

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die kontinuierliche intraarterielle Nimodipininfusion als Therapie der verzögerten
zerebralen Ischämie nach aneurysmaler Subarachnoidalblutung -
eine retrospektive Auswertung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Moritz Selbach
aus Paderborn

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
2. Literaturdiskussion	7
2.1. Aneurysmale Subarachnoidalblutung.....	7
2.1.1. Begriffsdefinition und -abgrenzung	7
2.1.2. Epidemiologie	7
2.1.3. Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie	8
2.1.4. Diagnostik.....	9
2.1.5. Therapie	10
2.2. Verzögerte zerebrale Ischämie	12
2.2.1. Begriffsdefinition und -abgrenzung	12
2.2.2. Epidemiologie	13
2.2.3. Ätiologie und Pathogenese	13
2.2.4. Diagnostik.....	18
2.2.5. Nichtinvasive Therapie.....	23
2.2.6. Endovaskuläre Therapie	28
2.2.7. Weitere therapeutische Konzepte	33
3. Material und Methoden.....	34
3.1. Datenerhebung und Datenauswertung.....	34
3.2. Bildgebung.....	37
3.3. Patientenmanagement	38
3.3.1. Allgemeines Management	38
3.3.2. Diagnostik.....	39
3.4. Kontinuierliche intraarterielle Nimodipininfusion	40
3.5. Einverständnis	41
4. Ergebnisse	43
4.1. Patienten.....	43
4.2. Therapie	45
4.3. Therapieansprechen	48
4.4. Outcome	51
4.5. Illustrative Fälle.....	55
4.5.1. Patient Nr. 9.....	55

4.5.2. Patient Nr. 14	57
5. Diskussion	61
6. Zusammenfassung	85
7. Literatur	87
8. Anhang	123
Danksagung	131

Abkürzungsverzeichnis

AB	Arteria basilaris
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AcomA	Arteria communicans anterior
AcomP	Arteria communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior
aSAB	aneurysmale Subarachnoidalblutung
AV	Arteria vertebralis
CBF	<i>cerebral blood flow</i> , zerebraler Blutfluss
CBV	<i>cerebral blood volume</i> , zerebrales Blutvolumen
CCT	craniale Computertomographie
CI	<i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CIAN	<i>continuous intraarterial nimodipininfusion</i> , kontinuierliche intraarterielle Nimodipininfusion
CMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CSD	<i>cortical spreading depression</i> , kortikale Streudepolarisierung
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DCI	<i>delayed cerebral ischemia</i> , verzögerte zerebrale Ischämie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EEG	Elektroenzephalographie
EVD	extraventrikuläre Drainage
EVT	endovaskuläre Therapie
F	French
GCS	Glasgow Coma-Skala bzw. Glasgow Coma-Score
GOS	Glasgow Outcome-Skala bzw. Glasgow Outcome Score
H&H	Hunt & Hess-Klassifikation
I.E.	Internationale Einheiten
IAN	kurzzeitige intraarterielle Nimodipininfusion
ICP	<i>intracranial pressure</i> , intracranieller Druck

mBFG	mittlere Blutflussgeschwindigkeit (gemessen mit der transkraniellen Dopplersonographie)
mmHg	Millimeter Quecksilber
MRA	MR-Angiographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala bzw. modifizierter Rankin-Score
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	<i>mean transit time</i> , Mittlere Transitzeit
PET	Positronenemissionstomographie
PtiO ₂	<i>partial brain tissue oxygen pressure</i> , zerebraler Sauerstoffpartialdruck
rCBF	<i>regional cerebral blood flow</i> , regionaler zerebraler Blutfluss
RCT	<i>randomized controlled trial</i> , randomisierte kontrollierte Studie
SAB	Subarachnoidalblutung
TBA	transluminale Ballonangioplastie
TCD	<i>transcranial Doppler</i> , transkranielle Dopplersonographie
TTP	<i>time to peak</i> , Peak-Zeit
VS	Vasospasmus
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Publierte Studien zur kurzzeitigen intraarteriellen Nimodipininfusion.....	32
Tabelle 2: Fisher-Skala	34
Tabelle 3: Hunt & Hess-Klassifikation	35
Tabelle 4: Glasgow Coma-Skala	35
Tabelle 5: Glasgow Outcome-Skala	36
Tabelle 6: Akquisitionsparameter der Computertomographie	38
Tabelle 7: Patientenmerkmale.....	44
Tabelle 8: Therapiemerkmale.....	47
Tabelle 9: Therapieansprechen.....	50
Tabelle 10: Outcome.....	52
Tabelle 11: Korrelationen mit Outcome-Parametern	54
Tabelle 12: Therapieprotokolle der kontinuierlichen intraarteriellen Nimodipininfusion in der Literatur.....	66
Tabelle 13: Publierte Studien zur kontinuierlichen intraarteriellen Nimodipininfusion	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der verzögerten zerebralen Ischämie	17
Abbildung 2: Illustrativer Fall, Patient Nr. 9	57
Abbildung 3: Illustrativer Fall, Patient Nr. 14	60

1. Einleitung

Die Inzidenz der aneurysmalen Subarachnoidalblutung (aSAB) beträgt 9 pro 100.000 Patientenjahre und steigt mit dem Alter, wobei die Hälfte der Patienten jünger als 50 Jahre ist. Die Letalität der aSAB beträgt 25 - 35 % (1, 2). Im Verlauf entwickeln 20 - 30 % der Patienten eine verzögerte zerebrale Ischämie (*delayed cerebral ischemia*, DCI) (3). Mit dem Begriff DCI wird eine zerebrale Ischämie bezeichnet, die nicht auf einen thromboembolischen Gefäßverschluss zurückzuführen ist und meist vier bis zehn Tage nach einer aSAB auftritt (4). Ein Vasospasmus (VS) der zerebralen Arterien ist der am häufigsten diskutierte kausale Faktor, es wird jedoch eine multifaktorielle Genese angenommen (5). In der Folge auftretende Infarkte können zum Tod führen oder neurologische Spätfolgen verursachen, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen (6).

In der Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird gegen die DCI die prophylaktische orale Verabreichung des Kalziumantagonisten Nimodipin empfohlen (7). Die Prophylaxe mit Nimodipin konnte bislang als einziges Verfahren in einer randomisierten kontrollierten Studie den Outcome von Patienten mit einer aSAB verbessern (8). Eine evidenzbasierte Therapie einer trotz Prophylaxe auftretenden DCI ist nicht verfügbar.

Neben multiplen oralen und intravenösen Verfahren wurden in der Literatur ebenfalls verschiedene endovaskuläre Interventionen evaluiert, vorwiegend die intraarterielle Infusion von Vasodilatoren über einen in die zervikalen Arterien eingelegten kleinlumigen Katheter (9). Auf diese Weise sollen die zerebrale Wirkstoffkonzentration des Medikamentes erhöht, die systemischen Nebenwirkungen reduziert und eine therapeutische Wirkung erzielt werden.

Aufgrund der guten Ergebnisse bei oraler Gabe wurde vor allem die intraarterielle Infusion von Nimodipin untersucht. Eine erste Studie zeigte 2004 die Umsetzbarkeit, nachfolgende Fallstudien und retrospektive Auswertungen dokumentierten die Sicherheit der Methode (10, 11). Unterschieden wird zwischen der kurzzeitigen intraarteriellen Nimodipininfusion (IAN) über Minuten bis Stunden mit anschließender Entfernung des Katheters (*intraarterial Nimodipininfusion*, IAN) und der kontinuierlichen intraarteriellen Nimodipininfusion (*continuous intraarterial Nimodipininfusion*, CIAN) über einige Tage bis wenige Wochen. Die CIAN soll die Anzahl der Interventionen vermindern, da nach einer IAN häufig Rezidive auftreten und konsekutiv multiple Interventionen mit assoziierten periinterventionellen Risiken

nötig sind (12). Hierfür muss jedoch ein erhöhtes thromboembolisches Risiko beziehungsweise ein höheres Blutungsrisiko bei Gerinnungshemmung in Kauf genommen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv alle 17 Fälle einer CIAN evaluiert, die von Mai 2016 bis Dezember 2017 als individueller Heilversuch an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität-Mainz durchgeführt wurden. Ziel der Arbeit ist es, die Technik und Sicherheit der Methode und den Outcome der behandelten Patienten zu dokumentieren und mit der Literatur zu vergleichen. Hiermit soll die Datenlage erweitert und die Grundlage für eine zukünftige kontrollierte randomisierte Studie (*randomized controlled trial*, RCT) mit einer CIAN verbessert werden.

2. Literaturdiskussion

2.1. Aneurysmale Subarachnoidalblutung

2.1.1. Begriffsdefinition und -abgrenzung

Eine Subarachnoidalblutung (SAB) ist definiert als das Austreten von Blut in den Raum zwischen Arachnoidea mater und Pia mater. Die SAB wird ätiologisch in die aneurysmale SAB (aSAB) und die traumatische SAB unterteilt. Bei der aSAB ist eine Ruptur eines arteriellen Aneurysmas, bei der traumatischen SAB ein Trauma ursächlich. Nach radiologischen Kriterien werden des Weiteren die perimesencephale SAB und die kortikale SAB unterschieden. Eine perimesencephale SAB ist definiert durch Blutnachweis lediglich in den basalen Zisternen ohne angiographischen Nachweis einer Blutungsquelle. In vielen Fällen ist eine venöse Blutung ursächlich und die Prognose ist gut (13). Eine kortikale SAB ist definiert durch Blutnachweis in einem Sulcus oder in wenigen Sulci. Ursächlich ist häufig das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom bei Patienten unter 70 Jahren und die zerebrale Amyloid-Angiopathie bei Patienten über 70 Jahren (7).

2.1.2. Epidemiologie

Die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen wird bei Erwachsenen mit 2 - 5 % angegeben, bei positiver Familienanamnese mit 9,5 %. Ungefähr 90 % der Aneurysmen befinden sich in der anterioren Zirkulation (14, 15). Weltweit ist bei 3 - 5 % der Schlaganfälle eine SAB ursächlich, hiervon in 85 % der Fälle eine aSAB. Die Gesamtinzidenz der aSAB in den meisten westlichen Nationen liegt bei etwa 9 pro 100.000 Personenjahren (16). Es wird eine große Variation zwischen verschiedenen Regionen berichtet mit 2,2 pro 100.000 Personenjahren in China (17), 12 pro 100.000 Personenjahren in den Vereinigten Staaten (18) und 33 - 37 pro 100.000 Personenjahren in Finnland (19, 20) Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu, wobei die Hälfte der Patienten bei einer aSAB unter 55 Jahre alt ist (21).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Aneurysmas sind weibliches Geschlecht, Nikotinkonsum, Bluthochdruck, hohes Alter und positive Familienanamnese. Eine genetische Komponente wird auf Grund der nachgewiesenen familiären Häufung unabhängig von Umweltfaktoren vermutet. Der Größenprogress bestehender Aneurysmen ist hauptsächlich mit Nikotinkonsum, Bluthochdruck und dem Vorhandensein multipler Aneurysmen assoziiert (22–24). Die aSAB ist assoziiert mit

hohem Bluthochdruck, mit hohem Alter mit der höchsten Inzidenz der aSAB in der 5. oder 6. Lebensdekade, mit dem weiblichem Geschlecht, mit positiver Familienanamnese, mit der Aneurysmalokalisation mit höchster Inzidenz bei Aneurysmen der Arteria communicans anterior (AcomA), mit der Aneurysmagröße, mit niedrigem Body-Mass-Index, mit Rauchen, mit Alkoholkonsum, mit Kokainkonsum und mit Luftdruckschwankungen (17, 25–34).

Die Mortalität der aSAB lag zwischen 1960 und 1992 bei 32 - 67 % (35) und reduzierte sich in den letzten drei Dekaden bis auf 10 - 24 % (36, 37). Eine Meta-Analyse schätzt, dass die Todesrate von 1973 bis 2009 um 17 % gesunken ist, am ehesten aufgrund von besserer Therapie (38). Das Risiko eines plötzlichen Todes nach einer Aneurysmaruptur wird auf etwa 12 % im Allgemeinen geschätzt, auf 45 % bei Aneurysmen der posterioren Zirkulation (39).

Die Schwere der aSAB nach klinischen oder radiologischen Kriterien korreliert mit einem schlechten Outcome (40). Des weiteren sind Übergewicht und Hypertonie in der Vorgeschichte (41, 42), hohes Alter (43), starker Alkoholkonsum (44) und ein niedriges Behandlungsvolumen des Krankenhauses mit einem schlechten Outcome assoziiert (45). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nach einer SAB im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert. Weibliches Geschlecht, eine schwere SAB, funktionelle Behinderung, Depressionen, niedrigeres Bildungsniveau und das Fehlen einer stabilen Partnerschaft sind hierfür Prädiktoren (46).

2.1.3. Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie

Aneurysmen sind nicht angeboren, sondern entwickeln sich im Laufe der Zeit (14). Die Ätiologie und Pathogenese der Aneurysmabildung ist nicht vollständig verstanden, obwohl multiple Risikofaktoren bekannt sind (siehe 2.1.2). Es wird angenommen, dass die Degeneration der Lamina elastica interna (47) und die Apoptose der glatten Muskelzellen der Gefäßwand Schlüsselprozesse sind, auf welche Kollagenumbau, Elastinumbau und Entzündungsprozesse folgen (48, 49). Das weitere Aneurysmawachstum - und somit das Rupturrisiko - wird hauptsächlich durch hämodynamischen Stress und Entzündungsprozesse beeinflusst, die zu einer nichtlinearen Wachstumsdynamik führen (50). Im Einklang damit steht, dass genetische Bindegewebserkrankungen das Risiko für Aneurysmen erhöhen (51). Es

besteht ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Auftreten intrakranieller Aneurysmen und einem Genlocus nahe des Elastings (52).

Bei einer Aneurysmaruptur gelangt Blut aus dem arteriellen Hochdrucksystem in den Subarachnoidalraum. Nach der Monro-Kellie-Doktrin (53, 54) und nach Erkenntnissen klinischer Forschung (55) führt dies zu einem raschen Anstieg des intrakraniellen Drucks (*intracranial pressure*, ICP). Die Extravasation stoppt, wenn der ICP diastolische Blutdruckwerte erreicht (55). Eine Hirnschädigung kann zu diesem Zeitpunkt durch eine verminderte Durchblutung des vom Trägergefäß des Aneurysmas versorgten Hirnparenchyms, durch einen Perfusionsstillstand bei Spitzenwerten des ICP im Bereich des mittleren arteriellen Drucks und durch eine direkte Reizung des Hirnparenchyms durch geronnenes Blut verursacht werden (55–57). Darüber hinaus tritt ein Hydrozephalus malresorptivus oder occlusus aufgrund von extraventrikulären oder intraventrikulären Blutgerinnseln häufig auf (58). Die Pathogenese und Pathophysiologie der DCI und der frühen Hirnschädigung (*early brain damage*) wird im Folgenden ausführlich dargestellt.

2.1.4. Diagnostik

Der Goldstandard für die Diagnose einer SAB ist die native cranielle Computertomographie (CCT), die in den ersten 12 Stunden eine Sensitivität von 98 % aufweist (59). Da das subarachnoidale Blut zunehmend in den extraaxialen Räumen verteilt und resorbiert wird, sinkt die Sensitivität nach fünf Tagen auf bis zu 85 % und nach 14 Tagen auf bis zu 30 % (60). Die cranielle Magnetresonanztomographie (CMRT) mit einer FLAIR-Sequenz (*fluid attenuated inversion recovery*) ergibt in der Frühphase ähnliche Erkennungsraten (60). In den seltenen Fällen eines klinisch eindeutigen Befundes ohne Nachweis einer SAB mit der CCT oder der CMRT kann eine Lumbalpunktion die Diagnose sichern.

Die weitere Diagnostik hat zum Ziel, die Ätiologie der SAB zu klären. In den meisten Fällen ist dies eine Aneurysmaruptur (siehe 2.1.2). Der Goldstandard für die Erkennung von Aneurysmen ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Die CT-Angiographie (CTA) (61) und die MR-Angiographie (MRA) (62) bieten jedoch ebenfalls eine gute Sensitivität bei mittleren bis großen Aneurysmen ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren. Die Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der DGN empfiehlt initial eine CCT und bei negativem Befund und typischen

"Donnerschlagkopfschmerzen" in der Patientenanamnese eine Lumbalpunktion nach 8 - 12 Stunden mit visueller Beurteilung bezüglich einer Xanthochromie. Eine DSA aller hirnersorgenden Arterien sollte durchgeführt werden, um multiple Aneurysmen zu detektieren (7).

2.1.5. Therapie

Die Erstbehandlung einer aSAB hat zum Ziel die Blutungsquelle zu verschließen. Hierfür stehen das mikrochirurgische Clipping, erstmals 1938 durchgeführt (63), oder die endovaskuläre Therapie (EVT) zur Verfügung. Bei der EVT wird das Aneurysma meist durch ablösbare Platinspiralen, sogenannte Coils, okkludiert. Die Hauptprinzipien der heute verwendeten Techniken wurden hauptsächlich in den 70er und 80er Jahren entwickelt (64, 65). Eine neue endovaskuläre Therapie ist die Flussumlenkung (*Flow Diversion*). Diese kann intraaneurysmal durch ellipsoide Drahtnetze für Weithals-Bifurkationsaneurysmen (66) und extraaneurysmal durch spezielle Stents erfolgen, sofern weder Clipping noch Coiling machbar erscheinen (67).

Die Wahl der Erstbehandlung ist in mehreren großen Studien evaluiert worden. Die International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) ist mit 2143 Patienten die größte randomisierte multizentrische Studie zu dieser Fragestellung. Eine EVT führte zu einer relativen Risikoreduktion von 22,6 % und einer absoluten Risikoreduktion von 6,9 % des primären Endpunktes (3 - 6 Punkte auf der modifizierten Rankin-Skala, entsprechend Abhängigkeit von Hilfe im alltäglichen Leben oder Tod). Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte Epilepsie und mittelfristiger Tod (in den nächsten sieben Jahren) war die EVT überlegen. Das insgesamt geringe Risiko einer Nachblutung war nach einer EVT mit insgesamt 2 von 1276 Patienten etwas höher (68, 69). Auch der Bedarf an einer Nachbehandlung war nach einer EVT im mittelfristigen Follow-up etwa sieben Mal höher (70). Das langfristige Follow-up zeigte ein signifikant niedrigeres Risiko für Tod nach fünf Jahren und für Tod oder Abhängigkeit nach zehn Jahren in der EVT-Gruppe, während Nachblutungen weiterhin häufiger waren, wenngleich aber immer noch selten. Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit des behinderungsfreien Überlebens in der EVT-Gruppe nach zehn Jahren signifikant höher (37, 71). Eine erweiterte Datenanalyse ergab, dass ein Drittel der Patienten nach der Therapie kognitiv beeinträchtigt war, häufiger nach mikrochirurgischem Clipping als nach einer EVT (72, 73). Da neue Techniken die

Möglichkeiten der EVT erweitern und mehrere Untergruppen in der ISAT nicht ausreichend berücksichtigt wurden, ist eine ISAT Teil II geplant (74).

Die kleinere Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) mit etwa 350 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied des Outcomes zwischen EVT und mikrochirurgischem Clipping bei Aneurysmen der vorderen Zirkulation, jedoch einen Vorteil der EVT bei Aneurysmen der hinteren Zirkulation. Im Einklang mit der ISAT ging eine EVT jedoch mit höheren Wiederbehandlungsraten und niedrigeren Okklusionsraten einher. Die Aussagekraft der Studie ist durch eine niedrige statistische Power eingeschränkt (75).

In einer kürzlich erschienenen retrospektiven Analyse spiegelt sich die dargestellte Studienlage in der Form wider, dass von 1993 bis 2015 die Anzahl an Clippingprozeduren bei rupturierten Aneurysmen abnahm, die Anzahl an EVT jedoch zunahm mit einer Verdreifachung von 2002 bis 2004. Außerdem waren Komplikationen nach mikrochirurgischem Clipping häufiger (18). Es ist zu beachten, dass nicht jedes Aneurysma aufgrund seiner Form, seiner Lage oder aufgrund von abzweigenden Gefäßen für eine EVT geeignet ist (22). Darüber hinaus hängt das Ergebnis nach einer EVT stark vom Grad der initialen Aneurysmaokklusion ab (76). Wenn jedoch beide Verfahren geeignet sind, empfehlen Leitlinien eine EVT (22, 77).

2.2. Verzögerte zerebrale Ischämie

2.2.1. Begriffsdefinition und -abgrenzung

Der Begriff verzögerte zerebrale Ischämie (*delayed cerebral ischemia*, DCI) wird in der Literatur uneinheitlich verwendet. Meist wird hiermit eine klinische Verschlechterung beschrieben, die mit einem VS der intracraniellen Arterien nach einer aSAB einhergeht. Darüber hinaus werden in der Literatur viele sich überschneidende und unscharf voneinander abgegrenzte Begriffe wie “delayed ischemic neurological deficit, delayed ischemic deficit, delayed neurological deficit, secondary cerebral ischemia, vasospasm, clinical vasospasm, symptomatic vasospasm, symptomatic ischemia, and cerebral infarction” verwendet. Zur besseren Standardisierung der Studien zur DCI schlug eine multidisziplinäre Forschungsgruppe 2010 folgende Definitionen vor (78):

- Der Begriff „verzögerte zerebrale Ischämie“ (DCI) beschreibt im pathophysiologischen Sinn eine Hirnischämie, welche meist zwischen vier und zehn Tagen nach einer aSAB auftritt. Der Begriff beschreibt keine bestimmte Pathogenese, da diese noch unzureichend verstanden ist (siehe 2.2.3).
- Der Begriff „DCI-assoziierte klinische Verschlechterung“ (*clinical deterioration caused by DCI*) beschreibt die aus einer DCI resultierenden Symptome, beispielweise in Form fokaler neurologischen Defizite (eine Hemiparese, eine Aphasie, eine Apraxie, eine Hemianopsie oder ein Neglect) oder einer Bewusstseinsminderung. Die Symptome sollten mindestens eine Stunde andauern. Weitere mögliche Ursachen sollten ausgeschlossen sein.
- Ein „DCI-assoziiertes zerebrales Infarkt“ (*cerebral infarction*) ist die irreversible Folge einer DCI und sollte mit einer CCT oder CMRT innerhalb von sechs Wochen nach Auftreten der aSAB oder bei der Autopsie nachgewiesen werden. Der Infarkt darf nicht bereits auf einer CCT- oder CMRT-Untersuchung zwischen 24 und 48 h nach der Aneurysmaokklusion nachweisbar sein und darf nicht auf andere Ursachen (beispielsweise die Aneurysmabehandlung oder die aSAB) zurückzuführen sein.
- Der Begriff „Vasospasmus“ (VS) oder „Gefäßverengung“ (*vasospasm or vessel narrowing*) sollte sich auf die Beschreibung radiologischer Messungen in der CTA, MRA oder DSA beschränken. Die Verwendung als Surrogatparameter des Outcomes wird nicht empfohlen.

Die vorgeschlagenen Definitionen wurden in dieser Arbeit verwendet.

2.2.2. Epidemiologie

Die DCI ist eine der schwersten Komplikationen einer aSAB und tritt bei 20 - 30 % der Patienten auf, meist zwischen Tag vier und zehn nach der aSAB. Klinisches Korrelat der DCI ist eine klinische Verschlechterung mit fokalen neurologischen Defiziten oder Bewusstseinsminderung (4, 79). Ein VS, definiert als Gefäßverengung, tritt mit bis zu 70 % deutlich häufiger auf (80, 81). Prädiktive Faktoren für eine DCI sind (82):

- mit starker Evidenz aktuelles oder langfristiges Rauchen,
- mit moderater Evidenz Diabetes mellitus in der Anamnese, aktuelle Hyperglykämie, Komplikationen wie Hydrozephalus und Zeichen einer systemischen Inflammation,
- mit eingeschränkter Evidenz weibliches Geschlecht, Bluthochdruck oder Migräne in der Anamnese und Bewusstseinsverlust bei der aSAB.

Darüber hinaus korreliert die Blutmenge in der CCT bei Aufnahme mit dem Auftreten einer DCI (83, 84). Die Korrelation zwischen der Dicke des subarachnoidalen Blutgerinnsels und dem Auftreten eines VS wurde schon von Fisher et al. im Rahmen der Entwicklung der Fisher-Skala beschrieben (85). Eine kürzlich durchgeführte Re-Evaluation bestätigte diese Korrelation und identifizierte intraventrikuläres Blut als weiteren Risikofaktor für einen VS und eine DCI (86).

Trotz Maximaltherapie sterben schätzungsweise 15 - 20 % der Patienten an den Folgen einer DCI (87). Darüber hinaus entwickeln Patienten, bei denen eine DCI diagnostiziert wurde, fünf Mal häufiger neuropsychologische Defizite im Verlauf (88).

2.2.3. Ätiologie und Pathogenese

2.2.3.1. Vasospasmus und DCI

Erste Beschreibungen einer aSAB sind bereits um 3000 v. Chr. in antiken ägyptischen medizinischen Aufzeichnungen und im 5. Jahrhundert v. Chr. bei Hippocrates zu finden (89). Die klinische Verschlechterung nach einer aSAB ohne Nachweis eines thromboembolischen Gefäßverschlusses wurde in der Neuzeit explizit erstmals Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben (90). Bezüglich des vasokonstriktorisches Potenzial von Erythrozyten wurden weitere Erkenntnisse in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gewonnen (91). Angiographische Bilder eines VS nach einer aSAB wurden erstmals 1951 von Ecker und Riemenschneider

veröffentlicht. Die Autoren definierten VS als eine Veränderung des Gefäßdurchmessers in zwei separat durchgeführten Angiogrammen (92). Weier et al. berichteten in der Folge, dass der VS passend zu den klinischen Symptomen am dritten Tag beginnt, zwischen sechstem und achtem Tag maximal ausgeprägt ist, und sich am zwölften Tag auflöst (93). Durch diese Erkenntnisse etablierte sich die Ansicht, dass die klinische Verschlechterung nach einer aSAB primär auf einen unzureichenden Blutfluss aufgrund von verengten proximalen Hirnarterien zurückzuführen sei.

Aktuell wird der kausale Zusammenhang zwischen einem VS und einer DCI zunehmend in Frage gestellt. Folgende Erkenntnisse sind hierfür ausschlaggebend:

- Die Häufigkeiten eines VS mit 30 % und einer DCI mit 70 % unterscheiden sich deutlich (94) und ein schlechter Outcome ist unabhängig vom Auftreten eines VS (95).
- Eine DCI tritt in Versorgungsgebieten von Arterien auf, die nicht (96) oder nur von geringgradigem VS betroffen waren (97–99).
- Infarkte im Rahmen einer DCI bestehen zum Großteil aus kleinen bandartigen kortikalen und lakunären Infarkten, die von der Lokalisation und Ausbreitung her eher mit einer Störungen der Mikro- als der Makrozirkulation vereinbar sind (99, 100). Das histopathologische Korrelat sind passend hierzu in der Mehrzahl diffuse Läsionen in multiplen Gefäßterritorien (4).
- Zerebrale Blutflussmessungen mit der Positronenemissionstomographie (PET) während einer klinischen Verschlechterung nach einer aSAB zeigen ein vielfältiges Muster von Veränderungen einschließlich Hyperperfusion. Dies weist auf eine von einem VS unabhängige Pathogenese der DCI hin (101).
- Nimodipin ist die einzige Substanz, die bislang in einer RCT den Outcome verbesserte (102). Gleichzeitig reduziert eine orale Nimodipintherapie das Auftreten von VS nicht signifikant (103). Alternative medikamentöse Behandlungen, welche hingegen die Häufigkeit von VS effektiv verringern, verbessern den Outcome nicht (104). Auch eine effektive Behandlung eines VS mit endovaskulären Maßnahmen führt nicht immer zu einem besseren Outcome (105, 106).

2.2.3.2. Frühe Hirnschädigung und Inflammation

Pathophysiologische Veränderungen, welche innerhalb der ersten 72 Stunden nach einer aSAB auftreten, werden unter dem Begriff frühe Hirnschädigung (*early brain injury*) zusammengefasst. Zum einen werden ödemfördernde Mechanismen ausgelöst, zum Beispiel die Phosphorylierung von VEGF (*vascular endothelial growth factor*) und Signalkaskaden der MAPK (Mitogen-aktivierten Proteinkinasen) in den Hirngefäßen und dem Kortex mit konsekutiv erhöhter die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (107). Zum anderen kommt es zur Apoptose von Endothel- und Gliazellen (108, 109). Etwa 6 - 8 % der aSAB-Patienten haben bei Aufnahme ein zerebrales Ödem, etwa 12 % entwickeln es sekundär in der Woche danach. Dies korreliert mit einem schlechten Outcome (110, 111).

Die Extravasation von Erythrozyten löst im Subarachnoidalraum eine inflammatorische Antwort aus, hauptsächlich eine Makrophagenaktivierung. Aktivierte Makrophagen sekretieren Zytokine, vor allem Interleukine (IL-1 β , IL-6, IL-8), Tumornekrosefaktor- α und Endothelin 1, verursachen oxidativen Stress und beeinträchtigen das antioxidative System. In der Folge werden Thrombozyten über Adhäsionsmoleküle und Gewebefaktor aktiviert und die intraluminale Thrombozytenaggregation und Thrombinbildung stimuliert (91, 112, 113).

Inflammation verursacht außerdem durch Peroxidation von Lipiden eine Akkumulation von freien Fettsäuren. Freie Fettsäuren stören die Blut-Hirn-Schranke, stimulieren eine Vasokonstriktion durch der Aktivierung von glatten Muskelzellen und verstärken inflammatorische Prozesse durch Aktivierung von Lipo- und Cyclooxygenasen, die im Liquor von Patienten mit einer DCI erhöht sind (114). Tirilazad, ein Inhibitor der Lipidperoxidation, reduzierte in einer Meta-Analyse signifikant die Häufigkeit von VS (115).

Arterien werden nach einer aSAB depolarisiert. Dies vermindert die Reaktion der glatten Muskelzellen auf gefäßerweiternde Substanzen wie Stickstoffmonoxid, vermutlich aufgrund einer verminderten Kaliumkanalaktivität (116). Ein mögliches klinisches Korrelat ist die gestörte zerebrale Autoregulation in der Prävasospasmusphase, welche prädiktiv für einen späteren VS und einen schlechten Outcome ist (117, 118). Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase und dem Auftreten eines VS beziehungsweise einer DCI (119).

2.2.3.3. Kortikale Streudepolarisierung

Die kortikale Streudepolarisierung (*cortical spreading depression*, CSD) wurde 1944 im Rahmen der Erforschung des Elektroenzephalogramms entdeckt. Man versteht hierunter sich langsam fortleitende Wellen der Depolarisation von Neuronen mit konsekutiver Depression der kortikalen Aktivität (120). CSD sind nicht physiologisch, sondern werden durch verschiedene Erkrankungen wie mechanische Schädigung, akute Hyperexzitabilität, Hypoglykämie, Hypoxie und Ischämie verursacht, sodass diese fokalen Pathologien entferntes, initial nicht betroffenes Gehirnparenchym beeinflussen (121). Obwohl CSD eine Hyperperfusion in gesundem Gewebe verursachen, beschrieben Dreier et al. bei Patienten nach einer aSAB inverse hämodynamische Muster (*cortical spreading ischemia*) (122). Die gemessene Anzahl der CSD korrelierte signifikant mit der Entwicklung einer DCI, in einigen Fällen trotz fehlendem VS (123). Auch der zeitliche Verlauf der CSD ähnelte dem einer DCI, da etwa 75 % fünf bis sieben Tage nach einer aSAB auftreten (124).

2.2.3.4. Mikrozirkulation und Autoregulation

Aufgrund von Thromboinflammation werden insbesondere kleine periphere Gefäße thromboembolisch verschlossen (125). Infarktmuster nach einer DCI sind dementsprechend mit Störungen der Mikrozirkulation vereinbar (99, 100) und erhöhte Konzentrationen von D-Dimeren und Fibrinabbauprodukten korrelieren bei Patienten mit einer DCI mit einem schlechten Outcome (126–129). Darüber hinaus sind der plättchenaktivierende Faktor und Gerinnungsfaktoren (von Willebrand-Faktor und Thrombin-Antithrombin-III-Komplex) bei Patienten mit einer DCI erhöht (130) und mikroembolische Signale sind mittels transkranieller Dopplersonographie (*transcranial Doppler*, TCD) in 70 % der aSAB-Patienten nachweisbar (131). Autopsien von aSAB-Patienten mit einer DCI, histologisch gesicherten Infarkten und frühem Tod, zeigten eine signifikant höhere Anzahl an Mikrogerinnseln (125), deren Verteilung zuvor klinisch identifizierten ischämischen Bereichen entsprach (132). Als mögliches Korrelat einer Mikrozirkulationsstörung ist bei Patienten mit einer DCI die periphere Durchblutungszeit verlängert und der regionale zerebrale Blutfluss reduziert - unabhängig vom Grad des VS (97). Außerdem ist der Sauerstoffreaktivitätsindex als Indikator für Störungen der Autoregulation der Arteriolen bereits mehrere Tage vor einer klinischen Verschlechterung erhöht (133).

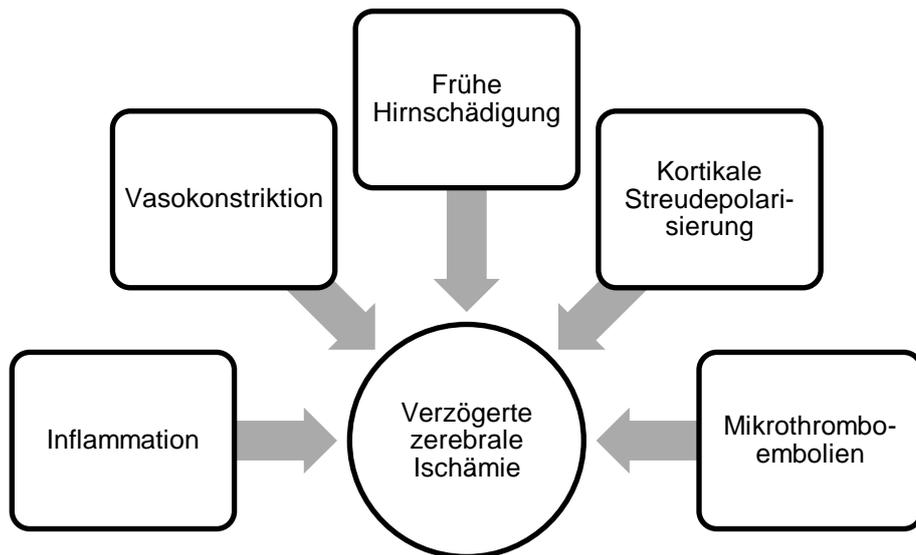


Abbildung 1: Pathogenese der verzögerten zerebralen Ischämie Die Extravasation von Erythrozyten führt zu einer Aktivierung von Makrophagen, welche über Entzündungsmediatoren und erhöhte Lipidperoxidation ein inflammatorisches Milieu unterhalten. Dies führt durch gesteigerte Thrombozytenaggregation und Thrombinbildung zu Mikrothromboembolien und über reduzierte Stickstoffmonoxidbildung zu Vasokonstriktion. Die Apoptose von Glia- und Endothelzellen wirkt über eine Störung der Blut-Hirn-Schranke proödematös. Kortikale Streudepolarisierung führt zu einer Depolarisierung der Gefäße und in der Folge ebenfalls zu einer Vasokonstriktion.

2.2.4. Diagnostik

2.2.4.1. Klinische Untersuchung

Patienten sollten nach einer aSAB regelmäßig auf eine klinische Verschlechterung hin untersucht werden. Bei einer DCI treten insbesondere Bewusstseinsminderungen oder fokale neurologische Defizite auf, beispielsweise eine Hemiparese, eine Aphasie, eine Apraxie, eine Hemianopsie oder ein Neglect (78). Patienten, die in der ersten Woche nach einer aSAB keine der oben genannten klinischen Symptome entwickeln, haben ein geringes Risiko für eine DCI und DCI-assoziierte Infarkte. Das Auftreten mehrerer Episoden moderater klinischer Symptome gefährdet jedoch für das Auftreten schwerer Symptome (134).

2.2.4.2. Transkranielle Dopplersonographie

Mit der TCD können nichtinvasiv und am Patientenbett die mittleren Blutflussgeschwindigkeiten (mBFG) in den intrakraniellen proximalen Arterien, vor allem in der Arteria cerebri media (ACM), gemessen werden. Ergebnisse in der Literatur bezüglich des Erkennens einer DCI sind teilweise widersprüchlich.

Eine retrospektive Analyse von 1877 Untersuchungen bei 441 Patienten ergab, unter Verwendung von Schwellenwerten der mBFG zwischen 120 und 180 cm/s, lediglich einen moderaten positiven prädiktiven Wert von 20 - 40 % für eine DCI. Darüber hinaus überschritt die mBFG bei 40 % der Patienten mit einer DCI nicht den Schwellenwert von 120 cm/s (135). Im Gegensatz dazu kommt eine aktuelle Meta-Analyse mit 2870 Patienten aus 17 Studien im Ergebnis auf eine hohe Vorhersagekraft des TCD für eine DCI (Sensitivität 90 %, Spezifität 71 %, positiver prädiktiver Wert 57 %, negativer prädiktiver Wert 92 %). Der angewandte Schwellenwert war in dieser Studie eine mBFG über 120 cm/s oder ein Lindegaard-Verhältnis über 3 (Verhältnis der mBFG der ACM geteilt durch die mBFG der Arteria carotis interna, ACI) (136). Heterogenität, insbesondere bezüglich verschiedener Referenzstandards und Endpunkte, schränkt die Aussagekraft dieser Meta-Analyse ein.

Weitere Publikationen weisen auf einen hohen positiven prädiktiven Wert für eine DCI für hohe mBFG (über 200 cm/s), sowie einen hohen negativen prädiktiven Wert für niedrige mBFG (unter 120 cm/s) hin (137). In der Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der DGN werden ein Anstieg der mBFG über 200 cm/s, ein Anstieg um 50 cm/s innerhalb von 24h oder ein Lindegaard-Verhältnis über 3 als zuverlässige Hinweise auf einen VS

bezeichnet (7). In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse wurde in Studien, welche zusätzlich zu einer klinischen Untersuchung die TCD als Entscheidungsgrundlage für eine interventionelle Therapie einer DCI einsetzten, häufiger ein guter Outcome erzielt (72 % vs. 60 %) (138).

Insgesamt ist der Einfluss des Einsatzes der TCD auf den klinischen Outcome somit nicht abschließend geklärt (136). Die Aussagekraft ist vor allem durch die Anatomie der Schädelkalotte, durch Untersucherabhängigkeit und durch niedrige Sensitivität im distalen Gefäßsystem begrenzt (7, 139). Eine Unterscheidung zwischen klinisch relevanten und irrelevanten Befunden ist mitunter schwierig (7). Regelmäßige tägliche Untersuchungen können jedoch zur Erkennung einer DCI beitragen, vor allem wenn Trends bewertet und festgelegte Schwellenwerte und Qualitätsstandards verwendet werden (7, 135, 137, 140).

2.2.4.3. Digitale Subtraktionsangiographie und CT-Angiographie

Die DSA gilt als Goldstandard für die Darstellung eines VS. Über einen arteriellen Zugang wird hierfür eine kontrastmittelverstärkte Bildserie erstellt, von welcher das entsprechende Nativbild subtrahiert wird. Für die Erkennung einer DCI (definiert als klinische Verschlechterung oder Infarkte in der CCT oder CMRT) wird die Sensitivität mit 73 %, die Spezifität mit 75 % angegeben (141). Da für die DSA ein arterieller Zugang benötigt wird, ist die Untersuchung vergleichsweise invasiv und bindet viele klinische Ressourcen. Als Vorteil gegenüber anderen Techniken der Gefäßdarstellung ist außer dem Grad des VS auch die Flussdynamik des Blutes in hoher zeitlicher Auflösung darstellbar (134).

Die CTA ist eine weniger invasive Methode der Gefäßdarstellung, bei welcher die Gefäßkontrastierung über einen venösen Zugang erreicht wird. In einer quantitativen Meta-Analyse sind in der DSA nachgewiesene VS mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 93 % auch in der CTA diagnostizierbar - ohne signifikanten Unterschied zwischen proximalem und distalem VS (142). Bei der Verwendung einer DCI als Endpunkt, ergab sich eine Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 50 % für die CTA (143). Zusätzlich erschweren Metallartefakte durch Clips oder Coils die Beurteilbarkeit.

Insgesamt liegt die Sensitivität für die Erkennung einer DCI bei beiden Methoden unter 75 %. Dies ist dadurch erklärbar, dass eine DCI nicht ausschließlich durch VS

verursacht wird (siehe 2.2.3) und folglich nicht in allen Fällen anhand eines veränderten Gefäßlumens erkannt werden kann. Infolgedessen wird die Beurteilung eines VS in der DSA oder CTA nicht als Endpunkt in Studien oder als singulärer Parameter für die klinische Überwachung empfohlen.

2.2.4.4. Zerebrale Perfusionsmessung

Zerebrale Perfusionsmessungen liefern Informationen über die Durchblutung des Hirnparenchyms. Die CT-Perfusion (CTP) wird hauptsächlich zur Diagnose einer DCI eingesetzt. Alternativ bieten die PET und die MRT ebenfalls Verfahren zur Darstellung der Hirnperfusion, welche jedoch vor allem bei Intensivpatienten aufwändig durchzuführen sind und folglich selten eingesetzt werden.

Bei der CTP werden Dichteänderungen der Arterien, der Venen und des Hirnparenchyms durch einen Kontrastmittelbolus gegen die Zeit aufgetragen. In der Nachbearbeitung werden verschiedene Parameter wie der zerebrale Blutfluss (*cerebral blood flow, CBF*), das zerebrale Blutvolumen (*cerebral blood volume, CBV*), die mittlere Transitzeit (*mean transit time, MTT*) und die Zeit-zum-Peak (*time to peak, TTP*) errechnet. Dekonvolutionsbasierte Algorithmen sind hierbei genauer als jene, die von der maximalen Steigung der Zeit-Dichte-Kurve ausgehen (*Maximum Slope*) (144).

Ein VS oder eine DCI korrelieren am genauesten mit einem Anstieg der MTT und einer Reduktion des CBF (145, 146). Als Grenzwerte mit hoher Sensitivität und Spezifität werden ein CBF von 30 - 35 ml/100 g/min und eine MTT von 5,5 - 6,4 s angegeben (145–148). Diese Werte können jedoch nur bedingt verallgemeinert werden, da unterschiedliche technische Protokolle und Nachbearbeitungsmethoden das Ergebnis stets beeinflussen. Auch zwischen verschiedenen Untersuchungen an einem Computertomographen können Unterschiede in der Herzleistung (arterieller Input), der Bildebene und der Nachbearbeitung die Absolutwerte beeinflussen. Es ist daher klinische Praxis, die interhemisphärische Asymmetrie der CTP-Parameter zu bewerten. Schwellenwerte für interhemisphärische CBV- und CBF-Verhältnisse sind 0,77 und 0,72, für den interhemisphärischen Unterschied der MTT und TTP 0,87 s und 1,0 s (149) oder eine Erhöhung der MTT auf mindestens 190 % der Gegenseite (150).

Mit dem Nachweis eines VS in der DSA als Referenz ergab sich für die CTP in einer Meta-Analyse mit 4 Kohortenstudien eine Sensitivität von 74 % und eine Spezifität von 93 % (142). Unter Verwendung des Infarktnachweises in der Folgebildgebung als

Referenz wurde in mehreren Kohortenstudien (mit unterschiedlichen Grenzwerten) eine Sensitivität von 73 - 95 % und eine Spezifität von 68 - 79 % festgestellt (143, 146, 148). Darüber hinaus bestehen diffuse Veränderungen der CTP-Parameter ohne fokale Minderperfusion bereits vor Beginn einer klinischen Verschlechterung und ermöglichen es somit eine DCI vorherzusagen (151). Auch eine interhemisphärische Asymmetrie der TTP vor dem Auftreten klinischer Symptome hat einen hohen positiven prädiktiven Wert für eine DCI (152).

Nachteilig ist, dass die CTP eine hohe Strahlenbelastung verursacht. Es ist jedoch eine Dosisreduktion von etwa 40 % ohne Einschränkung der diagnostischen Genauigkeit möglich (153). Darüber hinaus bleibt unklar, ob eine DCI stets von einer Hypoperfusion begleitet wird, da zerebrale PET-Perfusionsmessungen während einer klinischen Verschlechterung unterschiedliche Muster einschließlich Hyperperfusion zeigten (101). Laut der Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der DGN können zerebrale Perfusionsmessungen eingesetzt werden (7).

2.2.4.5. Neuromonitoring

Ein großer Teil der Hochrisikopatienten für eine DCI ist klinisch nicht untersuchbar und ein Teil der DCI-assoziierten Infarkte ist klinisch still (154). Häufig durchgeführte DSA, CTP und CTA verursachen hohe Strahlendosen und häufige innerklinische Transporte (155). Eine alternative Überwachungsmodalität ist das Neuromonitoring am Patientenbett. Hierzu gehören verschiedene Messverfahren zusätzlich zum konventionellen ICP-Monitoring. In der Literatur korrelieren vor allem der Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (*partial brain tissue oxygen pressure*, PtiO₂) und der extrazelluläre Laktatspiegel (Laktat/Pyruvat-Verhältnis), welcher mittels Mikrodialyse gemessen wird, mit einer DCI (155–157). Darüber hinaus sind dynamische Autoregulierungsparameter, wie der Druckreaktivitätsindex und der Sauerstoffreaktivitätsindex, prädiktiv für eine DCI und einen schlechten Outcome (133, 158).

Die CSD und konsekutive "*cortical spreading ischemia*" (siehe 2.2.3.3) sind durch die kontinuierliche Elektroenzephalographie (EEG) nachweisbar. Änderungen einiger quantitativer EEG-Merkmale gehen einer klinischen Verschlechterung und einer DCI voraus, eine Korrelation mit Mortalität und Morbidität ist jedoch unklar (159). Weitere Studien bezüglich des Neuromonitorings sind notwendig, ein erhöhter Personalbedarf

ist ein möglicher Nachteil. In der Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der DGN kann das Neuromonitoring bislang nicht generell empfohlen werden (7).

2.2.4.6. Zusammenfassung

Eine Umfrage unter Mitgliedern der Joint American Association of Neurological Surgeons (AANS) und des Congress of Neurological Surgeons (CNS) ergab, dass zwischen dem fünften und zehnten Tag nach einer aSAB verschiedene Methoden zur Diagnose eines VS eingesetzt werden. Hierunter am häufigsten die TCD (70 %), weniger häufig die DSA (25 %), CTA (24 %) oder alternative Methoden (CTP, EEG, PET, 22 %) (160). Dies erscheint nicht ausreichend, denn obwohl hohe mBFG-Werte in der TCD zuverlässig einen VS im Zielgefäß anzeigen, ist die Sensitivität und Spezifität bei moderat erhöhten Werten und anderen Gefäßen als der ACM nicht zufriedenstellend (siehe 2.2.4.2). Die DSA gilt zwar als Goldstandard zum Nachweis eines VS, aber nicht jeder Fall einer DCI ist mit einem VS assoziiert und die DSA ist eine vergleichsweise invasive Methode (siehe 2.2.4.3).

Auch in offiziellen Leitlinien sind die Empfehlungen zur Diagnose einer DCI unzureichend (7, 140). Insbesondere die Notwendigkeit und der Zeitpunkt einer routinemäßigen DSA, CTA und CTP sind unklar (7, 140). Es erscheint anhand der vorhandenen Literaturdaten sinnvoll, die Diagnostik stufenförmig zu eskalieren: Bei Verdacht auf eine DCI aufgrund der Klinik oder aufgrund von TCD-Messungen werden umgehend eine CTA und eine CTP durchgeführt, welche nichtinvasiv und in Kombination sensitiv sind (134). In Abhängigkeit des Befundes kann eine DSA in Interventionsbereitschaft angeschlossen werden. Routinemäßige Untersuchungen zwischen dem dritten und zehnten Tag können in Erwägung gezogen werden. Als Alternative am Patientenbett entwickelt sich zunehmend das Neuromonitoring, die Erfahrungen sind jedoch aktuell noch begrenzt (2.2.4.5).

2.2.5. Nichtinvasive Therapie

2.2.5.1. Hämodynamisch-augmentierte Therapie

Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution sollen bei Patienten mit einer DCI die zerebrale Durchblutung verbessern. In der klinischen Praxis werden verschiedene Ausprägungen dieser hämodynamisch-augmentierten Therapie angewendet, wie beispielsweise eine hypervolämische Hypertonie oder eine normovolämische Hypertonie. Eine systematische Meta-Analyse ergab jedoch keinen positiven Einfluss der hämodynamisch-augmentierten Therapie auf die zerebrale Durchblutung (22, 161). Außerdem muss ein potenzieller Nutzen Risiken wie Herzinsuffizienz und Blutungen gegenübergestellt werden. Folglich wird in Leitlinien ein prophylaktischer Einsatz nicht empfohlen, ein therapeutischer kann nichtsdestotrotz erfolgen (7, 140).

2.2.5.2. Nimodipin

Bislang ist Nimodipin die einzige pharmakologische Substanz, die prophylaktisch in einer großen Meta-Analyse (2007, 16 Studien und mit 3361 Patienten) den Outcome verbesserte (relatives Risiko eines schlechten Outcomes 0,67, 95%CI 0,55 - 0,81) (8). Die Studie, die hauptsächlich für die Signifikanz in dieser Analyse verantwortlich ist, ist die 1989 veröffentlichte British Aneurysm Trial, bei welcher 60 mg Nimodipin oral alle 4 Stunden für 21 Tage nach einer aSAB verabreicht wurde (162). Nimodipin ist kostengünstig und wird in dieser Dosierung folglich in mehreren klinischen Leitlinien als Standardtherapie empfohlen (7, 22, 140). Die Outcome-Verbesserung durch Nimodipin wurde durch eine weitere Meta-Analyse unter Einbezug aktueller Daten bestätigt (163).

Nimodipin ist ein Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, bindet an spannungsgesteuerte Kalziumkanäle vom L-Typ und reduziert deren Öffnungswahrscheinlichkeit (164). Ein verminderter Kalziumeinstrom in die glatten Muskelzellen führt zu Vasodilatation und verminderter Produktion von Vasokonstriktoren (165). Der Mechanismus wurde erstmals 1964 von Albrecht Fleckenstein am Beispiel von Verapamil beschrieben (166).

Nimodipin kann sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. Nach einmaliger Gabe von 60 mg Nimodipin oral wird im Plasma nach einer Stunde eine maximale Konzentration von 31 µg/l erreicht, bei kontinuierlicher intravenöser Infusion von Nimodipin (2 mg/h) ein Fließgleichgewichtszustand von 27 - 53 µg/l. Oral verabreichtes

Nimodipin erhöht linear die Plasmakonzentration, First-Pass-Effekte reduzieren die Bioverfügbarkeit bei Patienten mit einer aSAB auf 3 - 28 % (167). Die intravenöse Halbwertszeit von Nimodipin beträgt 1,2 - 1,8 Stunden (168). Nimodipin verteilt sich schnell in zentralen Kompartimenten und ist meist an Plasmaproteine gebunden. Deswegen passiert trotz Lipophilie nur ein sehr geringer Teil der Nimodipinmoleküle die Blut-Hirn-Schranke und ist im Liquor nachweisbar (167). Nimodipin wird hepatisch in Abhängigkeit vom Cytochrom P450-Enzymsystem (Familie 3, Unterfamilie A, CYP3A) metabolisiert und durch enterale und renale Ausscheidung eliminiert (169, 170).

Nimodipin hat trotz Verbesserung des Outcomes von aSAB-Patienten keinen eindeutigen Effekt auf assoziierte VS (102, 162), während Nicardipin, ein Kalziumkanalblocker mit ähnlicher Pharmakodynamik, VS signifikant verbessert, den Outcome jedoch nicht (171). Vereinbar damit unterscheidet sich NPD grundsätzlich in seinen Bindungseigenschaften von anderen Kalziumkanalblockern (172): Nimodipin dilatiert überwiegend zerebrale Gefäße und reduziert in der Folge den systemischen Blutdruck gering (173). Des Weiteren werden insbesondere kleine Arteriolen dilatiert, was zusätzlich den regionalen Blutfluss erhöht, während der systemische arterielle Blutdruck nicht signifikant beeinflusst wird (167, 174).

Nimodipin hat außerdem pleiotrope Wirkungen. Im Allgemeinen können unkontrollierte Calciumveränderungen im Zentralnervensystem Zelltod auslösen (175), im Speziellen spielen L-Typ Kalziumkanäle eine Rolle bei ionischen und elektrischen Veränderungen in frühen Phasen des Sauerstoff- und Glukoseentzugs. Es wird deshalb vermutet, dass Nimodipin nach einer aSAB auch neuroprotektiv wirkt (176). Allgemeine neuroprotektive Eigenschaften, zum Beispiel beim Schlaganfall oder Trauma, sind jedoch bisher nicht nachgewiesen worden (177, 178). Im Nagetiermodell unterbricht Nimodipin den Zyklus der CSD, welche bei einer aSAB eine Ischämie verursachen können (siehe 2.2.3.3) (179). Des Weiteren erhöht Nimodipin die fibrinolytische Aktivität. Dies könnte zur Wirkung von Nimodipin beitragen, da Mikrothrombosen ein pathophysiologisches Korrelat einer DCI sind (siehe 2.2.3.4) (180).

Da viele aSAB-Patienten intubiert und beatmet und somit einer oralen Medikation nicht zugänglich sind, ist die Verabreichung von gemörserten Nimodipintabletten über eine Magensonde gängige Praxis. Allerdings besteht vor allem bei Intensivpatienten die Gefahr einer verminderten Aufnahme im Magen-Darm-Trakt. Außerdem warnt der Hersteller vor einer verminderten Wirksamkeit bei dieser Anwendung (168). Eine

Alternative ist die intravenöse Verabreichung von Nimodipin. In der genannten Meta-Analyse, welche für oral verabreichtes Nimodipin eine signifikante Outcomeverbesserung ergab, war der Effekt von Nimodipin intravenös auf den Outcome hingegen nicht signifikant (8). Im Gegensatz dazu unterscheiden sich in aktuellen RCT die orale und intravenöse Gabe nicht in Bezug auf klinische Verschlechterung, Infarkte, Outcome und Nebenwirkungen (181, 182). In Leitlinien wird intravenös verabreichtes Nimodipin als Alternative empfohlen (7, 22).

2.2.5.3. Weitere medikamentöse Therapien

Endothelin 1 ist proinflammatorisch und vasokonstriktorisch und wird früh nach einer aSAB freigesetzt (siehe 2.2.3.2). Nachdem eine erste klinische Studie mit dem Endothelin-A/-B-Rezeptor-Antagonisten TAK-044 vielversprechend war (183), wurde intravenös verabreichtes Clazosentan - ein Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist - in mehreren Studien evaluiert. Vier RCT wurden durchgeführt, die

- eine signifikante Reduktion von VS (105, 184) und einen Trend zu einer reduzierten Mortalität und Morbidität (CONSCIOUS 1) (105),
- keine Auswirkungen auf die Mortalität, Morbidität oder den Outcome nach mikrochirurgischem Clipping (CONSCIOUS 2) (185),
- sowie eine reduzierte Morbidität und Gesamtmortalität, aber keine Verbesserung des Outcomes nach endovaskulärem Coiling (CONSCIOUS 3, vorzeitig beendet) zeigten (186).

Das Datenpooling von 2156 Patienten zeigt keinen positiven Effekt von Clazosentan hinsichtlich des Auftretens einer DCI, der Mortalität oder des Outcomes (187). Leitlinien empfehlen den Einsatz nicht (7). Die Clazosentan-Behandlung ist jedoch sicher und die genannten Studien schlossen im Wesentlichen ein israelisches, europäisches und nordamerikanisches Patientenkollektiv ein. In einer kürzlich durchgeführten Studie mit 158 koreanischen und japanischen Patienten reduzierte Clazosentan signifikant das Auftreten einer DCI (Placebo 20,8 % vs. Clazosentan 5 mg/h 3,8 % und 10 mg/h 4,2 %). Dies führte dazu, dass 2018 eine neue Phase-III-Studie (REACT) für Clazosentan initiiert wurde (188).

Weitere Vasodilatoren wurden ebenfalls untersucht: Intravenöses Nicardipin, ein Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ ähnlich Nimodipin, reduzierte das

Auftreten von klinischer Verschlechterung nach einer aSAB, verbesserte jedoch nicht den Outcome (171). Fasudilhydrochlorid wirkt betont zerebrovaskulär vasodilatatorisch über den intrazellulären Kalziumstoffwechsel. In einer RCT reduzierte die prophylaktische intravenöse Infusion dreimal täglich signifikant das Auftreten eines VS, einer DCI oder einer klinischer Verschlechterung und verbesserte den Outcome nach einem Monat (189). Eine aktuelle Meta-Analyse bestätigt dies (190). Aufgrund des insgesamt geringen Stichprobenumfangs sind jedoch weitere Daten erforderlich. Außerdem ist Fasudilhydrochlorid ausschließlich für den Einsatz in Japan und China zugelassen.

Unter den Substanzen ohne vasodilatatorische Eigenschaften werden Kortikosteroide (Dexamethason und Methylprednisolon) häufig bei intrazerebralen Blutungen im Allgemeinen und zur Vorbeugung einer DCI im Speziellen eingesetzt. Eine systematische Cochrane-Meta-Analyse ergab jedoch weder einen positiven noch einen negativen Effekt von Kortikosteroiden bei einer aSAB (191). Folglich liegt für den Einsatz keine Empfehlung vor (7, 140).

Hypomagnesiämie ist bei mehr als 50 % der Patienten mit einer aSAB vorhanden (192) und intravenöse Magnesiumsubstitution reduzierte in aSAB-Tiermodellen das Auftreten von Infarkten (193). Eine aktuelle Meta-Analyse (194, 195) und zwei RCT (IMASH und MASH II) (192, 193) zeigten jedoch keinen Nutzen. Daher wird es nicht empfohlen, Magnesiumsulfat zur Vorbeugung einer DCI zu verwenden (7, 140).

Oral verabreichte Statine sollen antioxidative, entzündungshemmende, neuroprotektive und endothelprotektive Eigenschaften besitzen und wurden daher zur Vorbeugung eines VS und einer DCI eingesetzt. Obwohl einzelne Studien positive Effekte identifizierten, zeigten zwei große Meta-Analysen und die randomisierte multizentrische STASH-Studie keine Vorteile in Bezug auf das Auftreten eines VS oder einer DCI und den Outcome (3, 196, 197). Prophylaktische oder therapeutische Statinverabreichung wird folglich nicht empfohlen (7, 140).

Oxidativer Stress und freie Radikale sind vermutlich an der Pathogenese der DCI beteiligt (siehe 2.2.3.2). Tirilazad wirkt antioxidativ durch die Hemmung der Lipidperoxidation. Eine Meta-Analyse ergab für intravenös verabreichtes Tirilazad keine Verbesserung des Outcomes, obwohl das Auftreten von klinischen Verschlechterungen und DCI in mehreren Studien reduziert wurde (115, 198). Eine prophylaktische oder therapeutische Verabreichung wird nicht empfohlen (7).

Enoxaparin ist ein niedermolekulares Heparin und subkutan verabreichte prophylaktische Dosierungen wurden bei aSAB-Patienten bezüglich der Vorbeugung einer DCI untersucht. Der Nutzen kann aktuell nicht endgültig bewertet werden, da zwei große RCT Widersprüchliches ergaben und ein erhöhtes intrakranielles Blutungsrisiko beobachtet wurde (199, 200). Leitlinien sind sich bezüglich der Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin nach einer aSAB uneinig; die Leitlinie der DGN empfiehlt diese (7, 201).

Die Thrombozytenaggregation wird durch eine aSAB aktiviert (202) (siehe 2.2.3.2). Eine Zusammenfassung von Studien mit Thrombozytenaggregationshemmern bei aSAB-Patienten vor 2007 ergab einen Trend hin zu einem besseren Outcome und eine Reduktion von DCI. Dennoch wird aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos keine prophylaktische Therapie empfohlen (203). Die Leitlinie der DGN empfiehlt die Gabe nicht generell (7). In einer kürzlich durchgeführter RCT mit 161 Patienten reduzierte eine duale Plättchenhemmung (Aspirin und Clopidogrel) jedoch signifikant die Rate an klinischer Verschlechterung und DCI ohne die der hämorrhagischen Komplikationen zu erhöhen (204).

Erythropoetin hat diverse neuroprotektive Funktionen (205). Bei aSAB-Patienten wurden zum einen uneindeutige (206), zum anderen vielversprechende Daten (207) bezüglich des Outcomes und der Häufigkeit von DCI publiziert. Zusätzlich erhöht Erythropoetin laut einer aktuelle Studie den zerebralen PtiO₂ (208). Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören eine erhöhte Blutviskosität und vermehrte thrombotische Ereignisse. Neue rekombinante auf Erythropoetin basierende Arzneimittel könnten diese Risiken überwinden (205). Bisläng wird der Einsatz von Erythropoetin nicht empfohlen (7).

Albumin zeigte in hohen Dosen in einem Nagetiermodell (209) und bei Menschen nach einem Schlaganfall neuroprotektive Eigenschaften (ALISA Pilot Trial) (210). In weiteren Studien wurde es ohne größere Komplikationen vertragen (211) und senkte nach einer aSAB die mBFG der Hirnbasisarterien in der TCD, sowie das Auftreten von DCI und zerebralen Infarkten dosisabhängig (ALISAH Trial) (212). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch durch den geringen Stichprobenumfang begrenzt.

2.2.6. Endovaskuläre Therapie

2.2.6.1. Allgemeines

Die endovaskuläre Therapie oder Prophylaxe der DCI ist nicht randomisiert kontrolliert evaluiert und wird als individueller Heilversuch auf empirischer Basis eingesetzt. Verwendete Techniken sind hauptsächlich die transluminale Ballonangioplastie (TBA) und die intraarterielle pharmakologische Vasodilatation. Ziel der TBA ist es, spastische Arterien proximal mechanisch zu dilatieren. Ziel der intraarteriellen pharmakologischen Vasodilatation ist es, über einen Katheter oder Mikrokatheter in den zervikalen Arterien eine hohe zerebrale Wirkstoffkonzentration zu erreichen und gleichzeitig systemische Nebenwirkungen zu reduzieren.

Laut der Leitlinie der DGN kann „der Einsatz endovaskulärer Verfahren [...] erfolgen, muss im Einzelfall [jedoch] interdisziplinär durch erfahrene Behandler abgewogen werden“. Der fehlende Nachweis eines klinischen Nutzens durch randomisierte Studien und die kurze Wirkungsdauer werden betont (7). In der SAB-Leitlinie der American Stroke Association wird eine TBA und eine intraarterielle Vasodilatation als „vernünftig“ („*reasonable*“) bezeichnet (140).

Ein kürzlich erschienene Meta-Analyse der kurzzeitigen intraarteriellen Infusion verschiedener Vasodilatoren fasst die Ergebnisse von 47 Beobachtungsstudien und 8 Studien mit Kontrollgruppen zusammen (insgesamt 1571 Patienten). Es wurden hauptsächlich Nimodipin, Fasudilhydrochlorid, Papaverin, Milrinon, Verapamil und deren Kombinationen verwendet. Die gewichteten durchschnittlichen Wahrscheinlichkeiten sind 89 % für eine Verbesserung eines VS, 57 % für eine kurzfristige Verbesserung neurologischer Symptome, 66 % für einen guten Outcome und 9 % (5 % nach Adjustierung für den Publikationsbias) für Tod. Insgesamt war die intraarterielle Vasodilatation zwar nicht wirkungsvoller als verwendete Kontrollverfahren (Medikamente und TBA), jedoch war die assoziierte Mortalität geringer als nach einer aSAB im Allgemeinen (138). Eine ausgeprägte Heterogenität der Daten schränkt die Aussagekraft der Meta-Analyse ein.

2.2.6.2. Transluminale Ballonangioplastie

Die TBA der proximalen intrakraniellen Arterien nach einer aSAB wurde 1984 erstbeschrieben (213). Es wird vermutet, dass die kurzfristige Dilatation einer Arterie aufgrund einer Schädigung der Myozyten und der elastischen Laminae eine länger

anhaltende Wirkung entfaltet (214). In einer Übersichtsarbeit, in welcher Beobachtungsstudien vor 2005 zusammengefasst wurden, verbesserte sich bei 62 % der mit TBA behandelten aSAB-Patienten klinische Defizite, der CBF (gemessen mit Xenon-CT und Einzelphotonen-Emissions-CT) wurde bei 85 % gesteigert (215). Auch in kürzlich erschienenen Studien war die TBA bei aSAB-Patienten sicher und wirksam gegen VS, jedoch ohne signifikant den Outcome zu verbessern (216, 217). Auch das Auftreten von Infarkten wurde durch eine TBA reduziert: In einer retrospektiven Studie traten im behandelten ACM-Territorium bei lediglich 7 % der Patienten, im nicht behandelten Arteria cerebri anterior (ACA)-Territorium bei 37 % der Patienten Infarkte auf (218). Darüber hinaus reduzierte die prophylaktische TBA (96 Stunden nach einer aSAB) den Bedarf an nachfolgender therapeutischer TBA in einer multizentrischen RCT mit 170 Patienten, jedoch ohne den Outcome oder die Häufigkeit klinischer Verschlechterungen signifikant zu verbessern (219).

Als Nachteil treten bei einer TBA ungefähr 5 % schwerwiegende Komplikationen auf, hierunter vor allem Gefäßrupturen, Dissektionen und Thromboembolien (215). Darüber hinaus sind in der Regel nur proximale Gefäße zugänglich (220). Eine prophylaktische TBA bei einer DCI wird in der aSAB-Leitlinie der ASA ausdrücklich nicht empfohlen, eine therapeutische als „vernünftig“ („reasonable“) bezeichnet, die Leitlinie der DGN empfiehlt eine interdisziplinäre Abwägung (7, 140).

2.2.6.3. Kurzzeitige intraarterielle Nimodipininfusion

Die IAN ist von den endovaskulären Verfahren am umfassendsten evaluiert. Zuerst publizierten Böker et al. 1985 drei Fälle von erfolgreich behandeltem VS durch Infusion von 0,2 mg/h Nimodipin über einen in der ACI platzierten 3 French (F)-Mikrokatheter über 90 Minuten (221). Biondi et al. veröffentlichten 2004 eine größere Fallreihe, in der 25 Patienten mit einer klinischer Verschlechterung nach einer aSAB mit 0,1 mg/min Nimodipin für 10 - 30 Minuten behandelt wurden. Hierdurch verbesserten sich 76 % der Patienten innerhalb von 24 Stunden klinisch, hiervon 64 % bereits nach dem ersten Verfahren. Im Gegensatz hierzu dilatierten sich die spastischen Gefäße lediglich bei 43 % der Patienten. Nach drei bis sechs Monaten war das funktionelle Ergebnis bei 72 % der Patienten gut (10). Die meisten Folgestudien (siehe Tabelle 1) spiegeln diese Ergebnisse wider: Eine Verbesserung des VS trat bei 60 % bis 95 % der Patienten auf, eine sofortige neurologische Verbesserung bei mehr als 60 % und ein guter Outcome bei 59 % bis 84 %. In den genannten Studien wurden 1 - 6 mg Nimodipin meist über

weniger als eine Stunde infundiert, mit Infusionszeiten in einzelnen Studien bis zu zwei Stunden.

Dennoch sind die Ergebnisse einzelner Studien widersprüchlich. Bei ungefähr 60 - 70 % gutem Outcome in den anderen Studien, berichten Aburto-Murietta et al. (222) lediglich 27 % guten Outcome nach drei Monaten und 45 % nach einem Jahr, Bashir et al. (223) lediglich 6 % guten Outcome bei Entlassung und 17 % nach drei Monaten trotz zumindest teilweiser Verbesserung des VS in 95 % der IAN-Prozeduren. Im Gegensatz dazu hatten trotz lediglich 18 % postinterventioneller klinischer Verbesserung nach der IAN in einer Studie von Hänggi et al. 61 % der Patienten einen guten Outcome (224). Kim et al. beobachteten darüber hinaus, dass jene Patienten, die anschließend an eine IAN keine neurologische Verbesserung oder TCD-Normalisierung zeigten, oftmals im Verlauf multiple IAN benötigten. Trotzdem unterschied sich der insgesamt gute Outcome bei Patienten mit multiplen IAN nicht signifikant von denen mit einer einzigen (225). Des Weiteren berichten Goel et al. bei ungefähr 60 % gutem Outcome keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ergebnis nach IAN und hämodynamischer Therapie (226).

Insgesamt könnten die widersprüchlichen Daten der Beobachtungsstudien durch die geringen Patientenzahlen bedingt sein. Erhebliche Variationen in klinischen Entscheidungswegen, Interventionsprotokollen, Dosierungen und begleitenden Behandlungen erschweren zudem einen Vergleich der Studien. Der Outcome von Patienten, die entweder mit einer TBA oder einer IAN beziehungsweise einer Kombination aus TBA und IAN behandelt wurden, unterschied sich in zwei publizierten Studien nicht signifikant (222, 227). Dies ist möglicherweise durch die kurze intravenöse Halbwertszeit von Nimodipin mit 1,2 - 1,8 Stunden erklärbar (168). Obwohl sich in CTP-Messungen nach einer IAN bis zu 24 Stunden ein erhöhter CBF messen lässt (224), zeigen aktuelle Ergebnisse nur ungefähr einen sechsstündigen Effekt auf die zerebrovaskuläre Reaktivität und Sauerstoffversorgung (12). Folglich muss eine IAN in bis zu 65 % der Fälle wiederholt werden (12). Eine mögliche Lösung dieses Problems ist die kontinuierliche intraarterielle Infusion von Wirkstoffen, die in einem anderen Abschnitt dieser Arbeit diskutiert wird (siehe 5).

2.2.6.4. Kurzzeitige intraarterielle Vasodilatation durch weitere Substanzen

Die Verbesserung klinischer Symptome einer DCI durch die intraarterielle Infusion von Papaverin, einem Phosphodiesterase-Hemmer, wurde erstmals 1992 publiziert (228, 229). Auch in nachfolgenden Studien reduzierte Papaverin effektiv VS und verbesserte den CBF und die zerebrale Sauerstoffversorgung. Allerdings wurde der Outcome nicht signifikant verbessert und häufig waren Mehrfachinjektionen erforderlich (230). Darüber hinaus traten teils schwerwiegende Nebenwirkungen auf, darunter erhöhter ICP, Neurotoxizität, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Hirnstammausfälle und Herzstillstand (231–235). Infolgedessen verlagerte sich die Forschung auf andere Substanzen.

Nicardipin, wie Nimodipin ein Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, ist ebenfalls als sicher in der intraarteriellen Anwendung beschrieben (236). In retrospektiven Studien wurden VS und der CBF verbessert und ein guter Outcome erzielt (236–240). Verapamil hingegen ist ein Kalziumkanalblocker vom Phenylalkylamin-Typ („Nicht-Dihydropyridin-Typ“) und hat daher eine geringere Gefäßpräferenz als Nimodipin (Dihydropyridin-Typ), jedoch ausgeprägtere negative inotrope und chronotrope Wirkungen. Diese sind bei der Behandlung einer DCI ein möglicher Nachteil (241). In wenigen durchgeführten Studien war die intraarterielle Applikation von Verapamil jedoch sicher, reduzierte möglicherweise das Auftreten von VS und erhöhte den CBF, am ehesten durch eine Verbesserung der Mikrozirkulation (242–244). Der Effekt auf den Outcome ist unzureichend evaluiert.

Die intraarterielle Infusion des Phosphodiesterase-Hemmers Milrinon ist nicht umfassend untersucht. Laut zweier retrospektiver Studien ist die intraarterielle Milrinoninfusion sicher und effektiv spasmolytisch (245, 246). Eine Kombination mit Nimodipin könnte sinnvoll sein, da beide Substanzen eine unterschiedliche Pharmakodynamik aufweisen und sich potenziell ergänzen (247).

Darüber hinaus weisen mehrere Studien auf eine Verbesserung von VS und klinischer Symptome ohne größere Nebenwirkungen durch die intraarterielle Anwendung von Fasudilhydrochlorid hin (248–250).

Autoren	Jahr	Patienten	IAN	Dauer IAN	NDP-Dosis	VS↑	Klinik↑	guter Outcome	weitere Ergebnisse	Typ
Böker et al. (221)	1985	3	3	90 min	0,2 mg/min	100 %	66 %	-	-	r
Biondi et al. (10)	2004	25	30	10 - 30 min	0,1 mg/min	63 %	76 %	72 % (E)	keine Nebenwirkungen	r
Hui et al. (11)	2005	9	10	15 - 40 min	6 - 8 mg/h	67 %	89 %	-	77 % Klinik↑ nach 2 m	r
Bandeira et al. (251)	2007	31	-	-	1,7 mg/IAN	90 %	-	-	-	r
Hänggi et al. (224)	2008	26	42	5 - 120 min	2 x 0,8 mg Bolus, 4 mg/h	-	18 %	61 % (E)	CT-Perfusion↑ für 24 h	p
Cho et al. (252)	2011	42	101	30 - 60 min	3 - 6 mg, 6 mg/h	82 %	68 %	76 % (E) 84 % (6 m)	21 % Infarkte	r
Kim et al. (253)	2012	29	29	-	1 - 3 mg/Gefäß, < 5 mg	86 %	72 %	72 %	VS↑ korreliert mit Klinik↑	r
Aburto-Murietta et al. (222)	2012	22	22	60 min	0,2 mg alle 10 min	-	-	27 % (3 m) 45 % (12 m)	kein Unterschied zur TBA (8 Patienten)	r
Kim et al. (225)	2015	26	54	-	0,1 mg/min, < 5 mg	-	-	69 % (1 m) 73 % (3 m)	multiple IAN und singuläre IAN ähnliches Outcome	r
Bashir et al. (223)	2016	25	41	20 - 40 min	2 - 6 mg/IAN	95 %	0 %	6 % (E) 17 % (3 m)	-	r
Goel et al. (226)	2016	39	39	-	-	92 %	72 %	59 % (3 m)	Outcome vergleichbar mit hämodynam. Therapie	r
Kerz et al. (227)	2016	26	41	-	< 2,5 mg/IAN	76 %	-	-	IAN + TBA vs. IAN: > 2x vasodilatatorische Wirkung, Outcome nicht signifikant unterschiedlich	r
Hockel et al. (12)	2017	37	111	30 min	3 mg/30 min	-	-	-	ca. 6-stündiger Effekt	p
Brelie et al. (254)	2017	83	129	30 min	2 mg	-	-	25 % (E) 50 % (3 m)	-	r

Tabelle 1: Publierte Studien zur kurzzeitigen intraarteriellen Nimodipininfusion IAN = kurzzeitige intraarterielle Nimodipininfusion, NDP = Nimodipin, VS = Vasospasmus, TBA = transluminale Ballonangioplastie, ↑ = Verbesserung, guter Outcome = vergleichbar mit GOS 4 – 5 oder mRS 0 – 2, E = Entlassung, h = Stunden, m = Monate, r = retrospektiv, p = prospektiv.

2.2.6.5. Kontinuierliche intraarterielle Infusion

Ein Nachteil kurzfristiger intraarterieller Infusionen ist, dass aufgrund von Rezidiven der DCI häufig multiple Interventionen nötig sind (225). Dies vervielfacht die periprozeduralen Risiken. Eine Alternative ist die kontinuierliche intraarterielle Infusion über mehrere Tage bis Wochen. Aktuell sind nach Kenntnisstand des Autors in der Literatur ausschließlich Nimodipin oder Nimodipin und Milrinon in Kombination evaluiert. Die entsprechenden Studien werden im Diskussionsteil dieser Arbeit behandelt (siehe 5).

2.2.7. Weitere therapeutische Konzepte

Die Größe des subarachnoidalen Blutgerinnsels korreliert mit dem Auftreten einer DCI (255). Ob folglich eine intrathekale Fibrinolyse mit Urokinase und gewebespezifischem Plasminogenaktivator eine DCI verhindert, ist jedoch unzureichend evaluiert. Eine Meta-Analyse mit lediglich einer eingeschlossenen randomisierten Studie ergab eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl an DCI und eine Verbesserung des Outcomes (256).

Weitere intrathekale pharmakologische Therapien wurden überwiegend mit Nicardipin durchgeführt, welches in drei RCT einen positiven Einfluss auf die Mortalität zeigte (257, 258). In einer vor kurzem erschienenen Phase-1/2a-Studie waren intraventrikuläre Nimodipin-Mikropartikel mit verlängerter Freisetzung in der Anwendung sicher und reduzierten die Häufigkeit an DCI und den Bedarf an interventionellen Therapien im Vergleich zu enteralem Nimodipin (259). Eine Phase-3-Studie ist geplant (260).

Auch die lumbale Liquordrainage wurde als Prophylaxe für eine DCI untersucht. Ein reduzierter Bedarf an interventioneller Therapie und eine Verbesserung des frühen klinischen Outcomes wurde in zwei RCT berichtet, jedoch lediglich in einer dieser Studien mit verbesserten Outcome nach 6 Monaten (261, 262).

3. Material und Methoden

3.1. Datenerhebung und Datenauswertung

Diese retrospektive Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (UM Mainz) durchgeführt. Alle 17 Patienten, die von Mai 2016 bis Dezember 2017 nach einer aSAB mit einer CIAN als individueller Behandlungsversuch behandelt wurden, wurden eingeschlossen.

Routinemäßig gesammelte klinische Daten wurden vom Autor retrospektiv aus dem Krankenhausinformationssystem der UM Mainz sowie aus Arztbriefen von stationären Aufenthalten und der ambulanten Nachsorge erhoben. Es wurden darüber hinaus keine Daten aktiv erfasst.

Es wurden Daten bezüglich folgender Parameter der Patienten erhoben: Geburtsdatum, aSAB-Datum, Alter, Geschlecht, Risikofaktoren für eine aSAB oder eine DCI, intraventrikuläre oder intrazerebrale Blutungen, neurologische Defizite bei der Aufnahme, Ort des Aneurysmas, Erstbehandlung, Einlage einer extraventrikulären Drainage (EVD), Lokalisation des VS.

Außerdem wurde die Schwere der aSAB radiologisch vom Autor nach der Fisher-Skala (siehe Tabelle 2) (85) und klinisch vom behandelnden Arzt nach der Hunt & Hess-Klassifikation eingeteilt (siehe Tabelle 3) (263).

Grad	Beschreibung
1	Kein Blut.
2	Diffuse oder dünne Blutschicht mit einer Dicke von weniger als 1 mm (interhemisphärische/insuläre Zisterne oder Ambienszisterne).
3	Lokalisierte Blutgerinnsel und/oder Blutschichten von mehr als 1 mm Dicke in der vertikalen Ebene.
4	Intrazerebrale oder intraventrikuläre Gerinnsel mit diffusem oder ohne Blut in den basalen Zisternen.

Tabelle 2: Fisher-Skala Adaptiert von Fisher et al. (255).

Grad	Beschreibung
1	Asymptomatisch, oder minimale Kopfschmerzen und leichte Nackensteifigkeit.
2	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, kein neurologisches Defizit außer einer Hirnnervenlähmung.
3	Schläfrigkeit, Verwirrung oder leichtes Fokusdefizit.
4	Stupor, mittelschwere bis schwere Hemiparese, evtl. frühe Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen.
5	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribunde Erscheinung.

Tabelle 3: Hunt & Hess-Klassifikation Adaptiert von Hunt und Hess (263). Schwere systemische Erkrankungen führen dazu, dass der Patient in die nächst niedrigere Kategorie eingeordnet wird.

Der Bewusstseinszustand bei Aufnahme wurde vom behandelndem Arzt nach der Glasgow Coma-Skala (GCS) (264) beurteilt (siehe Tabelle 4).

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6	-	-	befolgt Aufforderungen
5	-	konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4	spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugesynergismen
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Streckesynergismen
1	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Tabelle 4: Glasgow Coma-Skala Adaptiert von Teasdale et al. (264).

Es wurden Daten bezüglich folgender Parameter der Therapie erhoben: Start der CIAN, Dauer des CIAN, Katheterlokalisierung, allgemeine und spezielle Komplikationen, Durchführung weiterer interventioneller Behandlungen (TBA oder IAN), kurzfristiges klinisches Ansprechen nach der CIAN (klinische Besserung oder Normalisierung der TCD-Werte), Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Alle routinemäßig erfassten radiologischen Daten (DSA, CCT, CTA, CTP) wurden durch den Autor neu bewertet. Der Vasospasmusgrad in der CTA und DSA entspricht der prozentualen Lumeneinengung des am stärksten betroffenen Gefäßes im Vergleich zur Erstuntersuchung. Wie von anderen Autoren publiziert (146), wurden die Ergebnisse nach prozentueller Lumeneinengung wie folgt eingeteilt:

- < 50 %: geringgradiger Vasospasmus.
- 50 - 75 %: mittelgradiger Vasospasmus.
- > 75 %: hochgradiger Vasospasmus.

Die CTP-Rohdaten wurden mittels eines Dekonvolutionsalgorithmus in der klinischen Routine ausgewertet und mit der MTT als primärem Parameter semiquantitativ ausgewertet. Wie in der Literatur vorgeschlagen, wurde eine interhemisphärische Asymmetrie der MTT mit einer Erhöhung um mindestens 190 % als Hypoperfusion interpretiert (150).

Zerebrale Infarkte wurden auf nachfolgenden CT- oder MRT-Aufnahmen gemäß der zuvor beschriebenen Definition identifiziert (siehe 2.2.1) und, wie schon von Bele et al. (265), wie folgt klassifiziert:

- klein: <1/3 des Versorgungsgebietes oder hämodynamischer Infarkt
- groß: >1/3 des Versorgungsgebietes

Der Outcome wurde mit der Glasgow Outcome-Skala (GOS) (siehe Tabelle 5) (266) bei Entlassung und im Rahmen klinischer Folgeuntersuchungen innerhalb eines Jahres erfasst.

Kategorie	Beschreibung
1 = Tod	Aufgrund eines spezifischen Vorfalls und des Hirnschadens.
2 = vegetativer Zustand	Reaktionslos und sprachlos über Wochen oder Monate nach akuter Hirnschädigung.
3 = schwere Behinderung	Abhängig von täglicher Unterstützung aufgrund von körperlichen und/oder geistigen Beeinträchtigungen.
4 = moderate Behinderung	Unabhängig im "Alltag". In der Lage, die Selbstversorgung und die "Aktivitäten des täglichen Lebens" aufrechtzuerhalten.
5 = leichte/keine Behinderung	Wiederaufnahme des normalen Lebens, möglicherweise geringfügige neurologische und psychologische Defizite.

Tabelle 5: Glasgow Outcome-Skala Adaptiert von Jennet und Bond (266).

Bei Patienten, welche nicht zu einer Nachsorgeuntersuchung erschienen oder zuvor verstarben (*lost to follow-up*), wurden für statistische Auswertungen und die Bildung des Medians des Outcomes die letzten Beobachtungen übertragen (*last observation carried forward*).

Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten wurden aufgrund der ordinalen und binären Qualität der verwendeten Daten für Korrelationsanalysen verwendet (267). Die Daten werden hierbei der Größe nach Rängen zugeordnet. Aus dem Quadrat der

Differenzen der entsprechenden Datenpaare wird ein Korrelationskoeffizient ($\rho = \text{rho}$) errechnet:

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} * \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Die Errechnung erfolgte unter Verwendung eines R-Codes (268). Korrelationen wurden in Anlehnung an die Literatur (269) wie folgt bewertet:

- +/- > 0,9: sehr hohe Korrelation
- +/- 0,7 - 0,9: hohe Korrelation
- +/- 0,5 - 0,7: moderate Korrelation
- +/- 0,3 - 0,5: niedrige Korrelation
- +/- < 0,3: vernachlässigbare Korrelation

Das Signifikanzniveau (α -Niveau) wurde a priori auf mindestens 0,05 festgelegt, es wurden stets zweiseitige p-Werte angegeben. Die p-Werte wurden im Einzelnen wie folgt bewertet:

- $p \leq 0,05$: signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %)
- $p \leq 0,01$: sehr signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 %)
- $p \leq 0,001$: höchst signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 ‰)

Eine Adjustierung des α -Niveaus für multiple Testung wurde nicht vorgenommen.

3.2. Bildgebung

CCT, CTA und CTP wurden mit einem 32-zeiligen CT-Scanner (Aquilion TSX-101A, Canon Medical Systems Corporation, Ōtawara, Tochigi, Japan) akquiriert. Die Akquisitionsparameter sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Schichten der CCT wurden parallel zur Orbitomealebene rekonstruiert. Die CTA wurde manuell bei Kontrastierung der ACI im C1 Segment von ca. 150 - 200 Hounsfield-Einheiten gestartet. Bei Erstuntersuchung wurde eine extrakranielle CTA vom Aortenbogen bis zum Vertex, im Verlauf eine intrakranielle CTA vom Atlasbogen bis zum Vertex akquiriert.

Die CTP erfasste 30 Zyklen mit einer Zykluszeit von 1,5 s und 4 Schichten mit je 8 mm Dicke. Es wurden stets die Basalganglien, die Capsula interna, die inferiore Corona

radiata, das inferiore Anteriorstromgebiet, das inferiore Mediastromgebiet und das inferiore Posteriorstromgebiet erfasst. Die Nachbearbeitung erfolgte mit der Herstellersoftware unter Verwendung eines Dekonvolutionsalgorithmus, welcher farbkodierte Parameterbilder des CBF, CBV, der MTT und der TTP errechnete. Der arterielle Input und venöse Output wurden manuell gesetzt.

Die DSA wurde routinemäßig von einem Neuroradiologen unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Der arterielle Zugang erfolgte stets mit einer kurzen 4 F-, 5 F- oder 6 F Schleuse. Es wurde eine biplane Angiographieanlage (Allura Xper FD20 Biplane, Philips, Amsterdam, Niederlande) mit einer Bildrate von 2 Bilder/s verwendet. Jedes Gefäßterritorium wurde mindestens in 2 Ebenen dargestellt. Das Dosisflächenprodukt einer zerebralen Panarteriographie bei einem normalgewichtigen Patienten betrug mit diesen Einstellungen ungefähr 100.000 mGycm².

Alle Bilder wurden an ein Bildablage- und Kommunikationssystem (Sectra Workstation, IDS7, Version 20.1, Sectra AB, Linköping, Schweden) übertragen, in welchem Messungen durchgeführt wurden.

Parameter	CCT	CTA	CTP
Modus	Spirale	Spirale	Einzelschichten
Röhrenspannung	120 kV	120 kV	80 kV
Röhrenstrom	200 mA	Dosismodulation	20 mA
Rotationszeit	0,75 s	0,5 s	1,5 s
Kollimation	32 x 0,5 mm	32 x 0,5 mm	4 x 8 mm
Rekonstruktion (Schichtdicke)	5 mm	2 mm und 3 mm	8 mm
Kontrastmittel (Imeron 400)	keines	75 ml mit 3,5 ml/s ¹ 65 ml mit 3,5 ml/s ²	40 ml mit 4 ml/s
Dosis-Längen-Produkt³	850 mGycm	850 mGycm ¹ 550 mGycm ²	550 mGycm

Tabelle 6: Akquisitionsparameter der Computertomographie, ¹extrakraniell = Aortenbogen bis Vertex, ²intrakraniell = Atlasbogen bis Vertex, ³ungefährer Wert bei Normalgewicht, kV= Kilovolt, mA = Milliampere, mm = Millimeter, mGy = Milligray, s = Sekunden, cm = Zentimeter.

3.3. Patientenmanagement

3.3.1. Allgemeines Management

Nach der Aufnahme wurden zunächst eine CCT und eine CTA durchgeführt, sofern nicht in der zuweisenden Klinik unmittelbar zuvor geschehen. Bei radiologischen oder klinischen Anzeichen eines Hydrozephalus wurde eine EVD mit einer integrierten

intrakraniellen Drucksonde über ein rechtsseitiges präkoronales Bohrloch platziert. Bis zum endgültigen Verschluss des Aneurysmas wurden die systolische Blutdruckwerte in einem Bereich zwischen 120 - 140 mmHg gehalten. Eine DSA wurde innerhalb von 24 Stunden als Sekundärdiagnostik durchgeführt und diente als Grundlage für eine interdisziplinäre Entscheidung über die weitere Therapie. Aneurysmen wurden entweder mikrochirurgisch durch Clipping oder endovaskulär durch Coiling oder Implantation eines intra- oder extraaneurysmalen Flow Diverters versorgt.

Die posttherapeutische Intensivpflege erfolgte nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin. Bei allen Patienten wurden zentrale Venenkatheter und arterielle Katheter eingelegt, um die Medikamentenverabreichung und die kontinuierliche Blutdruckmessung zu gewährleisten. Der Blutzuckerspiegel wurde zwischen 4,5 - 8 mmol/l (80 - 150 mg/dl) gehalten. Alle Patienten erhielten täglich Dalteparin 5.000 I.E. subkutan, beginnend am zweiten Tag nach Therapie des Aneurysmas. Die Messung der mBFG der Hirnbasisarterien mittels TCD wurde mindestens zweimal täglich durchgeführt.

In Abwesenheit von Anzeichen einer DCI wurde ein zerebraler Perfusionsdruck von über 70 mmHg bei Patienten mit ICP-Überwachung oder ein mittlerer arterieller Blutdruck von 80 mmHg bei Patienten ohne ICP-Überwachung beibehalten. Bei arterieller Hypotonie trotz Normovolämie wurden Katecholamine entsprechend titriert. Nimodipin wurde routinemäßig in einer Dosis von 60 mg alle vier Stunden oral verabreicht, bei intubierten Patienten gemörsert über die Magensonde, bei zusätzlich anhaltendem Reflux intravenös. Nach der Diagnose einer DCI wurde der systolische Blutdruck auf 180 - 210 mmHg durch Infusion von Noradrenalin erhöht (normovolämische Hypertonie) und die orale Nimodipintherapie wie beschrieben fortgesetzt.

3.3.2. Diagnostik

Wache Patienten wurden kontinuierlich auf eine klinische Verschlechterung hin untersucht und die mBFG der Hirnbasisarterien mittels TCD mindestens zweimal täglich gemessen. Der Verdacht auf eine DCI wurde gestellt bei:

- einer neuen klinischen Verschlechterung.
- mBFG über 120 cm/s oder einem Anstieg um 50 % im Vergleich zu früheren TCD-Untersuchungen in einer der Hirnbasisarterien.

Bei einem Verdacht auf eine DCI wurden CCT, CTA und CTP umgehend als Bestätigungsuntersuchung durchgeführt und der Schweregrad des VS, das hämodynamische Muster und das Auftreten neuer zerebraler Infarkte evaluiert. Der Verdacht auf eine DCI wurde als bestätigt angesehen bei:

- Gefäßverengungen in der CTA um >50 % im Vergleich zu Voruntersuchungen oder des proximalen oder distalen Durchmessers desselben Gefäßes oder bei hochgradigen Gefäßunregelmäßigkeiten.
- einer Hypoperfusion in der CTP, definiert durch eine interhemisphärische Asymmetrie der MTT mit einer Erhöhung im Seitenvergleich um mindestens 190 %.

Nach Bestätigung des Verdachts wurde eine DSA durchgeführt, um die Diagnose zu sichern und optional therapeutische Maßnahmen wie IAN, TBA oder CIAN durchzuführen.

3.4. Kontinuierliche intraarterielle Nimodipininfusion

Eine CIAN wurde nach individueller interdisziplinärer Abwägung eingeleitet. Entscheidende Kriterien waren:

- ein hochgradiger VS (> 75 % Verengung) oder ein diffuser VS in mehreren Gefäßterritorien in der DSA zusammen mit einer passenden neuen klinischen Verschlechterung, beziehungsweise bei sedierten Patienten mit einer passenden Hypoperfusion in der CTP.
- ein rezidivierender oder über mehrere Stunden anhaltender VS oder eine klinische Verschlechterung trotz Standardtherapie und endovaskulären Therapien (TBA, IAN).

Der vaskuläre Zugang erfolgte routinemäßig über die Arteria femoralis communis mit einer kurzen 6 F-Schleuse in Seldingertechnik. Ein oder zwei Mikrokatheter (Echelon SL10, Stryker Neurovascular, Minneapolis, Minnesota, USA) wurden über einen Führungskatheter (Envoy DA XB, Codman Neurovascular, Raynham, Massachusetts, USA) mittels eines Mikrodrahtes (ChoiCE PT, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA oder Spartacore, Abbott, Chicago, Illinois, USA) je nach Lokalisation und Schweregrad des VS in die ACI auf Höhe der Schädelbasis (petröses Segment, C2-Segment) oder in die Arteria vertebralis (AV) platziert. Der

Führungskatheter wurde entweder in die Aorta descendens zurückgezogen oder über ein Wechselmanöver entfernt. Bei bilateraler Behandlung wurde eine Schleuse mit Luer-Lock-Verschluss (Epsylar, Optimed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Deutschland) mit zwei konnektierten hämostatischen Ventilen verwendet. Der Führungskatheter wurde über ein Wechselmanöver beim zuerst eingelegten Mikrokatheter entfernt und beim zweiten Mikrokatheter in die Arteria descendens zurückgezogen oder ebenfalls entfernt. Alle in situ verbliebenen Mikrokatheter wurden mit einem hämostatischen Ventil fixiert. Nimodipin (Nimotop® S, 10 mg/50 ml, Bayer Vital GmbH GB Pharma, Leverkusen, Deutschland) wurde kontinuierlich mit isotonischer Kochsalzlösung mit einer maximalen Dosierung von 2 mg/h (bei zwei Mikrokathetern wurde die Dosis zu gleichen Teilen aufgeteilt) und einer Infusionsrate von 20 ml/h je Mikrokatheter infundiert. An der Spitze des Mikrokatheters ergab sich somit eine Nimodipinkonzentration von 0,1 mg/ml bei einem Mikrokatheter und von 0,05 mg/ml bei zwei Mikrokathetern. Tirofiban (Aggrastat®, MSD, Kenilworth, New Jersey, USA) wurde in einer nach Herstellerangaben körperrgewichtsangepassten Dosis intravenös verabreicht, um thromboembolische Komplikationen zu vermeiden. Ein in situ verbliebener Führungskatheter wurde mit isotonischer Kochsalzlösung und Heparin in einer Konzentration von 1 I.E./ml gespült.

Während der CIAN wurde die Intensivpflege wie beschrieben fortgesetzt. Eine Folgebildgebung mittels CCT, CTA und CTP wurde durchgeführt bei:

- neuen neurologischen Defiziten oder
- einer gemessenen mBFG über 120 cm/s oder einem Anstieg um 50 % im Vergleich zu früheren TCD-Untersuchungen.

Es wurden keine routinemäßig terminierten radiologischen Kontrollen durchgeführt. Die CIAN wurde durch eine schrittweise Reduzierung der Infusionsrate auf der Grundlage einer individuellen interdisziplinären Evaluierung des klinischen und diagnostischen Verlaufs des Patienten beendet.

3.5. Einverständnis

Bei Aufnahme erklärten sich alle Patienten oder deren Bevollmächtigte mit der Unterzeichnung des Aufnahmevertrages damit einverstanden, dass ihre anonymisierten Daten für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Es wurden

ausschließlich routinemäßig anfallende klinische Daten verwendet und darüber hinaus keine weiteren Daten aktiv erhoben.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

Zwischen Mai 2016 und Dezember 2017 wurden 17 Patienten (12 Frauen) nach einer aSAB mit einer CIAN behandelt. Das Alter der Patienten lag zwischen 38 und 72 Jahren mit einem medianen Alter von 52 Jahren. Der Schweregrad der aSAB wurde nach Fisher und Hunt & Hess klassifiziert. Neun Patienten hatten einen Fisher Grad 4, der Rest Grad 3 mit einem Median von 4. Die Klassifizierung nach Hunt & Hess lag zwischen 1 und 5 mit einem Median von 2. Der GCS lag zwischen 3 und 15 mit einem Median von 14, bei acht Patienten bestand bei der Aufnahme ein neurologisches Defizit. Intraventrikuläre Blutungen bestanden bei sechs Patienten, intrazerebrale Blutungen bei drei Patienten.

Neun Patienten erhielten ein endovaskuläres Coiling, ein Patient einen intraaneurysmalen Flow Diverter (Woven EndoBridge, WEB®, Sequent Medical, Aliso Viejo, California, USA) und ein Patient einen extraaneurysmalen Flow Diverter. Fünf Patienten wurden mit mikrochirurgischem Clipping behandelt, hiervon einer mit zwei unabhängigen Prozeduren. Sowohl endovaskuläres Coiling als auch mikrochirurgisches Clipping wurden bei einem Patienten angewendet.

Drei Patienten hatten zwei Aneurysmen mit mindestens einem ACM-Aneurysma, zwei von ihnen hatten ein zusätzliches ACI-Aneurysma, einer ein zusätzliches Arteria Basilaris (AB)-Aneurysma. Die Aneurysmalokalisation der anderen Patienten mit nur einem Aneurysma waren wie folgt verteilt: vier der ACM, vier der AcomA, zwei der ACA, zwei der ACI, eines der AV und eines der Arteria communicans posterior (AcomP). VS wurden hauptsächlich in der ACM (16) und der ACA (13) beobachtet, nur bei drei Patienten in der ACI. Die meisten Patienten (13) hatten einen VS in mehreren Hirnarterien gleichzeitig, drei nur in der ACM, einer nur in der ACA. Die hintere Zirkulation war bei zwei Patienten mitbeteiligt.

Die Aufenthaltsdauer lag zwischen 17 und 42 Tagen mit einem Median von 31 Tagen. Die häufigsten etablierten Risikofaktoren für eine aSAB (siehe 2.1.2) waren die arterielle Hypertonie bei sieben und der Nikotinkonsum bei vier Patienten. Außerdem nahmen zwei Patienten regelmäßig mehrere Substanzen wie Alkohol, Amphetamine und Cannabis ein. Der Rest hatte keine etablierten Risikofaktoren für eine aSAB.

PN	Alter (J)	Geschlecht	Fisher	H&H	GCS	nD	IVB	ICB	Aneurysma-lokalisierung	Aneurysma-behandlung	Vasospasmus-lokalisierung	Aufenthalts-dauer (t)	Risikofaktoren für DCI
1	44	w	3	2	15	n	n	n	ACM l	Coiling	ACM l	26	-
2	51	m	3	1	14	n	n	n	ACM r	Clipping	ACM r	23	-
3	60	w	4	5	3	j	n	n	ACA l	Coiling	ACA r, ACM r	20	-
4	52	w	4	5	3	j	n	n	AV	FD	ACI r/l, ACM r/l, ACA r/l, ACP r/l, AB	33	Polytoxikomanie, aHT
5	72	w	4	5	4	j	j	j	AComA	Coiling	ACM li, AB, ACP r/l	30	aHT
6	68	w	4	1	15	n	j	n	ACI r	Coiling	ACA r/l, ACM r/l	31	-
7	38	m	4	2	13	j	j	j	AComA	Clipping	ACI r/l, ACA r/l, ACM r/l	30	-
8	57	m	4	5	6	j	n	n	AB, ACM r	Coiling, Clipping	ACA r, ACM r	39	Nikotin, aHT
9	61	w	3	5	3	j	n	n	AcomA	Coiling	ACM r, ACA r	23	Nikotin
10	45	w	4	5	3	j	j	n	AcomP l	Coiling	ACA r, ACM l	39	Nikotin, aHT
11	39	m	3	3	13	j	n	n	ACM l, ACI l	WEB	ACM l, ACA l	42	Polytoxikomanie, Nikotin
12	53	w	4	2	15	n	j	j	AcomA	Coiling	ACI r/l, ACM r/l, ACA r/l	40	-
13	43	w	3	2	15	n	n	n	ACM r, AcomA	Clipping	ACI r, ACM r	17	-
14	50	m	4	1	15	n	j	j	ACI l	Coiling	ACM l, ACA l, ACI l	30	aHT
15	54	w	3	1	15	n	n	n	ACM r	2x Clipping	ACM r, ACA r, ACI r	20	aHT
16	51	w	3	2	15	n	n	n	AcomA	Coiling	ACA r/l	33	aHT
17	61	w	3	2	15	n	n	n	ACM r	Clipping	ACM r, ACA r	31	-

Tabelle 7: Patientenmerkmale PN = Patientennummer, m = männlich, w = weiblich, H&H = Hunt & Hess, n = nein, j = ja, GCS = Glasgow Coma-Skala, nD = neurologisches Defizit, IVB = intraventrikuläre Blutung, ICB = intrazerebrale Blutung, WEB = Woven EndoBridge (intraaneurysmaler Flow-Diverter), FD = extraaneurysmaler Flow-Diverter, ACM = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, AV = Arteria vertebralis, AcomA = Arteria communicans anterior, AcomP = Arteria communicans posterior, ACP = Arteria cerebri posterior, AB = Arteria basilaris r = rechts, l = links, aHT = arterielle Hypertonie, J = Jahre, t = Tage.

4.2. Therapie

Die CIAN wurde 3 - 13 Tage nach Auftreten der aSAB begonnen mit einem Median von 9 Tagen. Die Behandlungsdauer betrug 1 - 13 Tage mit einem Median von 5 Tagen. Bei zwölf Patienten wurde nur ein Mikrokatheter platziert, mit Ausnahme einer Platzierung in die AV (bei ACI-Okklusion) in die ACI. Die restlichen fünf Patienten erhielten je einen Mikrokatheter in beide ACI. Fünf Patienten wurde vor der CIAN zusätzlich mit einer TBA behandelt, ebenso viele mit einer IAN.

Allgemeine Komplikationen während der Intensivtherapie waren bei vier Patienten eine nosokomiale Pneumonie, bei zwei mit prolongiertem Weaning und Tracheostomaanlage. Bei einem Patienten trat ebenfalls ein prolongiertes Weaning auf, jedoch ohne Pneumonie. Bei einem Patienten wurde eine Meningitis festgestellt, bei einem weiteren zeigte sich die Spitze der Lumbaldrainage bakteriell besiedelt ohne korrelierende klinische Entzündung. Ein Patient hatte ein akutes Lungenversagen bei fulminanter Lungenembolie, ein weiterer einen Spannungspneumothorax nach Anlage eines zentralen Venenkatheters. Außerdem traten Harnwegsinfekte bei fünf Patienten auf, eine Cholangitis und eine temporäre Kardiomyopathie ungeklärter Ursache bei je einem Patienten. Ein Patient erlitt im Verlauf zweimalig einen generalisierten klonisch-tonischen Anfall und ein Patient entwickelt nach multiplen Infarkten ein malignes Hirnödem und starb auf der Intensivstation.

Als interventionsassoziierte Komplikationen ergaben sich eine Perforation eines M2-Astes während einer TBA (PN 4), sowie eine Dissektion der linken ACI im C2-Segment bei dem Versuch einer TBA (PN 7). Eine weitere Dissektion der linken ACI im C2-Segment blieb ungeklärter Ursache (PN 1), könnte jedoch bei vorheriger (CIAN-unabhängiger) Katheterpositionierung ebendort interventionsassoziiert sein. In allen Fällen kam es nicht zu einem Gefäßverschluss. Spezielle Komplikationen der CIAN waren bei vier Patienten insgesamt fünf Druckerhöhungen der Mikrokatheter ohne sichtbare Appositionsthromben mit letztendlich ungeklärter Ursache, bei zwei Patienten eine unbeabsichtigte Entfernung des Mikrokatheters durch den Patienten selbst, sowie der Nachweis von Appositionsthromben an der Katheterspitze bei drei Patienten. So kam es zu insgesamt sechs Katheterneueinlagen. Ein Patient (PN 17) entwickelte im Verlauf ein passageres Hirnödem.

Elf Patienten erhielten eine externe Ventrikeldrainage, vier eine Lumbaldrainage im Verlauf. Die Therapie der aSAB beinhaltete die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts bei sieben Patienten. Weitere Behandlungen waren

eine Tracheostomie bei vier Patienten sowie die Hemikraniektomie auf Grund eines malignen Hirnödems bei einem Patienten.

PN	Katheter-lokalisierung	Beginn CIAN (t)	Dauer CIAN (t)	Spezielle Komplikationen	Allgemeine Komplikationen	IAN	TBA	EVD	LD	VPS
1	ACI l	8	2	1x ACI-Dissektion I (ungeklärt)	2x GTKA	j	j	n	n	n
2	ACI r	13	1	-	HWI	n	j	j	n	n
3	ACI r	8	7	-	Hirnödem, Tod	j	j	j	n	n
4	ACI r	11	6	1x Thrombus, 1x Neueinlage, 1x Perforation M2 (TBA)	NP, TS	j	j	j	n	j
5	AV l	11	1	1x Druckerhöhung	HWI, TS	n	n	j	n	j
6	ACI r/l	7	3	-	-	n	n	n	n	n
7	ACI r/l	3	7	1x ACI-Dissektion I (TBA), 1x A2-Verschluss I (Coiling)	ALV, LE, TS	j	n	n	j	j
8	ACI r	11	5	-	NP	n	j	j	j	j
9	ACI r	11	5	-	-	n	n	j	n	n
10	ACI l	9	3	-	NP, SPT, HWI, Cholangitis, Kardiomyopathie	n	n	j	n	j
11	ACI r/l	5	13	1x Druckerhöhung, 1x Neueinlage	NP, HWI, TS	n	n	j	j	j
12	ACI r/l	6	4	-	Meningitis	n	n	j	n	n
13	ACI r	4	3	-	-	n	n	n	n	n
14	ACI l	6	5	1x versehentliche Entfernung	Keimnachweis LD	n	n	j	n	j
15	ACI r	10	3	-	-	n	n	j	n	n
16	ACI r/l	11	10	1x versehentliche Entfernung, 1x Druckerhöhung, 1x Thrombus, 2x Neueinlage	-	j	n	n	n	n
17	ACI r	10	9	2x Druckerhöhung, 1x Thrombus, 2x Neueinlage	HWI, passageres Hirnödem	n	n	n	j	n

Tabelle 8: Therapiemerkmale PN = Patientenummer, ACI = Arteria carotis interna, l = links, r = rechts, j = ja, n = nein, CIAN = kontinuierliche intraarterielle Nimodipininfusion, LD = Lumbaldrainage, IAN = kurzzeitige intraarterielle Nimodipininfusion, TBA = transluminale Ballonangioplastie, GTKA = generalisierter tonisch-klonischer Anfall, HWI = Harnwegsinfekt, NP = nosokomiale Pneumonie, TS = Tracheostoma, ALV = akutes Lungenversagen, LE = Lungenembolie, SPT = Spannungspneumothorax, EVD = externe Ventrikeldrainage, LD = Lumbaldrainage, VPS = ventrikuloperitonealer Shunt, t = Tage.

4.3. Therapieansprechen

Die präinterventionelle DSA zeigte bei sieben Patienten einen hochgradigen VS (> 75 % Gefäßverengung), bei neun Patienten einen mittelgradigen (50 - 75 % Gefäßverengung). Bei einem Patienten war die präinterventionelle DSA nicht auswertbar bei mittelgradigem VS in der CTA. Die Graduierung in der CTA unterschied sich bei vier Patienten geringfügig von der DSA, was zu je einem Grad Unterschied führte, wobei zwei mittelgradige VS in der DSA in der CTA als hochgradig, zwei hochgradige VS als mittelgradig eingestuft wurden. Bei allen Patienten bestand vor Einleitung der CIAN eine Hypoperfusion in der CTP. Die Folgeuntersuchungen erfolgten in unregelmäßigen Abständen, welche vom klinischen Verlauf abhingen.

Nach Einleiten der CIAN waren zehn Patienten wach. Bei diesen zeigte sich eine Verbesserung der DCI-assoziierten neurologischen Defizite unmittelbar nach Einleitung der Therapie. Bei den restlichen sieben sedierten Patienten zeigte sich bei fünf Patienten eine sinkende mBFG in der TCD, bei einem Patienten passend zu einer weiterhin bestehenden Hypoperfusion in der CTP eine konstant erhöhte. Ein Patient (PN 5) war bei fehlendem Schallfenster nicht ausreichend beurteilbar.

Acht Patienten erhielten am ersten Tag nach Einleitung der CIAN die erste radiologische Folgeuntersuchung, drei am zweiten Tag, einer am dritten Tag, einer am fünften Tag und einer am achten Tag. Die restlichen drei Patienten erhielten keine Folgeuntersuchung. Insgesamt erfolgten im Median 3,5 Folgeuntersuchungen (0 - 8), 2,5 (0 - 7) während der CIAN und 1 (0 - 3) nach Beendigung dieser.

Während der CIAN zeigte sich bei zwei Patienten (PN 1, 3) ein hochgradiger VS sowie bei zwei Patienten ein mittelgradiger und bei vier Patienten ein niedriggradiger. Außerdem zeigte sich eine Hypoperfusion bei fünf Patienten und eine Hyperperfusion bei sieben Patienten. Nach Beendigung der CIAN trat bei zwei Patienten ein niedriggradiger VS mit Hypoperfusion auf, bei drei weiteren Patienten ein niedriggradiger VS mit Normoperfusion.

Ein hochgradiger VS während der CIAN war in zwei Fällen von einer Hypoperfusion begleitet, ein mittelgradiger in drei Fällen von einer Hypoperfusion, in zwei Fällen von einer Normoperfusion, ein niedriggradiger VS in einem Fall von einer Hypoperfusion, in einem Fall von einer Hyperperfusion und in fünf Fällen von einer Normoperfusion. Die Abwesenheit eines VS war stets von Normo- oder Hyperperfusion begleitet. Insgesamt bestand während der CIAN eine moderat positive und höchst signifikante

Korrelation (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient, $r = 0,64$, $p < 0,001$)
zwischen dem Auftreten eines VS in der CTA und dem Auftreten einer Hypoperfusion.

PN	Dauer CIAN (t)	DSA	CTA	CTP	Radiologische Folgeuntersuchungen mit CCT, CTA und CTP													Klinische Reaktion
		0	0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
1	2	2	2	↓								0/↔						j
2	1	-	2	↓														j
3	7	3	3	↓	3/↓	0/↔	0/↔	0/↔				1/↓						s/TCD↔
4	6	2	3	↓	1/↓			1/↔		0/↔			0/↔			1/↔		s/TCD↓
5	1	2	2	↓	0/↑		0/↔		0/↔									s/keine TCD
6	3	2	3	↓	0/↑	0/↔		0/↔				0/↔			0/↔			j
7	7	2	2	↓	0/↑			1/↔		1/↔		0/↔						j
8	5	2	2	↓		0/↔		0/↔				0/↔			0/↔			s/TCD↓
9	5	2	2	↓		0/↑												j
10	3	3	3	↓			0/↑	0/↔										s/TCD↓
11	13	3	3	↓	0/↑		3/↓	0/↔		1/↔		2/↓		1/↔			0/↔	s/TCD↓
12	4	3	3	↓	0/↔	0/↔		1/↔		1/↔					1/↔			s/TCD↓
13	3	2	2	↓														j
14	5	3	2	↓					1/↑	1/↓								j
15	3	3	3	↓														j
16	10	3	2	↓		2/↓		2/↔		0/↔		0/↔		0/↔	0/↔			j
17	9	2	3	↓	2/↑		0/↔		2/↓	0/↔								j

Tabelle 9: Therapieansprechen Der Vasospasmus wurde wie im Methodenteil beschrieben eingeteilt als 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, ↓, ↔ und ↑ kennzeichnen eine Hypo-, Normo- oder Hyperperfusion in der CTP. In der zweiten Zeile ist Tag 0 der Beginn der CIAN, Tag 1 - 13 sind die Tage danach. Grau hinterlegte Felder kennzeichnen eine Beendigung der CIAN. Die klinische Reaktion ist das unmittelbare Therapieansprechen. DSA = digitale Subtraktionsangiographie, CTA = CT-Angiographie, CTP = CT-Perfusion, j = ja, n = nein, s = sediert, TCD↓/TCD↔= reduzierte/unveränderte mittlere Blutflussgeschwindigkeit in der transkranialen Dopplersonographie, t = Tage.

4.4. Outcome

Infarkte wurde in groß und klein eingeteilt (siehe 3.1). Es zeigten sich vor Entlassung bei acht Patienten Infarkte, die nicht auf weitere Ursachen zurückgeführt werden konnten und somit als DCI-assoziiert gelten (siehe Tabelle 10). Davon wurden fünf als klein und drei als groß eingeteilt. Die kleinen Infarkte befanden sich bei vier Patienten im ACA-Territorium, bei einem Patienten im ACM-Territorium, die großen Infarkte bei zwei Patienten im ACA-Territorium, bei einem Patienten im ACM-Territorium. In allen Fällen wurde im Verlauf ein angiographischer VS im versorgenden Gefäß nachgewiesen.

Der funktionelle Outcome wurde nach der GOS eingeteilt (siehe Tabelle 10). Eine dichotome Einteilung erfolgte in guten (GOS 4 - 5) und schlechten Outcome (GOS 0 - 3). Der Outcome bei Entlassung war bei neun Patienten gut. Von den 13 Patienten, von welchen eine Folgeuntersuchung innerhalb eines Jahres vorlag, verbesserte sich der Outcome bei vier von schlecht zu gut, sodass insgesamt innerhalb eines Jahres bei 13 Patienten ein guter Outcome vorlag. Bei Entlassung reichte der GOS, inklusive eines Todesfalls (GOS = 1), von 1 - 5 mit einem Median von 4, innerhalb eines Jahres (unter Übertragung der letzten Beobachtung bei fehlender Nachkontrolle in vier Fällen) von 1 - 5 mit einem Median von 5.

PN	Infarkte	GOS 1	GOS 2
1	n	5	5
2	n	5	5
3	groß	1	-
4	groß	2	3
5	n	2	-
6	n	5	5
7	n	2	5
8	klein	4	5
9	klein	3	4
10	klein	3	5
11	klein	3	4
12	n	5	5
13	n	5	5
14	n	5	5
15	n	5	5
16	klein	5	-
17	groß	3	-

Tabelle 10: Outcome Kleine Infarkte betreffen weniger als ein Drittel eines Gefäßterritoriums oder sind hämodynamisch. Große Infarkte betreffen mehr als ein Drittel eines Gefäßterritoriums. PN = Patientenummer, n = nein, GOS = Glasgow Outcome-Skala, GOS 1 = bei Entlassung, GOS 2 = innerhalb eines Jahres.

Es wurden Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten für Patienten- und Behandlungsmerkmale mit dem GOS bei Entlassung, dem GOS innerhalb eines Jahres und mit dem Auftreten von Infarkten errechnet (siehe Tabelle 11). Die Scatterplots der signifikanten Korrelationen sind im Anhang abgedruckt (siehe 8).

Der GOS bei Entlassung korreliert hoch und höchstsignifikant negativ mit dem Auftreten von neurologischen Defiziten bei Aufnahme ($r = -0,859$, $p < 0,001$) und dem Schweregrad der aSAB nach H&H ($r = -0,753$, $p < 0,001$), sowie hoch und höchstsignifikant negativ mit dem GCS bei Aufnahme ($r = 0,808$, $p < 0,001$). Eine moderate negative und signifikante Korrelation besteht mit dem Auftreten von DCI-assoziierten Infarkten ($r = -0,500$, $p = 0,041$).

Der GOS innerhalb eines Jahres korreliert moderat negativ und signifikant mit dem Schweregrad der aSAB nach Hunt & Hess ($r = -0,600$, $p = 0,011$), moderat negativ und signifikant mit dem GCS ($r = -0,552$, $p = 0,022$) und moderat negativ und signifikant mit dem Auftreten neurologischer Defizite bei Aufnahme ($r = -0,550$, $p = 0,022$). Außerdem korreliert er moderat negativ und signifikant mit dem Auftreten einer Hypoperfusion nach Beginn der CIAN ($r = -0,602$, $p = 0,011$).

Das Auftreten DCI-assoziiierter Infarkte korreliert moderat positiv und sehr signifikant mit dem Schweregrad der aSAB nach Hunt & Hess ($r = 0,671$, $p = 0,003$), moderat negativ und signifikant mit dem GCS bei Aufnahme ($r = - 0,550$, $p = 0,022$), moderat negativ und signifikant mit dem Auftreten einer intrazerebralen Blutung ($r = - 0,523$, $p = 0,031$) und moderat positiv und signifikant mit dem Bestehen neurologischer Defizite bei Aufnahme ($r = 0,528$, $p = 0,029$).

Außerdem korreliert das Auftreten DCI-assoziiierter Infarkte moderat positiv und signifikant mit dem Risikofaktor Nikotinkonsum ($r = 0,588$, $p = 0,013$), moderat positiv und sehr signifikant mit der Dauer der CIAN ($r = 0,656$, $p = 0,042$) und moderat positiv und sehr signifikant dem Auftreten einer Hypoperfusion während der CIAN ($r = 0,685$, $p = 0,002$).

Parameter	GOS 1		GOS 2		Infarkte	
	r-Wert	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
H&H (1 - 5)	-0,753	<0,001***	-0,600	0,011*	0,671	0,003**
Fisher (1 - 4)	-0,385	0,127	-0,070	0,788	-0,056	0,832
Alter (j)	-0,166	0,524	-0,463	0,061	0,132	0,612
GCS (1 - 15)	0,808	<0,001***	0,552	0,022*	-0,550	0,022*
Geschlecht (m/w)	-0,014	0,957	-0,014	0,957	0,091	0,728
IVB (j/n)	-0,027	0,919	0,236	0,363	-0,450	0,070
ICB (j/n)	-0,091	0,730	0,066	0,800	-0,523	0,031*
neurologisches Defizit (j/n)	-0,859	<0,001***	-0,522	0,032*	0,528	0,029*
Beginn CIAN (t)	-0,075	0,775	-0,240	0,354	0,342	0,180
Dauer CIAN (t)	-0,373	0,141	-0,318	0,214	0,656	0,004**
EVD (j/n)	-0,254	0,324	-0,280	0,277	0,203	0,434
Behandlung (EVT/Clipping)	0,134	0,608	0,280	0,277	-0,203	0,434
IAN (j/n)	-0,309	0,228	-0,139	0,595	0,167	0,521
TBA (j/n)	-0,140	0,591	-0,139	0,595	0,167	0,521
Infarkte (j/n)	-0,500	0,041*	-0,479	0,052	-	-
aHT (j/n)	-0,226	0,382	0,071	0,785	0,169	0,517
Nikotinkonsum (j/n)	-0,026	0,921	-0,033	0,899	0,588	0,013*
Prätherapeutischer VS-Grad (1 - 3)	0,130	0,619	0,100	0,702	0,169	0,517
Höchster VS-Grad während CIAN (1 - 3)	-0,268	0,299	-0,464	0,060	0,434	0,082
Hypoperfusion während CIAN (j/n)	-0,407	0,105	-0,602	0,011*	0,685	0,002**

Tabelle 11: Korrelationen mit Outcome-Parametern Es wurden Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten (r) für klinische Parameter mit den drei Outcome-Parametern GOS bei Entlassung (GOS 1), GOS innerhalb eines Jahres (GOS 2) und dem Auftreten DCI-assoziiertes Infarkte berechnet. Hervorgehoben sind r-Werte > 0,5 als Zeichen mindestens moderater Korrelation und p-Werte < 0,05 als Zeichen einer Signifikanz. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001. H&H = Hunt & Hess, GCS = Glasgow Coma-Skala, n = nein, j = ja, m = männlich, w = weiblich, IVB = intraventrikuläre Blutung, ICB = intrazerebrale Blutung, CIAN = kontinuierliche intraarterielle Nimodipininfusion, EVD = extraventrikuläre Drainage, EVT = endovaskuläre Therapie, IAN = kurzzeitige intraarterielle Nimodipininfusion, TBA = transluminale Ballonangioplastie, aHT = arterielle Hypertonie, VS = Vasospasmus.

4.5. Illustrative Fälle

4.5.1. Patient Nr. 9

Patient Nr. 9, eine 63-jährige Frau, entwickelte nach anfänglichem Donnerschlagskopfschmerz eine reduzierte Vigilanz (H&H 5, GCS 3) und wurde prähospital intubiert. Die initiale CCT, CTA und DSA zeigten eine Subarachnoidalblutung Fisher 3 ohne intraventrikuläres Blut und ein AcomA-Aneurysma, welches anschließend mit endovaskulärem Coiling behandelt wurde. Eine extraventrikuläre Drainage wurde auf Grund einer Liquorzirkulationsstörung eingebracht. Nimodipin 60 mg wurde alle vier Stunden prophylaktisch verabreicht.

Nach schrittweiser Reduzierung der Sedierung auf der neurochirurgischen Intensivstation wurde die Patientin am dritten Tag nach der aSAB extubiert. Zu diesem Zeitpunkt bestanden keine fokalen neurologischen Defizite. Erhöhte mBFG in der TCD am fünften und neunten Tag wurden mittels CTA- und CTP weiter abgeklärt. Während ein leicht- bis mittelgradiger VS vorhanden war, bestand kein Perfusionsdefizit.

Am elften Tag gingen erhöhte mBFG mit einer Hemiparese auf der linken Seite einher. Die CTA und CTP zeigten einen hochgradigen VS der rechten ACA und ACM und im Seitenvergleich einen Anstieg der MTT, vorwiegend im rechten ACA-, in geringerem Maße auch im rechten ACM-Territorium. Ein kleiner kortikaler und subkortikaler Infarkt demarkierte sich im distalen rechten ACA-Territorium. Die folgende DSA zeigte einen hochgradigen VS im mittleren und proximalen M1-Segment, sowie in mehreren M2- und A1-, A2- und A3-Segmenten. Ein Mikrokatheter wurde im C2-Segment der rechten ACI platziert und eine CIAN initiiert.

Nach Beginn der CIAN ließ die Hemiparese unmittelbar nach und die mBFG normalisierten sich. Die CTP- und CTA-Kontrolle nach zwei Tagen (Tag 13) zeigte eine Dilatation der intrakraniellen Gefäße über Ausgangsmaß bei Aufnahme hinaus ohne residuales Perfusionsdefizit. Nach fünf Tagen wurde die CIAN nach sukzessiver Senkung der Infusionsrate beendet. Es traten keine Nebenwirkungen auf, die Patientin benötigte lediglich Noradrenalin als Kreislaufunterstützung.

Bei Entlassung (Tag 23) war kein fokales neurologisches Defizit objektivierbar, es bestanden jedoch Einschränkungen der kognitiven Funktionen und körperlichen Leistung. Die Patientin benötigte Hilfestellung bei der Mobilisierung und wurde folglich mit einem GOS von 3 eingestuft. Nach der Rehabilitation zeigte sich eine zügige Verbesserung, was zu einem guten GOS von 4 nach 3 Monaten bzw. 1 Jahr führte.

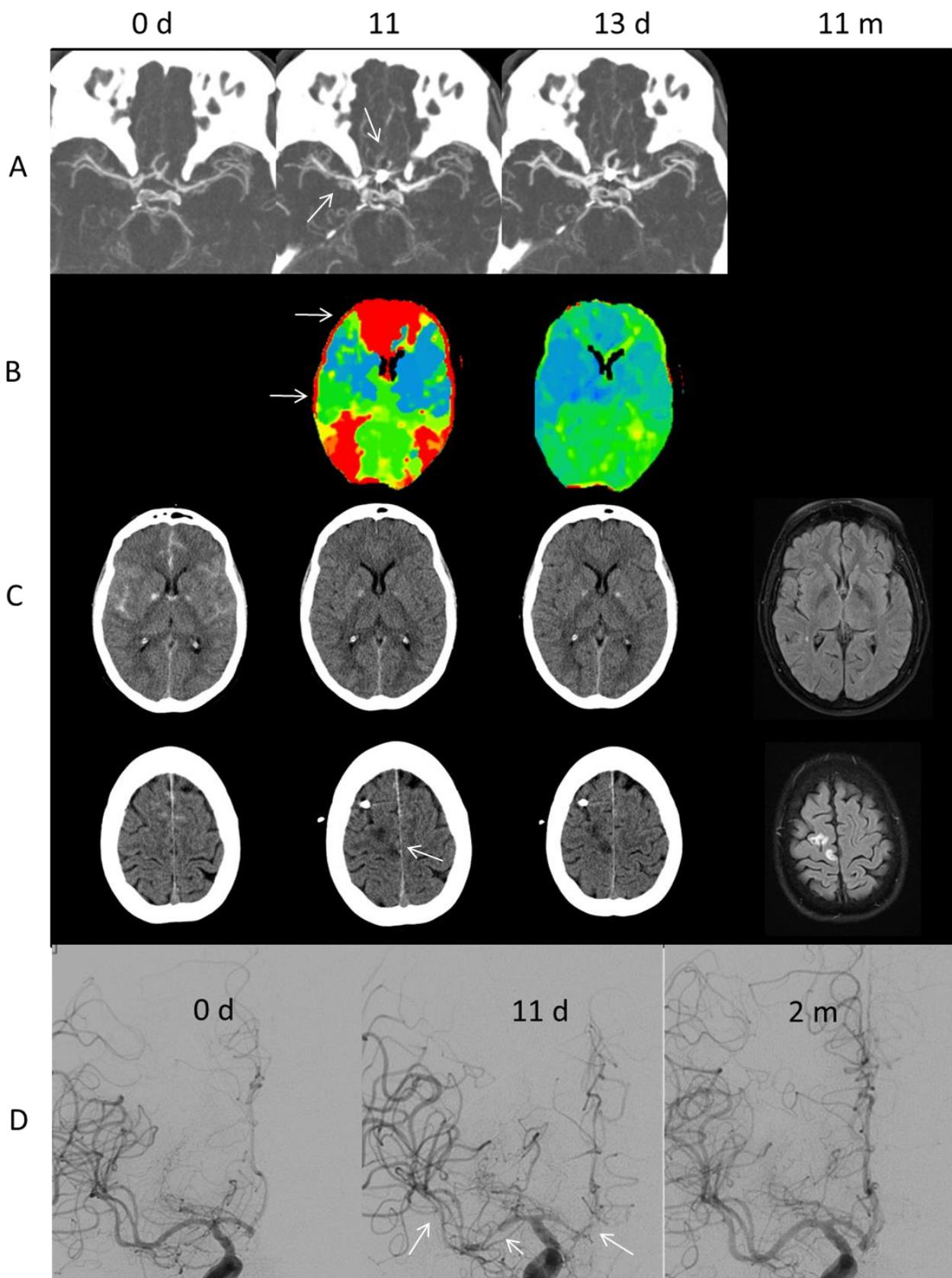


Abbildung 2: Illustrativer Fall, Patient Nr. 9 (A) CT-Angiographie, (B) CT-Perfusion, (C) natives CCT und T2-gewichtete Fluid-Attenuated Inversion Recovery (C), digitale Subtraktionsangiographie (D). Die Zeit ist in Tagen (d) und Monaten (m) nach aSAB angegeben. Die initiale CCT zeigt eine aSAB Fisher Grad 3. Am Tag 11 ist die MTT (CBV normal, nicht dargestellt) in beiden ACA-Gebieten, überwiegend rechts, und gering rechts im lateralen ACM-Gebiet erhöht (Pfeile). Zusätzlich ist ein kleiner subkortikaler und kortikaler Anteriorteilinfarkt auf der rechten Seite demarkiert (Pfeil). Die DSA zeigt einen hochgradigen Vasospasmus der rechten M1, sowie mehrerer M2- und A1-, A2- und A3-Segmente (Pfeile). In den Aufnahmen nach zwei Tagen CIAN (Tag 13) zeigt sich eine normale MTT in beiden ACA-Gebieten und eine geringfügig reduzierte MTT im rechten ACM-Gebiet im Sinne einer Hyperperfusion. Außerdem eine Normalisierung des Gefäßdurchmessers in DSA. Kein neu aufgetretener Infarkt im CCT vor Entlassung oder in der MRT-Folgeuntersuchung nach 11 Monaten.

4.5.2. Patient Nr. 14

Patient Nr. 14, ein 51-jähriger Mann, stellte sich mit starken Nackenschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (H&H 1, GCS 15) seit einem Tag in der nächstgelegenen Notaufnahme vor (Beginn der Symptome angenommen als Tag 0). Die initiale CCT zeigte eine aSAB Fisher 4 mit intraventrikulärer und kleiner linkstemporaler intrazerebraler Blutung. Nach Verlegung in die UM Mainz zeigte die initiale CTA und DSA in unserer Abteilung (Tag 1) ein ACI-Aneurysma links des C7-Segments, das umgehend nach Platzierung einer extraventrikulären Drainage mit endovaskulärem Coiling versorgt wurde. Nimodipin 60 mg wurde alle vier Stunden prophylaktisch verabreicht.

Auf unserer neurochirurgischen Intensivstation durchlief der Patient einen prolongierten Weaningprozess. Eine CCT und CTA zeigten ein leichtes Hirnödem am zweiten Tag ohne Anzeichen eines frühen VS. Die Extubation gelang am dritten Tag nach der aSAB. Zu diesem Zeitpunkt waren keine fokalen neurologischen Defizite vorhanden. Bei erhöhter mBFG in der TCD in den folgenden Tagen zeigten eine CTA und CTP einen geringgradigen VS der linken ACM, ACI und AcomP mit nur geringem Perfusionsdefizit links zwischen ACM- und ACA-Stromgebiet.

Am sechsten Tag wurden erhöhte mBFG bis zu 270 cm/s der ACM vorwiegend auf der linken Seite gemessen, begleitet von zunehmender Verwirrung des Patienten. CTA und CTP zeigten einen hochgradigen VS des linken M1-Segmentes und mehrerer M2-Segmente und eine erhöhte MTT im linken ACM-Territorium. In der CCT waren keine Infarkte demarkiert. Eine DSA wurde durchgeführt und zeigte ebenfalls einen hochgradigen VS des linken M1-Segmentes und mehrerer M2-Segmente, niedriggradig auch der linken ACA. Ein Mikrokatheter wurde im C2-Segment der linken ACI platziert und eine CIAN wurde initiiert. Im kurzfristigen Verlauf sanken die mBFG und die Verwirrung nahm ab. Es wurden keine weiteren neurologischen Defizite

festgestellt. Nach versehentlicher Dislokation der EVD wurde eine Lumbaldrainage eingebracht.

Eine CTP- und CTA-Kontrolle nach fünf Tagen (Tag 11) zeigten eine Dilatation der linken ACM mit verbliebenden geringen Unregelmäßigkeiten. Die MTT war reduziert als Korrelat einer Hyperperfusion. Anschließend entfernte der Patient versehentlich den Mikrokatheter.

Aufgrund von Kopfschmerz am zwölften Tag wurde eine erneute Kontrollbildgebung veranlasst, in welcher sich ein geringgradiger VS und ein geringes Perfusionsdefizit im linken ACM-Territorium zeigte. Bei Normalisierung der mBFG-Werte und Verschwinden der Symptome nach wenigen Stunden wurde keine erneute Intervention durchgeführt.

Nach der Entlassung aus der Intensivstation am 16. Tag stiegen die Infektionsparameter und von der Spitze der entfernten Lumbaldrainage konnte *Staphylococcus aureus* kultiviert werden. Der Liquor war jedoch steril. Im weiteren Verlauf entwickelte sich zunehmend ein Hydrozephalus und der Patient erhielt am 26. Tag einen ventrikuloperitonealen Shunt.

Bei der Entlassung (Tag 30) bestand kein fokales neurologisches Defizit und keine relevanten Einschränkungen der kognitiven Funktionen (GOS 5). Dies war weiterhin der Fall bei an die Rehabilitation anschließenden Nachsorgeuntersuchungen nach 4 Monaten und nach 1 Jahr.

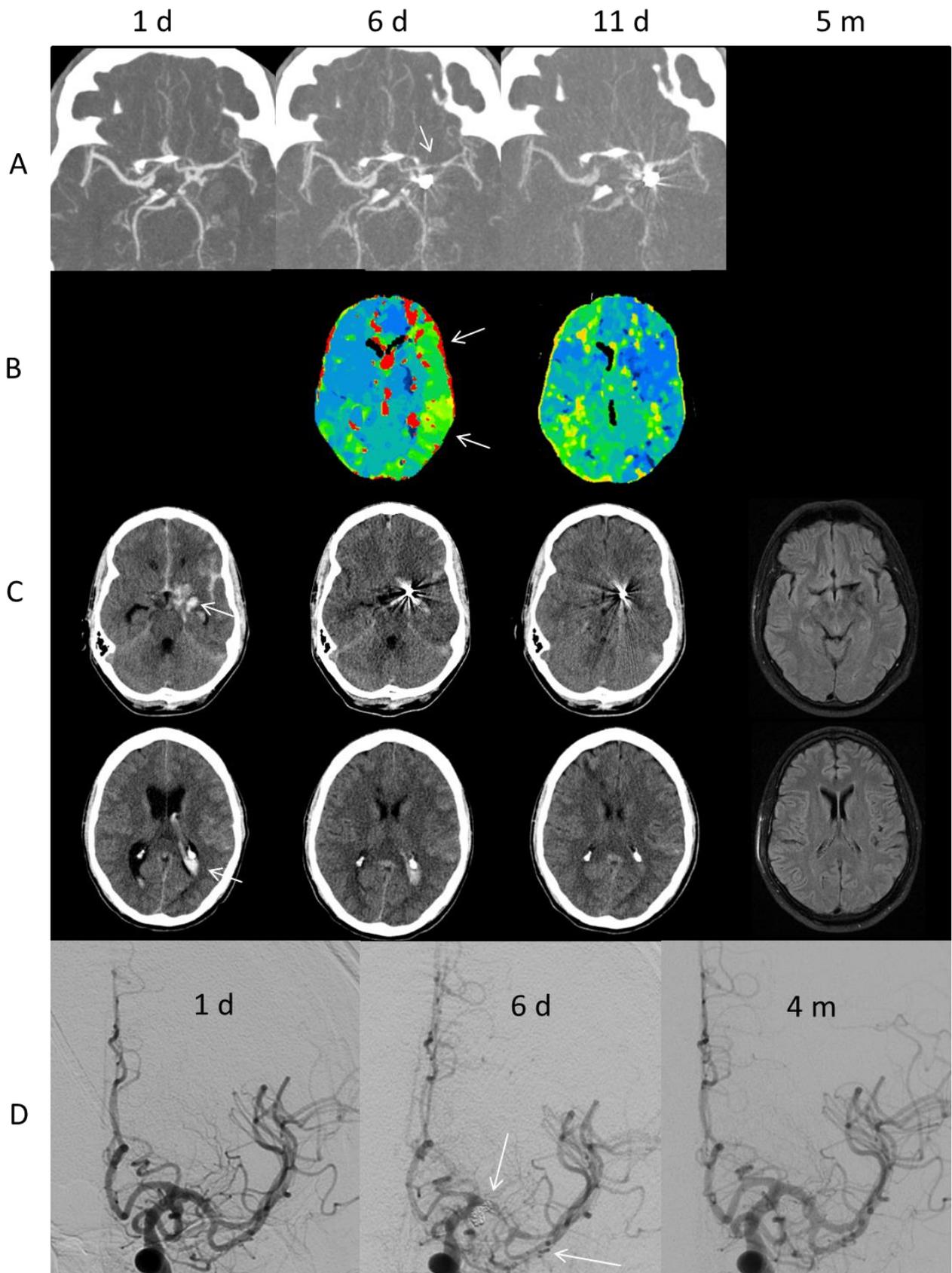


Abbildung 3: Illustrativer Fall, Patient Nr. 14 CT-Angiographie (A), CT-Perfusion (B), natives CCT und T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery (C), digitale Subtraktionsangiographie (D). Die Zeit ist in Tagen (t) und Monate (m) nach aSAB angegeben. Die initiale CCT zeigt eine SAB Fisher 4 mit intraventrikulärer (Pfeil) und kleiner temporomesialer intrazerebraler (Pfeil) Blutung, sowie einen Hydrocephalus internus. An Tag 6 nach der aSAB ist in der CTP ein MTT-Anstieg (CBV normal, nicht dargestellt) in der linken ACM zu verzeichnen. CTA und DSA zeigen einen hochgradigen Vasospasmus des rechten M1-Segmentes und mehrerer M2-Segmente, geringgradig auch der ACA. Nach 5 Tagen CIAN (Tag 11) ist die MTT im linken ACM-Gebiet reduziert im Sinne einer Hyperperfusion. Die CTA zeigt einen residualen geringgradigen Vasospasmus, in der CCT sind keine neu aufgetretenen Infarkte abzugrenzen. Die rechtsfrontale kleine Hypodensität ist auf die Platzierung einer EVD an Tag 1 zurückzuführen. In der CMRT nach 5 Monaten sind ebenfalls keine Infarkte sichtbar.

5. Diskussion

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse klinischer Routinedaten. Dies entspricht im Wesentlichen bereits publizierter Studien zur CIAN (siehe Tabelle 13), mit Ausnahme der Studie von Ott et al., in welcher Daten sowohl retrospektiv als auch prospektiv erfasst wurden (270). Eine randomisierte kontrollierte Studie zur CIAN liegt bislang nicht vor. Es wurden alle 17 Patienten eingeschlossen, die von Mai 2016 und Dezember 2017 mit einer CIAN behandelt wurden. Der geringe Stichprobenumfang limitiert den repräsentativen Wert der Ergebnisse.

Abläufe der klinischen Routine sind nicht in hohem Maße standardisiert und von interdisziplinären Einzelfallentscheidungen abhängig. Dies betrifft in dieser Arbeit vor allem die Indikation zur CIAN, die Beendigung der CIAN, den Einsatz zusätzlicher interventioneller Behandlungen und die Zeitpunkte radiologischer Untersuchungen. Zu einer Verzerrung der Ergebnisse könnte darüber hinaus geführt haben, dass radiologische Untersuchungen (CCT, CTA, CTP, DSA) vom Autor erneut analysiert wurden und unterschiedliche Untersucher die ausgewerteten Untersuchungsberichte der ambulanten Nachsorge erstellten.

In dieser Arbeit wurde keine Kontrollgruppe verwendet. Der Einsatz einer historischen Kontrollgruppe mit einer konventionellen Therapie, wie von Bele et al. (265) publiziert, wäre möglich. Der Nutzen einer solchen ist jedoch fraglich, vor allem aufgrund einer Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten neuer Therapien (271).

Der Schweregrad der aSAB wurde in dieser Arbeit nach der Fisher-Skala und der Hunt & Hess-Klassifikation eingeteilt. Alternative Bewertungssysteme für die Schwere einer aSAB wie der radiologische Hijdra-Score und die klinische WFNS- oder PAASH-Skala korrelieren zwar besser mit dem Outcome (272–274), werden jedoch in Klinik und Forschung selten verwendet und erschweren somit den Vergleich mit der Literatur.

Wie von einer multidisziplinären Forschungsgruppe vorgeschlagen, wurden zum einen das funktionale Ergebnis nach der GOS, zum anderen das Auftreten von Infarkten nach Ausschluss anderer Ursachen als Outcome-Parameter verwendet (78). Die GOS wurde 1975 von Jennet und Bond entwickelt (266) und bietet eine objektive Messung sowohl geistiger als auch körperlicher Behinderungen nach Hirnschäden mit dem Schwerpunkt auf sozialen Aspekten des Lebens. Die Originalpublikation ist eine der meistzitierten Arbeiten in der klinischen Neurochirurgie. Einschränkungen bestehen bezüglich der Erkennung von kognitiven Defiziten, welche häufig nach einer aSAB

auftreten (46). Die GOS wurde auf eine siebenstufige Skala (*Glasgow Outcome Scale Extended*, GOSE) erweitert (275). Obwohl die GOSE eine moderate Effizienzsteigerung bietet, wurde in dieser Arbeit aufgrund besserer Vergleichbarkeit mit der Literatur die ursprüngliche GOS verwendet (276). Der Outcome innerhalb eines Jahres wurde nicht von allen Patienten erfasst, sodass in diesen Fällen für die Bildung eines Medians und für Korrelationsanalysen die letzte Beobachtung übertragen wurde. Auch wenn die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung nach Entlassung gering ist, ist dies nicht ausschließbar und das mediane Ergebnis innerhalb eines Jahres könnte überschätzt sein.

Für Korrelationsanalysen wurden Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient, wie schon von Ott et al. (270), aufgrund der ordinalen und binären Qualitäten der erhobenen Daten errechnet. Die Stärke der Korrelation wurde in Anlehnung an die Literatur bewertet (siehe 3.1). Wie in der medizinischen Literatur üblich, wurde das Signifikanzniveau (α -Niveau) a priori auf mindestens 0,05 festgelegt; es wurden stets zweiseitige p-Werte angegeben. Es wurde keine Adjustierung des α -Niveaus für multiple Testung durchgeführt, da der Nutzen solcher Post-hoc-Analysen fraglich ist (277). Es bestand darüber hinaus bei den Korrelationsanalysen keine testbare Hypothese, sondern signifikante Assoziationen wurden lediglich gesucht. Hieraus folgt, dass die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zurückhaltend im Kontext interpretiert werden sollten und insbesondere keine Schlussfolgerungen über Kausalität begründen sollten.

Für die CT-Bildgebung wurde in allen Fällen der gleiche Computertomograph mit 32-Zeilen und standardisierten Bildgebungsprotokollen verwendet (siehe 3.2), sodass keine Verzerrung der Messdaten durch unterschiedliche technische Aufnahmeparameter zu erwarten ist. Lediglich die Untersuchungsdurchführung könnte die Messungen beeinflusst haben: Der gemessene Gefäßdurchmesser in der CTA ist von der Intensität der intrakraniellen Kontrastierung und somit bei manuellem Start vom Untersucher abhängig. Die CTP erfasste 32 mm des Hirnparenchyms, hierin stets die Basalganglien, die Capsula interna, die inferiore Corona radiata, das inferiore Anteriorstromgebiet, das inferiore Medialstromgebiet und das inferiore Posteriorstromgebiet. Perfusionsverzögerungen der Mantelkante oder infratentoriell, welche möglicherweise die Therapieentscheidung beeinflusst hätten, wurden nicht erfasst. Die absoluten Werte der CTP werden durch die arterielle Inputfunktion und die venöse Outputfunktion beeinflusst. Wichtige Faktoren, welche folglich zu intra- und

interindividuellen Unterschieden der CTP-Ergebnisse führen können sind: Die Herzleistung, der Ort der Kontrastmittelinfusion und die Definition der regions-of-interest (ROI) durch den Untersucher in der Nachbearbeitung der CTP (278). In dieser Arbeit ist die Definition einer Hypoperfusion deswegen an der interhemisphärischen Asymmetrie der MTT orientiert, für welche in der Literatur eine Seitendifferenz von mindestens 190 % als sensitiver Grenzwert identifiziert wurde (150).

Jede DSA wurde routinemäßig von einem Neuroradiologen mit einer Bildrate von 2 Bildern/s in mindestens 2 Ebenen pro Gefäßterritorium durchgeführt. Eine potenzielle Fehlerquelle könnte die Angulierung des Bildwandlers im Vergleich zum Zielgefäß sein. Wenn der minimale Gefäßdurchmesser nicht exakt 90° zum Strahlengang lag, wurde der Vasospasmusgrad möglicherweise unterschätzt.

Das Vorgehen bei initialer Patientenaufnahme, Diagnostik und Versorgung der aSAB-Patienten entsprach der Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der DGN (7). Insgesamt unterscheidet sich das allgemeine Patientenmanagement in dieser Arbeit hiermit nicht wesentlich von weiteren publizierten Studien zur CIAN (siehe Tabelle 13), obwohl einzelne Unterschiede in der Wahl der Präparate, der Begleitmedikation oder den verwendeten Schwellenwerten bestehen.

Nimodipin wurde leitliniengerecht prophylaktisch in einer Dosis von 60 mg alle vier Stunden oral, bei intubierten Patienten über die Magensonde und bei anhaltendem Reflux intravenös verabreicht. Eine hämodynamisch-augmentierte Therapie nach Diagnose eines VS „kann“ laut Leitlinie eingesetzt werden und wurde in Form von normovolämischer Hypertension angestrebt. Auf eine in der Leitlinie nicht empfohlene prophylaktische hämodynamisch-augmentierte Therapie wurde verzichtet. Dieses Vorgehen ist im Wesentlichen identisch mit dem in weiteren publizierten Studien zur CIAN (siehe Tabelle 13). Als Ausnahme verabreichten Musahl et al. und Hockel et al. Nimodipin ausschließlich intravenös zur Prophylaxe (279, 280). Darüber hinaus wurden verschiedene Ausprägungen der hämodynamisch-augmentierten Therapie eingesetzt, wobei teils ebenfalls normovolämische Hypertension (280, 281), teils hypervolämische Hypertension, teils hypervolämische Hypertension und Hämodilution (265, 270) eingesetzt wurden.

Therapieprotokolle weiterer publizierter Studien zur CIAN sind in Tabelle 12 zusammengefasst und werden im Folgenden mit dem Vorgehen in dieser Arbeit verglichen. Zum Screening nach einer DCI wurde in allen Studien die TCD mit einem

absoluten Grenzwert oder der Dynamik der mBFG der Hirnbasisarterien eingesetzt. Ott et al. (270) und Wolf et al. (282) verwendeten darüber hinaus bei intubierten Patienten PtiO₂- und rCBF-Werte. Zur Diagnosebestätigung wurde die CTA und CTP von allen Autoren verwendet, außer von Bele et al. (265) und Kieninger et al. (281), welche lediglich eine CTA anfertigten. Grenzwerte, die eine Hypoperfusion definierten, wurden außer von Von der Brelie et al. (254), welche sich mit einer MTT > 6,4 s an der Publikation von Wintermark et al. (148) orientierten, nicht angegeben. In dieser Arbeit wurde ebenfalls die interhemisphärische Asymmetrie der MTT bewertet, jedoch semiquantitativ. Dies hat den Vorteil, dass Einflüsse der Bildakquisition und -verarbeitung minimiert werden. Nachteilig ist jedoch, dass beidseitige Perfusionsdefizite mitunter nicht zuverlässig erkannt werden.

Abhängig von der computertomographischen Bildgebung führten alle Autoren der genannten Studien eine DSA als Bestätigung und Quantifizierung eines VS durch. Die Entscheidung zur CIAN wurde von einigen Autoren vom Therapieansprechen auf eine IAN über 30 Minuten abhängig gemacht (254, 270, 280, 282). Andere begannen eine CIAN ohne vorherige IAN orientiert am Grad des VS in der DSA oder auf Basis der individuellen Einschätzung des Neurointerventionalisten (265, 281). Dies entspricht am ehesten dem Vorgehen in dieser Arbeit, wobei je nach individueller Entscheidung des Neurointerventionalisten eine vorhergehende IAN oder TBA eingesetzt wurde.

Während der CIAN wurde von allen Autoren die TCD und das Neuromonitoring, vor allem PtiO₂ und rCBF, als Überwachung eingesetzt. Die CTP wurde teils abhängig von der Klinik (279, 280, 282) oder innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der CIAN eingesetzt (254). Wolf et al. (282) und Ott et al. (270) kontrollierten darüber hinaus den Vasospasmusgrad in der DSA nach spätestens zwei Tagen, beziehungsweise vor Beendigung der CIAN. In unserem Protokoll waren keine Routinekontrollen vorgesehen, sondern CTA und CTP wurden abhängig von den mBFG in der TCD oder abhängig von neurologischen Symptomen durchgeführt.

Die Voraussetzungen für die Beendigung der CIAN und das Entfernen der Katheter wurden von einigen Autoren genau definiert. Kieninger et al. entfernten den Mikrokatheter bei einem rCBF > 20 ml/100 g/min oder einem PtiO₂ > 15 mmHg einen Tag nach Beendigung der Nimodipingabe (281), Bele et al. nach Normalisierung der mBFG, des PtiO₂ und des rCBF für einen Tag (265) und Hockel et al. nach Normalisierung der Befunde der CTA und CTP für 6 Stunden (280). Von der Brelie et al. beendeten die CIAN stets nach 5 Stunden (254). Musahl et al. und Ott et al. trafen

die Entscheidung zur Beendigung der CIAN individuell, meist nach Normalisierung der Parameter des Neuromonitorings und nach Rückbildung des VS in der DSA (270, 279). In dieser Arbeit wurde die CIAN ebenfalls nach individueller interdisziplinärer Entscheidung beendet, vor allem in Abhängigkeit von einer Normalisierung der neurologischen Symptome und der Befunde der TCD, der CTA und der CTP. Neuromonitoring oder die DSA waren in den meisten Fällen nicht verfügbar und wurden somit nicht routinemäßig in die Entscheidung einbezogen.

Zusammenfassend unterscheidet sich das CIAN-Therapieprotokoll dieser Arbeit von denen weiterer publizierter Studien zur CIAN (siehe Tabelle 12) hauptsächlich in der zusätzlichen Nutzung des Neuromonitorings (vor allem PtiO₂ und rCBF) durch andere Autoren zur Indikationsstellung, Überwachung und Beendigung der CIAN. Ein Vorteil der Nutzung des Neuromonitorings gegenüber computertomographischen Verfahren könnte die lückenlose Überwachung sein. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass ein großer Teil der Hochrisikopatienten für eine DCI klinisch nicht untersuchbar und ein Teil der DCI-assoziierten Infarkte klinisch nicht erkennbar ist (154). Häufig durchgeführte DSA, CTP und CTA verursachen darüber hinaus häufigere innerklinischer Transporte (155). Hiermit wird einer der Vorteile einer CIAN gegenüber mehreren IAN konterkariert. Häufige computertomographische Bildgebung verursacht außerdem hohe Strahlendosen. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit erfolgten im Median 3,5 (0 – 8) Untersuchungen nach Beginn der CIAN (CCT, CTA und CTP). Eine Untersuchung mit CCT, intrakranieller CTA und CTP verursacht bei einem normalgewichtigen erwachsenen Menschen ungefähr ein Dosislängenprodukt von 2000 mGycm. Dies entspricht unter Verwendung eines Konversionskoeffizienten von 0,0031 mSV/mGymcm für Kopf und Hals einer effektiven Strahlendosis von 6,2 mSV und somit ungefähr dem Dreifachen der natürlichen jährlichen Strahlenbelastung (283). Im Einzelfall kumuliert somit eine hohe Strahlendosis, insbesondere bei zusätzlichen DSA-Untersuchungen (siehe 3.2).

Trotz einzelner vordefinierter Entscheidungsparameter in dieser Arbeit und in den genannten weiteren publizierten Studien zur CIAN (siehe Tabelle 12) sind die Therapieprotokolle der CIAN somit durch viele individuelle Entscheidungen bestimmt. Folglich sind die Ergebnisse eingeschränkt miteinander vergleichbar. In zukünftigen prospektiven Studien zur CIAN werden a priori definierte Therapieprotokolle benötigt.

Studie	Screening	Bestätigung	Indikation	Überwachung	Beendigung
Hockel et al. (280)	mBFG >120 cm/s CTA + CTP nach 5 d	CCT + CTA + CTP VS >60 % + Perfusionsdefizit DSA als Bestätigung	IAN (3 mg, 30 min) CIAN +: bei fehlender Verbesserung oder Rekurrenz	TCD, PtiO2 CCT + CTA + CTP nach Klinik	TCD, PtiO2 CTA + CTP nach 6 h normal
Musahl et al. (279)	mBFG >120 cm/s bzw. Anstieg um 50 %/24 h	CCT + CTA + CTP bei Persistenz während HHH DSA als Bestätigung	CIAN +: distaler/ diffuser VS CIAN -: Große Infarkte, hoher ICP, Multiorganversagen	TCD, PtiO2 CCT + CTP nach Klinik	Klinik, TCD, PtiO2 Normalisierung der DSA
Wolf et al. (282)	Klinik oder PtiO2/rCBF	CCT + CTP zum Ausschluss anderer Ursachen DSA als Bestätigung	IAN (2 mg, 30 min) CIAN+: fehlende Verbesserung	TCD, PtiO2, rCBF CCT + CTP nach Klinik, DSA nach spätestens 2 Tagen	Keine Angabe
Ott et al. (270)	Klinik oder PtiO2/rCBF	CCT + CTP zum Ausschluss anderer Ursachen DSA als Bestätigung	IAN (2 mg, 30 min) CIAN+: fehlende Verbesserung	TCD, rCBF, PtiO2 DSA vor Beendigung	Klinik, rCBF, PtiO2 Meist Normalisierung in DSA
Bele et al. (265)	GCS >2 für >1 h mBFG >160 m/s bzw. Anstieg um 50 %/24 h	CTA, falls >50 % VS, Intubation DSA bei rCBF <20 ml/100g/min oder PtiO2 <15 mmHg	Entscheidung des Interventionalisten nach DSA	TCD, PtiO2, rCBF	ICP-Anstieg, systemische Hypotension, Normalisierung TCD, rCBF, PtiO2 für 24 h
Kieninger et al. (281)	GCS >2 für >1 h mBFG >160 m/s bzw. Anstieg um 50 %/24 h	CTA, falls >50 % VS, Intubation DSA bei rCBF <20 ml/100g/min oder PtiO2 <15 mmHg	CIAN+: VS >50 % oder Gefäßunregel- mäßigkeiten in DSA, keine Infarkte	TCD, PtiO2, rCBF	Bei rCBF > 20 ml/100g/min oder PtiO2 > 15 mmHg Reduzierung, nach 24 h Beendigung.
Von der Brelie et al. (254)	mBFG >120 cm/s (ACA), >160 cm/s (ACM) oder +25 %, sowie ↓PtiO2	CCT + CTP (MTT >6,4 s) DSA bei Mismatch/Infarkt	IAN (2 mg, 30 min) CIAN+: refraktärer VS >50 %	TCD, PtiO2 CTP innerhalb 24 h	Immer nach 5 h

Tabelle 12: Therapieprotokolle der kontinuierlichen intraarteriellen Nimodipininfusion in der Literatur mBFG = mittlere Blutflussgeschwindigkeit, PtiO2 = Sauerstoffpartialdruck, rCBF = regionaler zerebraler Blutfluss, GCS = Glasgow Coma-Skala, ACM = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, ACP = Arteria cerebri posterior, HHH = hämodynamisch-augmentierte Therapie, MTT = mittlere Transitzeit, TCD = transkraniale Dopplersonographie, ↓ = Reduktion, + = Pro, - = Contra.

Der arterielle Zugang für die CIAN erfolgte in dieser Arbeit in Seldingertechnik über die Arteria femoralis communis mit einer kurzen 6 F-Schleuse. Andere Autoren verwendeten eine 4 F- oder 5 F-Schleuse (270, 279, 282) oder ebenfalls eine 6 F-Schleuse (265, 281). Ein oder zwei Mikrokatheter wurden durch einen Führungskatheter über einen Mikrodraht je nach Lokalisation und Schweregrad des VS auf Höhe der Schädelbasis in die ACI (petröses Segment, C2-Segment) oder AV platziert. Der Führungskatheter wurde entweder in die Aorta descendens zurückgezogen oder über ein Wechselmanöver entfernt. Bei bilateraler Behandlung wurde eine Schleuse mit zwei hämostatischen Ventilen verwendet. Soweit im Detail angegeben, wurden Mikrokatheter in weiteren publizierten Studien zur CIAN ebenfalls auf Höhe der Schädelbasis platziert (265, 279, 282). Als Ausnahme platzierten Hockel et al. einen Mikrokatheter (280), Brelie et al. einen 4 F-Katheter, in den extrakraniellen Arterien (254). Musahl et al. verwendeten den Rebar27 Mikrokatheter (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) mit einem größeren distalen Außendurchmesser von 0,94 mm im Vergleich zu dem von uns verwendeten Excelsior SL-10 mit 0,6 mm und konnten somit die Verwendung eines Führungskatheters umgehen, was das thromboembolische Risiko senken könnte.

Die Wahl von Nimodipin als Substanz für die intraarterielle Infusion gegenüber zahlreichen Alternativen (siehe 2.2.6.4) erfolgte aus mehreren Gründen: Zum einen verbesserte Nimodipin bislang als einzige Substanz bei oraler Verabreichung den Outcome nach einer aSAB (siehe 2.2.5.2). Zum anderen ist Nimodipin gegenüber alternativen Kalziumkanalblockern neurospezifisch. Dies reduziert die Gefahr systemischer Nebenwirkungen (siehe 2.2.5.2). Außerdem wurden die meisten Vorerfahrungen mit intraarterieller kurzzeitiger und kontinuierlicher Infusion mit Nimodipin publiziert (siehe Tabelle 1 sowie Tabelle 13).

Mögliche Alternativsubstanzen wären Papaverin, Milrinon und weitere Kalziumkanalblocker. Die intraarterielle Infusion von Papaverin wurde jedoch aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie erhöhtem intrakraniellen Druck, Neurotoxizität, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Hirnstammausfällen und Herzstillstand größtenteils verlassen. Die intraarterielle Infusion von Milrinon, Nicardipin und Verapamil wurden in einzelnen Studien als sicher beurteilt, insgesamt sind diese Substanzen jedoch in bedeutend geringerem Umfang evaluiert (siehe 2.2.6.4).

Nimodipin wurde in dieser Arbeit in einer Rate von insgesamt 2 mg/h infundiert, bei zwei Mikrokathetern wurde diese aufgeteilt auf je 1 mg/h pro Katheter. Diese Dosierung orientiert sich an den ersten Erfahrungen von Mayer et al. und Wolf et al. (282, 284), sowie an der Dosierung bei intravenöser Applikation (285, 286). Andere Autoren verwendeten zwischen 0,2 mg/h (280) und 2 mg/h (282) (siehe Tabelle 13). Die Infusionsrate wurde in dieser Arbeit mit isotonischer Kochsalzlösung in jedem Mikrokatheter auf 20 ml/h eingestellt, sodass sich bei einem Mikrokatheter eine Nimodipinkonzentration von 0,1 mg/ml, bei zwei Mikrokathetern von 0,05 mg/ml ergab. Dies entspricht im Wesentlichen dem Vorgehen weiterer Autoren. Nimodipin ist vom Hersteller nicht für die intraarterielle Anwendung zertifiziert und enthält Ethanol als potentiell vasotoxische Substanz (10). Die Verdünnung könnte folglich das Risiko von toxischen Wirkungen vermindern.

Tirofiban wurde in dieser Arbeit in einer nach Herstellerangaben körperrgewichtsadaptierten Dosis vorgenommen, um thromboembolische Komplikationen zu verhindern. Dies unterscheidet sich von dem Vorgehen weiterer Autoren (siehe Tabelle 13), welche statt einer Thrombozytenaggregationshemmung eine Antikoagulation mit nicht-fragmentiertem Heparin im therapeutischen Bereich mit 10.000 I.E. pro 24 Stunden (270) oder mit dem Ziel einer partiellen Thromboplastinzeit von 50 - 90 Sekunden (265, 281) verwendeten. Die Verwendung von Heparin zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen ist gängige Praxis bei endovaskulären Prozeduren, wie zum Beispiel dem endovaskulärem Coiling. Nichtsdestotrotz muss bei aSAB-Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko in Kauf genommen werden. Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei Komplikationen endovaskulärer Eingriffe (287, 288). Hiermit vereinbar sind Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren im Allgemeinen und Tirofiban im Speziellen effektiv und sicher während einer endovaskulären Aneurysmabehandlung (289, 290). Außerdem lysiert Tirofiban effektiv Apportionsthromben während einer endovaskulären Behandlung eines rupturierten Aneurysmas ohne deutlich erhöhtes Blutungsrisiko und scheint somit ebenfalls eine vernünftige Wahl bei einer CIAN zu sein (291, 292).

Das mediane Alter des Patientenkollektives dieser Arbeit ist 52 Jahre, ca. 70 % der Patienten sind weiblich. Dies ist vergleichbar mit epidemiologischen Daten zu nicht-traumatischen Subarachnoidalblutungen in der Literatur, wobei der Anteil an Frauen in dieser Arbeit etwas höher ist (293). Dies ist vereinbar damit, dass das weibliche

Geschlecht ein Risikofaktor für eine DCI ist (83). Im Vergleich zu allgemeinen aSAB-Populationen sind in dieser Arbeit deutlich mehr klinisch schwere Fälle einer aSAB (H&H 4 - 5) vorhanden, der Fisher-Score ist im Vergleich hoch mit ausschließlich Grad 3 oder 4 und mit einem Median von 4 (294). Dies ist erwartbar, da die Dicke des subarachnoidalen Blutgerinnsels, der Fisher-Grad und die klinische Schwere der aSAB bei Aufnahme mit dem Auftreten einer DCI korrelieren (83, 85, 295). Die Patientenkollektive von weiteren publizierten Studien zur CIAN (siehe Tabelle 13) sind vergleichbar mit dem dieser Arbeit: Das mittlere Patientenalter ist 40 - 50 Jahre, weibliche Patienten sind in allen Studien vorherrschend, die Schwere der SAB wurde im Median nach Hunt und Hess in Grad 3 eingeteilt und nach Fisher in den meisten Studien im Median in Grad 4, in wenigen Studien in Grad 3.

Die Aufenthaltsdauer in dieser Arbeit lag zwischen 17 und 42 Tagen mit einem Median von 31 Tagen und ist damit deutlich höher als in vergleichbaren allgemeinen aSAB-Kollektiven: In zertifizierten Schlaganfallzentren in den Vereinigten Staaten war die Aufenthaltsdauer der Patienten mit einer aSAB der Jahre 2012 - 2014 lediglich 17 Tage im Median (296), in nationalen amerikanischen Auswertungen aus dem Jahr 2003 12 Tage im Mittel (293). Erklärbar ist dies mit längeren Intensivaufenthalten im Patientenkollektiv dieser Arbeit. Musahl et al. berichten ebenfalls eine mediane Aufenthaltsdauer von 36 Tagen bei mit einer CIAN behandelten Patienten (279).

Sowohl inzidentelle (14) als auch rupturierte Aneurysmen (297) befinden sich deutlich häufiger in der vorderen als in der hinteren Zirkulation. Dies spiegelt sich sowohl in unserem als auch in weiteren bereits publizierten CIAN-Patientenkollektiven (siehe Tabelle 13) wider. Vorhandene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Aneurysmas und für die Ruptur eines bestehenden Aneurysmas (siehe 2.1.2) waren in unserem Patientenkollektiv arterielle Hypertonie (41 %), Nikotinkonsum (24 %) und Missbrauch mehrerer Substanzen wie Alkohol, Amphetamin und Cannabis (12 %). Dies deckt sich mit Daten von Kieninger et al., nach welchen bei ca. 40 % der CIAN-Patienten arterielle Hypertonie, bei ca. 20 % Nikotinkonsum, bei ca. 7 % Alkoholkonsum und bei ca. 4 % Missbrauch mehrerer Substanzen bestand. Obwohl Rauchen und arterielle Hypertonie ebenfalls ein Risikofaktor für eine DCI sind (82), ist die Prävalenz in dieser Arbeit vergleichbar mit der in einem allgemeinen aSAB-Patientenkollektiv (294).

In dieser Arbeit wurden 59 % der Patienten endovaskulär behandelt, einer sowohl mikrochirurgisch als auch endovaskulär, 35 % mikrochirurgisch. Vergleichbar hiermit wurden in weiteren Studien zur CIAN ebenfalls über die Hälfte der Patienten

endovaskulär versorgt: Bei Kieninger et al. 82 % (281), bei Musahl et al. 66 % (279) und bei Bele et al. 62 % (265). Im Gegensatz hierzu wurden bei Hockel et al. 60 % (280), bei Ott et al. 93 % (270) und bei Wolf et al. 100 % (282) mikrochirurgisch behandelt. Für die Wahl der Behandlungsmodalität scheint am ehesten der Schwerpunkt des behandelnden Krankenhauses ausschlaggebend zu sein.

VS wurde hauptsächlich in der vorderen Zirkulation in der ACM (94 %) und der ACA (76 %) beobachtet. Die meisten Patienten (76 %) hatten einen VS von mehreren Hirnarterien gleichzeitig. Von Muhsal et al. (279) sind hierzu Vergleichsdaten von sechs Patienten verfügbar. Diese decken sich mit unseren Daten in dem Sinne, dass in allen Fällen multiple Gefäße beteiligt waren, hiervon lediglich in einem Fall ein Gefäß der hinteren Zirkulation. Auch Hockel et al. (280) beobachteten in 80 % einen VS der vorderen Zirkulation, zusätzlich wurden 20 % der VS als generalisiert beschrieben.

Die Pathophysiologie der DCI und des VS sind noch nicht vollständig verstanden. Es ist jedoch anzunehmend, dass direkter Kontakt des subarachnoidalen Blutes zu den Gefäßen die pathophysiologischen Vorgänge zumindest teilweise auslöst (siehe 2.2.3.1). Dies erklärt die hohe Prävalenz von VS in der vorderen Zirkulation bei gleichzeitig hoher Rate an rupturierten Aneurysmen der vorderen Zirkulation. In Übereinstimmung damit lässt sich der Ort der DCI bei aSAB-Patienten, vor allem bei Aneurysmen der ACM und ACI, anhand der Lokalisation des rupturierten Aneurysmas vorhersagen (298).

Die CIAN begann in dieser Arbeit zwischen 3 und 13 Tagen nach Auftreten der aSAB mit einem Median von 9 Tagen. Dies entspricht den Daten anderer Autoren (270, 281, 282), wobei Musahl et al. und Hockel et al. im Median ca. 1,5 Tage früher die CIAN begannen (279, 280). Mit 3 - 13 Tagen liegt der Beginn der CIAN in unserem Kollektiv im typischen Zeitfenster für eine DCI (79). Es fällt auf, dass bei Ott et al. (270) und Kieninger et al. (281) bereits eine CIAN am ersten Tag nach der aSAB begonnen wurde. Eine Erklärung könnte der frühe VS (*ultra early vasospasm*) sein, welcher signifikant mit dem Auftreten einer DCI korreliert (299).

Die Dauer der CIAN variierte im Patientenkollektiv dieser Arbeit zwischen 1 - 13 Tagen mit einem Median von 5 Tagen. In weiteren Studien reichte die Dauer von 1 - 20 Tagen (siehe Tabelle 13). Im Vergleich mit kürzlich publizierten Studien mit einer medianen Dauer von 12,4 (280), 10 (12) and 10,5 (281) Tagen, ist die Dauer in vor 2016 publizierten Studien, mit Ausnahme der Fallstudie von Mayer et al. (284), unter 6

Tagen. Eine Erklärung könnte ein zunehmendes Vertrauen der Kliniker in die CIAN angesichts der zunehmenden Erfahrung in Praxis und Literatur sein. Insgesamt weisen die Ergebnisse dieser Arbeit und die bisher verfügbaren Literaturdaten darauf hin, dass eine CIAN mit einer Dauer von bis zu zwei oder drei Wochen problemlos durchführbar ist (281).

Da sich bei allen Patienten zumindest ein VS in der vorderen Zirkulation befand, wurden die Mikrokatheter jeweils in die ACI der entsprechenden Seite platziert, in ca. 30 % Fällen beidseits, in einem Fall (bei ACI-Okklusion und einem VS der AB und AV) in die AV (ca. 6 %). Im Vergleich hierzu platzierten Kieninger et al. (2018) in ca. 75 % der Fälle mehrere Katheter, in ca. 30 % der Fälle auch in die AV. Von anderen Publikationen sind keine detaillierten Informationen hierzu verfügbar. Der Unterschied könnte dadurch erklärbar sein, dass in dieser Arbeit primär der Fokus des maximalen VS in der DSA und der maximalen Perfusionsverzögerung in der CTP behandelt wurde.

In dieser Arbeit wurde ungefähr ein Viertel der Patienten zusätzlich mit einer TBA vor der CIAN behandelt, ebenso viele mit einer IAN. Dies unterscheidet sich deutlich vom Vorgehen anderer Autoren, welche einen therapierefraktären VS nach einer IAN als Voraussetzung für den Beginn einer CIAN definierten (siehe Tabelle 12). Da in unserem Patientenkollektiv die Entscheidung zur CIAN auch ohne vorherige IAN individuell anhand des Grades des VS und der Hypoperfusion in der CTP getroffen wurde, ist eine Überbehandlung in unserem Kollektiv nicht auszuschließen. Daten zum Einsatz einer TBA sind von weiteren Arbeitsgruppen nicht vorhanden. Einflüsse der IAN und TBA auf den Outcome und somit eine Verzerrung der Ergebnisse sind nicht auszuschließen, obwohl keine relevanten Korrelationen zwischen dem Outcome und der Anwendung beider Verfahren bestehen (siehe 4.4).

Die Umstände einer CIAN führen potenziell zu Komplikationen: Dauerhafte Rückenlage schränkt die Mobilisierbarkeit der Patienten ein, die Antikoagulation oder Thrombozytenaggregation erhöhen das Blutungsrisiko, eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr oder Katecholamingabe zum Ausgleich der kardiovaskulären Nimodipinwirkung belasten den Kreislauf, nach der Monro-Kellie-Doktrin erhöht sich durch Vasodilatation der intrakranielle Druck und je nach Therapieprotokoll kommt es zu prolongierter Analgosedierung (280). Trotzdem traten in dieser Arbeit nicht wesentlich mehr generelle Komplikationen auf (siehe 4.2) als auf einer neurochirurgischen Intensivstation im Allgemeinen (300).

In Übereinstimmung mit Kieninger et al. (281), Wolf et al. (282) und Musahl et al. (279) verursachte die CIAN in dieser Arbeit keine schwerwiegenden hämodynamischen Nebenwirkungen. Es traten ebenfalls keine ernsten kardialen Komplikationen auf, im Gegensatz zu zwei von Kieninger et al. (281) berichteten Fällen von plötzlichem Herzstillstand, einem Fall von Tachykardie und einen Fall von Asystolie (281). Nichtsdestotrotz ist eine blutdrucksenkende Wirkung von Nimodipin als Kalziumkanalblocker über eine negativ inotrope, dromotrope und chronotrope Wirkung bekannt, welche im Vergleich zu anderen Kalziumkanalblockern jedoch aufgrund zerebraler Präferenz von Nimodipin geringer ausfällt (173). Sriganesh et al. stellten in einer prospektiven Kohortenstudie fest, dass intraarteriell verabreichtes Nimodipin (3 mg in 30 Minuten) sich signifikant auf den systemischen Kreislauf auswirkt (301): Die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung veränderte sich nicht signifikant, der mittlere arterielle Blutdruck und der totale periphere Widerstand sanken jedoch signifikant, das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen stiegen signifikant, die Herzrate und das Schlagvolumenvariation blieben unverändert. Gleichzeitig wurde in dieser Studie jedoch eine Konzentration von 3 mg/30 min entsprechend 6 mg/h verwendet. Diese ist um ein Vielfaches höher als jene zwischen 0,4 und 2 mg/h, welche von uns und anderen Autoren für die CIAN verwendet wurden.

Kieninger et al. berichten im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit eine erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen während einer CIAN und vermuten, dass dies auf eine prolongierte tiefe Sedierung mit konsekutiv dauerhafter Rückenlage, verminderter Mobilisation und prolongiertem Weaning zurückzuführen sei (281). Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse ist, dass in unserem CIAN-Protokoll die Sedierung nicht an der Behandlung, sondern am generellen klinischen Verlauf orientiert wurde. Dies könnte zu kürzeren Intubationszeiten geführt haben - Vergleichsdaten hierzu fehlen jedoch.

Des Weiteren werden eine erhöhte Rate an gastrointestinaler Hypomotilität, an Niereninsuffizienz und an erhöhtem intrakraniellen Druck während einer CIAN berichtet (281). Außer eines passageren Hirnödems ohne relevante Druckerhöhung konnte Vergleichbares in dieser Arbeit nicht festgestellt werden. Ein Patient, der an einem malignen Hirnödem verstarb (PN 3), hatte das kausale Multiinfarktsyndrom schon vor Beginn der CIAN entwickelt.

Periprozedurale Komplikationen bei einer CIAN sind möglich, beispielsweise embolische Gefäßverschlüsse oder Dissektionen (265). Ott et al. berichten von

thrombusverdächtigen Gefäßwandverdichtungen in der CTA während der CIAN, jedoch ohne embolische Infarkte in der Folge (270). Von der Brelie et al. beobachtet während einer jeweils fünf Stunden andauernden CIAN fünf Komplikationen (bei 35 Interventionen), hiervon vier Thromben am Katheter, sowie eine Dissektion der ACI. Es wurden hierbei jedoch 4 F-Katheter in der ACI belassen. Dies unterscheidet sich deutlich von dem Vorgehen in dieser Arbeit mit einem 1,7 F-Mikrokatheter und vom Vorgehen anderer Autoren, welche maximal einen 2,8 F-Mikrokatheter verwendeten (279). In unserer Studie traten keine schwerwiegenden Komplikationen während der Katheterplatzierung auf. Es traten ebenfalls keine eindeutig als solche erkennbaren thromboembolischen Komplikationen während der CIAN auf. Letztendlich sind von einem einliegenden Katheter ausgehende thromboembolische Infarkte jedoch nicht sicher in der Bildgebung von DCI-assoziierten Infarkten unterscheidbar. Interventionsassoziierte Komplikationen (Dissektionen bei drei Patienten, 18 %) traten in dieser Arbeit lediglich während einer TBA oder nach einer nicht mit der CIAN assoziierten Katheterplatzierung auf. In der Literatur wird für die TBA eine Komplikationsrate von ca. 5 % angegeben (215). Die Komplikationsrate bei neurovaskulären Eingriffen insgesamt liegt bei ca. 5 - 10 % (287).

Wie bereits diskutiert wurde in dieser Arbeit Tirofiban, von anderen Autoren Heparin verwendet, um thromboembolische Komplikationen während der CIAN zu verhindern. Im Allgemeinen muss das Risiko thromboembolischer Komplikationen gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden, insbesondere nach invasiven Eingriffen wie einem mikrochirurgischen Clipping oder einer EVD-Einlage, sowie bei akuten Infarkten. Auf die CIAN zurückzuführende Nachblutungen konnten weder in dieser Arbeit noch von anderen Arbeitsgruppen festgestellt werden. Hockel et al. (280) erklärten eine erneute Ruptur eines Aneurysmas während der CIAN am ehesten mit Clipversagen.

Bele et al. berichten die Okklusion von drei Mikrokathetern während der CIAN und vermuten Nimodipinpräzipitationen als Ursache. In unserem Patientenkollektiv traten während der CIAN bei vier Patienten insgesamt fünf Druckerhöhung in den Mikrokathetern auf, aufgrund derer eine Katheterneueinlage nötig war. Thromben wurden nicht nachgewiesen, sodass ebenfalls Nimodipinpräzipitationen wahrscheinlich sind. Die Mikrokatheter wurden kontinuierlich mit einer Infusionsrate von 20 ml/h mit 10 - 15 I.E./h Heparin gespült. Hockel et al. (280) verwendeten eine höhere Infusionsrate von 50 ml/h und beobachteten keine vergleichbaren Komplikationen.

Zwei unbeabsichtigte Entfernungen der Mikrokatheter durch die Patienten selbst führten in dieser Arbeit zu zwei Katheterneueinlagen. Im Gegensatz zum Vorgehen von Kieninger et al., bei deren Studie alle Patienten aufgrund der CIAN tief sediert wurden (*Richmond Agitation Sedation Skala*, RASS -5) (281), orientierte sich die Sedierungstiefe in dieser Arbeit lediglich am klinischen Verlauf. Gegenüber einer höheren Rate an Katheterneueinlagen wurden so jedoch Opiate und Vasopressoren eingespart und gegebenenfalls infektiöse Komplikationen verringert.

In dieser Arbeit benötigten ca. 60 % der Patienten im Verlauf eine EVD aufgrund einer akuten Liquorzirkulationsstörung. Dies deckt sich mit 70 % der CIAN-Patienten bei Hockel et al. (280) und 85 % bei Kieninger et al. (281). In einem allgemeinen aSAB-Patientenkollektiv variiert die Rate an akuten Liquorzirkulationsstörungen in der Literatur zwischen 20 - 30 % (302). Eine höhere Rate unter CIAN-Patienten ist damit erklärbar, dass ein Hydrocephalus ein Prädiktor für einer DCI ist (83). Auch die mit ca. 40 % erhöhte Rate an Implantationen eines ventrikuloperitonealen Shunts in dieser Arbeit im Vergleich zu ca. 20 % bei aSAB Patienten im Allgemeinen kann hierauf zurückgeführt werden (302).

Eine Hemikraniektomie aufgrund eines Hirnödems wurde in dieser Arbeit in einem Fall (6 %) vorgenommen. Zu weiteren CIAN-Kollektiven gibt es hierzu keine Daten, Hockel et al. berichten jedoch unter allen aSAB-Patienten in den Jahren 2009 - 2015 von dekompressiven Hemikraniektomien in ca. 10 % der Fälle. Aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie sind die prozentualen Angaben eingeschränkt vergleichbar. Die niedrige Rate an Hemikraniektomien kann jedoch darauf hinweisen, dass die CIAN die Entwicklung raumfordernder Infarkte verhindert beziehungsweise nicht zusätzlich fördert.

Präinterventionell bestand in der DSA bei sieben Patienten ein hochgradiger VS (> 75 % Lumeneinengung) und bei neun Patienten ein mittelgradiger VS (50 – 75 % Lumeneinengung). Die CTA-Klassifizierung unterschied sich lediglich in vier Fällen geringfügig von der DSA-Klassifizierung. Dies ist vereinbar mit Literaturdaten, nach denen in einer DSA nachweisbare VS mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 93 % mit einer CTA diagnostizierbar sind (142). Während der CIAN traten wenige Vasospasmusrezidive auf: Bei zwei Patienten ein hochgradiger, bei zwei ein mittelgradiger und bei vier ein niedriggradiger VS. Nach Beendigung der CIAN trat lediglich bei fünf Patienten ein niedriggradiger VS auf. Diese Erkenntnisse decken sich mit Daten von Hockel et al. bei zehn CIAN-Patienten: Präinterventionell hatten zehn

Patienten einen hochgradigen VS, während der CIAN zwei einen hochgradigen, fünf einen mittelgradigen und einer einen geringgradigen, nach der CIAN zwei einen mittelgradigen, drei einen geringgradigen und fünf keinen VS (280). Unterschiede insbesondere der Klassifizierung des initialen VS sind damit erklärbar, dass ein VS von Hockel et al. ab einer Lumeneinengung von über 60 % als hochgradig definiert wurde, in dieser Arbeit, wie von Musahl et al. publiziert, ab einer Lumeneinengung von über 75 % (279).

In der Literatur wird für die CTP eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erkennung einer DCI angegeben (siehe 2.2.4.4). Dementsprechend spiegelte die CTP den klinischen Verlauf der CIAN in weiteren Studien zufriedenstellend wieder (270, 282). In dieser Arbeit bestand präinterventionell in allen Fällen eine Hypoperfusion in der CTP, da diese in unserem Therapieprotokoll maßgeblich die Entscheidung zur Einleitung einer CIAN beeinflusste (siehe 3.3.2). Während der CIAN zeigte sich eine residuale Hypoperfusion bei fünf Patienten (29 %), hiervon lediglich bei zwei Patienten (12 %) am ersten Tag nach Beginn der CIAN. Ott et al. beobachteten hingegen während der CIAN in 93 % der Fälle in der CTP nicht näher definiertes gefährdetes Hirngewebe (*tissue at risk*) (270). Die Diskrepanz zu unseren Daten könnte mit der Verwendung verschiedener CTP-Parameter und Schwellenwerte erklärbar sein. Radiologische Perfusionmessungen korrelieren gut mit der invasiven rCBF-Messung mit einer Sonde (303, 304). Für rCBF-Messungen wiederum ist in den publizierten Daten von Ott et al. ersichtlich, dass der invasiv gemessene rCBF in den meisten Fällen nach Initiierung der CIAN deutlich anstieg und im Verlauf lediglich in vier Fällen (14 %) - vergleichbar mit unseren CTP-Daten - unter das Ausgangsniveau fiel (270). Auch Wolf et al. berichten, dass sich der rCBF innerhalb von fünf bis zehn Minuten nach intraarterieller Verabreichung von Nimodipin mehr als verdoppelte (282).

Der PtiO₂ korreliert moderat mit Parametern der CTP, insbesondere invers mit der MTT (305). Dementsprechend berichten Ott et al., dass der PtiO₂ während der CIAN anstieg und in den ersten vier Tagen hoch positiv mit dem invasiv gemessenen rCBF korrelierte (270). Weitere Arbeitsgruppen zeigten ebenfalls einen deutlichen Anstieg des PtiO₂ in den ersten Tagen nach Beginn der CIAN (12, 279). Hockel et al. beobachteten darüber hinaus eine dosisabhängige Störung der zerebrovaskulären Druckreaktivität während einer CIAN. Dies weist daraufhin, dass eine Verbesserung des rCBF durch Nimodipin vor allem eine Verbesserung der Mikrozirkulation darstellt (12).

In dieser Arbeit verbesserte sich nach Beginn der CIAN bei allen wachen Patienten die neurologische Symptomatik innerhalb von 24 Stunden. Dies ist deckt sich mit Daten von Musahl et al., die ebenfalls eine klinische Verbesserung aller wachen Patienten innerhalb von 24 Stunden berichten. Andere Arbeitsgruppen sedierten Patienten routinemäßig, weswegen eine klinische Beurteilung nicht möglich war (280, 281).

Trotz widersprüchlicher Daten in der Literatur zum Nutzen der TCD bei der Verlaufsbeurteilung einer DCI (siehe 2.2.4.2) wurde diese sowohl in dieser Arbeit als auch in allen weiteren publizierten Studien zur CIAN eingesetzt. Bei fünf der sieben sedierten Patienten in dieser Arbeit zeigte sich eine Normalisierung der mBFG nach Start der CIAN. Ein Patient mit persistierendem Perfusionsdefizit in der CTP hatte weiterhin erhöhte mBFG, ein Patient bot kein Schallfenster. Bele et al. verglichen den Verlauf der mBFG während der CIAN mit einer historischen Kontrollgruppe ohne CIAN (n= 21 und 20), wobei sich die mBFG signifikant unterschieden. Während in der Kontrollgruppe die mBFG von ca. 190 cm/s am ersten Tag auf ca. 220 cm/s am sechsten Tag stieg, fiel diese im gleichen Zeitraum bei Patienten mit einer CIAN von ca. 210 cm/s auf ca. 130 cm/s (265). Hockel et al. beobachteten während der CIAN ebenfalls eine graduelle Reduktion der mBFG von im Mittel ca. 150 cm/s am ersten Tag auf ca. 120 cm/s am fünften Tag und 110 cm/s am zehnten Tag (signifikant unterschiedlich zum ersten Tag) (280). Auch in der Studie von Musahl et al. normalisierte sich die mBFG in allen Patienten über mehrere Tage nach Beginn der CIAN (279). Ott et al. berichten hingegen, dass bei sechs sedierten Patienten die mBFG lediglich bei einem Patienten adäquat den Verlauf wiedergab, bei den fünf weiteren Patienten jedoch nicht verlässlich eine DCI ausschloss oder detektierte (270). Auch in der Studie von Wolf et al. wurde eine DCI bei zwei von neun Patienten nicht detektiert, bei vier Patienten wurde eine Verbesserung nicht adäquat angezeigt (282). In unserem Kollektiv war die Dynamik der mBFG einen Tag nach Beginn der CIAN bei allen sechs sedierten Patienten mit adäquatem Schallfenster mit der CTA- und CTP-Bildgebung gleichgerichtet. Vergleichbares berichten Von der Brellie et al.: Die Dynamik der mBFG war in 93 % mit jener der CTP und in 83 % mit jener des PtIO₂ kongruent (254).

In der Literatur wird zunehmend infrage gestellt, dass ein angiographisch nachgewiesener VS gleichbedeutend mit einer DCI ist. Stattdessen wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen (siehe 2.2.3). In unserem Patientenkollektiv korreliert das Auftreten eines VS in der CTA während der CIAN lediglich moderat

positiv mit dem Auftreten einer Hypoperfusion in der CTP. Ott et al. beobachteten hingegen in 90 % der Fälle, dass die CTP mit dem Befund der DSA korreliert (270). Auch hierbei könnte die Diskrepanz durch die Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte der CTP bedingt sein. Der Befund dieser Arbeit spricht einerseits für einen Zusammenhang zwischen einem VS und einer Hypoperfusion. Andererseits ist die lediglich moderate positive Korrelation damit vereinbar, dass weitere Faktoren wie früher Hirnschaden, kortikale Streudepolarisation, Mikrothromboembolien und Störungen der Mikrozirkulation ebenfalls zur Entwicklung einer DCI beitragen (siehe 2.2.3). Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass ein VS bei bis zu 70 % der aSAB-Patienten auftritt, eine DCI jedoch lediglich bei ca. 30 % (94).

Insgesamt weisen die Ergebnisse dieser Arbeit und der Literatur somit daraufhin, dass eine CIAN sowohl neurologische Symptome als auch Parameter der CTP und des Neuromonitorings verbessert und beide Modalitäten den Verlauf einer CIAN gut widerspiegeln. Die Datenlage zur TCD ist widersprüchlich, abhängig vom Untersucher scheint eine verlässliche Verlaufsbeurteilung jedoch möglich zu sein.

In dieser Arbeit reichte der GOS bei Entlassung inklusive eines Todesfalls (GOS = 1), von 1 - 5 mit einem Median von 4, innerhalb eines Jahres von 1 - 5 mit einem Median von 5 (unter Übertragung der letzten Beobachtung bei fehlender Nachkontrolle in vier Fällen). Der dichotomisierte Outcome (gut = GOS 4 - 5, schlecht = GOS 1 - 3) bei Entlassung war bei neun Patienten (53 %) gut. Von den 13 Patienten, von welchen eine Folgeuntersuchung innerhalb eines Jahres vorlag, verbesserte sich dieser bei vier von schlecht zu gut, sodass insgesamt innerhalb eines Jahres bei 13 Patienten (76 %) ein guter Outcome vorlag.

In der Literatur ist der Outcome nach einer CIAN in mehreren vorwiegend retrospektiven Studien bereits evaluiert worden (siehe Tabelle 13). Die erste Publikation von zwei Fällen von Mayer et al. 2008 war eine Machbarkeitsstudie (284). Die Patienten hatten einen Fisher-Score und einen WFNS-Score von 2 und 3. Die Patienten wurden nach drei und zwölf Tagen komplikationsloser CIAN mit einem GOS von 5 entlassen. Während der CIAN verbesserten sich die Hirnperfusion (MR-Perfusion), die mBFG der TCD und der VS in der DSA.

In darauffolgend publizierten Studien wurde ebenfalls ein guter Outcome erreicht (siehe Tabelle 13): Bele et al. (265) berichten retrospektiv bei 21 Patienten nach einer CIAN einen GOS von 1 - 4 mit einem Median von 4 bei Entlassung und 1 - 5 mit einem

Median von 4 nach sechs Monaten. Vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Arbeit hatten nach sechs Monaten 76 % der Patienten einen guten Outcome (GOS 4 - 5). Diese Ergebnisse wurden darüber hinaus mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen (Nimodipin oral und hämodynamisch-augmentierte Therapie, n = 20). Diese Kontrollgruppe erreichte bei Entlassung und nach sechs Monaten einen GOS von 1 - 4 mit einem Median von 2. Der Outcome nach sechs Monaten war zwischen beiden Gruppen statisch signifikant unterschiedlich. In einer retrospektiven Studie von Hockel et al. (280) erreichten zehn Patienten einen GOS von 1 - 4 mit einem Median von 4 bei Entlassung und einen GOS von 3 - 5 mit einem Median von 5 nach drei Monaten (unter Übertragung der letzten Beobachtung bei fehlender Nachkontrolle in drei Fällen). Auch Kieninger et al. (281) berichten bei 27 Patienten einen GOS von 1 - 5 mit einem Median von 3 bei Entlassung und einen GOS von 1 - 5 mit einem Median von 4 nach sechs Monaten. Es verbesserten sich ebenfalls sechs Patienten von einem schlechten zu einem guten Outcome, sodass nach sechs Monaten insgesamt 61 % der Patienten einen guten Outcome (GOS 4 - 5) hatten.

Einen insgesamt moderaten Outcome berichten Musahl et al. retrospektiv bei sechs Patienten mit einem modifizierten Rankin-Score (mRS) von 1 - 5 mit einem Median von 4 bei Entlassung, welcher sich nach drei Monaten auf einen mRS von 0 - 5 mit einem Median von 2,5 verbesserte. Ein Patient verbesserte den Outcome in diesem Zeitraum von schlecht zu gut (mRS 0 - 2). Ott et al. (270) berichten teils retrospektiv, teils prospektiv einen Outcome von 1 - 5 mit einem Median von 3 bei Entlassung (keine Folgeuntersuchung). Hierbei hatten 43 % der Patienten einen guten Outcome (GOS 4 - 5).

Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Wolf et al. (282): Es überlebten lediglich fünf der neun Patienten, der GOS reichte von 1 - 5 mit einem Median von 2 (Zeitraum unbekannt), drei hatten einen guten Outcome (GOS 4 - 5). Auch Von Brelie et al. berichten, dass von 14 CIAN-Patienten lediglich 8,1 % bei Entlassung und 0 % nach drei Monaten einen guten Outcome hatten (absolute Werte nicht verfügbar). Den Vergleich mit den restlichen Studien einschränkend, wurde in dieser Studie die CIAN lediglich über fünf Stunden (5 mg mit 1 mg/h) mit einem 4 F-Katheter statt mit einem Mikrokatheter durchgeführt und genügt somit nicht unserer Definition einer CIAN als Behandlung über mindestens einen Tag.

In dieser Arbeit und in den genannten Studien mit Folgeuntersuchung, mit Ausnahme der Studie von Von der Brelie et al. (254), verbesserte sich der Outcome nach einer

CIAN innerhalb von drei bis zwölf Monaten. Hierfür könnte die Rehabilitation von weiteren Komplikationen der aSAB wie Liquorzirkulationsstörungen und von den Folgen der Intensivbehandlung im Allgemeinen ursächlich sein. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass aufgrund von physischen und neuropsychiatrischen Komplikationen und Folgeerkrankungen der Outcome von Patienten einer Intensivstation generell langfristig mindestens fünf Jahre eingeschränkt ist (306). Diese von einer DCI unabhängigen Faktoren könnten als Störvariablen die Ergebnisse der insgesamt kleinen Patientenkollektive der diskutierten Studien und dieser Arbeit beeinflussen und somit Unterschiede in den Ergebnissen erklären. Unterschiede zwischen den einzelnen Studien könnten außerdem auf die zuvor beschriebenen unterschiedliche Diagnose- und Therapieprotokolle der CIAN zurückzuführen sein (siehe Tabelle 12). In diesem Sinne könnte der homogen gute Outcome in dieser Arbeit und in der Studie von Hockel et al. (280) auf eine Überbehandlung hinweisen, da in beiden CIAN-Protokollen eine Therapie teilweise lediglich anhand der Bildgebung initiiert wurde. Es ist darüber hinaus ersichtlich, dass jene CIAN-Studien, welche nach 2016 publiziert wurden, einen etwas besseren Outcome berichten (siehe Tabelle 13). Dies könnte durch eine zunehmende Erfahrung der Kliniker mit der CIAN begründet sein.

Als weiterer Outcome-Parameter wurden DCI-assoziierte Infarkte analysiert (siehe 3.1). In dieser Arbeit hatten insgesamt acht Patienten (47 %) DCI-assoziierte Infarkte, hiervon drei Patienten (37,5 %) große, fünf Patienten (62,5 %) kleine. Bele et al. berichten hiermit vereinbar, dass von 21 CIAN-Patienten 42 % DCI-assoziierte Infarkte entwickelten, hiervon bei gleicher Definition 10 % große, 90 % kleine. In der historischen Kontrollgruppe traten im Gegensatz hierzu bei 85 % der Patienten DCI-assoziierte Infarkte auf, hiervon 70 % große, 30 % kleine (265). Bei Musahl et al. traten trotz insgesamt moderatem Outcome keine DCI-assoziierten Infarkte auf (279). Im Gegensatz hierzu berichten Ott et al., dass von 30 CIAN-Patienten 87 % DCI-assoziierte Infarkte hatten, hiervon 31 % große und 69 % kleine. Hierbei hatten 100 % der Patienten mit einem schlechten Outcome (GOS von 1 - 3), jedoch nur 69 % der Patienten mit einem guten Outcome (GOS 4 - 6) Infarkte (270). Mit diesem heterogenen Bild in der Literatur vereinbar, besteht in dieser Arbeit lediglich eine moderate signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten DCI-assoziiierter Infarkte und dem GOS bei Entlassung. Dies deutet daraufhin, dass DCI-assoziierte Infarkte zwar einen Einfluss auf den funktionellen Outcome haben, dieser jedoch auch multifaktoriell durch weitere Folgen einer aSAB beeinflusst wird. Das Auftreten DCI-

assoziierter Infarkte korrelierte in dieser Arbeit darüber hinaus moderat positiv und signifikant mit dem Risikofaktor Nikotinkonsum. Dies ist vereinbar damit, das Rauchen der am besten evaluierte Risikofaktor für das Auftreten einer DCI ist (82).

Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten wurden des Weiteren für Outcome-Parameter und verschiedene Patienten- und Therapiemerkmale berechnet (siehe Tabelle 11). Der Schweregrad der aSAB nach H&H, sowie der GCS und das Bestehen von neurologischen Defiziten bei Aufnahme korrelieren hoch und signifikant mit dem GOS bei Entlassung, moderat und signifikant mit dem GOS innerhalb eines Jahres und moderat und signifikant mit dem Auftreten von DCI-assozierten Infarkten. Die geringere Korrelation mit dem GOS innerhalb eines Jahres als mit dem GOS bei Entlassung ist mit dem Einfluss einer Rehabilitation erklärbar. Ott et al. errechneten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der aSAB nach H&H und dem Outcome bei Entlassung bei CIAN-Patienten, jedoch lediglich niedriger Stärke (270).

Der Schweregrad der aSAB nach Fisher liegt in den diskutierten Studien und in dieser Arbeit bei mindestens 3 im Median, der Grad nach H&H bzw. WFNS bei 3 im Median. Fisher et al. beobachtete schon 1980 (85), dass die Größe des Blutgerinnsels mit dem Auftreten eines VS korreliert. Eine mögliche Erklärung für den moderaten Outcome in der Studie von Ott et al. und Musahl et al., sowie den unbefriedigenden Outcome in der Studie von Wolf et al. könnte folglich sein, dass in diesen Studien der Fisher Score mit im Median 4 am höchsten war und somit schwerer betroffene Patienten eingeschlossen wurden. In dem Kollektiv dieser Arbeit besteht jedoch keine relevante oder signifikante Korrelation des Outcomes oder des Auftretens von Infarkten mit dem Fisher-Grad.

In dieser Arbeit besteht eine moderate Korrelation der Dauer der CIAN mit dem Auftreten von DCI-assozierten Infarkten, nicht jedoch mit dem GOS bei Entlassung oder innerhalb eines Jahres. Wie bei der Studie von Ott et al. (270) besteht außerdem höchstens eine vernachlässigbar niedrige Korrelation zwischen dem Beginn der CIAN und dem Outcome (siehe Tabelle 13). Auch in weiteren publizierten Studien scheint eine längere Dauer der CIAN den Outcome nicht negativ zu beeinflussen. Im Gegenteil: Die CIAN wurde von Bele et al. mit 1 - 18 (5,9 im Median) (265), von Hockel et al. mit 9 - 15 (12,4 im Median) (280) und von Kieninger et al. mit 5 - 20 (10,5 im Median) (281) Tagen durchgeführt mit jeweils gutem Outcome. Auch in unserem Kollektiv wurde die CIAN mit 1 - 13 Tagen (6,1 im Median) durchgeführt. Beide Studien

mit der geringsten Dauer mit 2 - 5 Tagen (3,6 im Median) bei Wolf et al. (282) und 5 Stunden bei Von der Brelie et al. (254) ergaben einen unbefriedigenden Outcome. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Behandlung zu früh beendet wurde und ein Vasospasmusrezidiv zu unbemerkten oder nicht ausreichend schnell behandelbaren Infarkten führte. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass es bis zu 8 Tage nach Beginn der CIAN (siehe Tabelle 9, Patient Nr. 11) noch zu einem Perfusionsdefizit im Sinne eines Rezidivs einer DCI kommen kann. Hierzu passend besteht eine moderate signifikante positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer Hypoperfusion nach Beginn der CIAN und dem Auftreten DCI-assoziiertes Infarkte.

Insgesamt ist keine Abhängigkeit des Outcomes von der verwendeten Nimodipindosis ersichtlich. Unter den Studien mit im Median gutem Outcome innerhalb eines Jahres variierten die Dosen von Nimodipin zwischen 0,4 mg/h (265), 0,2 - 0,6 mg/h (280), 1,6 mg/h (281) und 2 mg/h (284), wie auch in dieser Arbeit verwendet. Im Gegensatz hierzu verwendeten Wolf et al. bei unbefriedigendem Outcome ebenfalls 2 mg/h (282).

Die Behandlung der aSAB unterscheidet sich deutlich zwischen den verschiedenen Studien. In der Pilotstudie von Mayer et al. wurden beide Patienten mit einer endovaskulärem Coiling behandelt (284). In der Studie von Muhsal et al (279), Bele et al. (265), Kieninger et al. (281) und in dieser Arbeit wurde die Mehrzahl der Patienten mit endovaskulärem Coiling behandelt, in der Studie von Ott et al. (270) und Hockel et al. (280) die Mehrzahl mit mikrochirurgischem Clipping und in der Studie von Wolf et al. (282) alle Patienten mit mikrochirurgischem Clipping. Unabhängig vom Vorherrschein einer Behandlungsmodalitäten wurde somit guter Outcome erreicht. In unserem Kollektiv korreliert die Behandlungsmodalität dementsprechend mit keinem der Outcome-Parameter mindestens moderat (siehe Tabelle 11).

Die intraarterielle Infusion von Medikamenten im Allgemeinen und die CIAN im Speziellen ist bei einer DCI als individueller Heilversuch einzuordnen, da bezüglich der Anwendung weder eine randomisierte kontrollierte Studie noch eine Empfehlung einer Leitlinie existiert. Folglich sollte eine CIAN erst nach Ausschöpfung der konservativen Therapie, Nimodipin oral und hämodynamisch-augmentierte Therapie, und nach Berücksichtigung alternativer prophylaktischer und therapeutischer Verfahren eingesetzt werden. Alternative Verfahren wurden zuvor ausführlich diskutiert (siehe 2.2.5 und 2.2.6). In prophylaktischer oraler beziehungsweise intravenöser Verabreichung ergaben Clazosentan, Nicardipin, Kortikosteroide, Magnesiumsulfat, Statine, Tirilazad, Enoxaparin, Thrombozytenaggregationshemmer, Erythropoetin und

Albumin keinen signifikant positiven Effekt auf den Outcome. Als invasive prophylaktische Alternativmethoden sind die intrathekale Fibrinolyse, die intrathekale Pharmakotherapie mit Nicardipin und Nimodipin und die lumbale Liquordrainage publiziert, jedoch insgesamt unzureichend evaluiert. Die Ergebnisse einer Phase-3-Studie mit intraventrikulären Nimodipin-Mikropartikeln (NEWTON-2) stehen aktuell noch aus (260).

Eine therapeutische Alternative ist die TBA. Obwohl hiermit die zerebrale Durchblutung verbessert und Infarkte verringert werden, konnte bislang keine signifikante Verbesserung des Outcomes gezeigt werden. Es treten ebenfalls ca. 5 % schwerwiegende Komplikationen auf und es sind lediglich proximale Gefäße behandelbar (siehe 2.2.6.2). Eine weitere therapeutische Alternative ist die kurzzeitige intraarterielle Infusion von Medikamenten, hierunter vor allem von Nimodipin (IAN). Die Ergebnisse zeigen, dass die IAN in der Anwendung sicher ist und kurzfristig in vielen Fällen VS und klinische Symptome verbessert. Ergebnisse bezüglich des Outcomes sind uneinheitlich. Nachteile einer IAN sind eine hohe Rezidivrate der VS beziehungsweise der DCI (siehe 2.2.6.3). Dies ist möglicherweise durch die kurze intravenöse Halbwertszeit von Nimodipin von 1,2 - 1,8 h erklärbar (168). Obwohl sich in der CTP nach einer IAN bis zu 24 h ein erhöhter zerebraler Blutfluss messen ließ (224), zeigen aktuelle Ergebnisse nur ungefähr einen sechsstündigen Effekt auf die zerebrovaskuläre Reaktivität und Sauerstoffversorgung (12). Folglich wird eine IAN in bis zu 65 % der Fälle wiederholt (12).

Zum Einordnen der Ergebnisse dieser Arbeit liegt eine Meta-Analyse von Boulois et al. aus dem Jahr 2017 vor, welche die konservative und endovaskuläre Behandlung einer DCI in 62 Studien (26 RCT) mit 8976 Patienten verglich (9). Von den in dieser Arbeit diskutierten Studien ist lediglich die Studie von Ott et al. zur CIAN (270) eingeschlossen, sowie drei weitere Studien zur IAN (224, 252, 307). Im Gesamten hatten insgesamt 66,3 % aller Patienten einen guten Outcome (keine oder moderate Behinderung, vergleichbar mit GOS 4 - 5). Eine endovaskuläre Intervention verminderte das Risiko eines schlechten Outcomes (relatives Risiko = 0,68, 95%CI = 0,57 - 0,8, $p < 0,0001$), die Anzahl der notwendigen Behandlungen war 6,2 (95%CI = 4,3 - 11, 2). Dies ergab sich aus 7 RCT der Meta-Analyse, in welchen 256 der 761 Patienten mit endovaskulärer Behandlung (34 %) und 108 der 217 Patienten ohne endovaskuläre Behandlung (50 %) einen schlechten Outcome hatten (schwere Behinderung, vegetativer Status, vergleichbar mit GOS 1 - 3). Im Vergleich hiermit ist

der Outcome in dieser Arbeit (innerhalb eines Jahres 24 % schlechter Outcome) und in den kürzlich erschienenen diskutierten Studien zur CIAN (siehe Tabelle 13) somit als gut einzuschätzen. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass aufgrund einer Konvergenz der Risikofaktoren eines schlechten Outcomes und einer DCI und aufgrund der Anwendung der CIAN als individueller Heilversuch nach Versagen der Standardtherapie potenziell schwerere Fälle in die CIAN-Studien eingeschlossen wurden.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Arbeit, weiterer Studien zur CIAN und den Behandlungsalternativen scheint die CIAN nach Ausschöpfen der konservativen leitliniengerechten Therapie trotz des Risikos thromboembolischer Komplikationen somit eine klinisch und ethisch vertretbare Behandlungsoption der DCI zu sein. Um eine definitive Empfehlung auszusprechen ist jedoch eine randomisierte klinische Studie mit standardisiertem Therapieprotokoll nötig.

Autoren	Jahr	Patienten	Fisher	WFNS	H&H	Dauer CIAN (t)	NDP-Dosis (mg/h)	Outcome	Typ
Mayer et al. (284)	2008	2	2 - 3	2 - 3	-	3 - 12 (8)	2	GOS (E / 6 m): 5 / 5	r
Wolf et al. (282)	2009	5	3 - 4 (4)	-	3 - 5 (3)	2 - 5 (3,6)	2	GOS (unbekannt): 1 - 5 (2)	r
Musahl et al. (279)	2011	6	3 - 4 (4)	2 - 5 (3)	-	3 - 6 (4,3)	0,4	mRS (E / 3 m): 1 - 5 (4) / 0 - 5 (2,5)	r
Ott et al. (270)	2014	30	1 - 4 (4)		0 - 5 (3)	1 - 5 (3)	1	GOS (E): 1 - 5 (3)	r / p
Bele et al. (265)	2015	21	2 - 4 (3)	1 - 5 (3)	1 - 5 (3)	1 - 18 (5,9)	0,5 - 1,2	GOS (E / 6 m): 1 - 4 (3) / 1 - 5 (4)	r
Hockel et al. (280)	2016	10	2 - 4 (3,5)	-	2 - 5 (3)	9 - 15 (12,4)	0,2 - 0,6	GOS (E / 3 m): 3 - 5 (4) / 3 - 5 (5)	r
Hockel et al. (12)	2017	20	-	-	-	2 - 18 (10)	0,4 - 0,8	-	r
Kieninger et al. (281)	2017	27	-	1 - 5 (3)	-	5 - 20 (10,5)	1,6	GOS (E / 6 m): 1 - 5 (3) / 1 - 5 (4)	r
Brelie et al. (254)	2017	14	3,3	3 - 4 (3,7)	-	< 1 (5 h)	1	mRS (E / 3 m): 92,9 % 3 - 6 / 100 % 3 - 6	r
Selbach (diese Arbeit)	-	17	3 - 4 (4)	-	1 - 5 (2)	1 - 13 (5)	2	GOS (E / <12 m): 1 - 5 (4) / 1 - 5 (5)	r

Tabelle 13: Publierte Studien zur kontinuierlichen intraarteriellen Nimodipininfusion WFNS = World Federation of Neurosurgery-Skala, H&H = Hunt & Hess-Skala, GOS = Glasgow Outcome-Skala, mRS = modifizierte Rankin-Skala, NDP = Nimodipin, E = Entlassung, t = Tage, m = Monate, r = retrospektiv, p = prospektiv.

6. Zusammenfassung

Die verzögerte zerebrale Ischämie (*delayed cerebral ischemia*, DCI) ist eine schwere Komplikation der aneurysmalen Subarachnoidalblutung (aSAB) in den ersten zwei Wochen. Durch eine multifaktorielle Reaktion auf das subarachnoidale Blut entstehen Ischämien im Hirngewebe, welche zu reversiblen neurologischen Ausfällen und irreversiblen potenziell lebensgefährlichen Infarkten führen können. Die Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) empfiehlt die prophylaktische orale Verabreichung von Nimodipin. Dies ist das einzige Verfahren, welches bislang den Outcome in einer großen randomisierten klinischen Studie verbesserte. Eine evidenzbasierte Therapie bei einer trotz Prophylaxe auftretender DCI existiert nicht; in der klinischen Routine wird meist die hämodynamisch-augmentierte Therapie eingesetzt.

Neben multiplen oral und intravenös verabreichten Substanzen wurden bislang verschiedene invasive interventionelle Verfahren in der Literatur evaluiert - hiervon vor allem die intraarterielle Infusion von Nimodipin über kleinlumige Katheter in den Halsarterien. Auf diese Weise sollen hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen bei geringen systemischen Nebenwirkungen erreicht werden. Retrospektive und prospektive Studien zur kurzzeitigen intraarteriellen Nimodipininfusion (IAN) über wenige Stunden zeigten eine Verbesserung der neurologischen Symptome und des Outcomes, jedoch auch, dass eine IAN in der Regel wiederholt werden muss. Folglich wurde die IAN zur kontinuierlichen intraarteriellen Nimodipininfusion (CIAN) über mehrere Tage bis Wochen weiterentwickelt. Mehrere publizierte retrospektive Studien zeigten bislang die Machbarkeit und Effektivität der CIAN.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv alle 17 Fälle einer CIAN ausgewertet, die von Mai 2016 bis Dezember 2017 in der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität-Mainz durchgeführt wurden. Ziel der Arbeit war es, die Technik und Sicherheit der Methode und den Outcome der behandelten Patienten zu dokumentieren und einzuordnen. Außerdem sollten durch Erhöhung der Anzahl an Kohortenstudien die Voraussetzungen für eine randomisierte kontrollierte Studie verbessert werden.

In dieser Arbeit wurden für die CIAN ein oder zwei Mikrokatheter in den Halsarterien platziert. Die Therapiesteuerung wurde individuell an neurologischen Symptomen, computertomographischen Verfahren, digitaler Subtraktionsangiographie und interdisziplinärer Abwägung orientiert. Während der CIAN mit im Median fünf Tagen

Dauer traten keine schwerwiegenden interventionsassoziierten Komplikationen auf. Bei nahezu allen Patienten konnte ein direktes Therapieansprechen in Form von klinischer Verbesserung oder zerebraler Durchblutungssteigerung gezeigt werden. Der funktionelle Outcome bei Entlassung war bei 9 der 17 Patienten gut (GOS 4 - 5). Von den 13 Patienten, von welchen eine Folgeuntersuchung innerhalb eines Jahres vorlag, verbesserte sich dieser bei 4 von schlecht zu gut, sodass insgesamt innerhalb eines Jahres bei 13 der 17 Patienten ein guter Outcome vorlag. Darüber hinaus waren vor Entlassung ungefähr bei der Hälfte der Patienten Infarkte nachweisbar, die nicht auf weitere Ursachen zurückgeführt werden konnten und somit als DCI-assoziiert gelten.

Gegenüber den bereits publizierten Kohortenstudien zur CIAN finden sich keine wesentlichen Unterschiede im Patientenkollektiv. Hinsichtlich der Methodik unterscheiden sich die Therapieprotokolle teils deutlich, wobei das Neuromonitoring von anderen Autoren zusätzlich zu radiologischen Verfahren erfolgreich als Therapiesteuerung eingesetzt wurde. Der Outcome in dieser Arbeit war im Vergleich gut mit ähnlichem Ergebnis vor allem in den kürzlich publizierten Kohortenstudien zur CIAN. Der geringe Stichprobenumfang sowie die Heterogenität der Einschlusskriterien und Therapieprotokolle limitieren die Aussagekraft eines Vergleiches jedoch. Auch im Vergleich mit weiteren in der Literatur evaluierten Therapieverfahren der DCI ist der Outcome in dieser Arbeit gut, insbesondere da eine CIAN als individueller Heilversuch nur bei schwer betroffenen aSAB-Patienten eingesetzt wird und nur diese folglich in dieser Arbeit eingeschlossen wurden.

Insgesamt weist die Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit in die vorhandene Literatur daraufhin, dass die CIAN mit einer Länge bis zu mehreren Wochen eine praktikable, sichere und effektive Therapie der DCI ist. Eine randomisierte kontrollierte Studie mit standardisiertem Therapieprotokoll wird benötigt, um einen Vorteil der Methode gegenüber konservativer Therapie zu beweisen.

7. Literatur

1. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *The Lancet Neurology* 2009; 8(4):355–69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
2. Rooij NK de, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; 78(12):1365–72. doi: 10.1136/jnnp.2007.117655.
3. Kramer AH, Fletcher JJ. Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Neurocritical Care* 2010; 12(2):285–96. doi: 10.1007/s12028-009-9306-9.
4. Hijdra A, van Gijn J, Stefanko S, van Dongen KJ, Vermeulen M, van Crevel H. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations. *Neurology* 1986; 36(3):329–33.
5. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Current Atherosclerosis Reports* 2017; 19(12):50. doi: 10.1007/s11883-017-0690-x.
6. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010; 41(8):e519-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581975.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Langfassung der Leitlinie "Subarachnoidalblutung (SAB)" [Stand: 11.08.2020].
8. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3):CD000277. doi: 10.1002/14651858.CD000277.pub3.
9. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Lukaszewicz AC, Bresson D et al. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 2017; 27(8):3333–42. doi: 10.1007/s00330-016-4702-y.

10. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdenmour L, Longo M, Chiras J et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Preliminary results. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2004; 25(6):1067–76.
11. Hui C, Lau KP. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage. *Clinical Radiology* 2005; 60(9):1030–6. doi: 10.1016/j.crad.2005.04.004.
12. Hockel K, Diedler J, Steiner J, Birkenhauer U, Ernemann U, Schuhmann MU. Effect of Intra-Arterial and Intravenous Nimodipine Therapy of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage on Cerebrovascular Reactivity and Oxygenation. *World Neurosurgery* 2017; 101:372–8. doi: 10.1016/j.wneu.2017.02.014.
13. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P et al. Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the Official Journal of National Stroke Association* 2005; 14(6):267–71. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.07.004.
14. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms : A Systematic Review. *Stroke* 1998; 29(1):251–6. doi: 10.1161/01.STR.29.1.251.
15. Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2011; 10(7):626–36. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0.
16. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; 27(4):625–9. doi: 10.1161/01.str.27.4.625.
17. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31(5):1054–61. doi: 10.1161/01.str.31.5.1054.
18. Golnari P, Nazari P, Garcia RM, Weiss H, Shaibani A, Hurley MC et al. Volumes, outcomes, and complications after surgical versus endovascular treatment of aneurysms in the United States (1993-2015): continued evolution versus steady-

- state after more than 2 decades of practice. *Journal of Neurosurgery* 2020:1–14. doi: 10.3171/2019.12.JNS192755.
19. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Narva EV et al. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke* 1991; 22(7):848–53. doi: 10.1161/01.str.22.7.848.
 20. Knekt P. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1991; 44(9):933–9. doi: 10.1016/0895-4356(91)90056-F.
 21. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 2007; 369(9558):306–18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6.
 22. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2013; 35(2):93–112. doi: 10.1159/000346087.
 23. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A et al. Subarachnoid Hemorrhage: A Preventable Disease With a Heritable Component. *Stroke* 2002; 33(5):1321–6. doi: 10.1161/01.STR.0000014773.57733.3E.
 24. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJE. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain: a Journal of Neurology* 2005; 128(Pt 10):2421–9. doi: 10.1093/brain/awh587.
 25. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993; 24(5):639–46. doi: 10.1161/01.STR.24.5.639.
 26. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *Journal of Neurosurgery* 2000; 93(3):379–87. doi: 10.3171/jns.2000.93.3.0379.
 27. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36(12):2773–80. doi: 10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8.

28. Juvela S. Risk Factors for Multiple Intracranial Aneurysms. *Stroke* 2000; 31(2):392–7. doi: 10.1161/01.STR.31.2.392.
29. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 2003; 362(9378):103–10. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3.
30. van Donkelaar CE, Potgieser ARE, Groen H, Foumani M, Abdulrahman H, Sluijter R et al. Atmospheric Pressure Variation is a Delayed Trigger for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery* 2018. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.155.
31. Juvela S. Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke* 2003; 34(8):1852–7. doi: 10.1161/01.STR.0000080380.56799.DD.
32. Eden SV, Meurer WJ, Sánchez BN, Lisabeth LD, Smith MA, Brown DL et al. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2008; 71(10):731–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000319690.82357.44.
33. Sandvei MS, Romundstad PR, Müller TB, Vatten L, Vik A. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway. *Stroke* 2009; 40(6):1958–62. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.539544.
34. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E et al. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003; 34(6):1375–81. doi: 10.1161/01.STR.0000074572.91827.F4.
35. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Case-Fatality Rates and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage : A Systematic Review. *Stroke* 1997; 28(3):660–4. doi: 10.1161/01.STR.28.3.660.
36. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *Journal of Neurosurgery* 2008; 108(6):1163–9. doi: 10.3171/JNS/2008/108/6/1163.
37. Molyneux AJ, Kerr RSC, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet Neurology* 2009; 8(5):427–33. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8.

38. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, Rooij NK de, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2009; 8(7):635–42. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7.
39. Huang J, van Gelder JM. The Probability of Sudden Death from Rupture of Intracranial Aneurysms: A Meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; 51(5):1101–7. doi: 10.1097/00006123-200211000-00001.
40. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales: A Systematic Review. *Neurocritical Care* 2005; 2(2):110–8. doi: 10.1385/NCC:2:2:110.
41. Lanzino G, Kassell NF, Germanson T, Truskowski L, Alves W. Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 1993; 79(6):885–91. doi: 10.3171/jns.1993.79.6.0885.
42. Juvela S, Siironen J, Kuhmonen J. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2005; 102(6):998–1003. doi: 10.3171/jns.2005.102.6.0998.
43. Koffijberg H, Buskens E, Granath F, Adami J, Ekblom A, Rinkel GJE et al. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008; 79(3):294–9. doi: 10.1136/jnnp.2007.123901.
44. Juvela S. Alcohol consumption as a risk factor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1992; 304(6843):1663–7. doi: 10.1136/bmj.304.6843.1663.
45. Cross DT, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *Journal of Neurosurgery* 2003; 99(5):810–7. doi: 10.3171/jns.2003.99.5.0810.
46. Meyer B, Ringel F, Winter Y, Spottke A, Gharevi N, Dams J et al. Health-related quality of life in patients with subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2010; 30(4):423–31. doi: 10.1159/000317078.

47. Lasheras JC. The Biomechanics of Arterial Aneurysms. *Annual Review of Fluid Mechanics* 2007; 39(1):293–319. doi: 10.1146/annurev.fluid.39.050905.110128.
48. Chatziprodromou I, Tricoli A, Poulikakos D, Ventikos Y. Haemodynamics and wall remodelling of a growing cerebral aneurysm: a computational model. *Journal of Biomechanics* 2007; 40(2):412–26. doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.12.009.
49. Steiger HJ. Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 1990; 48:1–57.
50. Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger H-J et al. Cerebral aneurysms: Formation, progression and developmental chronology. *Translational Stroke Research* 2013; 5(2):167–73. doi: 10.1007/s12975-013-0294-x.
51. Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF. Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Connective Tissue Diseases: A Retrospective Study. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2016; 37(8):1422–6. doi: 10.3174/ajnr.A4718.
52. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J et al. Genomewide-Linkage and Haplotype-Association Studies Map Intracranial Aneurysm to Chromosome 7q11. *American Journal of Human Genetics* 2001; 69(4):804–19.
53. Monro S. *Observations on the Structure and Function of the Nervous System.* 1783.
54. Kellie G. *An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain: Part I.* Transactions. Medico-Chirurgical Society of Edinburgh 1824; 1:84–122.
55. Nornes H. The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *Journal of Neurosurgery* 1973; 39(2):226–34. doi: 10.3171/jns.1973.39.2.0226.
56. Grote E, Hassler W. The Critical First Minutes after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22(4):654–61. doi: 10.1227/00006123-198804000-00006.

57. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Translational Stroke Research* 2013; 4(4):432–46. doi: 10.1007/s12975-013-0257-2.
58. Vinas Rios JM, Sanchez-Aguilar M, Kretschmer T, Heinen C, Medina Govea FA, Jose Juan S-R et al. Predictors of hydrocephalus as a complication of non-traumatic subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational cohort study in 107 patients. *Patient Safety in Surgery* 2018; 12. doi: 10.1186/s13037-018-0160-6.
59. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1995; 58(3):357–9. doi: 10.1136/jnnp.58.3.357.
60. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1990; 53(5):365–72.
61. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, Ueffing E, Hans FJ, Willmes K et al. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology* 2004; 46(6):427–34. doi: 10.1007/s00234-003-1155-1.
62. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001; 219(3):739–49. doi: 10.1148/radiology.219.3.r01ma16739.
63. Dandy WE. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery cured by operation. *Annals of Surgery* 1938; 107(5):654–9.
64. Henkes H, Brew S, Miloslavski E, Fischer S, Tavrovski I, Kühne D. The Underlying Mechanisms of Endovascular Exclusion of Intracranial Aneurysms by Coils: How Important is Electrothrombosis? *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences* 2004; 9(2):127–40.
65. Mullan S. Experiences with surgical thrombosis of intracranial berry aneurysms and carotid cavernous fistulas. *Journal of Neurosurgery* 1974; 41(6):657–70. doi: 10.3171/jns.1974.41.6.0657.

66. Pierot L, Moret J, Barreau X, Szikora I, Herbreteau D, Turjman F et al. Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB in the cumulative population of three prospective, multicenter series. *Journal of Neurointerventional surgery* 2018; 10(6):553–9. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013448.
67. Cagnazzo F, Di Carlo DT, Cappucci M, Lefevre P-H, Costalat V, Perrini P. Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms Treated with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2018; 39(9):1669–75. doi: 10.3174/ajnr.A5730.
68. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the Official Journal of National Stroke Association* 2002; 11(6):304–14. doi: 10.1053/jscd.2002.130390.
69. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet* 2005; 366(9488):809–17. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5.
70. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RSC, Sneade M et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2007; 38(5):1538–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.466987.
71. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet* 2015; 385(9969):691–7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2.
72. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RSC, Rothwell PM, Carpenter K. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2010; 41(8):1743–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.585240.

73. O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Wallace MC, Urbach D. The impact of therapeutic modality on outcomes following repair of ruptured intracranial aneurysms: an administrative data analysis. Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 2010; 113(4):795–801. doi: 10.3171/2009.9.JNS081645.
74. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, Raymond J. International subarachnoid aneurysm trial – ISAT Part II: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14(1):156. doi: 10.1186/1745-6215-14-156.
75. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *Journal of Neurosurgery* 2015; 123(3):609–17. doi: 10.3171/2014.9.JNS141749.
76. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 2008; 39(1):120–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.495747.
77. van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, van Gijn J et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4):CD003085. doi: 10.1002/14651858.CD003085.pub2.
78. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdevicks EF, Muizelaar JP et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: Proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010; 41(10):2391–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.
79. Roos YB, Haan RJ de, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2000; 68(3):337–41.
80. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral Vasospasm with Ruptured Saccular Aneurysm — The Clinical Manifestations. *Neurosurgery* 1977; 1(3):245–8. doi: 10.1227/00006123-197711000-00004.
81. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Annals of Neurology* 1983; 14(6):599–608. doi: 10.1002/ana.410140602.

82. Rooij NK de, Rinkel GJE, Dankbaar JW, Frijns CJM. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke* 2013; 44(1):43–54. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.674291.
83. Rooij NK de, Greving JP, Rinkel GJE, Frijns CJM. Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: development and validation of a practical risk chart. *Stroke* 2013; 44(5):1288–94. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001125.
84. Duan W, Pan Y, Wang C, Wang Y, Zhao X, Wang Y et al. Risk Factors and Clinical Impact of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis from the China National Stroke Registry. *Neuroepidemiology* 2018; 50(3-4):128–36. doi: 10.1159/000487325.
85. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6(1):1–9.
86. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001; 32(9):2012–20.
87. Longstreth WT, JR, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. *Neurology* 1993; 43(4):712–8.
88. Stienen MN, Smoll NR, Weisshaupt R, Fandino J, Hildebrandt G, Studerus-Germann A et al. Delayed cerebral ischemia predicts neurocognitive impairment following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery* 2014; 82(5):e599-605. doi: 10.1016/j.wneu.2014.05.011.
89. Milinis K, Thapar A, O'Neill K, Davies AH. History of Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2017; 48(10):e280-e283. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017282.
90. Beadles CF. Aneurisms of the larger cerebral arteries. *Brain* 1907; 30(3):285–336. doi: 10.1093/brain/30.3.285.
91. Al-Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, Homer-Vanniasinkam S, Ross SA. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology. *World Neurosurgery* 2010; 73(6):654–67. doi: 10.1016/j.wneu.2010.02.005.
92. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *Journal of Neurosurgery* 1951; 8(6):660–7. doi: 10.3171/jns.1951.8.6.0660.
93. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *Journal of Neurosurgery* 1978; 48(2):173–8. doi: 10.3171/jns.1978.48.2.0173.
94. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 2011; 110(Pt 1):5–6. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1_1.
95. Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke* 2011; 42(4):924–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597914.
96. Naidech AM, Drescher J, Tamul P, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Acute physiological derangement is associated with early radiographic cerebral infarction after subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006; 77(12):1340–4. doi: 10.1136/jnnp.2006.089748.
97. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000; 31(7):1621–7.
98. Rowe JG, Soper N, Ouwerkerk R, Kerr RS, Radda GK, Rajagopalan B. Delayed ischaemia after subarachnoid haemorrhage: a role for small vessel changes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1995; 59(4):451–2. doi: 10.1136/jnnp.59.4.451.
99. Weidauer S, Vatter H, Beck J, Raabe A, Lanfermann H, Seifert V et al. Focal laminar cortical infarcts following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 2008; 50(1):1–8. doi: 10.1007/s00234-007-0294-1.
100. Neil-Dwyer G, Lang DA, Doshi B, Gerber CJ, Smith PWF. Delayed cerebral ischaemia: The pathological substrate. *Acta Neurochirurgica* 1994; 131(1-2):137–45. doi: 10.1007/BF01401464.

101. Minhas PS, Menon DK, Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Clark JC et al. Positron Emission Tomographic Cerebral Perfusion Disturbances and Transcranial Doppler Findings among Patients with Neurological Deterioration after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52(5):1017–24. doi: 10.1227/01.NEU.0000058231.08870.1F.
102. Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BK, Benoit BG, Gentili F et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Neurosurgery* 1988; 68(4):505–17. doi: 10.3171/jns.1988.68.4.0505.
103. Feigin VL, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Neurology* 1998; 50(4):876–83. doi: 10.1212/WNL.50.4.876.
104. Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2011; 31(6):1443–51. doi: 10.1038/jcbfm.2011.7.
105. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 2008; 39(11):3015–21. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.519942.
106. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A et al. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2000; 92(2):284–90. doi: 10.3171/jns.2000.92.2.0284.
107. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2004; 24(8):916–25. doi: 10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E.
108. Gao C, Liu X, Liu W, Shi H, Zhao Z, Chen H et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of Tetramethylpyrazine following subarachnoid

- hemorrhage in rats. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 2008; 141(1-2):22–30. doi: 10.1016/j.autneu.2008.04.007.
109. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006; 37(7):1868–74. doi: 10.1161/01.STR.0000226995.27230.96.
110. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global Cerebral Edema After Subarachnoid Hemorrhage: Frequency, Predictors, and Impact on Outcome. *Stroke* 2002; 33(5):1225–32. doi: 10.1161/01.STR.0000015624.29071.1F.
111. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *Journal of Neurosurgery* 1990; 73(1):18–36. doi: 10.3171/jns.1990.73.1.0018.
112. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Molecular Neurobiology* 2011; 43(1):27–40. doi: 10.1007/s12035-010-8155-z.
113. McBride DW, Blackburn SL, Peeyush KT, Matsumura K, Zhang JH. The Role of Thromboinflammation in Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in Neurology* 2017; 8:555. doi: 10.3389/fneur.2017.00555.
114. Pilitsis JG, Coplin WM, O'Regan MH, Wellwood JM, Diaz FG, Fairfax MR et al. Free fatty acids in human cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage and their potential role in vasospasm: a preliminary observation. *Journal of Neurosurgery* 2002; 97(2):272–9. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0272.
115. Jang YG, Ilodigwe D, Macdonald RL. Metaanalysis of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2009; 10(1):141–7. doi: 10.1007/s12028-008-9147-y.
116. Sobey CG. Cerebrovascular Dysfunction After Subarachnoid Haemorrhage: Novel Mechanisms And Directions For Therapy. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2001; 28(11):926–9. doi: 10.1046/j.1440-1681.2001.03550.x.
117. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn HM. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The phase relationship between arterial

- blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Critical Care Medicine* 2001; 29(1):158–63. doi: 10.1097/00003246-200101000-00031.
118. Rätsep T, Asser T. Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as evaluated using transcranial doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome. *Journal of Neurosurgery* 2001; 95(3):393–401. doi: 10.3171/jns.2001.95.3.0393.
119. Rosalind Lai PM, Du R. Role of Genetic Polymorphisms in Predicting Delayed Cerebral Ischemia and Radiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World Neurosurgery* 2015; 84(4):933-41.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2015.05.070.
120. Leo AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944; 7(6):359–90. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359.
121. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nature Medicine* 2011; 17(4):439–47. doi: 10.1038/nm.2333.
122. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain: a Journal of Neurology* 2009; 132(Pt 7):1866–81. doi: 10.1093/brain/awp102.
123. Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S et al. Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2012; 32(2):203–12. doi: 10.1038/jcbfm.2011.169.
124. Bosche B, Graf R, Ernestus R-I, Dohmen C, Reithmeier T, Brinker G et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Annals of Neurology* 2010; 67(5):607–17. doi: 10.1002/ana.21943.
125. Stein SC, Browne KD, Chen X-H, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery* 2006; 59(4):781-7; discussion 787-8. doi: 10.1227/01.NEU.0000227519.27569.45.

126. Peltonen S, Juvela S, Kaste M, Lassila R. Hemostasis and fibrinolysis activation after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 1997; 87(2):207–14. doi: 10.3171/jns.1997.87.2.0207.
127. Juvela S, Siironen J. D-dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006; 37(6):1451–6. doi: 10.1161/01.STR.0000221710.55467.33.
128. Hirashima Y, Nakamura S, Suzuki M, Kurimoto M, Endo S, Ogawa A et al. Cerebrospinal Fluid Tissue Factor and Thrombin-Antithrombin III Complex as Indicators of Tissue Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1997; 28(9):1666–70. doi: 10.1161/01.STR.28.9.1666.
129. Frijns CJM, Fijnheer R, Algra A, van Mourik JA, van Gijn J, Rinkel GJE. Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006; 77(1):77–83. doi: 10.1136/jnnp.2005.064956.
130. Hirashima Y, Nakamura S, Endo S, Kuwayama N, Naruse Y, Takaku A. *Neurochemical Research* 1997; 22(10):1249–55. doi: 10.1023/A:1021985030331.
131. Romano JG, Forteza AM, Concha M, Koch S, Heros RC, Morcos JJ et al. Detection of microemboli by transcranial Doppler ultrasonography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; 50(5):1026-30; discussion 1030-1.
132. Suzuki S, Kimura M, Souma M, Ohkima H, Shimizu T, Iwabuchi T. Cerebral Microthrombosis in Symptomatic Cerebral Vasospasm. *Neurologia Medico-Chirurgica* 1990; 30(5):309–16. doi: 10.2176/nmc.30.309.
133. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke* 2007; 38(3):981–6. doi: 10.1161/01.STR.0000257964.65743.99.
134. Arias EJ, Vajapey S, Reynolds MR, Chicoine MR, Rich KM, Dacey RG et al. Utility of Screening for Cerebral Vasospasm Using Digital Subtraction Angiography. *Stroke* 2015; 46(11):3137–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010081.

135. Carrera E, Schmidt JM, Oddo M, Fernandez L, Claassen J, Seder D et al. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009; 65(2):316-23; discussion 323-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000349209.69973.88.
136. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery* 2016; 124(5):1257–64. doi: 10.3171/2015.4.JNS15428.
137. Miller C, Armonda R, The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring of Cerebral Blood Flow and Ischemia in the Critically Ill. *Neurocritical Care* 2014; 21(2):121–8. doi: 10.1007/s12028-014-0021-9.
138. Venkatraman A, Khawaja AM, Gupta S, Hardas S, Deveikis JP, Harrigan MR et al. Intra-arterial vasodilators for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Journal of Neurointerventional surgery* 2018; 10(4):380–7. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013128.
139. Washington CW, Zipfel GJ, The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Detection and Monitoring of Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia: A Review and Assessment of the Literature. *Neurocritical Care* 2011; 15(2):312. doi: 10.1007/s12028-011-9594-8.
140. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43(6):1711–37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839.
141. Killeen RP, Mushlin AI, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Delaney H et al. Comparison of CT perfusion and digital subtraction angiography in the evaluation of delayed cerebral ischemia. *Academic radiology* 2011; 18(9):1094–100. doi: 10.1016/j.acra.2011.04.004.
142. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM et al. Diagnostic Accuracy of CT Angiography and CT Perfusion for Cerebral

- Vasospasm: A Meta-Analysis. *AJNR*. American Journal of Neuroradiology 2010; 31(10):1853–60. doi: 10.3174/ajnr.A2246.
143. Dankbaar JW, Rooij NK de, Velthuis BK, Frijns CJM, Rinkel GJE, van der Schaaf, Irene C. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke* 2009; 40(11):3493–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.559013.
144. Afat S, Brockmann C, Nikoubashman O, Müller M, Thierfelder KM, Kunz WG et al. Diagnostic performance of different perfusion algorithms for the detection of angiographical spasm. *Journal of Neuroradiology* 2018; 45(5):290–4. doi: 10.1016/j.neurad.2017.12.020.
145. Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Riina H et al. Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR*. American Journal of Neuroradiology 2013; 34(2):292–8. doi: 10.3174/ajnr.A3225.
146. Sanelli PC, Ugorec I, Johnson CE, Tan J, Segal AZ, Fink M et al. Using quantitative CT perfusion for evaluation of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR*. American Journal of Neuroradiology 2011; 32(11):2047–53. doi: 10.3174/ajnr.A2693.
147. Dankbaar JW, Rooij NK de, Rijdsdijk M, Velthuis BK, Frijns CJM, Rinkel GJE et al. Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010; 41(9):1927–32. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574392.
148. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR*. American Journal of Neuroradiology 2006; 27(1):26–34.
149. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJE, Velthuis BK. CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology* 2006; 66(10):1533–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000216272.67895.d3.

150. Maija R, Gaida K, Karlis K, Evija M. Perfusion computed tomography relative threshold values in definition of acute stroke lesions. *Acta Radiologica Short Reports* 2013; 2(3):2047981613486099. doi: 10.1177/2047981613486099.
151. Dankbaar JW, Rooij NK de, Smit EJ, Velthuis BK, Frijns CJM, Rinkel GJE et al. Changes in cerebral perfusion around the time of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients. *Cerebrovascular Diseases* 2011; 32(2):133–40. doi: 10.1159/000328244.
152. Pham M, Johnson A, Bartsch AJ, Lindner C, Mullges W, Roosen K et al. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2007; 69(8):762–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000267641.08958.1b.
153. Afat S, Brockmann C, Nikoubashman O, Müller M, Thierfelder KM, Brockmann MA et al. Diagnostic Accuracy of Simulated Low-Dose Perfusion CT to Detect Cerebral Perfusion Impairment after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Radiology* 2018; 287(2):643–50. doi: 10.1148/radiol.2017162707.
154. Helbok R, Madineni RC, Schmidt MJ, Kurtz P, Fernandez L, Ko S-B et al. Intracerebral Monitoring of Silent Infarcts After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care* 2011; 14(2):162–7. doi: 10.1007/s12028-010-9472-9.
155. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2004; 30(8):1579–85. doi: 10.1007/s00134-004-2177-9.
156. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2001; 94(5):740–9. doi: 10.3171/jns.2001.94.5.0740.
157. Asita S, Sarrafzadeh, Oliver W, Sakowitz, Karl L, Kiening, Goetz Benndorf, Wolfgang R, Lanksch, Andreas W, Unterberg. Bedside microdialysis: A tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients?*. *Critical Care Medicine* 2002; 30(5):1062–70.
158. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Meixensberger J. Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage. *Stroke* 2012; 43(8):2097–101. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659888.
159. Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. United States; 2015 Jun. 10.1007/s12028-014-0068-7.
160. Bulsara KR, Günel M, Amin-Hanjani S, Chen PR, Connolly ES, Friedlander RM. Results of a national cerebrovascular neurosurgery survey on the management of cerebral vasospasm/delayed cerebral ischemia. *Journal of Neurointerventional surgery* 2015; 7(6):408–11. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011223.
161. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical Care* 2010; 14(1):R23. doi: 10.1186/cc8886.
162. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298(6674):636–42. doi: 10.1136/bmj.298.6674.636.
163. Liu GJ, Luo J, Zhang LP, Wang ZJ, Xu LL, He GH et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of prophylactic use of nimodipine in patients with an aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 2011; 10(7):834–44.
164. Hess P, Lansman JB, Tsien RW. Different modes of Ca channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists. *Nature* 1984; 311(5986):538–44.
165. Pickard JD, Walker V, Vile J, Perry S, Smythe PJ, Hunt R. Oral nimodipine reduces prostaglandin and thromboxane production by arteries chronically exposed to a periarterial haematoma and the antifibrinolytic agent tranexamic acid. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1987; 50(6):727–31.
166. Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circulation research* 1983; 52(2 Pt 2):I3-16.

167. Langley MS, Sorkin EM. Nimodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cerebrovascular disease. *Drugs* 1989; 37(5):669–99. doi: 10.2165/00003495-198937050-00004.
168. Bayer. NIMOTOP™ Product Information [Stand: 01.11.2018].
169. Liu XQ, Ren YL, Qian ZY, Wang GJ. Enzyme kinetics and inhibition of nimodipine metabolism in human liver microsomes. *Acta Pharmacologica Sinica* 2000; 21(8):690–4.
170. Al-Omar MA. Nimodipine: Drug Metabolism and Pharmacokinetic Profile. In: Brittain HG, Hrsg. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology: Academic Press; 2005. S. 371–5 10.1016/S0099-5428(04)31011-7.
171. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Journal of Neurosurgery* 1993; 78(4):537–47. doi: 10.3171/jns.1993.78.4.0537.
172. Peroutka SJ, Allen GS. Calcium channel antagonist binding sites labeled by 3H-nimodipine in human brain. *Journal of Neurosurgery* 1983; 59(6):933–7. doi: 10.3171/jns.1983.59.6.0933.
173. Kazda S, Towart R. Nimodipine: a new calcium antagonistic drug with a preferential cerebrovascular action. *Acta Neurochirurgica* 1982; 63(1-4):259–65. doi: 10.1007/BF01728880.
174. Meyer FB. Calcium antagonists and vasospasm. *Neurosurgery Clinics of North America* 1990; 1(2):367–76.
175. Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD, Leaf A. Calcium and ischemic injury. *The New England Journal of Medicine* 1986; 314(26):1670–6. doi: 10.1056/NEJM198606263142604.
176. Pisani A, Calabresi P, Tozzi A, D'Angelo V, Bernardi G, Iadecola C. L-Type Ca²⁺ Channel Blockers Attenuate Electrical Changes and Ca²⁺ Rise Induced by Oxygen/Glucose Deprivation in Cortical Neurons Editorial Comment. *Stroke* 1998; 29(1):196–202. doi: 10.1161/01.STR.29.1.196.
177. Horn J, Limburg M. Calcium Antagonists for Ischemic Stroke : A Systematic Review. *Stroke* 2001; 32(2):570–6. doi: 10.1161/01.STR.32.2.570.

178. Langham J, Goldfrad C, Teasdale G, Shaw D, Rowan K. Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (4):CD000565. doi: 10.1002/14651858.CD000565.
179. Dreier JP, Windmüller O, Petzold G, Lindauer U, Einhäupl KM, Dirnagl U. Ischemia Triggered by Red Blood Cell Products in the Subarachnoid Space Is Inhibited by Nimodipine Administration or Moderate Volume Expansion/Hemodilution in Rats. *Neurosurgery* 2002; 51(6):1457–67. doi: 10.1227/01.NEU.0000309123.22032.55.
180. Vergouwen MDI, Vermeulen M, Haan RJ de, Levi M, Roos YB. Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2007; 27(7):1293–308. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600431.
181. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, Kurki MI, Vanninen R, Jaaskelainen JE et al. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery* 2012; 78(1-2):101–9. doi: 10.1016/j.wneu.2011.09.030.
182. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *Journal of Neurosurgery* 2009; 110(1):58–63. doi: 10.3171/2008.7.JNS08178.
183. Shaw MD, Vermeulen M, Murray GD, Pickard JD, Bell BA, Teasdale GM. Efficacy and safety of the endothelin, receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group. *Journal of Neurosurgery* 2000; 93(6):992–7. doi: 10.3171/jns.2000.93.6.0992.
184. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *Journal of Neurosurgery* 2005; 103(1):9–17. doi: 10.3171/jns.2005.103.1.0009.
185. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal

- subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *The Lancet Neurology* 2011; 10(7):618–25. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70108-9.
186. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke* 2012; 43(6):1463–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.648980.
187. Wang X, Li Y-M, Li W-Q, Huang C-G, Lu Y-C, Hou L-J. Effect of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one* 2012; 7(10):e47778. doi: 10.1371/journal.pone.0047778.
188. Clinical Research Study With Clazosentan to Evaluate Its Effects on Preventing Complications Due to the Narrowing of the Blood Vessels (Vasospasm) in the Brain, Caused by Bleeding Onto the Surface of the Brain - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Stand: 11.08.2020].
189. Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, Saito I, Sasaki T, Takakura K et al. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Journal of Neurosurgery* 1992; 76(4):571–7. doi: 10.3171/jns.1992.76.4.0571.
190. Liu GJ, Wang ZJ, Wang YF, Xu LL, Wang XL, Liu Y et al. Systematic assessment and meta-analysis of the efficacy and safety of fasudil in the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 68(2):131–9. doi: 10.1007/s00228-011-1100-x.
191. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3):CD004583. doi: 10.1002/14651858.CD004583.pub2.
192. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JWB, Tulleken CAF, Rinkel GJE. Hypomagnesemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52(2):276–82. doi: 10.1227/01.NEU.0000043984.42487.0E.
193. van den Bergh WM, Zuur JK, Kamerling NA, van Asseldonk JTH, Rinkel GJE, Tulleken CAF et al. Role of magnesium in the reduction of ischemic depolarization

- and lesion volume after experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2002; 97(2):416–22. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0416.
194. Reddy D, Fallah A, Petropoulos J-A, Farrokhyar F, Macdonald RL, Jichici D. Prophylactic magnesium sulfate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Neurocritical Care* 2014; 21(2):356–64. doi: 10.1007/s12028-014-9964-0.
195. Wong GKC, Boet R, Poon WS, Chan MTV, Gin T, Ng SCP et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis. *Critical Care* 2011; 15(1):R52. doi: 10.1186/cc10017.
196. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(7):666–75. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70084-5.
197. Vergouwen MDI, Haan RJ de, Vermeulen M, Roos YBWEM. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke* 2010; 41(1):e47-52. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.556332.
198. Zhang S, Wang L, Liu M, Wu B. Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (2):CD006778. doi: 10.1002/14651858.CD006778.pub2.
199. Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, Adelwöhrer C, Holl K. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004; 106(2):97–103. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.01.006.
200. Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S et al. No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Neurosurgery* 2003; 99(6):953–9. doi: 10.3171/jns.2003.99.6.0953.
201. Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, Christensen H, Keyser J de, Diener H-C et al. The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure.

International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society
2015; 10 Suppl A100:128–35. doi: 10.1111/ijs.12583.

202. Perez P, Lukaszewicz A-C, Lenck S, Nizard R, Drouet L, Payen D. Platelet activation and aggregation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurology* 2018; 18(1):57. doi: 10.1186/s12883-018-1062-z.
203. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4):CD006184. doi: 10.1002/14651858.CD006184.pub2.
204. Nagahama Y, Allan L, Nakagawa D, Zanaty M, Starke RM, Chalouhi N et al. Dual antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: association with reduced risk of clinical vasospasm and delayed cerebral ischemia. *Journal of Neurosurgery* 2018; 129(3):702–10. doi: 10.3171/2017.5.JNS17831.
205. Grasso G, Tomasello G, Noto M, Alafaci C, Cappello F. Erythropoietin for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage: A Feasible Ingredient for a Successful Medical Recipe. *Molecular Medicine* 2015; 21(1):979–87. doi: 10.2119/molmed.2015.00177.
206. Springborg JB, Møller C, Gideon P, Jørgensen OS, Juhler M, Olsen NV. Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial. *Acta Neurochirurgica* 2007; 149(11):1089-101; discussion 1101. doi: 10.1007/s00701-007-1284-z.
207. Tseng M-Y, Hutchinson PJ, Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD, Erber WN et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical article. Journal of Neurosurgery* 2009; 111(1):171–80. doi: 10.3171/2009.3.JNS081332.
208. Helbok R, Shaker E, Beer R, Chemelli A, Sojer M, Sohm F et al. High dose Erythropoietin increases Brain Tissue Oxygen Tension in Severe Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *BMC Neurology* 2012; 12:32. doi: 10.1186/1471-2377-12-32.
209. Belayev L, Saul I, Huh PW, Finotti N, Zhao W, Busto R et al. Neuroprotective effect of high-dose albumin therapy against global ischemic brain injury in rats. *Brain research* 1999; 845(1):107–11. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01952-6.

210. Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke* 2006; 37(8):2107–14. doi: 10.1161/01.STR.0000231389.34701.b5.
211. Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, Dillon C, Bershada EM, Macdonald RL et al. The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes. *Stroke* 2012; 43(3):683–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.633958.
212. Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, Bershada EM, Venkatasubba Rao CP. Effect of human albumin on TCD vasospasm, DCI, and cerebral infarction in subarachnoid hemorrhage: the ALISAH study. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 2015; 120:287–90. doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_48.
213. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochirurgica* 1984; 70(1-2):65–79. doi: 10.1007/BF01406044.
214. Ohkawa M, Fujiwara N, Tanabe M, Takashima H, Satoh K, Kojima K et al. Cerebral vasospastic vessels: histologic changes after percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 1996; 198(1):179–84. doi: 10.1148/radiology.198.1.8539374.
215. Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurgery Clinics of North America* 2005; 16(3):501-16, vi. doi: 10.1016/j.nec.2005.04.004.
216. Choi BJ, Lee TH, Lee JI, Ko JK, Park HS, Choi CH. Safety and Efficacy of Transluminal Balloon Angioplasty Using a Compliant Balloon for Severe Cerebral Vasospasm after an Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2011; 49(3):157–62. doi: 10.3340/jkns.2011.49.3.157.
217. Khatri R, Memon MZ, Zacharatos H, Taqui AM, Qureshi MH, Vazquez G et al. Impact of Percutaneous Transluminal Angioplasty for Treatment of Cerebral Vasospasm on Subarachnoid Hemorrhage Patient Outcomes. *Neurocritical Care* 2011; 15(1):28–33. doi: 10.1007/s12028-010-9499-y.
218. Jestaedt L, Pham M, Bartsch AJ, Kunze E, Roosen K, Solymosi L et al. The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after

aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008; 62(3):610–7. doi: 10.1227/01.NEU.0000311351.32904.8B.

219. Zwieneberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008; 39(6):1759–65. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502666.
220. Mindea SA, Yang BP, Bendok BR, Miller JW, Batjer HH. Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. *Neurosurgical Focus* 2006; 25:1–7. doi: 10.3171/foc.2006.21.3.13.
221. Böker DK, Solymosi L, Wassmann H. Immediate postangiographic intraarterial treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine. Report on 3 cases. *Neurochirurgia* 1985; 28 Suppl 1:118–20. doi: 10.1055/s-2008-1054116.
222. Aburto-Murrieta Y, Marquez-Romero JM, Bonifacio-Delgadillo D, López I, Hernández-Curiel B. Endovascular treatment: Balloon angioplasty versus nimodipine intra-arterial for medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vascular and Endovascular Surgery* 2012; 46(6):460–5. doi: 10.1177/1538574412454585.
223. Bashir A, Andresen M, Bartek J, Cortsen M, Eskesen V, Wagner A. Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome. *The Neuroradiology Journal* 2016; 29(1):72–81. doi: 10.1177/1971400915626429.
224. Hänggi D, Turowski B, Beseoglu K, Yong M, Steiger HJ. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2008; 29(6):1053–60. doi: 10.3174/ajnr.A1005.
225. Kim S-Y, Kim K-H, Cho J-H, Kim Y-D. Clinical Variables Correlated with Numbers of Intra-arterial Nimodipine Infusion in Patients with Medically Refractory Cerebral Vasospasm. *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery* 2015; 17(3):157–65. doi: 10.7461/jcen.2015.17.3.157.
226. Goel R, Aggarwal A, Salunke P, Kumar A, Chhabra R. Is intra arterial nimodipine really beneficial in vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage?

- British Journal of Neurosurgery 2016; 30(4):407–10. doi: 10.3109/02688697.2016.1161172.
227. Kerz T, Boor S, Ulrich A, Beyer C, Hechtner M, Mueller-Forell W. Endovascular therapy for vasospasm after aneurysmatic subarachnoid hemorrhage. *British Journal of Neurosurgery* 2016; 30(5):549–53. doi: 10.3109/02688697.2016.1173193.
228. Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, Kazekawa K. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 1992; 77(6):842–7. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0842.
229. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *Journal of Neurosurgery* 1992; 77(6):848–52. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0848.
230. Liu JK, Couldwell WT. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2005; 2(2):124–32. doi: 10.1385/NCC:2:2:124.
231. Andaluz N, Tomsick TA, Tew JM, van Loveren HR, Yeh H-S, Zuccarello M. Indications for endovascular therapy for refractory vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: experience at the University of Cincinnati. *Surgical Neurology* 2002; 58(2):131-8; discussion 138.
232. Platz J, Baráth K, Keller E, Valavanis A. Disruption of the blood-brain barrier by intra-arterial administration of papaverine: a technical note. *Neuroradiology* 2008; 50(12):1035–9. doi: 10.1007/s00234-008-0455-x.
233. Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, Ko NU, DeArmond SJ, Dillon WP et al. Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35(11):2518–22. doi: 10.1161/01.STR.0000144682.00822.83.
234. McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *Journal of Neurosurgery* 1995; 83(3):430–4. doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0430.

235. Papaverine and Vasospasm. *Journal of Neurosurgery* 2000; 92(3):719. doi: 10.3171/jns.2000.92.3.0509a.
236. Tejada JG, Taylor RA, Ugurel MS, Hayakawa M, Lee SK, Chaloupka JC. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2007; 28(5):844–8.
237. Pandey P, Steinberg GK, Dodd R, Do HM, Marks MP. A simplified method for administration of intra-arterial nicardipine for vasospasm with cervical catheter infusion. *Neurosurgery* 2012; 71(1 Suppl Operative):77–85. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182426257.
238. Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, Rabinov JD, Ogilvy CS, Carter BS et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2004; 25(5):819–26.
239. Linfante I, Delgado-Mederos R, Andreone V, Gounis M, Hendricks L, Wakhloo AK. Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2008; 63(6):1080-6; discussion 1086-7. doi: 10.1227/01.NEU.0000327698.66596.35.
240. Nogueira RG, Lev MH, Roccatagliata L, Hirsch JA, Gonzalez RG, Ogilvy CS et al. Intra-arterial nicardipine infusion improves CT perfusion-measured cerebral blood flow in patients with subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2009; 30(1):160–4. doi: 10.3174/ajnr.A1275.
241. Opie LH. Pharmacological differences between calcium antagonists. *European Heart Journal* 1997; 18 Suppl A:A71-9.
242. Fukuda K, Higashida R, Lawton M, Smith W, Young W, Obrist W et al. Increase in Quantitative CBF with Intra-Arterial Verapamil Treatment for Refractory Vasospasm after SAH (P04.084). *Neurology* 2013; 80(7 Supplement):P04.084-P04.084.
243. Albanese E, Russo A, Quiroga M, Willis RN, Mericle RA, Ulm AJ. Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience. Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 2010; 113(4):913–22. doi: 10.3171/2009.9.JNS0997.

244. Keuskamp J, Murali R, Chao KH. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2008; 108(3):458–63. doi: 10.3171/JNS/2008/108/3/0458.
245. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser M-R, Saint Maurice J-P, Payen D. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39(3):893–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492447.
246. Duman E, Karakoç F, Pinar HU, Dogan R, Fırat A, Yıldırım E. Higher dose intra-arterial milrinone and intra-arterial combined milrinone-nimodipine infusion as a rescue therapy for refractory cerebral vasospasm. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences* 2017; 23(6):636–43. doi: 10.1177/1591019917732288.
247. Romero CM, Morales D, Reccius A, Mena F, Prieto J, Bustos P et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2009; 11(2):165–71. doi: 10.1007/s12028-008-9048-0.
248. Tachibana E, Harada T, Shibuya M, Saito K, Takayasu M, Suzuki Y et al. Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica* 1999; 141(1):13–9.
249. Tanaka K, Minami H, Kota M, Kuwamura K, Kohmura E. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial fasudil hydrochloride. *Neurosurgery* 2005; 56(2):214-23; discussion 214-23.
250. Iwabuchi S, Yokouchi T, Hayashi M, Uehara H, Ueda M, Samejima H. Intra-arterial administration of fasudil hydrochloride for vasospasm following subarachnoid hemorrhage - analysis of time-density curve with digital subtraction angiography. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2006; 46(11):535-9; discussion 540.
251. Bandeira A, Ribeiro C, Reis J. Treatment of vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage using intra-arterial nimodipine in low dosage. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences* 2007; 13(4):403–7. doi: 10.1177/159101990701300414.
252. Cho W-S, Kang H-S, Kim JE, Kwon O-K, Oh CW, Son YJ et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences* 2011; 17(2):169–78. doi: 10.1177/159101991101700205.
253. Kim S-S, Park D-H, Lim D-J, Kang S-H, Cho T-H, Chung Y-G. Angiographic features and clinical outcomes of intra-arterial nimodipine injection in patients with subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2012; 52(3):172–8. doi: 10.3340/jkns.2012.52.3.172.
254. Brelie C von der, Doukas A, Stopfer A, Larsen N, Mehdorn M, Synowitz M et al. Clinical Course and Monitoring Parameters After Continuous Interventional Intra-Arterial Treatment in Patients with Refractory Cerebral Vasospasm. *World Neurosurgery* 2017; 100:504–13. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.110.
255. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery* 1980; 6(1):1–9. doi: 10.1227/00006123-198001000-00001.
256. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG. Does Intracisternal Thrombolysis Prevent Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Meta-analysis. *Neurosurgery* 2004; 54(2):326–35. doi: 10.1227/01.NEU.0000103488.94855.4F.
257. Barth M, Capelle H-H, Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thomé C et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke* 2007; 38(2):330–6. doi: 10.1161/01.STR.0000254601.74596.0f.
258. Huang R-q, Jiang F-g, Feng Z-m, Wang T-y. Nicardipine in the treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis of published data. *Acta Neurologica Belgica* 2013; 113(1):3–6. doi: 10.1007/s13760-012-0142-x.
259. Hänggi D, Etminan N, Aldrich F, Steiger HJ, Mayer SA, Diringer MN et al. Randomized, Open-Label, Phase 1/2a Study to Determine the Maximum Tolerated Dose of Intraventricular Sustained Release Nimodipine for Subarachnoid Hemorrhage (NEWTON Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage). *Stroke* 2017; 48(1):145–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014250.

260. Hänggi D, Etminan N, Mayer SA, Aldrich EF, Diringner MN, Schmutzhard E et al. Clinical Trial Protocol: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study Comparing EG-1962 to Standard of Care Oral Nimodipine in Adults with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage NEWTON-2 (Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing TOxicity After Subarachnoid Hemorrhage). *Neurocritical Care* 2018. doi: 10.1007/s12028-018-0575-z.
261. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Feltbower RG, Hall G, Goddard AJP, Quinn AC et al. Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial (LUMAS). *Stroke* 2012; 43(3):677–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.625731.
262. Park S, Yang N, Seo E. The Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage to Reduce the Cerebral Vasospasm after Surgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2015; 57(3):167–73. doi: 10.3340/jkns.2015.57.3.167.
263. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery* 1968; 28(1):14–20. doi: 10.3171/jns.1968.28.1.0014.
264. Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 1979; 28(1):13–6.
265. Bele S, Proescholdt MA, Hochreiter A, Schuierer G, Scheitzach J, Wendl C et al. Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A feasibility study and outcome results. *Acta Neurochirurgica* 2015; 157(12):2041–50. doi: 10.1007/s00701-015-2597-z.
266. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *The Lancet* 1975; 305(7905):480–4. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5.
267. Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *The American Journal of Psychology* 1904; 15(1):72. doi: 10.2307/1412159.
268. Spearman Rank Correlation (v1.0.3): Free Statistics Software (v1.2.1): Office for Research Development and Education; 2017.

269. Mukaka MM. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal : The Journal of Medical Association of Malawi* 2012; 24(3):69–71.
270. Ott S, Jedlicka S, Wolf S, Peter M, Pudenz C, Merker P et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BioMed Research International* 2014; 2014:970741. doi: 10.1155/2014/970741.
271. Sacks H, Chalmers TC, Smith H. Randomized versus historical controls for clinical trials. *The American Journal of Medicine* 1982; 72(2):233–40.
272. Bretz JS, Dincklage F von, Woitzik J, Winkler MKL, Major S, Dreier JP et al. The Hijdra scale has significant prognostic value for the functional outcome of Fisher grade 3 patients with subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neuroradiology* 2017; 27(3):361–9. doi: 10.1007/s00062-016-0509-0.
273. van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJE. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. *Stroke* 2008; 39(4):1347–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.498345.
274. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990; 21(8):1156–61. doi: 10.1161/01.STR.21.8.1156.
275. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1981; 44(4):285–93. doi: 10.1136/jnnp.44.4.285.
276. Weir J, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Lingsma HF, McHugh GS et al. Does the Extended Glasgow Outcome Scale Add Value to the Conventional Glasgow Outcome Scale? *Journal of Neurotrauma* 2012; 29(1):53–8. doi: 10.1089/neu.2011.2137.
277. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998; 316(7139):1236–8. doi: 10.1136/bmj.316.7139.1236.
278. Mangla R, Ekholm S, Jahromi BS, Almast J, Mangla M, Westesson P-L. CT perfusion in acute stroke: know the mimics, potential pitfalls, artifacts, and technical

- errors. *Emergency Radiology* 2014; 21(1):49–65. doi: 10.1007/s10140-013-1125-9.
279. Musahl C, Henkes H, Vajda Z, Coburger J, Hopf N. Continuous local intra-arterial nimodipine administration in severe symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2011; 68(6):1541-7; discussion 1547. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820edd46.
280. Hockel K, Diedler J, Steiner J, Birkenhauer U, Danz S, Ernemann U et al. Long-Term, Continuous Intra-Arterial Nimodipine Treatment of Severe Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery* 2016; 88:104–12. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.081.
281. Kieninger M, Flessa J, Lindenberg N, Bele S, Redel A, Schneiker A et al. Side Effects of Long-Term Continuous Intra-arterial Nimodipine Infusion in Patients with Severe Refractory Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care* 2017. doi: 10.1007/s12028-017-0428-1.
282. Wolf S, Martin H, Landscheidt JF, Rodiek SO, Schürer L, Lumenta CB. Continuous selective intraarterial infusion of nimodipine for therapy of refractory cerebral vasospasm. *Neurocritical Care* 2010; 12(3):346–51. doi: 10.1007/s12028-009-9317-6.
283. Computed tomography (CT): doses from examinations in the UK (2003 review). GOV.UK 01.03.2005 [Stand: 21.05.2020.972Z].
284. Mayer TE, Dichgans M, Straube A, Birnbaum T, Müller-Schunk S, Hamann GF et al. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovascular and interventional Radiology* 2008; 31(6):1200–4. doi: 10.1007/s00270-008-9346-0.
285. Zygmunt SC, Delgado-Zygmunt TJ. The haemodynamic effect of transcranial Doppler-guided high-dose nimodipine treatment in established vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica* 1995; 135(3-4):179–85.
286. Grotenhuis JA, Bettag W. Prevention of symptomatic vasospasm after SAH by constant venous infusion of nimodipine. *Neurological Research* 1986; 8(4):243–9.
287. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and Treatment of Thromboembolic and Ischemic Complications Associated with

Endovascular Procedures: Part II—Clinical Aspects and Recommendations. *Neurosurgery* 2000; 46(6):1360–76. doi: 10.1097/00006123-200006000-00014.

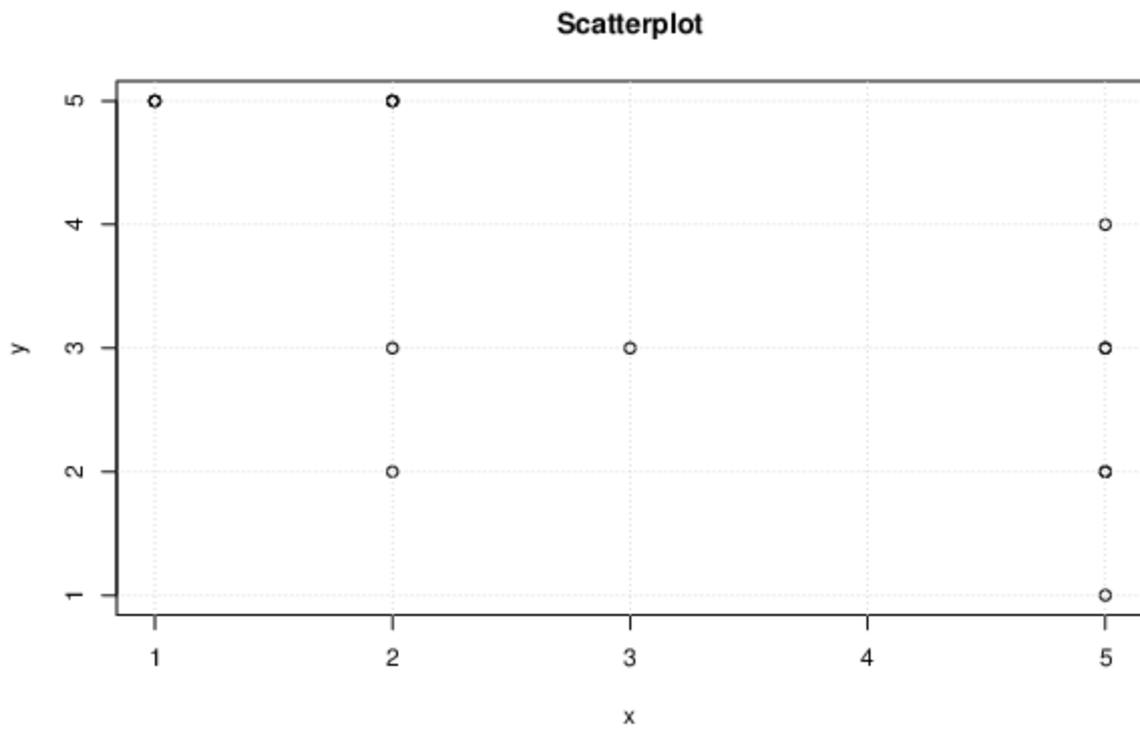
288. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and Treatment of Thromboembolic and Ischemic Complications Associated with Endovascular Procedures: Part I—Pathophysiological and Pharmacological Features. *Neurosurgery* 2000; 46(6):1344–59. doi: 10.1097/00006123-200006000-00012.
289. Samaniego EA, Gibson E, Nakagawa D, Ortega-Gutierrez S, Zanaty M, Roa JA et al. Safety of tirofiban and dual antiplatelet therapy in treating intracranial aneurysms. *Stroke and Vascular Neurology* 2019; 4(1):36–42. doi: 10.1136/svn-2018-000192.
290. Dornbos D, Katz JS, Youssef P, Powers CJ, Nimjee SM. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Prevention and Rescue Treatment of Thromboembolic Complications During Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery* 2018; 82(3):268–77. doi: 10.1093/neuros/nyx170.
291. Cho YD, Lee JY, Seo JH, Kang H-S, Kim JE, Jung KH et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolic complication during coil embolization of ruptured intracranial aneurysms. *European Journal of Radiology* 2012; 81(10):2833–8. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.023.
292. Kang H-S, Kwon BJ, Roh HG, Yoon SW, Chang HW, Kim JE et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2008; 63(2):230-7; discussion 237-8. doi: 10.1227/01.NEU.0000320440.85178.CC.
293. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery* 2007; 61(6):1131-7; discussion 1137-8. doi: 10.1227/01.neu.0000306090.30517.ae.
294. Ziemba-Davis M, Bohnstedt BN, Payner TD, Leipzig TJ, Palmer E, Cohen-Gadol AA. Incidence, epidemiology, and treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 12 midwest communities. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the Official Journal of National Stroke Association* 2014; 23(5):1073–82. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.010.

295. Wilson DA, Nakaji P, Abila AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME et al. A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery* 2012; 71(4):869–75. doi: 10.1227/NEU.0b013e318267360f.
296. Yu W, Kavi T, Majic T, Alva K, Moheet A, Lyden P et al. Treatment Modality and Quality Benchmarks of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage at a Comprehensive Stroke Center. *Frontiers in Neurology* 2018; 9:152. doi: 10.3389/fneur.2018.00152.
297. Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *Journal of Neurosurgery* 2017; 127(4):748–53. doi: 10.3171/2016.9.JNS161085.
298. Ulrich CT, Fung C, Vatter H, Setzer M, Gueresir E, Seifert V et al. Occurrence of vasospasm and infarction in relation to a focal monitoring sensor in patients after SAH: placing a bet when placing a probe? *PLoS one* 2013; 8(5):e62754. doi: 10.1371/journal.pone.0062754.
299. Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, Xu J, Teng I, Dmytriw AA et al. Ultra-Early Angiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery* 2017; 102:632–638.e1. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.057.
300. Abulhasan YB, Rachel SP, Châtillon-Angle M-O, Alabdulraheem N, Schiller I, Dendukuri N et al. Healthcare-associated infections in the neurological intensive care unit: Results of a 6-year surveillance study at a major tertiary care center. *American Journal of Infection Control* 2018; 46(6):656–62. doi: 10.1016/j.ajic.2017.12.001.
301. Sriganesh K, Venkataramaiah S, Palaniswamy SR, Ramalingaiah AH. Effect of Intra-arterial Nimodipine on Cerebral Oxygen Saturation and Systemic Hemodynamic Indices in Patients With Cerebral Vasospasm: A Prospective Cohort Study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2019. doi: 10.1097/ANA.0000000000000570.
302. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America* 2010; 21(2):263–70. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.013.

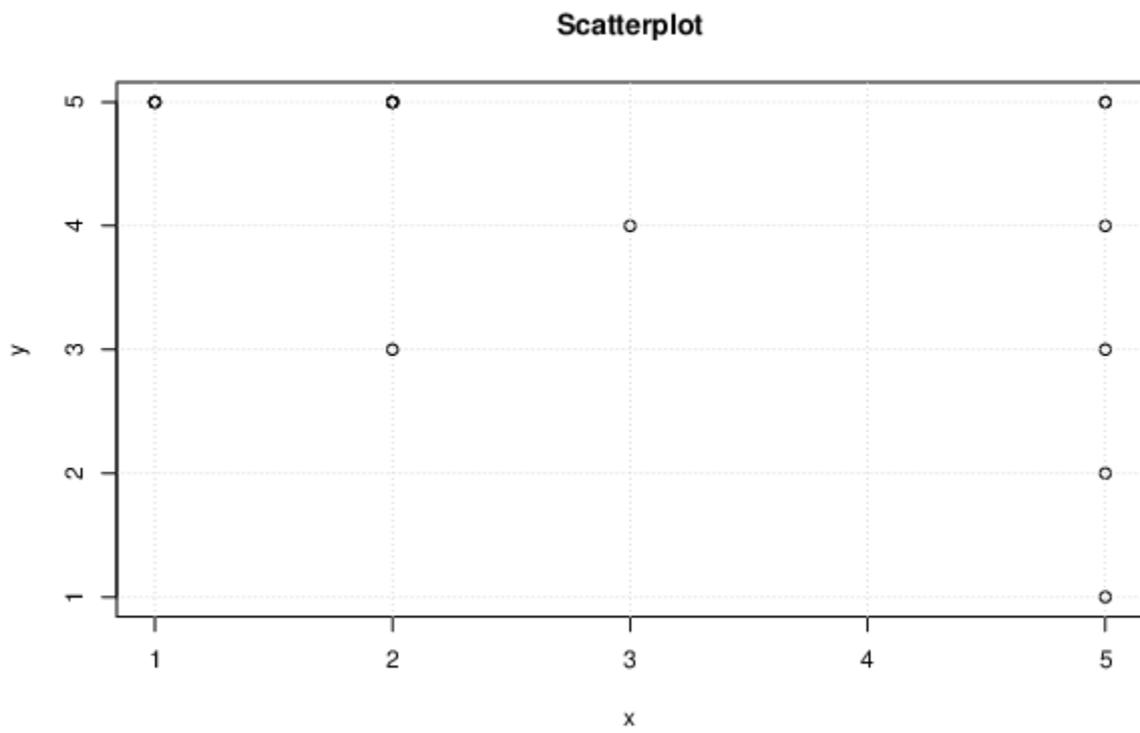
303. Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2001; 22(5):905–14.
304. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, Lucke T, Thomé C, Hubner U et al. Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *Journal of Neurosurgery* 2000; 93(2):265–74. doi: 10.3171/jns.2000.93.2.0265.
305. Hemphill JC, Smith WS, Sonne DC, Morabito D, Manley GT. Relationship between brain tissue oxygen tension and CT perfusion: feasibility and initial results. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2005; 26(5):1095–100.
306. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Critical Care Medicine* 2011; 39(2):371–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5.
307. Dehdashti AR, Binaghi S, Uske A, Regli L. Intraarterial nimodipine for the treatment of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Neurology India* 2011; 59(6):810–6. doi: 10.4103/0028-3886.91356.

8. Anhang

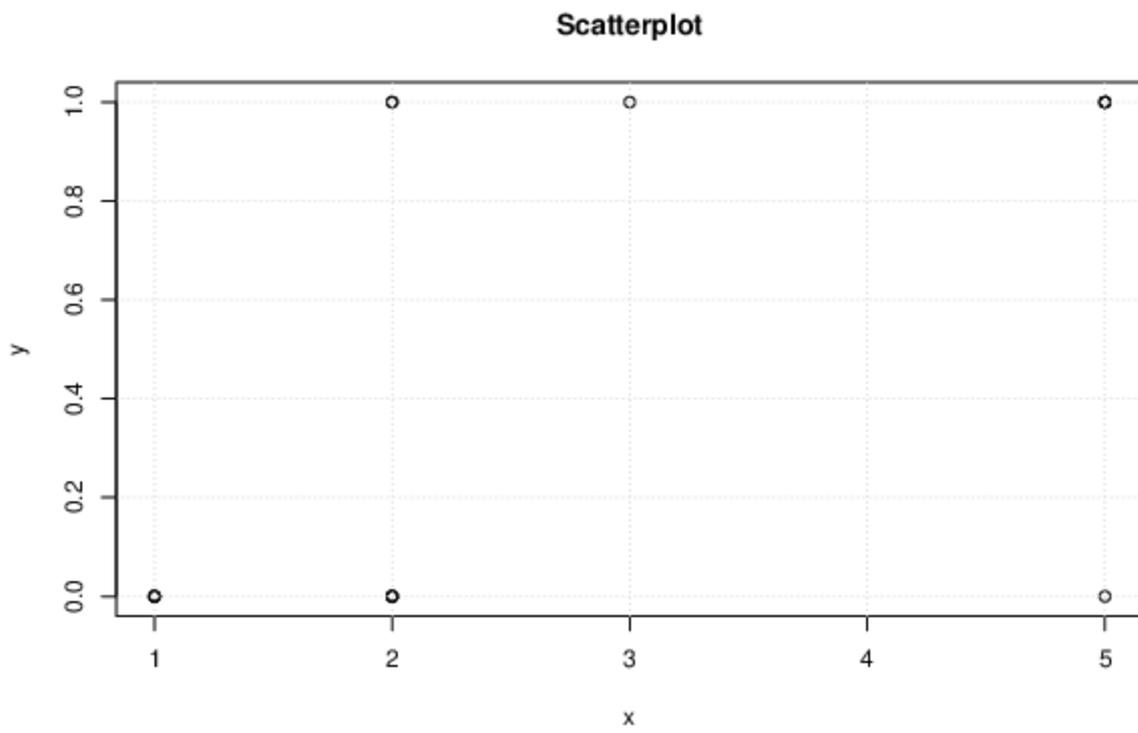
A)



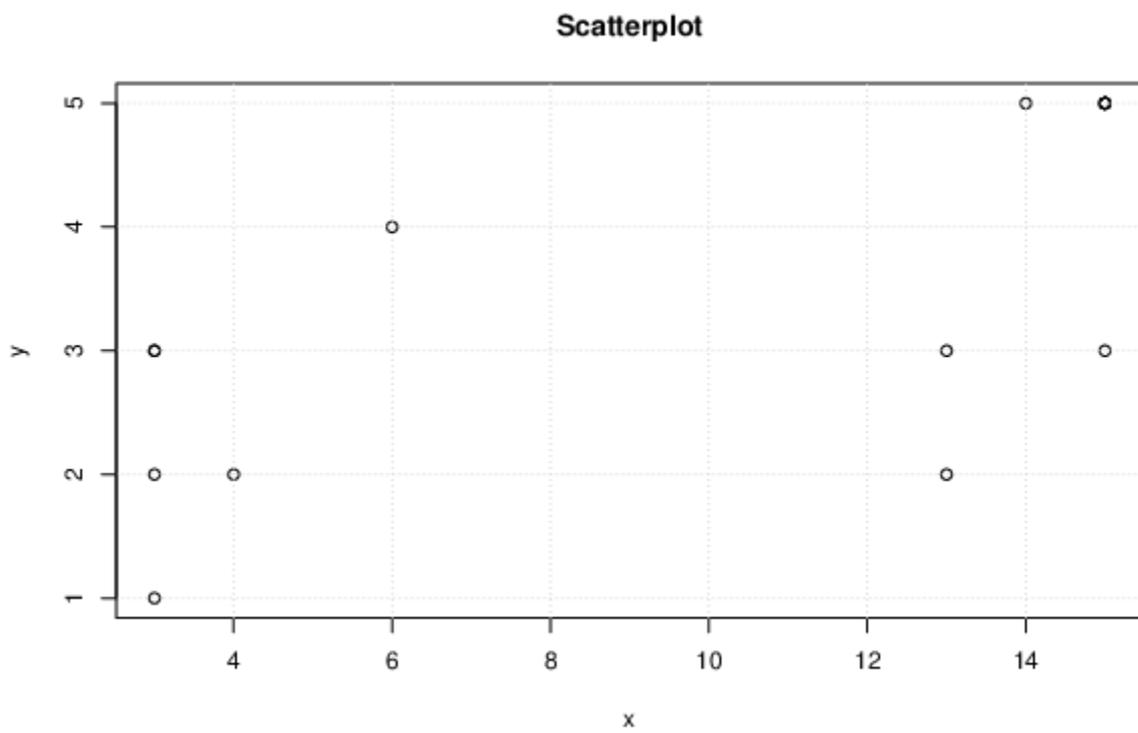
B)



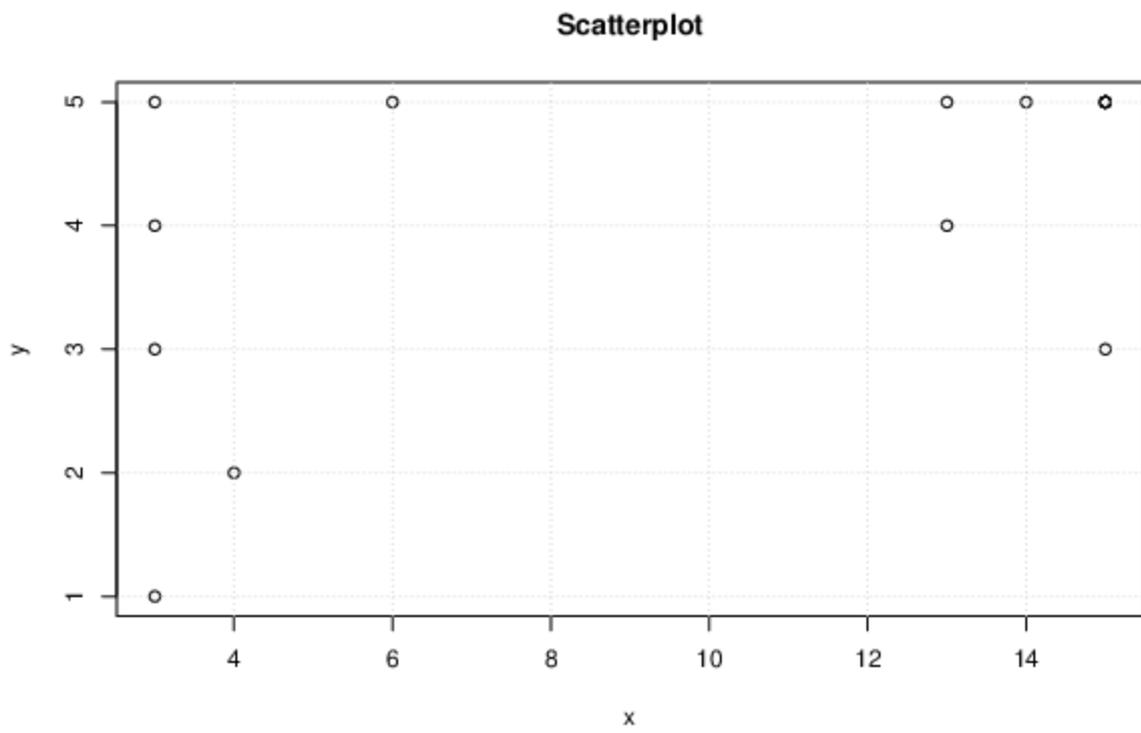
C)



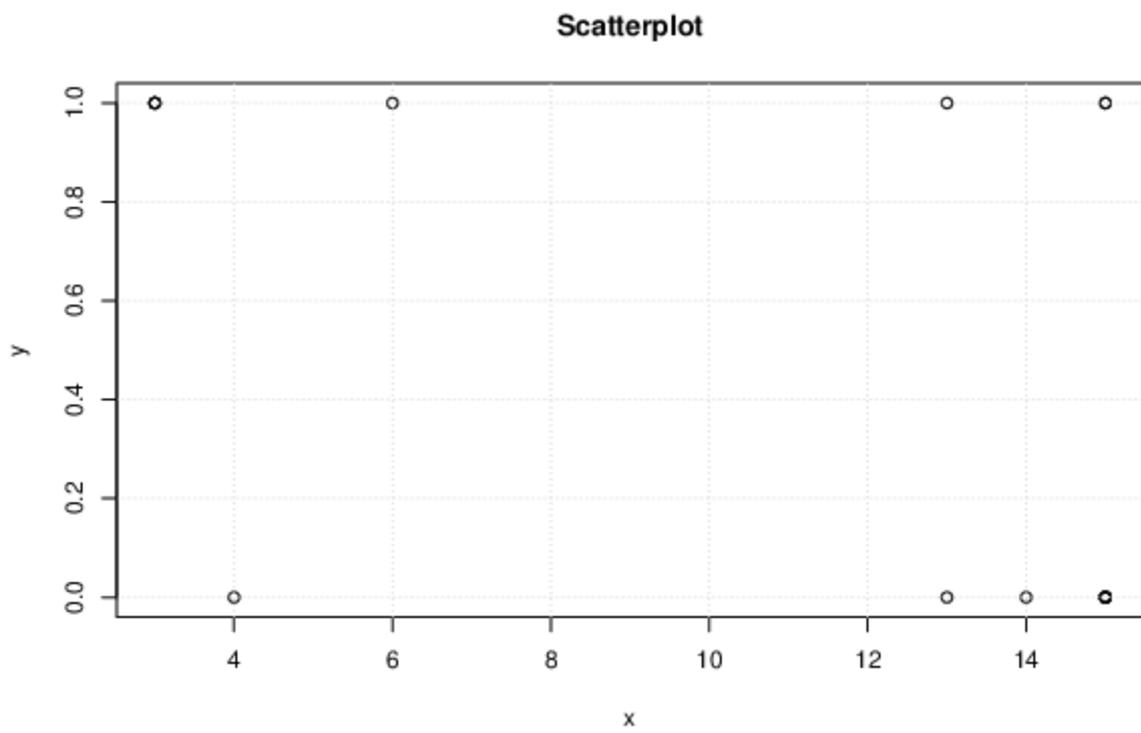
D)



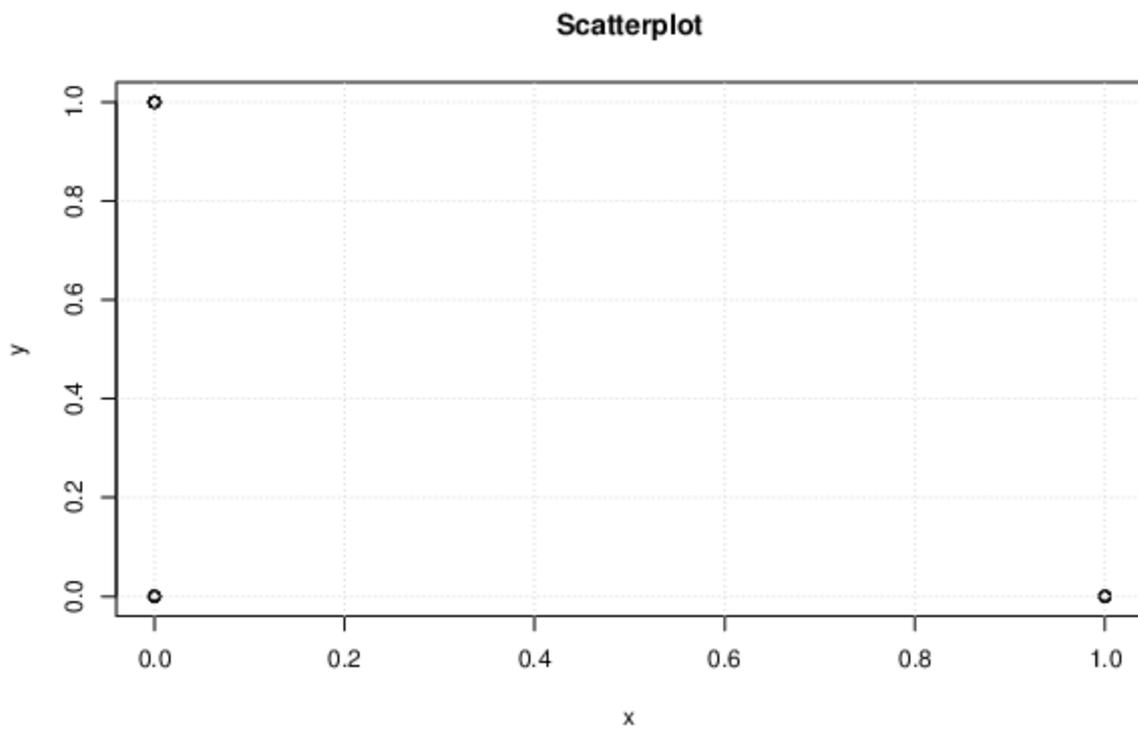
E)



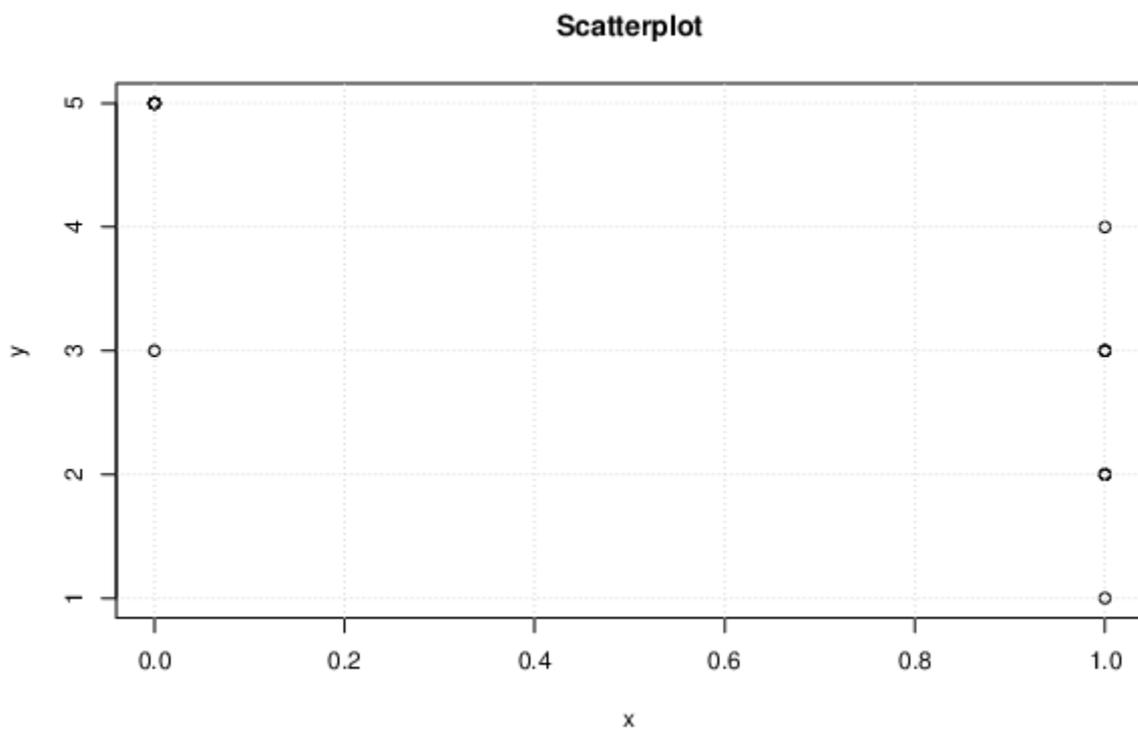
F)



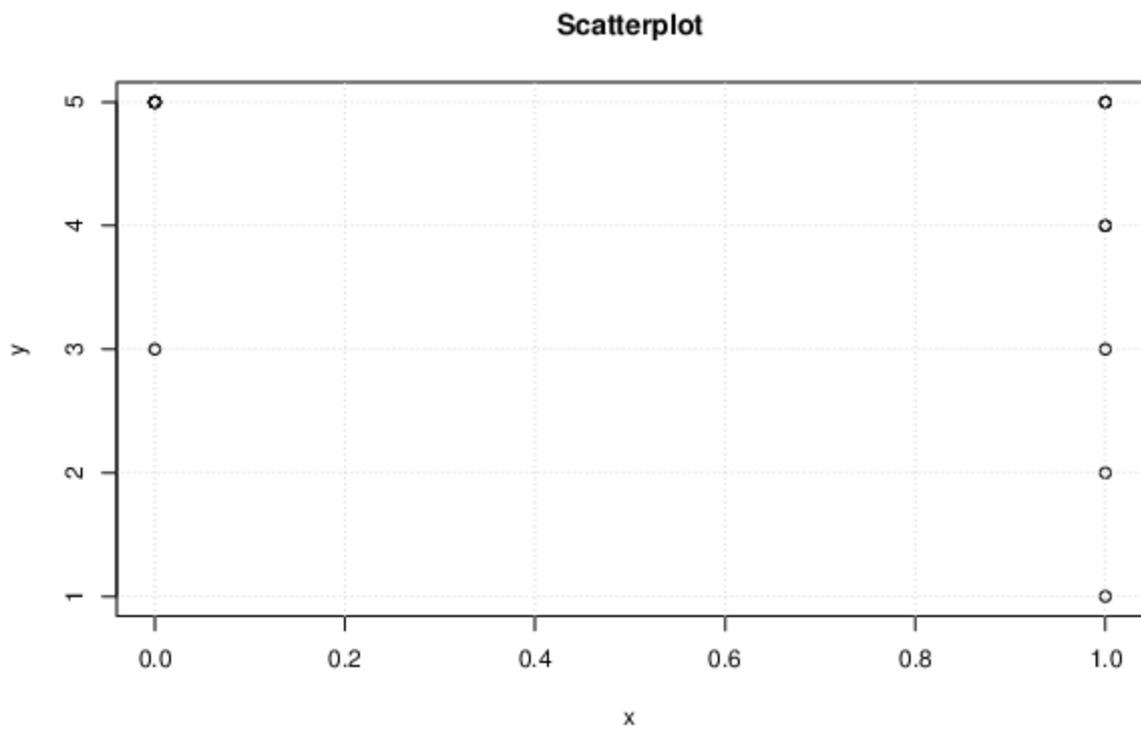
G)



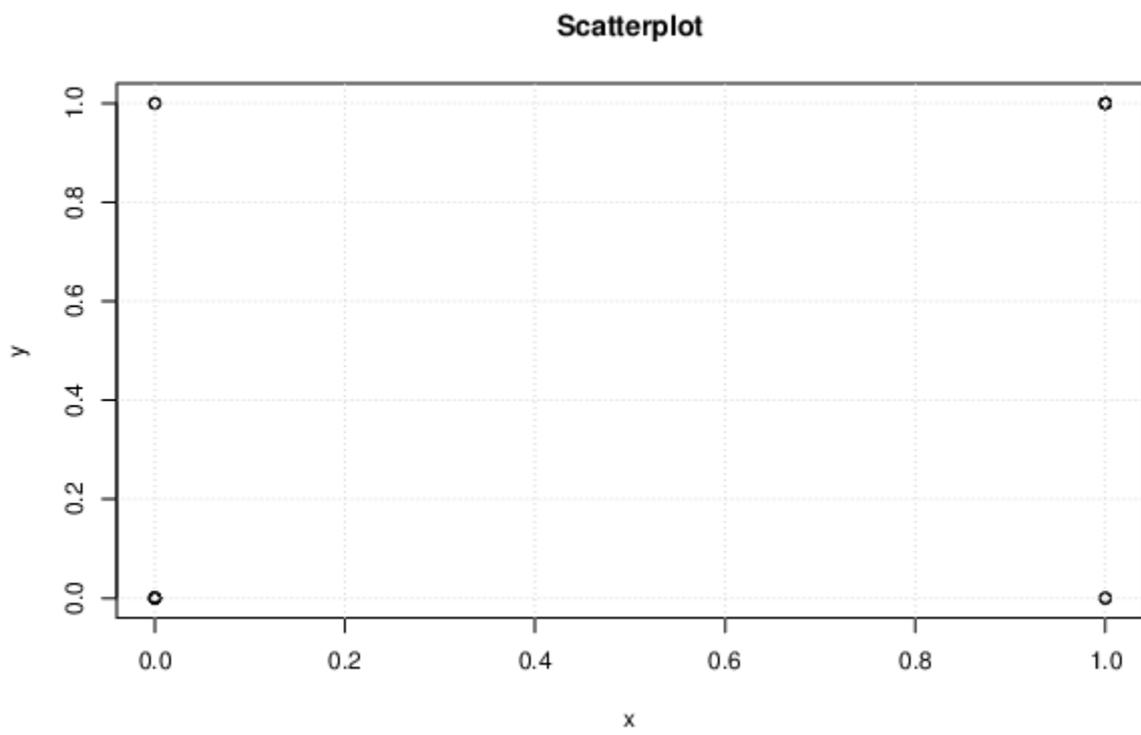
H)



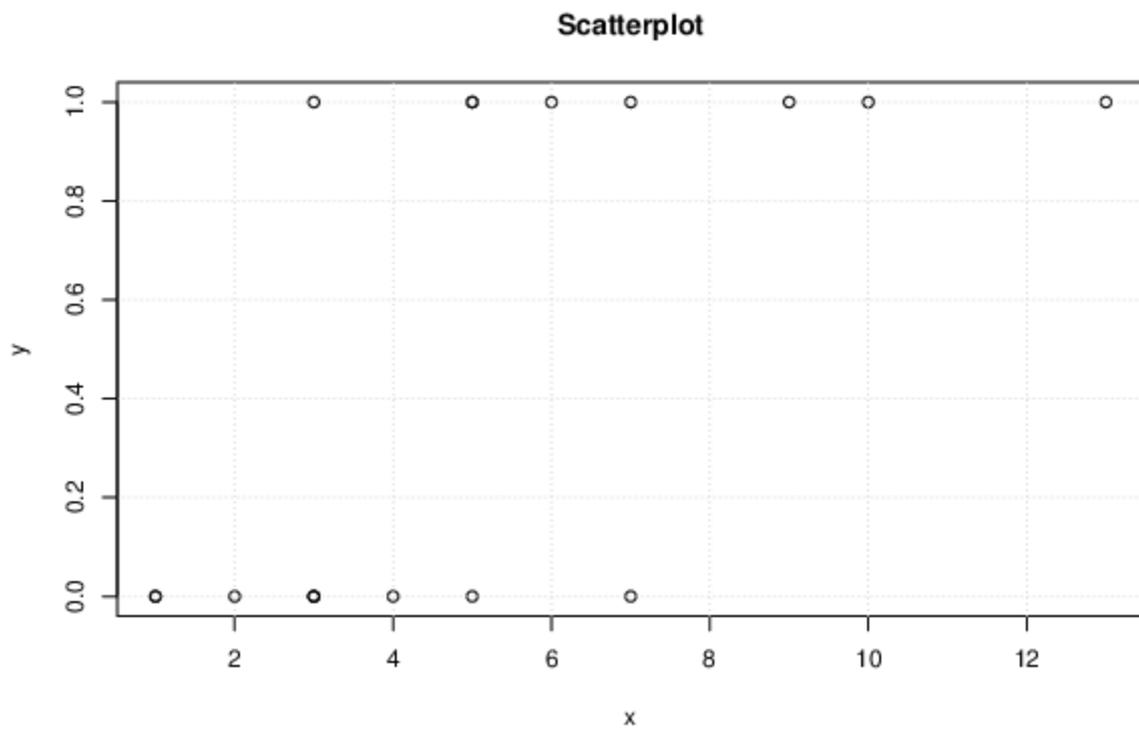
I)



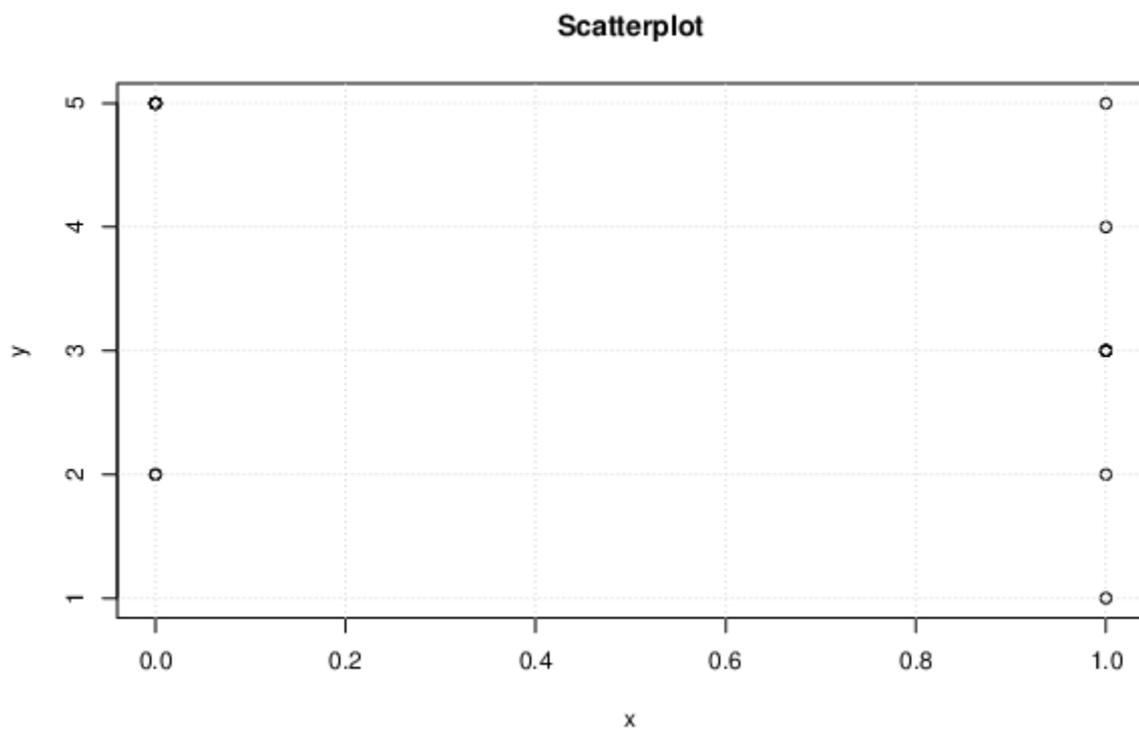
J)



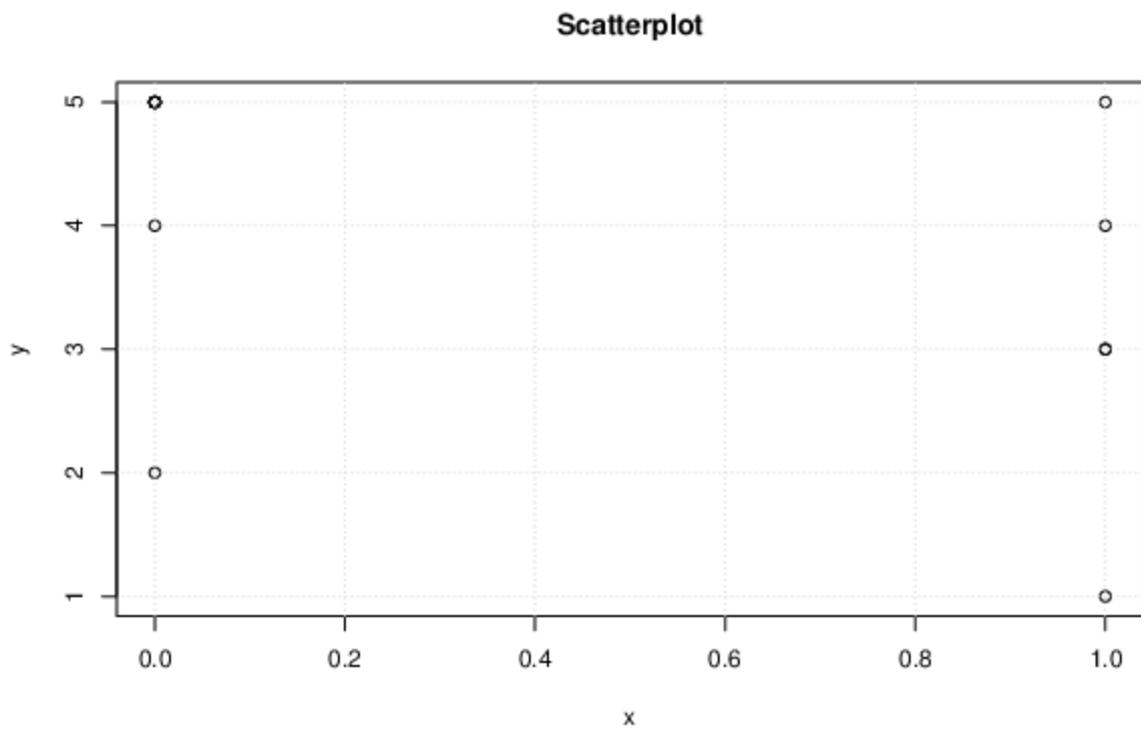
K)



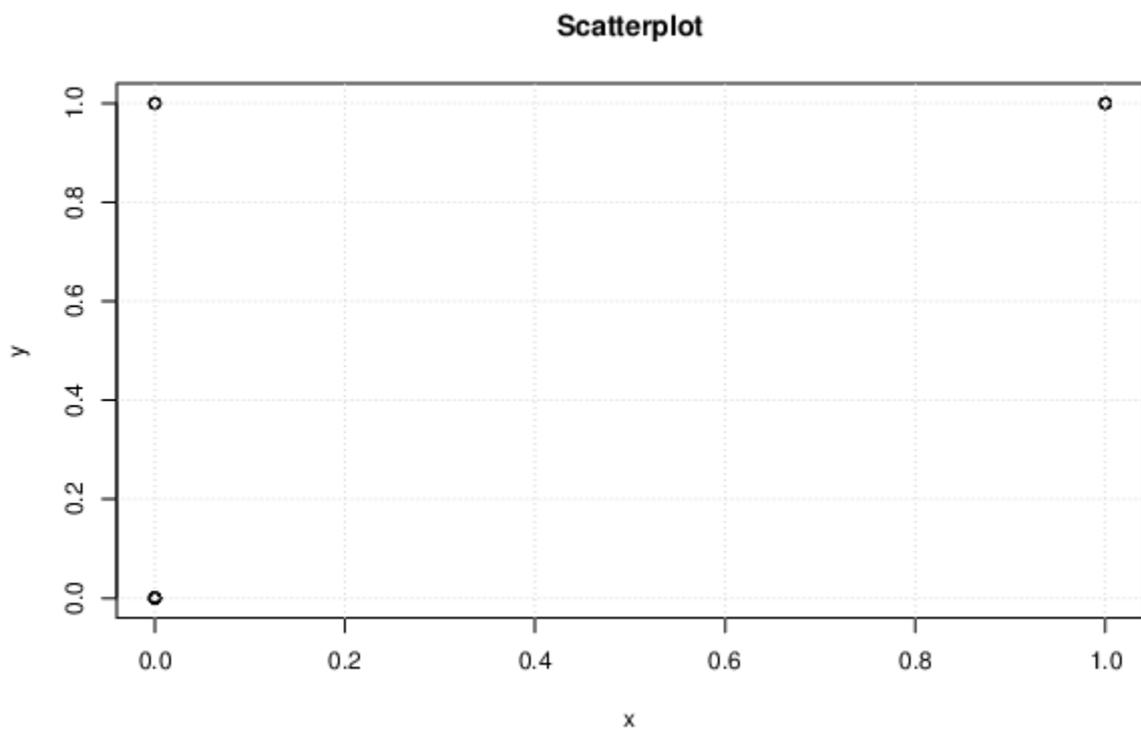
L)



M)



N)



Scatterplots der signifikanten Korrelationen aus Tabelle 11 H&H (X-Achse) und GOS 1 (A), GOS 2 (B) und Infarkte (j/n) (C); GCS (X-Achse) und GOS 1 (D), GOS 2 (E) und Infarkte (j/n) (F); ICB (X-Achse) und Infarkte (j/n) (G); neurologisches Defizit (j/n) (X-Achse) und GOS 1 (H), GOS 2 (I) und Infarkte (j/n) (J); Dauer der CIAN (d) (X-Achse) und Infarkte (j/n) (K); Infarkte (j/n) (X-Achse) und GOS 1 (L); Hypoperfusion während der CIAN (j/n) (X-Achse) und GOS 2 (M) und Infarkte (j/n) (N).

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. ... und Frau Priv.-Doz ... für die Überlassung des Themas dieser Dissertationsschrift sowie für die gute Betreuung während der Erstellung.

Außerdem danke ich Herrn Dr. ... aus der Poliklinik und Klinik für Neurochirurgie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Frau ... danke ich für Unterstützung und Halt abseits des Berufes, welche mir das berufsbegleitende Erstellen dieser Arbeit erst möglich machten.

Meinen Eltern ... und ... und meiner Schwester ... bin ich dankbar für die Unterstützung und Förderung im Leben, welche mir den Weg zum Schreiben dieser Schrift geebnet haben.