
<b>Tracheobronchitis</b>	5 (3)	1 (2)	Kein Keim nachgewiesen
<b>Hautinfektion</b>	4 (2)	0	
* eine Sepsis-auslösende Infektion konnte mit mehr als einem Pathogen assoziiert sein.			
BAL: Bronchoalveoläre Lavage			

**Abbildung 2:** Lokalisation der Sepsis-auslösenden Infektionen (N=56) und ihre jeweilige Häufigkeit (unter Zugrundelegung der alternativen Sepsis-Kriterien)  
Angaben hinter den einzelnen Infektionen: N;%



### 3.1.3 Sepsis und Septischer Schock innerhalb der SAB-Kohorte

Nach Sepsis-1 Kriterien wiesen 125 von 129 Patienten (97%) mit einer Infektion eine Sepsis auf, was 46% der gesamten Kohorte von 270 Patienten entsprach. Per Sepsis-3 Kriterien wurden 60 Patienten als septisch klassifiziert (47% der Patienten mit einer Infektion und 22% der gesamten Kohorte), und zwar durch beide Varianten des SOFA Scorings (Sepsis-3\_orig bzw. Sepsis-3\_mod). Aber die beiden unterschiedlichen Methoden zum Scoring der kardiovaskulären SOFA-Komponente identifizierte partiell unterschiedliche Populationen: 49 Patienten (49/60; 82%) wurden übereinstimmend von beiden Implementierungen als septisch identifiziert, aber die restlichen 18% differierten (kappa\_0,66; 95%-Konfidenz-Intervall (KI) 0,53-0,79). Dies resultierte in einer Mortalitätsrate von 18% in der septischen Population nach Sepsis-3\_orig und 22% nach Sepsis-3\_mod (Tabelle 22).

**Tabelle 22:** Häufigkeit der Sepsis und des Septischen Schock nach Anwendung unterschiedlicher Sepsis-Kriterien, assoziierte Bakteriämien und Versterben

Sepsis-Kriterien	Sepsis Häufigkeit innerhalb der Gesamtkohorte (N=270)	Sepsis Häufigkeit innerhalb der infizierten Patienten (N=129)	Bakteriämie innerhalb der septischen Patienten	Verstorben und septisch	Verstorben und nicht septisch
	N (%)	N (%)	N/septisch (%)	N/septisch (%)	N/nicht-septisch (%)
<b>Sepsis-1:</b>					
<b>Sepsis</b>	125 (46)	125 (97)	37/125 (30)	20/125 (16)	35/145 (24)
<b>Septischer Schock</b>	105 (39)	105 (81)	32/105 (30)	20/105 (19)	35/165 (21)
<b>Sepsis-3 (original):</b>					
<b>Sepsis</b>	60 (22)	60 (47)	21/60 (35)	11/60 (18)	44/210 (21)
<b>Septischer Schock</b>	23 (9)	23 (18)	8/23 (35)	7/23 (30)	48/247 (19)
<b>Sepsis-3 (modifiziert):</b>					
<b>Sepsis</b>	60 (22)	60 (47)	25/60 (42)	13/60 (22)	42/210 (20)
<b>Septischer Schock</b>	26 (10)	26 (20)	10/26 (38)	9/26 (34)	46/244 (19)
<b>Alternative Kriterien:</b>					
<b>Sepsis</b>	56 (21)	56 (43)	26/56 (46)	14/56 (25)	41/214 (19)
<b>Septischer Schock</b>	28 (10)	28 (22)	11/28 (39)	10/28 (36)	45/242 (19)

Die von unserer Arbeitsgruppe eingeführten alternativen Sepsis-Kriterien (**Tabelle 10**) wiesen 56 Patienten eine Sepsis-Diagnose zu. Damit lag die Häufigkeit der Sepsis bei 21% (56 von 270 Patienten) in der Gesamtkohorte und bei 43% (56 von 129 Patienten) der Patienten mit einer Infektion. Bei 26 der 56 septischen Patienten (46%) lag mindestens eine positive Blutkultur vor.

Im Median lagen 7 Tage zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und Beginn der Sepsis (min-max 0-35; LQ-UQ: 4-11.5; IQR= 7.5). Die Dauer der ersten definierten Sepsis-Episode lag durchschnittlich bei 5 Tagen. Die Sepsis-auslösenden Infektionen sind in **Tabelle 21** und **Abbildung 2** dargestellt. Organdysfunktionen, welche mit der Sepsis unter Zugrundelegen der alternativen Sepsis-Kriterien assoziiert waren und die entsprechende Mortalität wurden in **Tabelle 23** zusammengefasst. Wenn der Sepsis-Status bei den Patienten mit SAB durch die alternativen Sepsis-Kriterien bestimmt worden war, starben von den septischen

Patienten 25% und von den nicht-septischen 19% (**Tabelle 22**). Nur einer von 56 Sepsis-Fällen trat bei einem Patienten mit nicht-aneurysmatischer SAB auf.

**Tabelle 23:** Organdysfunktionen, welche mit der Sepsis nach alternativen Sepsis-Kriterien (N=56) assoziiert waren und deren Zusammenhang mit Mortalität

<b>Organversagen</b>	<b>N (% der septischen Patienten)</b>	<b>Verstorben N (% der von dem jeweiligen Organversagen Betroffenen)</b>
Kardiovaskulär	54 (96)	14 (26)
Respiration	38 (68)	12 (31)
Zentrales Nervensystem	21 (38)	3 (14)
Renal	19 (34)	7 (37)
Gastrointestinal	13 (23)	4 (31)
Gerinnungssystem	8 (14)	5 (63)
Leber	6 (11)	4 (36)
Insgesamt	56 (100)	14 (25)

Hinsichtlich des Endpunktes Tod und bezogen auf die Krankenhaus Mortalität zeigten mit Ausnahme der Sepsis-1 Definition, alle Definitionen für den Septischen Schock eine unabhängige Assoziation mit dem Versterben. Die Definitionen des Septischen Schocks nach unserem alternativen Expertenlabel und nach der modifizierten Sepsis-3 Definition, (SOFA\_mod) zeigten hierbei das höchste Odds Ratio (OR 7,0 95% CI 2,3-21,3; p=0.001 und OR 7,0 (2,2-22); p=0.001)

### 3.1.3.1 Übereinstimmung der verschiedenen Methoden zur Sepsis-Diagnose

Die Übereinstimmungen unserer alternativen Sepsiskriterien mit den etablierten Kriterien zur Sepsisdiagnose war gering für die Sepsis-1-Kriterien (kappa 0,02; 95% KI 0,03-0,07), mäßig für die originäre Sepsis-3-Kriterien (Sepsis-3\_orig) (kappa 0,34; 95% KI 0,18-0,5) und moderat für die modifizierten Sepsis-3-Kriterien (Sepsis-3\_mod) (kappa 0,59; 95% KI 0,45-0,73). Für die unterschiedlichen Kriterien des Septischen Schocks war die Übereinstimmung der alternativen Kriterien mit Sepsis-3\_mod substantiell (kappa=0.72; 95% KI 0.57-0.86), mit Sepsis-3\_orig moderat (kappa=0.54; 95% KI 0.35-0.72) und mit Sepsis-1 gering (kappa=0.10; 95% KI 0.03-0.16).

### 3.1.4 Auswirkungen der verschiedenen Sepsis-Kriterien auf das Outcome

In der univariaten Analyse waren Alter ( $p < 0.001$ ), Infektion ( $p < 0.001$ ), Pneumonie ( $p < 0.001$ ), WFNS ( $p < 0.001$ ), modifizierter Fisher Score ( $p < 0.001$ ), Hydrocephalus ( $p < 0.001$ ) und DCI ( $p = 0.045$ ) sowie alle angewendeten Kriterien für Sepsis und septischen Schock signifikant mit einem schlechten funktionellen Outcome ( $mRS > 3$ ) assoziiert (**Tabelle 24**).



**Tabelle 24:** Univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle, die verschiedene Sepsis-Kriterien beinhalten, die separat zu einem Model von SAB-Variablen hinzugefügt wurden, um den Zusammenhang mit dem funktionellen Outcome (mRS) bei Entlassung zu untersuchen nach Centner et al. (submitted 2021)

	Schlechtes Outcome mRS 4-6 N=153 N(%)	Gutes Outcome mRS 0-3 N=117 N (%)	Univariater p-Wert	Multivariates Modell 1*		Multivariates Modell Septischer Schock Sepsis-3_mod		Multivariates Modell Alternative Kriterien für Septischer Schock	
				adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert
Alter (Durchschnitt - CLM)	61 (59-63)	54 (52-56)	<.001	1.04 (1.01-1.07)	<b>0.013</b>	1.04 (1.01-1.07)	<b>0.012</b>	1.04 (1.01-1.07)	<b>0.011</b>
Weibliches Geschlecht	107 (70)	75 (64)	0.312						
Infektion	91 (60)	38 (33)	<.001						
Pneumonie	41 (27)	5 (4)	<.001	6.64 (2.15-20.52)	<b>0.001</b>	5.49 (1.83-16.47)	<b>0.002</b>	4.7 (1.55-14.29)	<b>0.006</b>
WFNS 4-5	83 (54)	25 (21)	<.001	2.38 (1.23-4.59)	<b>0.010</b>	2.45 (1.28-4.71)	<b>0.007</b>	2.5 (1.3-4.79)	<b>0.006</b>
Modifizierter Fisher 3- 4	146 (95)	89 (76)	<.001	3.26 (1.11-9.61)	<b>0.032</b>	3.27 (1.1-9.73)	<b>0.033</b>	3.34 (1.11-10.04)	<b>0.031</b>
Hydrocephalus	144 (94)	60 (51)	<.001	10 (4.18-23.9)	<.001	10.21 (4.25-24.55)	<.001	10.33 (4.27-24.98)	<.001
Rebleeding	9 (6)	1 (1)	0.062	6.49 (0.64-65.44)	0.113	6.27 (0.64-61.45)	0.115	6.35 (0.64-62.59)	0.113
Angiographische Vasospasmen	62 (41)	45 (39)	0.732						
DCI	64 (42)	35 (30)	<b>0.045</b>	1.81 (0.94-3.49)	0.076				
Sepsis-1	89 (58)	36 (31)	<.001						
Sepsis-3_orig	47 (31)	13 (11)	<.001						
Sepsis-3_mod	47 (31)	13 (11)	<.001						
Alternative Sepsis- Kriterien	45 (29)	11 (9)	<.001						
Septischer Schock Sepsis-1	80 (52)	25 (21)	<.001						
Septischer Schock Sepsis-3_orig	18 (12)	5 (4)	<b>0.036</b>						
Septischer Schock Sepsis-3_mod	22 (14)	4 (3)	<b>0.005</b>			3.41 (0.98-11.89)	0.054		
Alternative Kriterien für Septischer Schock	25 (16)	3 (3)	<b>0.001</b>					5.04 (1.21-20.88)	<b>0.026</b>

Statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben.;

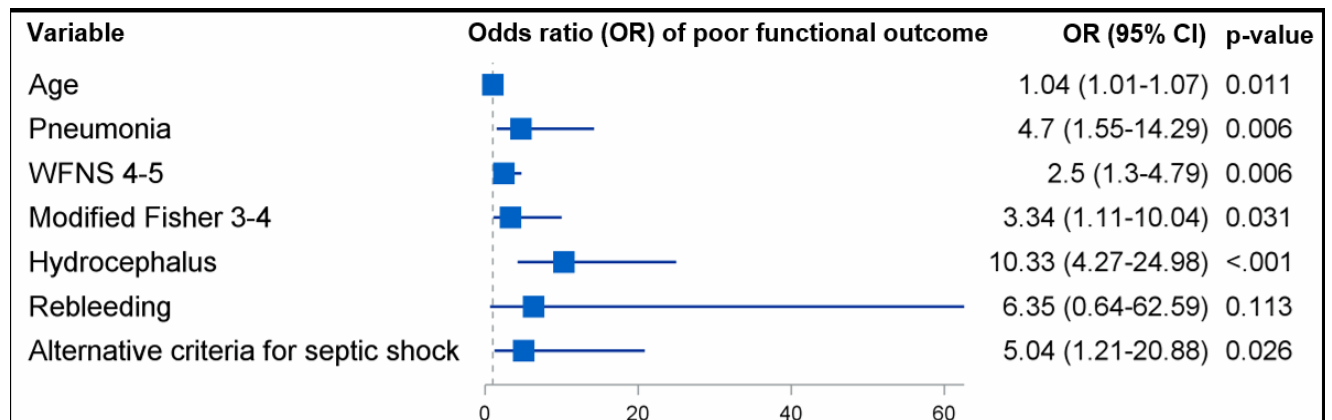
DCI: delayed cerebral ischemia; OR: Odds Ratio; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons SAH grading Scale;

\* Model 1 zeigt alle multivariaten Modelle, bei denen die jeweiligen Sepsis-Kriterien keine Signifikanz erreichten (Sepsis-1, Sepsis-3\_orig, Sepsis-3\_mod, Alternative Sepsis, Septischer Schock nach Sepsis-1 und Sepsis-3\_orig)

Für die multivariate Analyse wiederholten wir für jede einzelne der acht Sepsis-Definitionen (**Tabelle 11**) den statistischen Selektionsprozess. Die neu formulierten alternativen Kriterien für den Septischen Schock stellten sich als die einzige Sepsis-

Implementierung heraus, die unabhängig mit einem schlechten funktionellen Outcome assoziiert war (Odds Ratio (OR) 5,0, 95%KI 1,2-21,0, p=0.026; **Abbildung 3**). Der Septische Schock nach Sepsis-3\_mod blieb zwar innerhalb der Selektionsgrenzen des Rechenmodells, verfehlte aber die Signifikanzgrenze knapp (OR 3,41, 95% KI 0.98-11,89, p=0,054; **Tabelle 24**). Weitere Variablen, die eine unabhängig signifikante Assoziation mit einem schlechten funktionellen Outcome zeigten, waren Alter, WFNS Score, modifizierter Fischer Score, Hydrocephalus und Pneumonie (**Abbildung 3**).

**Abbildung 3:** Odds Ratios basierend auf multivariater logistischer Regression für das funktionelle Outcome bei Entlassung; Schlechtes neurologisches Outcome wurde definiert als modified Rankin Scale Score >3. Dargestellt sind nur die Variablen, die während des stufenweisen Selektionsprozesses im Modell verblieben nach Centner et al. (submitted 2021)



Zur Sensitivitätsanalyse schlossen wir Patienten aus, die innerhalb von 48h nach Aufnahme auf die Intensivstation verstarben, um Vergleichbarkeit mit (Gonçalves et al., 2019) zu gewährleisten. Von allen acht untersuchten Sepsis-Operationalisierungen blieb der septische Schock nach alternativen Kriterien die einzige Implementierung, die unabhängig mit einem schlechten funktionellen Outcome assoziiert war (OR 4,4 95% KI 1,0-19,2; p=0,049). Alle weiteren Variablen, welche bei Goncalves et al. als signifikant mit einem schlechten funktionellen Outcome assoziiert waren, konnten in unserer Kohorte bestätigt werden (Alter, WFNS, Hydrocephalus und DCI). Zusätzlich stellte sich in unserer Auswertung die Pneumonie als signifikanter, eigenständiger Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Outcome heraus (**Tabelle 25**).

**Tabelle 25:** Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss der Patienten, welche innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation verstarben, um mit Goncalves et al. vergleichbar zu sein (Gonçalves et al., 2019): Univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle, die verschiedene Sepsis-Kriterien beinhalten, die separat zu einem Model von SAB-Variablen hinzugefügt wurden, um den Zusammenhang mit dem funktionellen Outcome (mRS) bei Entlassung zu untersuchen nach Centner et al. (submitted 2021).

	Schlechtes Outcome (mRS = 4-6) N=153; N (%)	Gutes Outcome (mRS = 0-3) N=117; N (%)	Univariater p-Wert	Multivariates Modell 1*		Multivariates Modell Septischer Schock Sepsis-3_mod		Multivariates Modell Alternative Kriterien für Septischer Schock	
				adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert
Alter, Durchschnitt (CLM)	60 (58-62)	54 (52-56)	<.001	1.03 (1-1.06)	<b>0.028</b>	1.04 (1.01-1.07)	<b>0.022</b>	1.04 (1.01-1.07)	<b>0.020</b>
Weibliches Geschlecht	95 (70.9%)	75 (64.1%)	0.252						
Infektion	90 (67.2%)	38 (32.5%)	<.001						
Pneumonie	40 (29.9%)	5 (4.3%)	<.001	7.63 (2.44-23.81)	<b>0.001</b>	5.71 (1.86-17.58)	<b>0.002</b>	4.96 (1.59-15.47)	<b>0.006</b>
WFNS 4-5	68 (50.7%)	25 (21.4%)	<.001	1.81 (0.92-3.57)	0.085	1.93 (0.98-3.81)	0.057	1.97 (1-3.89)	<b>0.049</b>
Modifizierter Fisher 3-4	128 (95.5%)	89 (76.1%)	<.001	2.95 (0.99-8.79)	0.052	2.91 (0.96-8.8)	0.058	2.97 (0.97-9.04)	0.056
Hydrocephalus	127 (94.8%)	60 (51.3%)	<.001	13.46 (5.03-35.99)	<.001	13.3 (4.9-36.13)	<.001	13.47 (4.93-36.78)	<.001
Rebleeding	5 (3.7%)	1 (0.9%)	0.173						
Angiographische Vasospasmen	62 (46.3%)	45 (38.5%)	0.213						
DCI	64 (47.8%)	35 (29.9%)	<b>0.004</b>	2.18 (1.13-4.22)	<b>0.021</b>	2.03 (1.04-3.96)	<b>0.038</b>	1.98 (1.01-3.88)	<b>0.046</b>
Sepsis-1	88 (65.7%)	36 (30.8%)	<.001						
Sepsis-3_orig	46 (34.3%)	13 (11.1%)	<.001						
Sepsis-3_modifiziert	46 (34.3%)	13 (11.1%)	<.001						
Alternative Sepsis-Kriterien	44 (32.8%)	11 (9.4%)	<.001						
Septischer Schock Sepsis-1	79 (59%)	25 (21.4%)	<.001						
Septischer Schock Sepsis-3_orig	17 (12.7%)	5 (4.3%)	<b>0.025</b>						
Septischer Schock Sepsis-3_mod	21 (15.7%)	4 (3.4%)	<b>0.003</b>			3.01 (0.84-10.8)	0.090		
Alternative Kriterien für Septischen Schock	24 (17.9%)	3 (2.6%)	<b>0.001</b>					4.37 (1-19.05)	<b>0.049</b>

	Schlechtes Outcome (mRS = 4-6) N=153; N (%)	Gutes Outcome (mRS = 0-3) N=117; N (%)	Univariater p-Wert	Multivariates Modell 1*		Multivariates Modell Septischer Schock Sepsis-3_mod		Multivariates Modell Alternative Kriterien für Septischer Schock	
				adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert
Statisch signifikante Werte sind hervorgehoben CLM 95%: Konfidenzlimit für den Durchschnitt: DCI: Delayed Cerebral Ischemia; OR: Odds Ratio; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons SAH grading scale * Modell 1 beinhaltet alle multivariaten Modelle bei denen die Sepsis-Kriterien keine Signifikanz erzielten (Sepsis-1, Sepsis-3_orig, Sepsis-3_mod, Alternative Sepsis-Kriterien, Septischer Schock Sepsis-1 und Septischer Schock Sepsis-3_orig).									

Die Auswirkungen der verschiedenen Sepsis-Kriterien auf die Krankenhaus Mortalität stellten sich wie folgt dar:

In der univariaten Analyse waren Alter ( $p=0,002$ ), WFNS ( $p<0,001$ ), modifizierter Fisher Score ( $p<0,001$ ), Hydrocephalus ( $p=0,005$ ) und angiographischer Vasospasmus ( $p=0,038$ ) signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (**Tabelle 26 und 27**).

**Tabelle 26:** Univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle, die verschiedene Sepsis-Kriterien beinhalten, die separat zu einem Model von SAB-Variablen hinzugefügt wurden, um den Zusammenhang mit der Krankenhausmortalität zu untersuchen

	Verstorben N=55, N (%)	Nicht verstorben N=215, N (%)	Univariater p-Wert	Multivariates Modell 2*		Multivariates Modell Alternative Sepsis-Kriterien	
				adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert
Alter, Durchschnitt (CLM)	63 (59-66)	57 (55-58)	<b>0.002</b>			1.03 (1-1.05)	0.082
Weibliches Geschlecht	36 (66)	146 (68)	0.729				
Infektion	20 (36)	109 (51)	0.060	0.25 (0.11-0.61)	<b>0.002</b>	0.17 (0.07-0.47)	<b>0.001</b>
Pneumonie	12 (22)	34 (16)	0.292	2.77 (0.98-7.82)	0.054		
WFNS 4-5	38 (69)	70 (33)	<b>&lt;.001</b>	3.99 (1.99-7.98)	<b>&lt;.001</b>	3.92 (1.93-7.97)	<b>&lt;.001</b>
Modifizierter Fisher 3-4	53 (96)	182 (85)	<b>0.035</b>				
Hydrocephalus	50 (91)	154 (72)	<b>0.005</b>	2.94 (1.04-8.3)	<b>0.042</b>	2.66 (0.93-7.58)	0.068
Rebleeding	6 (11)	4 (2)	<b>0.005</b>	5.34 (1.3-21.95)	<b>0.020</b>	5.15 (1.18-22.58)	<b>0.030</b>
Angiographi-sche Vasospasmen	15 (27)	92 (43)	<b>0.038</b>				
DCI	16 (29)	83 (39)	0.194				
Sepsis-1	20 (36)	105 (49)	0.100				
Sepsis-3_orig	11 (20)	49 (23)	0.657				
Sepsis-3_mod	13 (24)	47 (22)	0.778				
Alternative Sepsis-Kriterien	14 (26)	42 (20)	0.335			4.4 (1.47-13.17)	<b>0.008</b>

Statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

CLM 95%: Konfidenzlimit für den Durchschnitt, DCI: Delayed Cerebral Ischemia, OR: Odds Ratio, WFNS: World Federation of Neurological Surgeons SAH grading scale

\* Modell 2 beinhaltet alle Modelle, bei denen die Sepsis-Kriterien keine Signifikanz erzielten (Sepsis-1, Sepsis-3\_orig, Sepsis-3\_mod).

**Tabelle 27:** Univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle, die verschiedene Kriterien des septischen Schocks beinhalten, die separat zu einem Model von SAB-Variablen hinzugefügt wurden, um den Zusammenhang mit der Krankenhausmortalität zu untersuchen

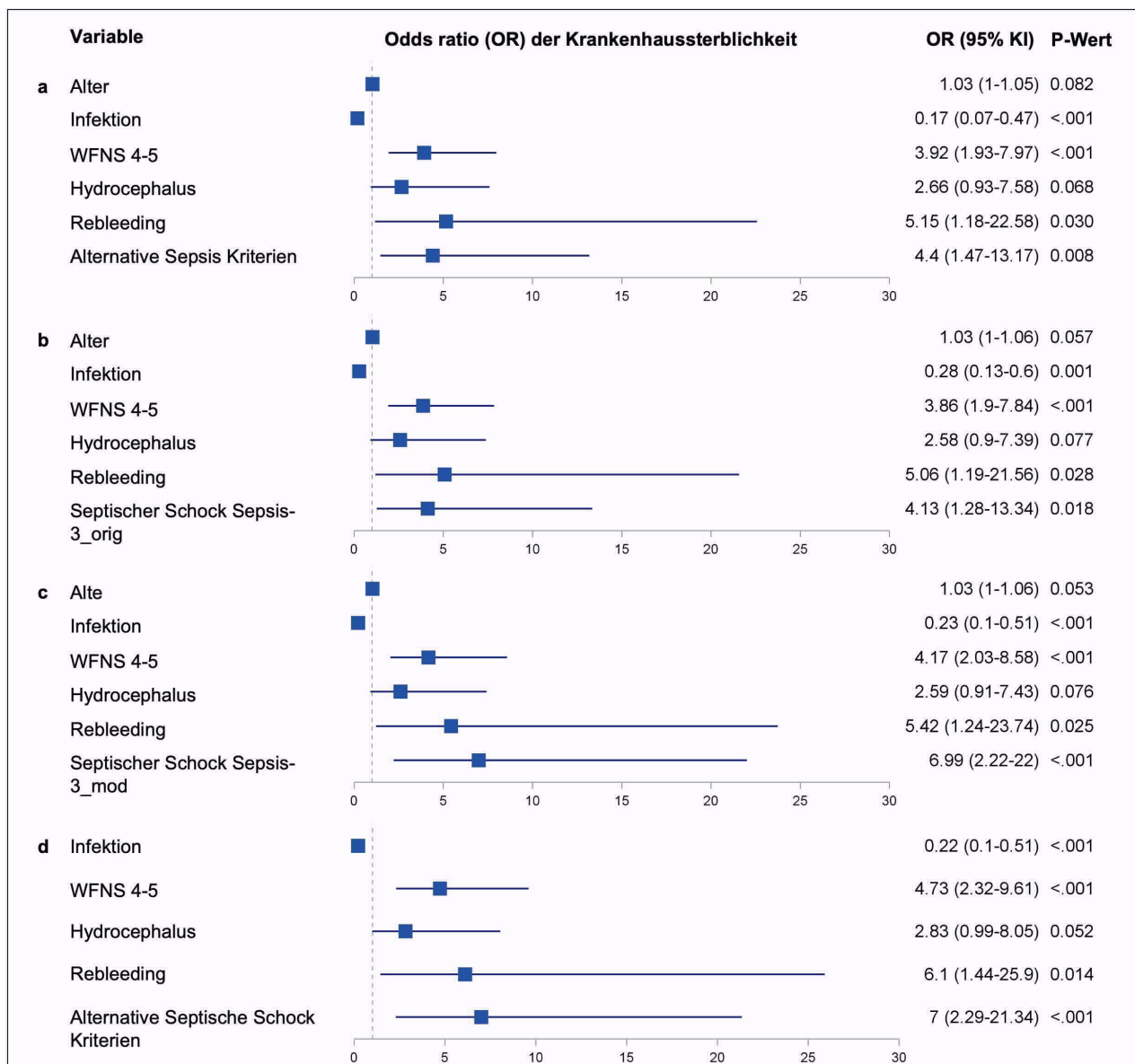
	Verstorben N=55 N (%)	Nicht verstorben N=215 N (%)	Uni- variater p-Wert	Multivariates Modell Septischer Schock Sepsis-1		Multivariates Modell Septischer Schock Sepsis-3_orig		Multivariates Modell Septischer Schock Sepsis-3_mod		Multivariates Modell Alternative Kriterien für Septischer Schock	
				adjusted OR (95%KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95%KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95%KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95%KI)	adjusted p-Wert
Alter, Durchschnitt (CLM)	63 (59-66)	57 (55-58)	<b>0.002</b>			1.03 (1-1.06)	0.057	1.03 (1-1.06)	0.053		
Weibliches Geschlecht	36 (66)	146 (68)	0.729								
Infektion	20 (36)	109 (51)	0.060	0.25 (0.11-0.61)	<b>0.002</b>	0.28 (0.13-0.6)	<b>0.001</b>	0.23 (0.1-0.51)	<b>&lt;.001</b>	0.22 (0.1-0.51)	<b>&lt;.001</b>
Pneumonie	12 (22)	34 (16)	0.292	2.77 (0.98-7.82)	0.054						
WFNS 4-5	38 (69)	70 (33)	<b>&lt;.001</b>	3.99 (1.99-7.98)	<b>&lt;.001</b>	3.86 (1.9-7.84)	<b>&lt;.001</b>	4.17 (2.03-8.58)	<b>&lt;.001</b>	4.73 (2.32-9.61)	<b>&lt;.001</b>
Modifizierter Fisher 3-4	53 (96)	182 (85)	<b>0.035</b>								
Hydro-cephalus	50 (91)	154 (72)	<b>0.005</b>	2.94 (1.04-8.3)	<b>0.042</b>	2.58 (0.9-7.39)	0.077	2.59 (0.91-7.43)	0.076	2.83 (0.99-8.05)	0.051
Rebleeding	6 (11)	4 (2)	<b>0.005</b>	5.34 (1.3-21.95)	<b>0.020</b>	5.06 (1.19- 21.56)	<b>0.028</b>	5.42 (1.24- 23.74)	<b>0.025</b>	6.1 (1.44-25.9)	<b>0.014</b>
Angio- graphische Vasospasmen	15 (27)	92 (43)	<b>0.038</b>								
DCI	16 (29)	83 (39)	0.194								
Septischer Schock Sepsis-1	20 (36)	85 (40)	0.667								
Septischer Schock Sepsis-3_orig	7 (13)	16 (7)	0.216			4.13 (1.28- 13.34)	<b>0.018</b>				
Septischer Schock Sepsis-3_mod	9 (16)	17 (8)	0.063					6.99 (2.22-22)	<b>&lt;.001</b>		
Alternative Kriterien für Septischer Schock	10 (18)	18 (8)	<b>0.0377</b>							7 (2.29- 21.34)	<b>&lt;.001</b>

Statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben:  
 CLM: 95% Konfidenzlimit für den Durchschnitt; DCI: Delayed Cerebral Ischemia; OR: Odds Ratio; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons SAH grading scale.

Nach multivariater logistischer Regressionsanalyse stellten sich die alternativen Sepsis-Kriterien als einzige Implementierung heraus, welche mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert war (OR 4,4 95% KI 1,5-13,2;  $p=0,008$ ; Tabelle 26 und Abbildung 4A). Außerdem blieben ein schlechter Score auf der WFNS Skala und Rebleeding unabhängig mit Versterben assoziiert, während die Entwicklung einer Infektion unabhängig mit dem Überleben assoziiert war (Abbildung 4A-D).

Mit Ausnahme der Sepsis-1 Implementierung zeigten alle angewandten Kriterien für den Septischen Schock eine unabhängige Assoziation mit Tod, mit der höchsten Odds Ratio für den Septischen Schock anhand der alternativen Kriterien und der Sepsis-3\_mod Kriterien (OR 7,0, 95% KI 2,3-21,3;  $p=0,001$  respektive OR 7,0, 95% KI 2,2-22,  $p=0,001$ ) (Abbildung 4B-D und Tabelle 27).

**Abbildung 4:** Odds Ratios basierend auf multivariater logistischer Regression für Krankenhausmortalität; Verschiedene Kriterien für die Diagnose der Sepsis (A alternative Sepsis-Kriterien, B Septischer Schock nach Sepsis-3\_orig, C Septischer Schock nach Sepsis-3\_mod, D alternative Kriterien für septischen Schock) wurden jeweils einem Variablenpool in einem separaten schrittweisen Selektionsprozess hinzugefügt, um die Assoziation mit der Krankenhausmortalität zu untersuchen. Dargestellt sind nur die Variablen, die während der Variablenselektion im Modell verblieben.



Der unabhängige Einfluss der alternativen Sepsis-Kriterien und des septischen Schocks nach Sepsis-3\_mod auf die Mortalität wurde in der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der SAB-Patienten, die innerhalb von 48h nach Aufnahme auf die Intensivstation verstorben waren, bestätigt.



Allerdings zeigten die originären Sepsis-3-Kriterien (Sepsis-3\_orig) in der Sensitivitätsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Versterben im Krankenhaus (**Tabelle 28** und **29**).

**Tabelle 28:** Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche innerhalb der ersten 48h nach Aufnahme auf die Intensivstation verstarben. Hierdurch wurde auch eine Vergleichbarkeit der Studie von Goncalves et al. (Gonçalves et al., 2019) sichergestellt: Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse unter Einbezug verschiedener Kriterien für die Sepsis, welche separat zu verschiedenen Rechenmodellen der untersuchten SAB Variablen hinzugefügt wurden

	Verstorben N=55, N (%)	Nicht verstorben N=215, N (%)	Univariater p-Wert	Multivariates Modell 4*		Multivariates Modell Alternative Sepsis- Kriterien	
				adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert
Alter, mean (CLM)	60 (55-65)	57 (55-58)	0.142				
Weibliches Geschlecht	24 (66.7%)	146 (67.9%)	0.883				
Infektion	19 (52.8%)	109 (50.7%)	0.817				
Pneumonie	11 (30.6%)	34 (15.8%)	<b>0.037</b>				
WFNS 4-5	23 (63.9%)	70 (32.6%)	<b>0.001</b>	2.96 (1.38-6.34)	<b>0.005</b>	3.6 (1.71-7.58)	<b>0.001</b>
Modifizierter Fisher 3-4	35 (97.2%)	182 (84.7%)	0.073				
Hydrocephalus	33 (91.7%)	154 (71.6%)	<b>0.018</b>	2.98 (0.85-10.47)	0.089		
Rebleeding	2 (5.6%)	4 (1.9%)	0.201				
Angiographische Vasospasmen	15 (41.7%)	92 (42.8%)	0.900				
DCI	16 (44.4%)	83 (38.6%)	0.508				
Sepsis-1	19 (52.8%)	105 (48.8%)	0.662				
Sepsis-3_orig	10 (27.8%)	49 (22.8%)	0.515				
Sepsis-3_mod	12 (33.3%)	47 (21.9%)	0.137				
Alternative Sepsis- Kriterien	13 (36.1%)	42 (19.5%)	<b>0.029</b>			2.25 (1.03-4.93)	<b>0.042</b>

Statisch signifikante Werte sind hervorgehoben;

CLM 95%: Confidence Limit for the Mean; DCI: Delayed Cerebral Ischemia; OR: Odds Ratio; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons SAH grading scale

\* Modell 4 zeigt alle multivariablen Modelle, in denen die Sepsis-Kriterien keine Signifikanz erzielten (Sepsis-1, Sepsis-3\_orig, Sepsis-3\_mod).

**Tabelle 29:** Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Patienten, welche innerhalb der ersten 48h nach Aufnahme auf die Intensivstation verstarben. Hierdurch wurde eine Vergleichbarkeit der Studie von Goncalves et al. (Gonçalves et al., 2019) sichergestellt: Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse unter

Einbezug verschiedener Kriterien für die Kriterien des Septischen Schocks, welche separat zu verschiedenen Rechenmodellen der untersuchten SAB Variablen hinzugefügt wurden

	Verstorben N=55, N (%)	Nicht verstorben N=215, N (%)	Univariater p-Wert	Multivariates Modell 3*		Multivariates Modell Septischer Schock Sepsis-3_mod		Multivariate model alternative criteria for septic shock	
				adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert	adjusted OR (95% KI)	adjusted p-Wert
Alter, Durchschnitt (CLM)	60 (55-65)	57 (55-58)	0.142						
Weibliches Geschlecht	24 (66.7%)	146 (67.9%)	0.883						
Infektion	19 (52.8%)	109 (50.7%)	0.817						
Pneumonia	11 (30.6%)	34 (15.8%)	<b>0.037</b>						
WFNS 4-5	23 (63.9%)	70 (32.6%)	<b>0.001</b>	2.96 (1.38- 6.34)	<b>0.005</b>	3.96 (1.85- 8.49)	<b>&lt;.001</b>	3.98 (1.85- 8.55)	<b>&lt;.001</b>
Modifizierter Fisher 3-4	35 (97.2%)	182 (84.7%)	0.073						
Hydro-cephalus	33 (91.7%)	154 (71.6%)	<b>0.018</b>	2.98 (0.85- 10.47)	0.089				
Rebleeding	2 (5.6%)	4 (1.9%)	0.201			4.42 (0.7-27.87)	0.114	4.57 (0.72- 28.93)	0.106
Angio- graphische Vaso-spasmen	15 (41.7%)	92 (42.8%)	0.900						
DCI	16 (44.4%)	83 (38.6%)	0.508						
Septischer Schock Sepsis-1	19 (52.8%)	85 (39.5%)	0.138						
Septischer Schock Sepsis-3_orig	6 (16.7%)	16 (7.4%)	0.078						
Septischer Schock Sepsis-3_mod	8 (22.2%)	17 (7.9%)	<b>0.011</b>			3.96 (1.48- 10.64)	<b>0.006</b>		
Alternative Kriterien für Septischer Schock	9 (25%)	18 (8.4%)	<b>0.005</b>					4.32 (1.66- 11.21)	<b>0.003</b>

Statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben.

CLM 95%: Konfidenzlimit für den Durchschnitt; DCI: Delayed Cerebral Ischemia; OR: Odds Ratio; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons SAH grading scale

\* Modell 3 zeigt alle multivariablen Modelle, in denen die Sepsis-Kriterien für den Septischen Schock keine Signifikanz erzielten (Sepsis-1 and Sepsis-3\_orig).

## 4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Kriterien zur Sepsis-Diagnose auf das funktionelle Outcome und das Überleben bei Patienten mit einer spontanen Subarachnoidalblutung untersucht. Durch die Wahl der SAB als Grundkrankheit für die Studienpopulation konnten zwei wichtige Voraussetzungen für Studien zu klinischen Sepsis-Kriterien sichergestellt werden (Berger and Schefold, 2017):

Die Homogenität der Grunderkrankung in der untersuchten Studienpopulation sowie die Entwicklung infektiologischer Komplikationen unter vollständiger Beobachtung.

Wir wählten diesen Ansatz um

- ! zusätzliche Daten hinsichtlich infektiologischer Komplikationen bei Patienten mit einer SAB zu generieren, da der Bedarf in der aktuellen Literatur formuliert wurde (Gonçalves et al., 2019; Hall and O'Kane, 2018)
- ! die Diagnosestellung einer Sepsis bei Patienten mit SAB zu verbessern und
- ! zu einem besseren Verständnis des Einflusses der Anwendung verschiedener Sepsis-Kriterien auf die Diagnosestellung einer Sepsis in einer Modellpopulation beizutragen und damit schließlich neue Hypothesen zur Sepsis-Detektion im Allgemeinen aufzustellen.

### 4.1 Repräsentativität der Kohorte

Die Grundeigenschaften der Studienkohorte mit spontaner Subarachnoidalblutung (Tabelle 13) waren gut mit den herangezogenen Referenzwerken vergleichbar (Bogossian et al., 2020; Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019; Hall and O'Kane, 2018; Macdonald and Schweizer, 2017). Das mittlere Alter der hier untersuchten Patienten mit SAB von 58 Jahren und einem Anteil von 67% weiblichen Patienten deckt sich mit der Literatur, wo ein Peak der SAB-Ereignisse zwischen 50 und 60 Jahren (Macdonald and Schweizer, 2017) bei 68% Frauen beschrieben wurde (Galea et al., 2017).

Bei 5% der hier untersuchten Patienten mit spontaner SAB wurde kein auslösendes Aneurysma identifiziert, in einem systematischen Review war dies bei bis zu 10% der Patienten mit spontaner SAB der Fall (Macdonald and Schweizer, 2017).

Die in dem untersuchten Kollektiv beobachtete Häufigkeit von Rebeleedings bei 4% der Patienten lag sehr nahe ein der in einer großen multizentrischen Erhebung beobachteten Rate von 3,8% (Galea et al., 2017).

In der für diese Arbeit als Definition herangezogenen Studie traten angiografische Vasospasmen bei 31% der Patienten auf und DCIs bei 21%, wobei diese Entitäten in unserer Arbeit mit 40% bzw. 28% etwas häufiger vorkamen. Leider wurde die Verteilung der SAB-Schweregrade in der Referenzstudie nicht nachvollziehbar berichtet, sodass nicht abschließend feststellbar ist, ob diese leichte Abweichung unserer Zahlen ggf. dadurch erklärbar ist.

Im Vergleich zu den beiden vorherigen Studien, die die Sepsis-3 Definition bei Patienten mit SAB untersuchten, zeigten sich in unserer Arbeit etwas höhere Zahlen an poor-Grade SABs (initiale WFNS Grade 4-5). In unserer Arbeit waren 40% betroffen, bei Goncalves et al. 31% (Gonçalves et al., 2019) und bei Bogossian et al. 33% (Bogossian et al., 2020). Passend dazu wurde mit 56% auch eine höhere Zahl an Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome bei Krankenhausentlassung (mRS 4-6) in unserer Arbeit beobachtet als bei Goncalves et al. mit 46% (Gonçalves et al., 2019). Schließlich verstarben in unserer Kohorte 20% der Patienten im Krankenhaus, bei Goncalves et al. 17% und bei Bogossian et al. 30% (Bogossian et al., 2020; Gonçalves et al., 2019).

Zusammenfassend konnten die Grundcharakteristika der hier untersuchten Kohorte als repräsentativ für eine SAB-Kohorte gelten, mit einem veritabel hohen Schweregrad im Vergleich zu anderen Studien.

#### 4.2 Nosokomiale Infektionen bei Patienten mit Subarachnoidalblutung

Zur Identifikation von nosokomialen Infektionen wurden in dieser Arbeit die CDC Kriterien (CDC/NSHN, 2021) angewendet, um internationale Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die beobachtete Infektionsrate von 48% in unserer Kohorte lag höher als in vergleichbaren Studien (Frontera et al., 2008; Hall and O'Kane, 2018).

In vier weiteren Studien, welche ebenfalls die CDC Kriterien anwendeten, lagen die Infektionsraten bei 38% (Gonçalves et al., 2019), 37% (Laban et al., 2015), 28% respektive 16% (Abulhasan et al., 2018). Analog zu diesen Studien (Abulhasan et al., 2018; Laban et al., 2015) waren Harnwegsinfekte, Pneumonien und Meningitiden die häufigsten Infektionen in unserer Kohorte.

Das Auftreten von Harnwegsinfekten bei 27% unserer Patienten war vergleichbar mit den Ergebnissen einer großen USA-weiten Auswertung einer Population mit Subarachnoidalblutungen, in der 24% der Patienten Harnwegsinfekte erlitten (Dasenbrock et al., 2016), aber höher als in den anderen Studien, welche die CDC Kriterien für nosokomiale Harnwegsinfekte benutzten (berichtet wurden Häufigkeiten zwischen 4 und 9%) (Bogossian et al., 2020; Gonçalves et al., 2019; Laban et al., 2015). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die auf der anästhesiologisch-operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Mannheim durchgeführte, routinemäßig wöchentliche Anfertigung von Urinkulturen zum Screening auf nosokomiale Harnwegsinfekte. Nach den CDC Guidelines (CDC/NSHN, 2021) werden beim Vorliegen von  $\geq 10^5$  Kolonien formenden Einheiten pro Milliliter eines relevanten Keimes und Fieber  $>38^\circ\text{C}$  die Kriterien eines Harnweginfektes als erfüllt gewertet. Es ist bekannt, dass die Diagnose eines nosokomialen Harnweginfektes bei Patienten mit Subarachnoidalblutung mitunter diffizil ist, da etwa 70% der Patienten Fieber aus diversen Gründen entwickeln (Abulhasan et al., 2018).

Die Rate an Pneumonien stellte sich vergleichbar zwischen den Studien dar (16% bei (Gonçalves et al., 2019) und (Bogossian et al., 2020)), 17% bei (Laban et al., 2015) und 18% in unserer Kohorte), während Tracheobronchitiden in unserer Kohorte mit einer Häufigkeit von 2% seltener auftraten als in den anderen Studien, welche 6% (Laban et al., 2015) respektive 7% (Gonçalves et al., 2019) berichteten.

Meningitiden traten in unserer Studie häufiger auf (10%) als in früheren Studien (5% (Frontera et al., 2008) und 6% (Gonçalves et al., 2019)). Möglicherweise lag dies an einer höheren Anzahl an EVD-Anlagen in unserer Kohorte (76% verglichen mit 37% (Gonçalves et al., 2019)).

Die Rate an Meningitiden von 11% bei Patienten mit EVD-Anlage ist gut mit der in anderen Studien berichteten vergleichbar (ebenfalls 11% (Lo et al., 2007)).

Primäre Blutstrominfektionen beobachteten wir mit einer Häufigkeit von 8%, dies analog zu (Frontera et al., 2008) und zwischen der anderweitig berichteten Range von 1% (Gonçalves et al., 2019) bis 16% (Bogossian et al., 2020).

Zur Häufigkeit von Infektionen des gastroenterologischen Systems bei SAB-Patienten fanden sich in den Vergleichsstudien keine Aussagen. Beschränkt auf eine Infektion mit *Clostridium Difficile*, lag die Infektionsrate bei 2-4% der Patienten mit SAB in früheren Studien (Abulhasan et al., 2018; Dasenbrock et al., 2016) und bei 3% in unserer Kohorte.

Die Anzahl an Katheter-assoziierten Infekten war mit 2% vergleichbar zu anderen Studien, welche 1% (Abulhasan et al., 2018; Dasenbrock et al., 2016) und 2% (Bogossian et al., 2020) berichteten.

Während Studien zu Infektionen und den korrespondierenden Keimen existieren (Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019; Lackner et al., 2017), existieren nach unserem Wissen bisher keine anderen Studien über die Foki der Sepsis-auslösenden Infektion (siehe **Abbildung 2**) oder die Sepsis auslösenden Pathogene bei Patienten mit SAB (siehe **Tabelle 21**).

Mit *Escherichia Coli* als der am häufigsten mit einem Sepsis-auslösenden Harnwegsinfekt assoziierten Keim, und Methicillin-sensiblen *Staphylococcus Aureus* und *Haemophilus Influenzae* als häufigste, bei einer Sepsis-auslösenden Pneumonie, nachgewiesenen Erreger, unterschied sich das Sepsis-auslösende Keimspektrum nicht von dem allgemein assoziierten Keimspektrum der jeweiligen Infektionen (Abulhasan et al., 2018; Laban et al., 2015).

Die Pneumonie war in unserer Kohorte die mit Abstand häufigste Sepsis-auslösende Infektion. Zwei Schlüsselerkenntnisse zu Pneumonien bei Patienten mit SAB wurden in früheren Studien beschrieben: Zum einen eine deutlich höhere Inzidenz von Pneumonien bei Patienten mit höherem WFNS-Grad, die möglicherweise mit einer SAB-assoziierten Immunsuppression im Zusammenhang steht (Sarrafzadeh et al., 2011). Zum anderen eine signifikante Korrelation zwischen Pneumonien und einem schlechten neurologischen Outcome 3 Monate nach Krankenhaus Entlassung, auch nach Adjustierung für den SAB-Schweregrad (OR 2,0) (Frontera et al., 2008). Das letztere Ergebnis konnte in unserer Kohorte bestätigt werden (OR zwischen 4,7 und 6,6, je nach angewandter Sepsis-Definition), wohingegen Gonçalves et al. bei Krankenhaus-Entlassung keine unabhängige Assoziation der Pneumonie mit schlechtem funktionellen Outcome feststellen konnten (Gonçalves et al., 2019).

Dass das Auftreten einer Infektion in unserer Kohorte mit einem besseren Überleben assoziiert zu sein schien (OR zwischen 0,2 und 0,3 je nach angewandten Sepsis-Kriterien), ist am ehesten als Effekt der, abhängig vom Versterben, unterschiedlichen Liegedauer auf der Intensivstation zu interpretieren. Nur Patienten, die überleben, haben überhaupt die Möglichkeit Infektionen zu entwickeln. Ein signifikanter Zusammenhang von der Länge des Intensiv-Aufenthaltes mit der Entwicklung von

infektiologischen Komplikationen wurde bei SAB-Patienten bereits beschrieben (Hammer et al., 2020).

#### 4.3 Sepsis bei Patienten mit Subarachnoidalblutung

Qualitativ hochwertige Daten zur Sepsis bei Patienten mit Subarachnoidalblutung sind nur in begrenzter Anzahl in der Literatur zu finden (Bogossian et al., 2020; Gonçalves et al., 2019; Hall and O’Kane, 2017). Die Verwendung ungenauer Sepsis-Definitionen oder -Kriterien zur Diagnosestellung in früheren Studien wurden bereits zuvor kritisiert (Gonçalves et al., 2019).

Obwohl positive Blutkulturen nur in 30 bis 40% der Sepsisfälle auftreten (Angus and van der Poll, 2013), wurden positive Blutkulturen in einigen Studien als Kriterium zur Sepsis-Diagnose genutzt (Frontera et al., 2008; Lantigua et al., 2015; Taufique et al., 2015).

Passenderweise wurde aufbauend auf diesem Kriterium der positiven Blutkulturen eine geringe Rate an Septitiden von 5% in einer Kohorte von Patienten mit SAB festgestellt (Taufique et al., 2015).

In einer nationalen Auswertung von Infektionen bei Patienten mit SAB aus den USA wurde eine Sepsis Rate von 5,3% festgestellt, allerdings wurden hier ICD-Codes zur Sepsis-Diagnose benutzt (Dasenbrock et al., 2016). Dieses Vorgehen wurde bereits als ungenau für diesen Zweck identifiziert (Johnson et al., 2018).

Andere Studien, welche sich mit Sepsis bei Patienten mit SAB auseinandersetzten, nutzten die auf den SIRS-Kriterien basierenden Sepsis-1 Definition zur Diagnosestellung einer Sepsis (Guterman et al., 2014; Lackner et al., 2017; Tseng et al., 2010) und stellten Sepsis-Raten zwischen 28% und 38% (Tseng et al., 2010) fest, verglichen mit 46% in unserer Studie.

Die generelle Kritik an den SIRS-Kriterien als ungenaues Instrument zur Sepsis Diagnose (Kaukonen et al., 2015; Vincent et al., 2013) könnte bei Patienten mit SAB noch mehr zum Tragen kommen, da studienübergreifend festgestellt wurde, dass der Zustand des SIRS bei über 85% der Patienten mit SAB unabhängig von einer Infektion vorliegt, ausgelöst durch eine SAB-assoziierte systemische Entzündungsreaktion (Dhar and Diringer, 2008; Festic et al., 2014; Guterman et al., 2014).

Gonçalves et al. und Bogossian et al. waren die ersten, welche die Sepsis-3 Definitionen bei Patienten mit SAB untersuchten und beobachteten Sepsis-



Häufigkeiten von 28% respektive 22% (Bogossian et al., 2020; Gonçalves et al., 2019).

Diese Ergebnisse stimmen gut mit den in der vorliegenden Arbeit beobachteten Sepsis-Häufigkeiten von 22% anhand der beiden ausgewerteten Sepsis-3 Implementationen (Sepsis-3\_orig und Sepsis-3\_mod) und 21% anhand der neu formulierten alternativen Sepsis-Kriterien überein.

Die zuvor berichteten Häufigkeiten für den Septischen Schock nach Sepsis-3 bei SAB-Patienten von 12% respektive 11% (Bogossian et al., 2020; Gonçalves et al., 2019) waren ebenfalls gut vergleichbar mit unseren Ergebnissen von 9% und 10%, je nach angewandter Sepsis-Implementierung (Tabelle 22). Bedauernswerterweise wurde in beiden direkten Vergleichsstudien nicht berichtet wie die Sepsis-3-Kriterien implementiert und auf die jeweilige SAB-Kohorte angewendet wurden. Dies ist problematisch, da die Wichtigkeit der gewählten Implementierung bei Anwendung der Sepsis-Kriterien herausgestellt wurde (Centner et al., 2020; Verboom et al., 2019).

#### 4.4 Einfluss verschiedener Sepsis-Kriterien auf das Outcome bei Patienten mit SAB

Es konnte nachgewiesen werden, dass das Durchmachen einer Sepsis mit bleibenden kognitiven und funktionellen Einschränkungen in allgemeinen Populationen vergesellschaftet ist (Iwashyna et al., 2010). Zusätzlich wird angenommen, dass die Sepsis einen Beitrag zur verminderten Hirnfunktionen nach einer SAB, im Sinne eines zweiten „Einschlags“ auf das vulnerable Gehirn haben könnte (Gonçalves et al., 2019).

Zwei Studien fanden eine unabhängige Assoziation der Sepsis mit einem schlechten funktionellen Outcome bei Patienten mit SAB (Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019) wohingegen Bogossian et al. keine signifikante Korrelation eines schlechten funktionellen Outcome mit Sepsis, sehr wohl jedoch mit Septischem Schock nachweisen konnten (OR 6,4) (Bogossian et al., 2020).

Das zuletzt beschriebene Ergebnis zeigte sich ebenso in der vorliegenden Untersuchung: Der Septische Schock anhand der alternativen Sepsis Kriterien stellte die einzige Implementation dar, die einen unabhängigen Einfluss auf ein schlechtes funktionelles Outcome darstellte (OR 5,0). Diese Ergebnisse zeigten sich in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen robust, und alle weiteren Variablen, welche in



den Analysen von Gonçalves et al. signifikant das Outcome beeinflussten (Alter, WFNS Score, Hydrocephalus und DCI) bestätigten sich auch in unseren Daten.

Zusätzlich zu dem primären Endpunkt des schlechten funktionellen Outcome, welcher in Studien zu SAB regelhaft eingesetzt wird, wurde in dieser Arbeit Mortalität als sekundärer Endpunkt untersucht, da sie als Outcome der Wahl zur Evaluierung der Kriterien-Validität von Sepsis-Kriterien postuliert wurde (Angus et al., 2016; Seymour et al., 2016).

Die Subarachnoidalblutung, als Grunderkrankung der untersuchten Kohorte für sich genommen, hat eine Mortalitätsrate von 8-67%, je nach Studienlage (Nieuwkamp et al., 2009).

Studien zu den Todesursachen bei Patienten mit SAB mit hohem Schweregrad (WFNS IV und V) ergaben, dass extrakranielle Komplikationen inklusive Infektionen nur zu etwa 2% der Todesfälle beitrugen (Hoogmoed et al., 2019). In einer allgemeinen SAB-Population konnte kein unabhängiger Zusammenhang zwischen einer Sepsis und der Krankenhaus-Mortalität gefunden werden (Lantigua et al., 2015). Die Aussagekraft dieser Ergebnisse könnte allerdings aufgrund der Benutzung von unpräzisen Sepsis-Definitionen eingeschränkt sein (Hoogmoed et al., 2019; Lantigua et al., 2015).

Die Sepsis-3 Kriterien wurden entwickelt um eine Sepsis-Mortalität höher als 10% und eine Mortalität im Septischen Schock höher 40% abzubilden (Seymour et al., 2016; Shankar-Hari et al., 2016; Singer et al., 2016).

Bei 11.883 Patienten von 133 deutschen Intensivstationen belief sich die Mortalität der Sepsis und des Septischen Schocks auf 23% respektive 51%, wenn die Sepsis-3 Kriterien angewendet wurden (Marx, 2015).

Demnach müsste eine Sepsis auch bei Patienten mit einer SAB einen unabhängigen Effekt auf die Mortalität haben, der für den Septischen Schock noch deutlicher ausfallen müsste (Bogossian et al., 2020).

Allerdings konnte in einer früheren, entsprechend designten Studie bei Patienten mit SAB weder für die Sepsis noch für den Septischen Schock eine Assoziation mit einer erhöhten Mortalität festgestellt werden (Bogossian et al., 2020).

In unserer Untersuchung zeigten sich unsere alternativen Sepsis-Kriterien (OR 4,4) und mit Ausnahme der Sepsis-1-Kriterien, alle ausgewerteten Implementierungen für

den Septischen Schock, unabhängig assoziiert mit einer erhöhten Mortalität (**Abbildung 4**).

Die höchsten Odds Ratios für den Endpunkt Tod wurden für den Septischen Schock nach den modifizierten Sepsis-3-Kriterien und unseren alternativen Sepsis Kriterien (je OR 7,0) festgestellt. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in den Sensitivitätsanalysen. Im Gegensatz dazu zeigte sich der Septische Schock anhand der originären Sepsis-3-Kriterien in der Sensitivitätsanalyse nicht mehr unabhängig mit erhöhter Mortalität assoziiert. Da von Bogossian et al. die originären Sepsis-3-Kriterien benutzt wurden, könnte dies möglicherweise deren Negativergebnisse erklären (Bogossian et al., 2020).

Die Sepsis ist aktuell definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, ausgelöst durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion (Singer et al., 2016).

Die auf dem SOFA-Score basierenden, klinischen Sepsis-3-Kriterien wurden eingeführt, um diese Sepsis-definierenden Organdysfunktionen abzubilden (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016). Ihre Eignung für diesen Zweck wird allerdings seit der Einführung kritisch debattiert (Centner et al., 2020; Costa et al., 2018; Williams et al., 2017; Yoon et al., 2018).

Eine SAB kann mit extrakraniellen Organdysfunktionen assoziiert sein, welche unabhängig von einem infektiologischen Geschehen auftreten (Gonçalves et al., 2019). Ebenso wird die Diagnose einer Sepsis bei Patienten mit einer SAB zusätzlich durch Einflussfaktoren wie vasoaktive Medikamente, welche für eine induzierte Hypertension im Rahmen von DCI-Therapie eingesetzt werden, zusätzlich erschwert (Gonçalves et al., 2019).

Deswegen kam in dieser Arbeit zusätzlich zur originären SOFA-Implementierung eine modifizierte Bewertung der kardiovaskulären Komponente zum Einsatz, bei der die Verwendung von Noradrenalin im Rahmen der SAB-spezifischen Therapie vom Einsatz zur Behandlung einer kardiovaskulären Dysfunktion abgegrenzt wurde.

Im Fall des Septischen Schocks führte dieser modifizierte Ansatz des SOFA-Scoring zu einem erhöhten Mortalitäts-Risiko, verglichen mit der originären Sepsis-Definition (OR 7,0 gegenüber 4,1; siehe **Abbildung 4**).

Folglich könnte die hier eingesetzte modifizierte Bewertung des Einsatzes von Noradrenalin die Kriterien-Validität der Sepsis-3-Kriterien für den Septischen Schock bei Patienten mit SAB verbessern.

Unsere Analysen sind unseres Wissens die ersten, die eine unabhängige Assoziation einer akribischen Implementierung des Septischen Schocks mit der Krankenhaus-Mortalität bei Patienten mit SAB zeigen. Angesichts der hohen Mortalität des Septischen Schocks, wäre dies auch von validen Kriterien des Septischen Schocks zu erwarten (Bogossian et al., 2020; Shankar-Hari et al., 2016).

Da die in dieser Studie etablierten, alternativen Sepsis-Kriterien im Vergleich zu den etablierten Sepsis-Kriterien eine größere Assoziation mit dem funktionellen Outcome und dem Überleben bei Patienten mit spontaner SAB zeigten, könnten sie einen vielversprechenden Ansatz zur verbesserten Sepsis-Detektion auch in anderen Populationen darstellen.

Da das Erleiden einer SAB das Immunsystem beeinflusst (Dhar and Diring, 2008; Guterman et al., 2014; Sarrafzadeh et al., 2011), ist die Generalisierbarkeit der hier erarbeiteten Ergebnisse auf andere Populationen unklar und macht die Untersuchung in weiteren Studien nötig.

#### 4.5 Limitationen

Diese Arbeit weist erwähnenswerte Limitationen auf:

Es handelt es sich um eine retrospektive Single-Center Studie mit den entsprechenden Einschränkungen.

Nichtsdestotrotz ist dies, nach unserem Wissen, die größte Kohorte von Patienten mit Subarachnoidalblutung, in welcher die Sepsis-3-Kriterien bisher untersucht wurden.

Darüber hinaus erlaubte der retrospektive Aufbau der Studie die Integration aller verfügbaren Informationen zur Erfassung der Infektionen.

Der retrospektive Ansatz verbietet es Aussagen über die Ursache-Wirkungs-Beziehung zu tätigen.

Wie auch vergleichbare Studien (Bogossian et al., 2020; Frontera et al., 2008; Gonçalves et al., 2019), wurden die präsentierten Ergebnisse nicht hinsichtlich des Effektes der Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation adjustiert.

Die hier etablierte modifizierte Bewertung der kardiovaskulären Komponente des SOFA-Scores und die Anwendung der alternativen Sepsis-Kriterien beruhen zum Teil auf klinischen Bewertungen, was das Risiko einer subjektiven Verzerrung beinhaltet und eine automatisierte Operationalisierung verkompliziert. Für die in Kapitel 1.6

beschriebenen Veränderung des klinischen Managements von Patienten mit Delayed Cerebral Ischemia zum 1.1.2016 wurde in dieser Arbeit nicht adjustiert, ein Großteil der eingeschlossenen Patienten (74%) wurde nach dem Stichtag behandelt.

#### 4.6 Schlussfolgerungen

Fast die Hälfte der untersuchten Patienten mit spontaner SAB entwickelte infektiologische Komplikationen, bei mehr als einem Fünftel trat eine Sepsis auf.

Der Einfluss der Entwicklung einer Sepsis auf das funktionelle Outcome und die Krankenhausmortalität, bei Patienten mit SAB, hingen maßgeblich von der Wahl der Kriterien ab, die zur Sepsis-Diagnose benutzt wurden. Damit heben unsere Ergebnisse die Wichtigkeit hervor Sepsis-Kriterien mit großer Sorgfalt zu implementieren und in Studien, im Sinne der Nachvollziehbarkeit, auch genau zu berichten welcher Operationalisierungs-Ansatz gewählt wurde.

Während die Sepsis-1-Kriterien bei Patienten mit SAB für das Outcome nicht relevant waren, zeigte sich bei den Sepsis-3-Kriterien im Stadium des septischen Schocks eine unabhängige Assoziation mit der Krankenhausmortalität. Dieser Zusammenhang war stärker ausgeprägt, wenn bei der Erhebung des zugrundeliegenden SOFA-Scores der SAB-Therapie-spezifische Einsatz von Noradrenalin berücksichtigt wurde. Wir entwickelten in unserer Arbeitsgruppe alternative Kriterien für die Diagnose einer infektionsbedingten Organdysfunktion, die nicht nur eine unabhängige Assoziation mit der Krankenhausmortalität sowohl im Stadium der Sepsis als auch des septischen Schocks zeigten, sondern darüber hinaus auch mit funktionellem Outcome im septischen Schock. Folglich könnten diese Kriterien dazu dienen bei Patienten mit SAB septische Zustände mit höherer Relevanz zu detektieren, als aktuell etablierte Sepsis-Kriterien.

Unsere Analysen bestätigten einen signifikant negativen Einfluss der Entwicklung eines septischen Schocks im Krankheitsverlauf auf das funktionelle Outcome bei Patienten mit SAB. Darüber hinaus fanden wir Hinweise, dass das Auftreten einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks zusätzlich einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit SAB hat.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die akkurate Diagnose der Sepsis ist eine der maßgeblichen Herausforderung in der Sepsis-Forschung, da ein diagnostischer Test als Goldstandard fehlt und die stattdessen benutzten klinischen Sepsis-Kriterien sowohl in ihrer Konzeption als auch in ihrer Anwendung nicht unproblematisch sind. Dabei wurde unter anderem die Heterogenität in den untersuchten Populationen als ein Hindernis zur Verbesserung der Diagnose-Kriterien identifiziert.

Aus Sicht der Subarachnoidalblutung-zentrierten Forschung haben infektiologische Komplikationen einen signifikanten Einfluss auf das neurologische Outcome und das Überleben bei Patienten mit spontaner SAB. In vorherigen Studien hatten sich insbesondere Pneumonien, Blutstrominfektionen und die Entwicklung einer Sepsis als Outcome-relevant dargestellt. Trotzdem war die Datenlage zu Infektionsgeschehen und insbesondere zur Sepsis bei Patienten mit SAB unter anderem aufgrund der Verwendung unscharfer Definitionen lückenhaft.

Um für beide Forschungsfelder zusätzliche Evidenz zu generieren, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit retrospektiv über einen Zeitraum von vier Jahren eine Kohorte von Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung beschrieben. In diesem Kollektiv wurde die Entwicklung nosokomialer Infektionen systematisch erfasst, die Häufigkeiten des Auftretens der Sepsis und des septischen Schocks unter Zugrundelegung verschiedener Sepsis-Kriterien (Sepsis-1, Sepsis-3 im Original und in modifizierter Variante sowie alternative Sepsis-Kriterien) verglichen und deren Einfluss sowohl auf das funktionell-neurologische als auch das Überleben analysiert. Dabei kamen als Nova dieser Arbeit zum einen eine modifizierte Scoring-Variante der kardiovaskulären Komponente des SOFA-Scores für die Sepsis-3-Kriterien zum Einsatz, die die SAB-spezifische Therapie mitberücksichtigte und zum anderen wurden in der Arbeitsgruppe neu entwickelte, alternative Sepsis-Kriterien für die Diagnose einer infektionsbedingten Organdysfunktion getestet.

Von den 270 eingeschlossenen Patienten mit spontaner SAB entwickelte fast die Hälfte (48%) eine Infektion. Die Inzidenz der Sepsis lag je nach zugrunde gelegten Diagnose-Kriterien zwischen 21 und 46%, die des septischen Schocks zwischen 9 und 39%. Während die Sepsis-1-Kriterien für das Outcome bei Patienten mit SAB nicht relevant waren, zeigte sich bei den Sepsis-3-Kriterien im Stadium des septischen Schocks eine unabhängige Assoziation mit der Krankenhausmortalität.

Dieser Zusammenhang war stärker ausgeprägt, wenn bei der Erhebung des zugrundeliegenden SOFA-Scores die SAB-spezifische-Therapie berücksichtigt wurde. Die hier erstmals angewendeten alternativen Sepsis-Kriterien aus unserer Arbeitsgruppe zeigten nicht nur eine unabhängige Assoziation mit der Krankenhausmortalität sowohl im Stadium der Sepsis als auch des septischen Schocks, sondern darüber hinaus auch mit dem funktionellem Outcome im septischen Schock.

Unseres Wissens entstand im Rahmen dieser Arbeit mit 270 Patienten die bisher größte Kohorte an Patienten mit SAB, in der die Sepsis-3 Kriterien evaluiert wurden. Zusammenfassend bestätigten unsere Analysen einen signifikant negativen Einfluss der Entwicklung eines septischen Schocks im Krankheitsverlauf auf das funktionelle Outcome bei Patienten mit SAB. Darüber hinaus fanden wir Hinweise, dass das Auftreten einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks zusätzlich signifikant zu einem schlechteren Überleben bei Patienten mit SAB beiträgt.

Die in dieser Arbeit erstmals getesteten alternativen Sepsis-Kriterien konnten in unserer Kohorte septische Zustände mit höherer Relevanz detektieren als aktuell etablierte Sepsis-Kriterien. Sie könnten somit ein vielversprechender Ansatz zu einer verbesserten Sepsis-Diagnose auch in anderen Populationen sein.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Abulhasan, Y.B., Alabdulraheem, N., Schiller, I., Rachel, S.P., Dendukuri, N., Angle, M.R., and Frenette, C. (2018). Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 115, e393-e403.

Angus, D.C., Seymour, C.W., Coopersmith, C.M., Deutschman, C.S., Klompas, M., Levy, M.M., Martin, G.S., Osborn, T.M., Rhee, C., and Watson, R.S. (2016). A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. *Crit Care Med* 44, e113-121.

Angus, D.C., and van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369, 840-851.

Badjatia, N. (2009). Fever control in the neuro-ICU: why, who, and when? *Curr Opin Crit Care* 15, 79-82.

Badjatia, N., Topcuoglu, M.A., Buonanno, F.S., Smith, E.E., Nogueira, R.G., Rordorf, G.A., Carter, B.S., Ogilvy, C.S., and Singhal, A.B. (2005). Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 33, 1603-1609; quiz 1623.

Banks, J.L., and Marotta, C.A. (2007). Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 38, 1091-1096.

Bederson, J.B., Connolly, E.S., Jr., Batjer, H.H., Dacey, R.G., Dion, J.E., Diringer, M.N., Duldner, J.E., Jr., Harbaugh, R.E., Patel, A.B., Rosenwasser, R.H., *et al.* (2009). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 40, 994-1025.

Berger, D., and Schefold, J.C. (2017). Life ain't no SOFA—considerations after yet another failed clinical sepsis trial. *Journal of thoracic disease* 9, 438.

Bir, S.C., Patra, D.P., Maiti, T.K., Sun, H., Guthikonda, B., Notarianni, C., and Nanda, A. (2016). Epidemiology of adult-onset hydrocephalus: institutional experience with 2001 patients. *Neurosurgical focus* 41, E5.

Bogossian, E.G., Attanasio, L., Creteur, J., Grimaldi, D., Schuind, S., and Taccone, F.S. (2020). The Impact of Extracerebral Infection After Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Cohort Study. *World Neurosurg* 144, e883-e897.

Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R., and Sibbald, W.J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest Journal* 101, 1644-1655.

Boogaarts, H.D., van Amerongen, M.J., de Vries, J., Westert, G.P., Verbeek, A.L., Grotenhuis, J.A., and Bartels, R.H. (2014). Caseload as a factor for outcome in



aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 120, 605-611.

CDC/NSHN (2021). Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance (Centers for Disease Control and Prevention), pp. [https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC\\_IdentifyingHAIs\\_NHSNcurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf) Stand 15.03.2021.

Centner, F.-S., Schoettler, J.J., Fairley, A.-M., Lindner, H.A., Schneider-Lindner, V., Weiss, C., Thiel, M., and Hagmann, M. (2020). Impact of different consensus definition criteria on sepsis diagnosis in a cohort of critically ill patients—Insights from a new mathematical probabilistic approach to mortality-based validation of sepsis criteria. *Plos one* 15, e0238548.

Chen, S., Luo, J., Reis, C., Manaenko, A., and Zhang, J. (2017). Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* 2017, 8584753.

Claassen, J., Carhuapoma, J.R., Kreiter, K.T., Du, E.Y., Connolly, E.S., and Mayer, S.A. (2002). Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 33, 1225-1232.

Connolly, E.S., Jr., Rabinstein, A.A., Carhuapoma, J.R., Derdeyn, C.P., Dion, J., Higashida, R.T., Hoh, B.L., Kirkness, C.J., Naidech, A.M., Ogilvy, C.S., *et al.* (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43, 1711-1737.

Costa, R.T., Nassar Jr, A.P., and Caruso, P. (2018). Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *Journal of critical care* 45, 52-57.

Dasenbrock, H.H., Rudy, R.F., Smith, T.R., Guttieres, D., Frerichs, K.U., Gormley, W.B., Aziz-Sultan, M.A., and Du, R. (2016). Hospital-Acquired Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis. *World Neurosurg* 88, 459-474.

Datar, S., and Rabinstein, A.A. (2017). Postinterventional critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 23, 87-93.

de Rooij, N.K., Linn, F.H., van der Plas, J.A., Algra, A., and Rinkel, G.J. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 1365-1372.

Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Douglas, I.S., Jaeschke, R., *et al.* (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39, 165-228.

Dhar, R., and Diring, M.N. (2008). The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 8, 404-412.



Dorhout Mees, S.M., Rinkel, G.J., Feigin, V.L., Algra, A., van den Bergh, W.M., Vermeulen, M., and van Gijn, J. (2007). Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000277.

Drayer, B.P., and Rosenbaum, A.E. (1979). Brain edema defined by cranial computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 3, 317-323.

Dusick, J.R., and Gonzalez, N.R. (2013). Management of arterial vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Semin Neurol* 33, 488-497.

Etminan, N., Beseoglu, K., Heiroth, H.J., Turowski, B., Steiger, H.J., and Hanggi, D. (2013). Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 44, 1260-1266.

Ewig, S., Hoffken, G., Kern, W.V., Rohde, G., Flick, H., Krause, R., Ott, S., Bauer, T., Dalhoff, K., Gatermann, S., *et al.* (2016). [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie* 70, 151-200.

Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Barker-Collo, S.L., and Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 8, 355-369.

Festic, E., Siegel, J., Stritt, M., and Freeman, W.D. (2014). The utility of serum procalcitonin in distinguishing systemic inflammatory response syndrome from infection after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 20, 375-381.

Fisher, C.M., Kistler, J.P., and Davis, J.M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6, 1-9.

Foreman, P.M., Chua, M., Harrigan, M.R., Fisher, W.S., 3rd, Vyas, N.A., Lipsky, R.H., Walters, B.C., Tubbs, R.S., Shoja, M.M., and Griessenauer, C.J. (2016). Association of nosocomial infections with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 125, 1383-1389.

Frontera, J.A., Claassen, J., Schmidt, J.M., Wartenberg, K.E., Temes, R., Connolly, E.S., Jr., MacDonald, R.L., and Mayer, S.A. (2006a). Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* 59, 21-27; discussion 21-27.

Frontera, J.A., Fernandez, A., Claassen, J., Schmidt, M., Schumacher, H.C., Wartenberg, K., Temes, R., Parra, A., Ostapovich, N.D., and Mayer, S.A. (2006b). Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 37, 199-203.

Frontera, J.A., Fernandez, A., Schmidt, J.M., Claassen, J., Wartenberg, K.E., Badjatia, N., Connolly, E.S., and Mayer, S.A. (2009). Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke* 40, 1963-1968.

Frontera, J.A., Fernandez, A., Schmidt, J.M., Claassen, J., Wartenberg, K.E., Badjatia, N., Parra, A., Connolly, E.S., and Mayer, S.A. (2008). Impact of nosocomial

infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 62, 80-87; discussion 87.

Galea, J.P., Dulhanty, L., and Patel, H.C. (2017). Predictors of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: observations from a multicenter data set. *Stroke* 48, 2958-2963.

Gennarelli, T.A., Champion, H.R., Copes, W.S., and Sacco, W.J. (1994). Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. *J Trauma* 37, 962-968.

Giraldo, E.A., Mandrekar, J.N., Rubin, M.N., Dupont, S.A., Zhang, Y., Lanzino, G., Wijidicks, E.F., and Rabinstein, A.A. (2012). Timing of clinical grade assessment and poor outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 117, 15-19.

Gonçalves, B., Kurtz, P., Turon, R., Santos, T., Prazeres, M., Righy, C., and Bozza, F.A. (2019). Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Annals of Intensive Care* 9, 94.

Greebe, P., and Rinkel, G.J. (2007). Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38, 1222-1224.

Grysiewicz, R.A., Thomas, K., and Pandey, D.K. (2008). Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 26, 871-895, vii.

Guterman, E.L., Kamel, H., Azran, C., Shah, M.P., Hemphill, J.C., Smith, W.S., and Navi, B.B. (2014). Time from onset of SIRS to antibiotic administration and outcomes after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care* 21, 85-90.

Hacke, W. (2016). *Neurologie*, 14th Edition edn (Springer-Verlag Berlin Heidelberg).

Hall, A., and O'Kane, R. (2018). The Extracranial Consequences of Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 109, 381-392.

Hall, A., and O'Kane, R. (2017). The Extra-Cranial Consequences of Sub-Arachnoid Haemorrhage. *World neurosurgery*.

Hammer, A., Ranaie, G., Erbguth, F., Hohenhaus, M., Wenzl, M., Killer-Oberpfalzer, M., Steiner, H.H., and Janssen, H. (2020). Impact of Complications and Comorbidities on the Intensive Care Length of Stay after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Sci Rep* 10, 6228.

Hijdra, A., Brouwers, P.J., Vermeulen, M., and van Gijn, J. (1990). Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 21, 1156-1161.

Hoogmoed, J., de Oliveira Manoel, A.L., Coert, B.A., Marotta, T.R., Macdonald, R.L., Vandertop, W.P., Verbaan, D., and Germans, M.R. (2019). Why Do Patients with Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage Die? *World Neurosurg* 131, e508-e513.

Horan, T.C., Andrus, M., and Dudeck, M.A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36, 309-332.

Hotchkiss, R.S., Monneret, G., and Payen, D. (2013). Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 13, 862-874.

Hunt, W.E., and Hess, R.M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28, 14-20.

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, I. (1998). Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339, 1725-1733.

Iwashyna, T.J., Ely, E.W., Smith, D.M., and Langa, K.M. (2010). Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304, 1787-1794.

Johnson, A.E.W., Aboab, J., Raffa, J.D., Pollard, T.J., Deliberato, R.O., Celi, L.A., and Stone, D.J. (2018). A Comparative Analysis of Sepsis Identification Methods in an Electronic Database. *Crit Care Med* 46, 494-499.

Johnston, S.C., Selvin, S., and Gress, D.R. (1998). The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 50, 1413-1418.

Juvela, S., Kuhmonen, J., and Siironen, J. (2012). C-reactive protein as predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 154, 397-404.

Kaukonen, K.M., Bailey, M., and Bellomo, R. (2015). Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. *N Engl J Med* 373, 881.

Kellum, J.A., and Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., & Uchino, S (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international Supplements* 2, 1-138.

Kranz, J., Schmidt, S., Lebert, C., Schneidewind, L., Mandraka, F., Kunze, M., Helbig, S., Vahlensieck, W., Naber, K., Schmiemann, G., *et al.* (2018). The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int* 100, 263-270.

Krzyzewski, R.M., Klis, K.M., Kwinta, B.M., Stachura, K., Guzik, T.J., and Gasowski, J. (2020). High Leukocyte Count and Risk of Poor Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 135, e541-e547.

Kubilay, Z., Amini, S., Fauerbach, L.L., Archibald, L., Friedman, W.A., and Layon, A.J. (2013). Decreasing ventricular infections through the use of a ventriculostomy placement bundle: experience at a single institution. *J Neurosurg* 118, 514-520.

Laban, K.G., Rinkel, G.J., and Vergouwen, M.D. (2015). Nosocomial infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time course and causative pathogens. *Int J Stroke* 10, 763-766.

Lackner, P., Mueller, C., Beer, R., Broessner, G., Fischer, M., Helbok, R., Schiefecker, A., Schmutzhard, E., and Pfausler, B. (2017). Nosocomial Infections and Antimicrobial Treatment in Coiled Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Drug Targets* 18, 1417-1423.

Lantigua, H., Ortega-Gutierrez, S., Schmidt, J.M., Lee, K., Badjatia, N., Agarwal, S., Claassen, J., Connolly, E.S., and Mayer, S.A. (2015). Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 19, 309.

Larsen, C.C., and Astrup, J. (2013). Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 79, 307-312.

Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J.L., Ramsay, G., *et al.* (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29, 530-538.

Lo, C.H., Spelman, D., Bailey, M., Cooper, D.J., Rosenfeld, J.V., and Brecknell, J.E. (2007). External ventricular drain infections are independent of drain duration: an argument against elective revision. *J Neurosurg* 106, 378-383.

Macdonald, R.L., and Schweizer, T.A. (2017). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 389, 655-666.

Maros, M.E., Schnaidt, S., Balla, P., Kelemen, Z., Sapi, Z., Szendroi, M., Laszlo, T., Forsyth, R., Picci, P., and Krenacs, T. (2019). In situ cell cycle analysis in giant cell tumor of bone reveals patients with elevated risk of reduced progression-free survival. *Bone* 127, 188-198.

Marx, G. (2015). Incidence of severe sepsis and septic shock in german intensive care units-the insep study. *Intensive care medicine experimental* 3, A223.

McGirt, M.J., Mavropoulos, J.C., McGirt, L.Y., Alexander, M.J., Friedman, A.H., Laskowitz, D.T., and Lynch, J.R. (2003). Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 98, 1222-1226.

McHugh, M.L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* 22, 276-282.

Meier, K., and Lee, K. (2017). Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med* 32, 124-129.

Meixensberger, J. (2004). Die traumatische Subarachnoidalblutung und ihre klinische Relevanz. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 41, 148-152.

Mocco, J., Prickett, C.S., Komotar, R.J., Connolly, E.S., and Mayer, S.A. (2007). Potential mechanisms and clinical significance of global cerebral edema following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 22, E7.

Mohan, M., Islim, A.I., Rasul, F.T., Rominiyi, O., deSouza, R.M., Poon, M.T.C., Jamjoom, A.A.B., Koliass, A.G., Woodfield, J., Patel, K., *et al.* (2019). Subarachnoid haemorrhage with negative initial neurovascular imaging: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 161, 2013-2026.

Moore Anne J., N.D.W. (2005). *Neurosurgery, Vol 1* (Springer London: Springer Specialist Surgery Series).

Naidech, A.M., Janjua, N., Kreiter, K.T., Ostapkovich, N.D., Fitzsimmons, B.-F., Parra, A., Commichau, C., Connolly, E.S., and Mayer, S.A. (2005). Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Archives of neurology* 62, 410-416.

Neurologie, D.G.f. (2012). S1-Leitlinie Subarachnoidalblutung (SAB).

Nieuwkamp, D.J., Setz, L.E., Algra, A., Linn, F.H., de Rooij, N.K., and Rinkel, G.J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 8, 635-642.

Provencio, J.J. (2013). Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm: a review. *Acta Neurochir Suppl* 115, 233-238.

Qureshi, A.I., Suri, M.F., Yahia, A.M., Suarez, J.I., Guterman, L.R., Hopkins, L.N., and Tamargo, R.J. (2001). Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 49, 607-612; discussion 612-603.

Rabinstein, A.A., and Lanzino, G. (2018). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Unanswered Questions. *Neurosurg Clin N Am* 29, 255-262.

Raith, E.P., Udy, A.A., Bailey, M., McGloughlin, S., Maclsaac, C., Bellomo, R., and Pilcher, D.V. (2017). Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Jama* 317, 290-300.

Raper, D.M., Starke, R.M., Komotar, R.J., Allan, R., and Connolly, E.S., Jr. (2013). Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes. *World Neurosurg* 79, 682-690.

Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., and Nunnally, M.E. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine* 43, 304-377.

Rinkel, G.J., Wijndicks, E.F., Hasan, D., Kienstra, G.E., Franke, C.L., Hageman, L.M., Vermeulen, M., and van Gijn, J. (1991). Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *Lancet* 338, 964-968.

Rosen, D.S., and Macdonald, R.L. (2005). Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care* 2, 110-118.

Sarrafzadeh, A., Schlenk, F., Meisel, A., Dreier, J., Vajkoczy, P., and Meisel, C. (2011). Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 42, 53-58.

Scaravilli, V., Tincher, G., Citerio, G., and Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid, H. (2011). Fever management in SAH. *Neurocrit Care* 15, 287-294.

Seymour, C.W., Liu, V.X., Iwashyna, T.J., Brunkhorst, F.M., Rea, T.D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J.M., Shankar-Hari, M., and Singer, M. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 315, 762-774.

Shankar-Hari, M., Phillips, G.S., Levy, M.L., Seymour, C.W., Liu, V.X., Deutschman, C.S., Angus, D.C., Rubenfeld, G.D., and Singer, M. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 315, 775-787.

Simpson, S.Q. (2016). New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest* 149, 1117-1118.

Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., and Coopersmith, C.M. (2016). The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama* 315, 801-810.

Smith, M.J., Le Roux, P.D., Elliott, J.P., and Winn, H.R. (2004). Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 101, 1-7.

Starke, R.M., Komotar, R.J., Otten, M.L., Schmidt, J.M., Fernandez, L.D., Rincon, F., Gordon, E., Badjatia, N., Mayer, S.A., and Connolly, E.S. (2009). Predicting long-term outcome in poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients utilising the Glasgow Coma Scale. *J Clin Neurosci* 16, 26-31.

Steinmetz, H. (2012). S1 Leitlinie: Subarachnoidalblutung (SAB) ([www.awmf.org](http://www.awmf.org): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) ).

Takase, H., Chou, S.H., Hamanaka, G., Ohtomo, R., Islam, M.R., Lee, J.W., Hsu, L., Mathew, J., Reyes-Bricio, E., Hayakawa, K., *et al.* (2020). Soluble vascular endothelial-cadherin in CSF after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 94, e1281-e1293.

Taufique, Z., May, T., Meyers, E., Falo, C., Mayer, S.A., Agarwal, S., Park, S., Connolly, E.S., Claassen, J., and Schmidt, J.M. (2015). Predictors of poor quality of life 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 78, 256-264.

Teasdale, G., and Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2, 81-84.



- Teasdale, G.M., Drake, C.G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B., and De Villiers, J.C. (1988). A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1457.
- Tseng, M.-Y., Hutchinson, P.J., and Kirkpatrick, P.J. (2010). Interaction of neurovascular protection of erythropoietin with age, sepsis, and statin therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 112, 1235-1239.
- van Gijn, J., Kerr, R.S., and Rinkel, G.J. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 369, 306-318.
- Verboom, D.M., Frencken, J.F., Ong, D.S.Y., Horn, J., van der Poll, T., Bonten, M.J.M., Cremer, O.L., and Klein Klouwenberg, P.M.C. (2019). Robustness of sepsis-3 criteria in critically ill patients. *J Intensive Care* 7, 46.
- Vergouwen, M.D., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G.J., Wijdicks, E.F., Muizelaar, J.P., Mendelow, A.D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K.G., *et al.* (2010). Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 41, 2391-2395.
- Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., and Thijs, L.G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22, 707-710.
- Vincent, J.L., Opal, S.M., Marshall, J.C., and Tracey, K.J. (2013). Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 381, 774-775.
- Wartenberg, K.E., Schmidt, J.M., Claassen, J., Temes, R.E., Frontera, J.A., Ostapkovich, N., Parra, A., Connolly, E.S., and Mayer, S.A. (2006). Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 34, 617-623; quiz 624.
- Werdan, K., Müller-Werdan, U., Schuster, H.P., and Brunkhorst, F.M. (2016). *Sepsis und MODS, Vol 5th Edition* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Springer Medizin).
- Williams, J.M., Greenslade, J.H., McKenzie, J.V., Chu, K., Brown, A.F., and Lipman, J. (2017). Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest* 151, 586-596.
- Yoon, J., Kym, D., Hur, J., Kim, Y., Yang, H.-T., Yim, H., Cho, Y.S., and Chun, W. (2018). Comparative Usefulness of Sepsis-3, Burn Sepsis, and Conventional Sepsis Criteria in Patients With Major Burns. *Critical care medicine* 46, e656-e662.
- Zacharia, B.E., Hickman, Z.L., Grobelny, B.T., DeRosa, P., Kotchetkov, I., Ducruet, A.F., and Connolly, E.S., Jr. (2010). Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 21, 221-233.

Zhang, G., Zhang, J.H., and Qin, X. (2011). Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 110, 239-243.

Zheng, V.Z., and Wong, G.K.C. (2017). Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage: A review. *J Clin Neurosci* 42, 7-11.



## 7 ANHANG

### Anhang 1

#### Eidesstattliche Versicherung

Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

**Sepsis bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung: Eine vergleichende Analyse verschiedener Methoden der Sepsis-Identifikation** handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit oder Teile davon habe ich wie folgt / bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

Titel der Arbeit: **Sepsis bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung: Eine vergleichende Analyse verschiedener Methoden der Sepsis-Identifikation**

Hochschule und Jahr: Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, 2022

Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung:

Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

Die Bedeutung der eidesstattlicher Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Dally, Franz-Joseph

Geburtsdatum: 18.03.1987

Geburtsort: Dresden

Familienstand: verheiratet

### SCHULISCHER WERDEGANG

(1993) – (2006) Grundschule und Friedrich-von-Alberti-Gymnasium Bad Friedrichshall

(14.07.2006) Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Wintersemester 2013 Beginn des Studiums (Humanmedizin)  
An der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät  
Mannheim

(12.09.2014) 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

(12.10.2017) 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

(16.11.2018) Approbation (Note 1,66)

### BERUFLICHER WERDEGANG

01/2019 bis heute Assistenzarzt im Orthopädisch-Unfallchirurgischen  
Zentrum der Universitätsmedizin Mannheim unter Prof.  
Scharf und Prof. Gravius

## 9 DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Manfred Thiel für die Möglichkeit der Promotion.

Meinem Betreuer Dr. Franz-Simon Centner danke ich für all die unzähligen Stunden der Beratung, Korrektur und ausgiebigen und unermüdlichen Unterstützung.

Herr Dr. Maros MSc, danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie danke ich für die fortwährende und einzigartige Unterstützung während des Studiums und in allen Lebenslagen.

Für die Durchsicht der Arbeit danke ich meinen geschätzten Freunden Linda Ophüls und Dr. Christoph Lücke.

Besonders möchte ich mich bei meiner Frau Liv-Luisa Michalski bedanken, ohne sie wäre ich nicht die Person, die ich heute bin. Seit vielen Jahren bin ich in der glücklichen Position auf ihre Unterstützung, Humor und Liebe zählen zu können. Ich danke ebenso Mats, Sam und Mavros. Dank ihnen ist es daheim nie langweilig und sie sorgten für den nötigen Ausgleich und ausreichend Pausen von der Promotionsarbeit.