

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Präzision der neuronavigierten transkraniellen Dopplersonographie in der
hinteren Schädelgrube

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

Vorgelegt von

Maximilian Stein
aus Herdecke

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	9
2 Literaturdiskussion	11
2.1 Klinik der spontanen Subarachnoidalblutung und Akutversorgung	11
2.2 Komplikationen der spontanen Subarachnoidalblutung.....	15
2.2.1 Einführung und Übersicht.....	15
2.2.2 Early Brain Injury.....	16
2.2.3 Delayed Cerebral Ischemia.....	17
2.2.3.1 Einführung	17
2.2.3.2 Pathophysiologie der Delayed Cerebral Ischemia	18
2.2.3.2.1 Der Angiographische Vasospasmus.....	18
2.2.3.2.2 Mikrozirkulationsstörungen	19
2.2.3.2.3 Mikrothromben.....	19
2.2.3.2.4 Inflammatorische Prozesse	19
2.2.3.2.5 Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke	20
2.2.3.2.6 Cortical Spreading Depolarization and Depression und Cortical Spreading Ischemia.....	20
2.2.3.3 Diagnostik und Management der Delayed Cerebral Ischemia abseits der transkraniellen Dopplersonographie	21
2.2.3.3.1 Einführung und klinische Untersuchung des Patienten.....	21
2.2.3.3.2 Bildgebende radiologische Diagnostik	22
2.2.3.3.3 Kontinuierliches EEG	23
2.2.3.3.4 Invasives Monitoring	23
2.2.3.4 Management und Therapie der Delayed Cerebral Ischemia	24
2.2.3.4.1 Medikamentöse Therapie	24
2.2.3.4.2 Induzierte Hypertonie.....	25
2.2.3.4.3 Volumen- und Hämoglobin-Management	25
2.2.3.4.4 Endovaskuläre Therapie.....	26
2.3 Transkranielle Dopplersonographie.....	27
2.3.1 Einführung.....	27
2.3.2 Grundlagen der transkraniellen Dopplersonographie.....	27

2.3.3	Anatomische Grundlagen – Der Circulus arteriosus cerebri	30
2.3.4	Ablauf der transkraniellen Dopplersonographie	32
2.4	Neuronavigation und transkranielle Dopplersonographie	36
2.4.1	Neuronavigation in der Neurochirurgie	36
2.4.2	Neuronavigierte transkranielle Dopplersonographie	37
3	Material und Methoden	39
3.1	Ethikvotum.....	39
3.2	Patientenkollektiv.....	39
3.3	Erstellung eines Behandlungsplanes.....	41
3.4	Ablauf der neuronavigierten transkraniellen Dopplersonographie	43
3.5	Statistik.....	49
4	Ergebnisse	50
4.1	Genauigkeit der neuronavigierten TCD für supra- und infratentorielle Gefäßabschnitte	50
4.2	Reproduzierbarkeit der neuronavigierten TCD	52
5	Diskussion.....	55
6	Zusammenfassung.....	59
7	Literaturverzeichnis	60
8	Anhang.....	70
8.1	Danksagung	70
8.2	Eigene Veröffentlichungen	71
8.2.1	Originalarbeiten im Rahmen dieser Promotion	71
8.2.2	Weitere Originalarbeiten	71
8.2.3	Kongressbeiträge.....	71
8.3	Lebenslauf	73

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	A. cerebri anterior
ACOM	A. communicans anterior
ADR	alpha/delta ratio
A1	Hauptstamm der A. cerebri anterior
BA	A. basilaris
BBB	Blut-Hirn-Schranke
CBF	Cerebraler Blutfluss
CBFV	Cerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CMD	Zerebrale Mikrodialyse
CPP	Cerebraler Perfusionsdruck
CSD	Cortical Spreading Depolarization
CCT	craniale CT
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	Perfusions-CT
DCI	Delayed Cerebral Ischemia
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Early Brain Injury
ECoG	Elektrocorticogramm
EEG	Elektroencephalogramm
H&H	Hunt und Hess

ICA	A. carotis interna
ICP	Intrakranieller Druck
MAP	Mittlerer arterieller Drucks
MCA	A. cerebri media
MTT	Mean Transit Time
M1	Hauptstamm der A. cerebri media
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PCA	A. cerebri posterior
PCOM	A. communicans posterior
PbtO2	Parenchmal Brain Tissue Oxygenation
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PTCA	Perkutane transluminale Ballon-Angioplastie
P1	Hauptstamm der A. cerebri posterior
rCBF	regionaler Cerebraler Blutfluss
SAB	Subarachnoidalblutung
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
VA	A. vertebralis
WFNS	World Federation of Neurosurgical Surgeons

Es werden grundsätzlich die international üblichen Abkürzungen der SI-Einheiten verwendet.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abhängigkeit des Dopplershifts vom Winkel α	29
Abbildung 2: Der Circulus arteriosus cerebri.....	32
Abbildung 3: Pulskurven bei der transkraniellen Dopplersonographie supratentorieller und infratentorieller Hirnarterien.....	34
Abbildung 4: Planung des transtemporalen Dopplertrajektes zur Untersuchung des linken M1-Segments der MCA durch den virtuell ausgedünnten Schädelknochen...	42
Abbildung 5: Planung des Dopplertrajektes zur Untersuchung der A. basilaris durch das Foramen magnum.....	42
Abbildung 6: Nichtinvasive manuelle Registrierung des Patientenkopfes.....	44
Abbildung 7: Neuronavigierte transkranielle Dopplersonographie supratentorieller Gefäßabschnitte.....	45
Abbildung 8: Neuronavigierte transkranielle Dopplersonographie infratentorieller Gefäßabschnitte.....	46
Abbildung 9: Akquirierung der Trajektorie des optimalen Dopplersignals.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Schweregradeinteilungen bei spontaner SAB.....	12
Tabelle 2: Fisher-Graduierung und modifizierte Fisher-Graduierung.....	13
Tabelle 3: Patientenkollektiv.....	40
Tabelle 4: Räumliche Genauigkeit der navigierten transkraniellen Dopplersonographie.....	51
Tabelle 5: Distanzen zwischen dem Target Point des optimalen Dopplersignals der ersten Untersuchung und den Target Points des optimalen Dopplersignals aus den Folgeuntersuchungen.....	52
Tabelle 6: Doppersignal unmittelbar im Bereich des Ausgangstrajektes bei Untersuchung aller supratentoriellen und infratentoriellen Gefäßabschnitte.....	54

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine schwerwiegende, seltene Form des Schlaganfalles und macht 5% aller Schlaganfälle aus [33]. Das mittlere Alter des Auftretens dieser Art der intrakraniellen Blutung liegt mit einem Peak zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr bei 55 Jahren [75, 126] und ist somit deutlich geringer als das mittlere Alter des Auftretens anderer, vor allem ischämischer Schlaganfälle [33, 78, 129]. Frauen sind 1,6 mal häufiger Betroffen als Männer [12]. In 85% aller Fälle liegt einer spontanen SAB die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas zugrunde. 10% der nichttraumatischen SABs sind nicht-aneurysmatisch perimesencephal [75]. Seltener Ursachen, die die restlichen 5% umfassen, können arteriovenöse Malformationen, Vaskulitiden, arterielle Dissektionen oder Koagulopathien sein [82]. Die Inzidenz der aneurysmatischen SAB liegt bei 6 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr [31]. Es zeigen sich regionale Abweichungen von dieser Datenlage mit deutlich höheren Fallzahlen in Finnland (19,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) und in Japan (22,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) [75]. In Europa liegt die Letalität dieser Erkrankung bei 35% [31].

Wegen des relativ jungen Alters der Patienten bei Auftreten einer spontanen Subarachnoidalblutung und einer hohen Morbidität und Mortalität, die sich auch aus den Folgekomplikationen der SAB ergeben, hat die erfolgreiche Behandlung der Patienten mit einer nichttraumatischen SAB auch eine hohe sozioökonomische Bedeutung [127].

Risikofaktoren für das Auftreten einer aneurysmatischen SAB lassen sich in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren aufteilen. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen Rauchen, arterielle Hypertonie und übermäßiger Alkoholkonsum. Regelmäßige körperliche Betätigung hat einen schwachen protektiven Effekt [4, 34, 137]. Nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind das Lebensalter, weibliches Geschlecht, zuvor aufgetretene SABs bei verwandten Familienangehörigen, wahrscheinlich japanische oder finnische Ethnizität und stattgehabte Subarachnoidalblutungen in der eigenen Anamnese [19].

Der angiographische Vasospasmus intrakranieller cerebraler Arterien ist eine gewichtige Komplikation, die vor allem im Anschluss an Subarachnoidalblutungen nach Ruptur intrakranieller Aneurysmen auftreten kann.

Der angiographische Vasospasmus ist als Teil eines multifaktoriellen Geschehens im Anschluss an vor allem aneurysmatische Subarachnoidalblutungen aufzufassen, welches zu verzögerten cerebralen Ischämien führen kann. In der englischsprachigen Literatur wird dies als „Delayed Cerebral Ischemia“ – kurz DCI beschrieben.

Die rechtzeitige Detektion und interdisziplinäre Behandlung des Vasospasmus ist von eminenter Bedeutung, um der Entstehung cerebraler Ischämien entgegenzuwirken.

Eine von mehreren Strategien zur Detektion des Auftretens von Vasospasmen ist der Einsatz der transkraniellen Dopplersonographie (TCD). Probleme der transkraniellen Dopplersonographie sind die Abhängigkeit des Untersuchungsergebnisses vom Untersucher und dessen Erfahrungswert im Umgang mit diesem Verfahren.

Es konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit der transkraniellen Dopplersonographie supratentorieller Gefäße und die Reproduzierbarkeit der einzelnen Untersuchungen durch den Einsatz nichtinvasiver Neuronavigation gesteigert werden kann [85].

Die Neuronavigation ist in der modernen Neurochirurgie ein zentrales Element, welches seinen Einsatz insbesondere in der onkologischen Neurochirurgie findet, jedoch auch im Rahmen weiterer neurochirurgischer Interventionen als wichtiges Hilfsmittel eingesetzt wird.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Genauigkeit der nichtinvasiven Neuronavigation im Bereich der hinteren Schädelgrube im Rahmen der neuronavigierten transkraniellen Dopplersonographie infratentorieller Gefäße zu untersuchen. Gleichzeitig wurden im Rahmen dieser Studie auch die Genauigkeit der nichtinvasiven Neuronavigation für die Anwendung bei der transkraniellen Dopplersonographie supratentorieller Gefäße untersucht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Klinik der spontanen Subarachnoidalblutung und Akutversorgung

Grundlage der Ausbildung eines cerebralen Aneurysmas sind degenerative Veränderungen der Lamina elastica interna der Gefäßwand mit sekundärer Verschmächtigung der Tunica media [6, 32]. Rupturierte Aneurysmen haben eine durchschnittliche Größe von 6-7mm [6].

Die Ausbildung eines cerebralen Aneurysmas kann mit bestimmten Erkrankungen assoziiert sein, wie der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung oder den Bindegewebserkrankungen Ehlers-Danlos-Syndrom und Marfan-Syndrom. Weiterhin zeigt sich ein gehäuftes Auftreten in Verbindung mit einer bikuspiden Aortenklappe oder einer Koarktation der Aortenklappe [32, 65]. Es besteht eine familiäre Häufung des Auftretens cerebraler Aneurysmen, was auf eine genetische Disposition hindeutet. Weitere Risikofaktoren für die Ausbildung eines cerebralen Aneurysmas scheinen weibliches Geschlecht, erhöhtes Lebensalter und bereits stattgehabte Subarachnoidalblutungen in der Patientenanamnese zu sein [31, 53, 72, 121, 134, 137].

Selten (bei weniger als 3% aller intrakraniellen Aneurysmen) kann es auf Grundlage einer bakteriellen Infektion im Bereich der Arteriengefäßwand zur Ausbildung eines sogenannten mykotischen Aneurysmas kommen. In weniger als 1% zeigen sich dissezierende Aneurysmen infolge eines Traumas [82].

Aneurysmen bilden sich vor allem an Teilungsstellen des arteriellen Gefäßsystems aus [9].

Dabei zeigen sich cerebrale Aneurysmen am häufigsten im vorderen Bereich des Circulus arteriosus cerebri. Sie sind zu 35-40% im Bereich der A. cerebri anterior oder der A. communicans anterior lokalisiert, zu ca. 30% im Bereich der A. carotis interna, zu 20-25% an der A. cerebri media und zu 10% im hinteren Kreislauf [82].

Bei etwa 20-30% der Patienten lassen sich angiographisch multiple cerebrale Aneurysmen nachweisen [82].

Patienten, die eine spontane SAB erleiden, präsentieren sich in ca. 70% der Fälle mit einem stärksten, meist plötzlich einsetzenden Kopfschmerzereignis („Vernichtungskopfschmerz“, „thunderclap headache“) [90]. Etwa ein Fünftel der Patienten berichtet über zeitlich naheliegende vorangegangene Kopfschmerzereignisse, welche als „Warnblutungen“ (in der englischsprachigen

Literatur „warning leaks“) interpretiert werden [104]. Weitere Symptome können neben einem Meningismus Übelkeit, Erbrechen, epileptische Krampfanfälle, fokale neurologische Defizite oder eine vorübergehende Bewusstlosigkeit bis hin zum persistierenden Koma und in 4-7% ein Kreislaufstillstand mit resultierender Reanimationspflichtigkeit [75; 110] sein.

Die Schwere der klinischen Symptomatik des Patienten nach dem Blutungsereignis wird nach Hunt und Hess (H&H) klassifiziert oder nach der Klassifikation der World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS) eingeteilt [82] (Tabelle 1). Dabei ist die Graduierung nach Hunt und Hess eine Einteilung anhand des klinisch-neurologischen Status des Patienten nach dem Blutungsereignis. Patienten, die sich mit einem schlechten neurologischen Status präsentieren, haben ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome [101]. Die WFNS-Graduierung orientiert sich am GCS des Patienten nach dem initialen Blutungsereignis. [75]

	Hunt & Hess	WFNS
Grad I	Asymptomatisch, milde Kopfschmerzen, leichter Meningismus	GCS 15
Grad II	Moderate bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, ggf. Hirnnervenausfällen, ansonsten kein fokal-neurologisches Defizit	GCS 13-14 ohne fokal-neurologisches Defizit (Aphasie, Hemiparese/ Hemiplegie)
Grad III	Somnolenz, mildes fokal-neurologisches Defizit (abgesehen von Hirnnervenausfälle)	GCS 13-14 mit fokal-neurologischem Defizit
Grad IV	Stupor, milde bis schwere Hemiparese	GCS 7-12 mit oder ohne fokal-neurologischem Defizit
Grad V	Koma, Streckhaltung, moribundes Erscheinungsbild	GCS 3-6 mit oder ohne fokal-neurologischem Defizit

Tabelle 1: Klinische Schweregradeinteilungen bei spontaner SAB [75]

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer SAB ist die craniale CT (CCT) das diagnostische Mittel der Wahl [91]. Bleibt der Verdacht auf eine SAB trotz negativer CT bestehen, kann eine Liquorpunktion zum Nachweis oder Ausschluss einer SAB angeschlossen werden. Bei Vorliegen einer aneurysmatischen SAB zeigt sich in der nativen CCT in über 99% der Fälle ein subarachnoidaler Blutclot. In über 50% kommt es zu einem Einbruch von Blut in den intraventrikulären Raum. 30% der aneurysmatischen SABs zeigen ein begleitendes intracerebrales Hämatom. In unter 5% besteht ein initiales akutes subdurales Hämatom. Selten kann es weiterhin durch

einen plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks zu sogenannten Duret-Blutungen im Bereich der hinteren Schädelgrube kommen [75].

Die Beschreibung des Ausmaßes des Blutclots nach spontaner SAB erfolgt anhand der Fisher-Graduierung oder der modifizierten Fisher-Graduierung [75]. Die modifizierte Fisher-Graduierung erlaubt eine Abschätzung des Risikos des Auftretens von symptomatischen Vasospasmen im anschließenden Verlauf nach stattgehabter SAB [40] (Tabelle 2).

	Fisher-Graduierung	modifizierte Fisher-Graduierung
Grad 0	/	Keine Subarachnoidalblutung und kein intraventrikuläres Hämatom
Grad 1	Keine Subarachnoidalblutung und kein intraventrikuläres Hämatom	Lokalisierte oder diffuse schmale Subarachnoidalblutung ohne intraventrikuläres Hämatom
Grad 2	Subarachnoidalblutung in vertikaler Ausdehnung <1mm	Lokalisierte oder diffuse schmale Subarachnoidalblutung mit intraventrikulärem Hämatom
Grad 3	Subarachnoidalblutung in vertikaler Ausdehnung \geq 1mm	Lokalisierte oder diffuse breite Subarachnoidalblutung ohne intraventrikuläres Hämatom
Grad 4	Intracerebrales und/ oder intraventrikuläres Hämatom mit oder ohne Subarachnoidalblutung	Lokalisierte oder diffuse breite Subarachnoidalblutung mit intraventrikulärem Hämatom

Tabelle 2: Einteilung der Blutungsverteilung in der initialen CT nach spontaner SAB anhand der Fisher-Graduierung und der modifizierten Fisher-Graduierung [75]

Der Goldstandard zur Detektion einer vaskulären Malformation als Ursache einer spontanen Subarachnoidalblutung ist die digitale Subtraktionsangiographie im Sinne einer arteriellen Panangiographie der Hirngefäße [60].

Wird eine spontane Subarachnoidalblutung überlebt, ist der weitere Verlauf durch das mögliche Auftreten wesentlicher Komplikationen bestimmt. Dies umfasst in der Initialphase das Risiko der Nachblutung vor Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas, die Early Brain Injury und die Entwicklung eines Hydrocephalus mit konsekutiver Erhöhung des intrakraniellen Drucks.

20% der Patienten zeigen einen hydrocephalen Aufstau [44 124]. In diesen Fällen ist in der Akutsituation die Anlage einer Liquorableitung mittels extraventrikulärer Drainage oder lumbaler Liquordrainage zu erwägen. 7% der Patienten im Verlauf nach spontaner SAB sind auf einen dauerhaft angelegten Liquorshunt (ventrikuloperitonealer oder seltener ventrikuloarterialer Shunt) angewiesen [68].

Im Behandlungsverlauf sind die Morbidität und Mortalität neben anderen Komplikationen im Rahmen der intensivmedizinischen und anschließenden weiteren stationären Behandlung eminent durch das Risiko des Auftretens verzögerter cerebraler Ischämien, der Delayed Cerebral Ischemia, beeinflusst [74].

Die Behandlung rupturierter Aneurysmen sollte in einem spezialisierten Zentrum optimalerweise nach interdisziplinärem Beschluss durch eine interventionelle Versorgung – meist im Sinne einer Coilembolisation – oder durch eine chirurgische Versorgung – meist im Sinne eines Clippings – erfolgen, um eine Re-Blutung zu verhindern. Beim Clipping erfolgt der operative Verschluss des Aneurysmahalses mittels eines Clips. Beim Coiling wird der Aneurysmasack interventionell endovaskulär mit Platinspiralen ausgefüllt um ein Zuthrombosieren des Aneurysmas zu erwirken. Ob ein Clipping oder Coiling sinnvoller ist, ist letztlich vor allem abhängig von der Lokalisation und Geometrie des Aneurysmas. Weitere operative Möglichkeiten der Aneurysmaversorgung sind in Einzelfällen zu erwägen, wie das Wrapping, bei dem der Aneurysmasack beispielsweise mit autologem Material umhüllt wird oder das Trapping, bei dem zu- und abführende Gefäße unmittelbar proximal und distal der Gefäßmalformation verschlossen werden, wobei prinzipiell eine suffiziente Kollateralisierung hierzu Voraussetzung ist. Re-Blutungen treten bei nicht ausgeschalteter Blutungsquelle innerhalb der ersten 72 Stunden in 8-23% der Fälle auf und sind mit einer hohen Mortalität von 20-60% verbunden [69].

Faktoren, die mit einem schlechten Outcome nach aneurysmatischer SAB korrelieren, sind ein schlechter neurologischer Status des Patienten bei Aufnahme, höheres Patientenalter, Bluthochdruck, ein großer subarachnoidaler Blutclot, vorbestehende medizinische Leiden, Aneurysmen der hinteren Circulation und Aneurysma-Re-Blutungen [101].

Für 26% der Patienten, die eine Subarachnoidalblutung erleiden, wurde beschrieben, dass sie in Folge der Blutung versterben, wohingegen 55% der Patienten die Blutung überleben und wieder in die Eigenständigkeit zurückfinden und 19% der Patienten mit dauerhaften einschränkenden Behinderungen überleben, die sie nicht in die Eigenständigkeit zurückfinden lassen [87].

2.2 Komplikationen der spontanen Subarachnoidalblutung

2.2.1 Einführung und Übersicht

Komplikationen infolge der spontanen SAB sind erhöhter intrakranieller Druck, direkte Schädigung von Hirngewebe durch intraparenchymatöse Blutungsanteile, Mittellinienverlagerung und Einklemmung.

Durch eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems in Folge der Blutung kann eine SAB auch zu einer akuten Lungenschädigung mit pulmonalem Ödem und kardialen Funktionsstörungen bis hin zur Tako-Tsubo-Kardiomyopathie führen [52]. Weiterhin kann es zu schwerwiegenden Entgleisungen des Elektrolyt- und Wasser-Haushaltes kommen [15].

Bis zu 80% der SAB-Patienten entwickeln ein SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) [120].

Bei den Patienten, welche das initiale Ereignis der spontanen Subarachnoidalblutung überleben, tragen zwei mögliche Komplikationen in besonderem Maße zum Outcome der Patienten bei, die „Early Brain Injury“ (EBI) und die „Delayed Cerebral Ischemia“ (DCI).

Die Early Brain Injury ist eine frühe Folge der spontanen Subarachnoidalblutung. Pathomechanistische Ursachen der EBI liegen in einer transienten cerebralen Ischämie in Folge des Blutungsereignisses und im subarachnoidalen Blutclot selbst.

Patienten, die das initiale Blutungsereignis überleben, unterliegen dem Risiko einer klinischen Verschlechterung im Verlauf durch eine verzögerte cerebrale Ischämie – die Delayed Cerebral Ischemia – in Folge der subarachnoidalen Blutung. Diese DCI ist, wie weiter unten ausgeführt, ein multifaktorielles Geschehen, welches das Risiko eines schlechten Outcomes erhöht [24, 74].

DCI nach spontaner SAB kann auf unterschiedliche Weisen detektiert werden, dies beinhaltet neben der klinischen Untersuchung der Patienten weitere nicht-invasive und invasive Untersuchungstechniken.

Im Verlauf nach einer stattgehabten spontanen SAB lassen sich zwei kritische Phasen unterscheiden.

Die ersten drei Tagen nach dem Blutungsereignis sind geprägt durch das Risiko von Schäden durch die Early Brain Injury.

Die Delayed Cerebral Ischemia zeigt sich vor allem ab dem 3.-4. Tag nach dem Blutungsereignis. Die höchste Wahrscheinlichkeit des Auftretens liegt im Bereich

zwischen dem 6.-8. Tag. Nach dem 12.-14. Tag nach dem Blutungsereignis ist das Risiko des Auftretens von Schäden durch eine DCI in den meisten Fällen abgeklungen [51,138] Nur in wenigen Fällen kommt es noch nach dem 14. Tag zu einer DCI.

Es ist in Betracht zu ziehen, dass EBI und DCI in einem kausalen Zusammenhang mit einander in Verbindung stehen [127].

2.2.2 Early Brain Injury

Zur Early Brain Injury als frühe Folge der spontanen Subarachnoidalblutung kommt es aufgrund einer transienten cerebralen Ischämie in Folge des Blutungsereignisses und durch toxische Effekte des subarachnoidalen Blutes selbst [42, 77].

Blutungen in den subarachnoidalen Raum können zu einem massiven Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) führen. Dabei kann der ICP den diastolischen Blutdruck deutlich überschreiten. Die initiale Erhöhung des ICP bildet sich in den meisten Fällen zunächst wieder zurück, kann jedoch auch persistieren. Ein hoher ICP verschlechtert die cerebrale Blutzirkulation und kann diese in manchen Fällen gar ganz zum Erliegen bringen. Dies kann zusätzlich durch ein cerebrales Ödem oder einen akuten Hydrocephalus aggraviert werden.

Eine Erhöhung des ICP führt zu einer Verringerung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und des cerebralen Perfusionsdruckes.

Die cerebrale Autoregulation zeigt sich nach stattgehabter SAB beeinträchtigt und scheint zu einem verschlechterten regionalen cerebralen Blutfluss beizutragen.

Ein erhöhter ICP, Hypoperfusion und globale transiente Ischämie sind mit einer verminderten kortikalen Aktivität vergesellschaftet, was sich in einem beeinträchtigten Electrocorticogramm bzw. EEG mit einer schweren Suppression widerspiegelt. Normalisiert sich die cerebrale Perfusion, so kommt es auch wieder zu einer Erholung der EEG-Aktivität [127].

Es ist weiterhin auch annehmbar, dass die neurovaskuläre Vergesellschaftung von corticaler Aktivität und regionalem cerebralem Blutfluss zu einer Reduktion des rCBF führen könnte, wenn die corticale Aktivität beeinträchtigt ist.

Ein beeinträchtigter CBF führt zu einer transienten fokalen oder globalen Ischämie. Dies wiederum führt zu metabolischen Störungen, einer Ionen-Dysbalance und einem zytotoxischen und vasogenen cerebralen Ödem [61]. Durch die Ischämie

kommt es zu einer Aktivierung Caspase-abhängiger und -unabhängiger Signalwege und einer konsekutiven Apoptose von Neuronen, Astrozyten und Zellen des Gefäßsystems [127]. Weiterhin werden durch die Hypoxie inflammatorische Prozesse und das Gerinnungssystem aktiviert [94, 103, 106].

Inwiefern EBI und DCI pathophysiologisch genau verbunden sind, bleibt noch unklar [127].

2.2.3 Delayed Cerebral Ischemia

2.2.3.1 Einführung

Patienten, die das initiale Blutungsereignis mit seinen potentiellen frühen Komplikationen überleben, unterliegen dem Risiko einer klinischen Verschlechterung im Verlauf durch eine verzögerte cerebrale Ischämie in Folge der subarachnoidalen Blutung. Diese „Delayed Cerebral Ischemia“ betrifft bis zu 30% der Patienten [37, 74]. Die DCI ist ein multifaktorielles Geschehen, welches neben dem angiographischen Vasospasmus, Mikrozirkulationsstörungen, Mikrothrombenbildung, inflammatorische Prozesse, eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke (BBB) und die sogenannte „Cortical Spreading Depolarization and Depression“ (CSD) umfasst [74]. Das Auftreten einer DCI verdoppelt das Risiko eines schlechten Outcomes [24]. DCI kann reversibel sein oder zur cerebralen Infarkten führen. Etwa die Hälfte der Patienten nach spontaner aneurysmatischer SAB entwickelt eine DCI [7, 8, 24, 26, 27, 88, 135].

Dabei können sich verzögerte cerebrale Ischämien symptomatisch oder asymptomatisch zeigen.

Asymptomatische verzögerte cerebrale Ischämien beziehen sich auf das verzögerte Auftreten von radiologisch nachgewiesenen cerebralen Infarkten ohne nachweisbare neu aufgetretene klinische Auffälligkeiten bzw. Defizite [3, 41, 100, 131].

In einigen Publikationen werden nur symptomatische verzögerte cerebrale Ischämien als eigentliche DCI angesehen. Diese symptomatische DCI umfasst ein verzögertes Auftreten von fokal-neurologischen Defiziten oder eine klinische Verschlechterung um mindestens 2 Punkte auf der Glasgow Coma Scale, ohne dass dies direkt durch die Versorgung des Aneurysmas oder andere Gründe der neurologischen

Verschlechterung wie hydrocephalen Aufstau, cerebrales Ödem oder metabolische Entgleisungen zu begründen wäre [136].

Besondere Herausforderungen ergeben sich bei der Detektion von DCI bei Patienten, die aufgrund eines schlechten klinischen Status der klinischen Untersuchung nicht im erforderlichen Ausmaß zugänglich sind und bei der Detektion asymptomatischer DCI.

Volumen, Verteilung und Dauer der Persistenz des subarachnoidalen Blutes korrelieren mit dem Auftreten von angiographischem Vasospasmus und DCI [97]. Ein schlechter klinischer Status des Patienten bei Aufnahme und initiale Bewusstlosigkeit im Rahmen des Blutungsereignisses erhöhen das Risiko des Auftretens einer DCI [20].

2.2.3.2 Pathophysiologie der Delayed Cerebral Ischemia

2.2.3.2.1 Der Angiographische Vasospasmus

Etwa 70% der Patienten mit spontaner aneurysmatischer SAB entwickeln einen angiographischen Vasospasmus vor allem zwischen Tag 3 und 14 nach dem Blutungsereignis [27, 88, 100, 135]. 30% der Patienten mit angiographisch nachweisbarem Vasospasmus entwickeln eine DCI [8, 18, 24, 27, 88, 100, 135]. Ausmaß und Schwere des Vasospasmus korrelieren mit dem Ausmaß, der Lokalisation und der Persistenz des subarachnoidalen Blutclots [36, 97]. Als Ursache des Vasospasmus werden Blutabbauprodukte und die Freisetzung von Hämoglobin und Erythrozyteninhalt angesehen. Freie Sauerstoffradikale, Entzündungsprozesse und Endothelschäden, die zu einer vermehrten Expression von Endothelin-1 und verringertem Stickstoffmonoxid führen, scheinen Schlüsselfaktoren bei der Entstehung des Vasospasmus darzustellen [93]. Langzeitfolgen trotz Rückbildung des Gefäßspasmus können arterielle Fibrose, Verdickung des Endothels und eine verringerte Compliance der arteriellen Gefäße sein [74]. Ob sich eine DCI infolge eines angiographischen Vasospasmus ausbildet, ist neben der Schwere des Spasmus abhängig von vorbestehenden Kollateralen, dem cerebralen metabolischen Bedarf und dem arteriellen Blutdruck [74].

2.2.3.2.2 Mikrozirkulationsstörungen

In tierexperimentellen Studien konnten mikrovaskuläre Spasmen im Bereich von bis zu 70% der Arteriolen nach SAB demonstriert werden [39]. Oxygeniertes Hämoglobin und seine Abbauprodukte zeigen einen direkten vasospastischen Effekt [127]. Ein weiterer das Gefäßlumen verengender Effekt mit folgender Verringerung des rCBF wird geschwollenen astrozytischen Endfüßen, konstringierten Perizyten und cerebralen ödematösen Veränderungen zugeschrieben [89, 105].

2.2.3.2.3 Mikrothromben

Die Entstehung von Mikrothromben etwa ab dem zweiten Tag nach dem Blutungsereignis ist ein multifaktorieller Prozess infolge einer gesteigerten Aktivierung der Gerinnungskaskade, Beeinträchtigung der Fibrinolyse, Thrombozytenaggregation in cerebralen Gefäßen und Kleinstgefäßen, Einengung von Gefäßlumina infolge von geschwollenen astrozytischen Endfüßen, cerebralem Ödem und inflammatorischer Prozesse [89, 105, 130, 146]. Der angiographische Vasospasmus großer cerebraler Gefäße führt zu einer Verletzung des Endothels und verursacht eine Aktivierung der Thrombozytenaggregation, in deren Folge es zu Mikrothrombenbildung kommen kann [117]. Auch eine Aktivierung der Thrombozytenaggregation im Bereich des rupturierten Aneurysmas kann zu distalen Mikroembolien führen [117]. In 30-70% konnten bei SAB-Patienten Mikroembolien nachgewiesen werden [2, 98, 99]. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß an Mikrothromben und dem Grad der Ausprägung des Vasospasmus sowie der subarachnoidalen Blutmenge [38]. In Studien zeigte eine therapeutische Thrombozytenaggregationshemmung einen Trend hin zu einem verbesserten Outcome von SAB-Patienten und verminderte sekundäre Ischämien, ohne dass diese Ergebnisse eine statistische Signifikanz erlangen konnten [26].

2.2.3.2.4 Inflammatorische Prozesse

Bei SAB-Patienten zeigen sich im Plasma erhöhte Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Interleukine, TNF). Nach stattgehabter spontaner SAB entwickeln sich inflammatorische Prozesse im subarachnoidalen Raum und benachbarten

Hirnparenchym [80]. Es kommt zu einer vermehrten intracerebralen Akkumulation von Immunzellen in Begleitung von erhöhten pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-6, TNF- α) und einem vermehrten axonalen und neuronalen Schaden [103]. Geschädigte Erythrozyten aktivieren das Komplementsystem, was wahrscheinlich ebenfalls das Risiko des Auftretens von Vasospasmen erhöht [43]. Erhöhte Entzündungsparameter nach SAB sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert, korrelieren aber nicht statistisch signifikant mit dem Auftreten von DCI [67]. In Studien konnte bei Einsatz von Steroiden ein verbessertes Outcome, jedoch keine Besserung in Hinblick auf das Auftreten von angiographischen Vasospasmen oder DCI gezeigt werden [47].

2.2.3.2.5 Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke

Innerhalb der ersten fünf Tage nach spontaner SAB lässt sich mittels Kontrastmittel-CT in ca. 40% der Patienten eine Störung der Blut-Hirn-Schranke zeigen [28], die ebenfalls einen Einfluss auf die Ausbildung einer DCI haben könnte.

2.2.3.2.6 Cortical Spreading Depolarization and Depression und Cortical Spreading Ischemia

Kortikale Streudepolarisierung, in der englischsprachigen Literatur Cortical Spreading Depolarizations (CSD), sind sich ausbreitende, polyphasische, langsame Potentialänderungen gekennzeichnet durch Wellen der neuronalen Depolarisierung [49, 132]. CSD können auf unterschiedliche Weise ausgelöst werden - durch Ionen-Ungleichgewichte, Traumata, Ischämien, elektrische Stimulation oder pharmazeutisch. Dieser kurzzeitige Status der neuronalen Übererregbarkeit ist gefolgt von einem Zusammenbrechen der neuronalen Aktivität mit negativen Potentialen und einer Dauer über mindestens eine Minute in normalem Hirngewebe [132]. Die Cortical Spreading Depression ist die konsekutive verminderte EEG-Aktivität. Diese wellenförmige Ausbreitung schreitet mit Geschwindigkeiten von 2-5/mm pro Minute voran [74].

Die Folge der kortikalen Streudepolarisierung ist im Rahmen der neurovaskulären Kopplung eine Vasodilatation kortikaler Arteriolen mit folgender Hyperämie und somit

erhöhtem regionalem Blutfluss [29] gefolgt von einer verzögerten Hypoperfusion [70]. Ist die reaktive Hyperämie nicht ausreichend um den Sauerstoffbedarf im Bereich distaler Gefäßterritorien suffizient abzudecken, können Ischämien resultieren [29].

In geschädigtem Hirngewebe wie im Falle nach stattgehabter spontaner SAB kann eine Beeinträchtigung der neurovaskulären Kopplung vorliegen mit einer inversen hämodynamischen Reaktion. Kortikale Arteriolen konstringieren wahrscheinlich aufgrund erhöhter astrozytischer Calcium-Level und Aktivierung von Calcium-abhängigen Kaliumkanälen [57]. Somit kann es zu kortikaler Hypoperfusion und in der Folge zu einer „Cortical Spreading Ischemia“ kommen.

Bei SAB-Patienten, die einer Kraniotomie unterzogen wurden, konnten über eingelegte subdurale Streifenelektroden in bis zu 70% der Fälle wiederholte kortikale Streudepolarisierungen nachgewiesen werden, die bis zu über 60 Minuten anhielten [29, 30].

CSD-Cluster konnten bei Patienten, die einen bildmorphologisch nachweisbaren Hirnschaden entwickelten, beobachtet werden [127]. Rezidivierende kortikale Streudepolarisierungen traten bei Patienten parallel zu DCI-induzierten Defiziten mit einem positiven prädiktiven Wert von 86% und einem negativen prädiktiven Wert von 100% auf [30].

2.2.3.3 Diagnostik und Management der Delayed Cerebral Ischemia abseits der transkraniellen Dopplersonographie

2.2.3.3.1 Einführung und klinische Untersuchung des Patienten

Eine frühzeitige Identifizierung von Faktoren, die zur Entstehung einer DCI nach SAB beitragen könnten, ist wichtig, um ggf. rechtzeitig therapeutisch intervenieren zu können. Dies ist schwierig, da sich einige Patienten in einem schlechten klinischen Zustand präsentieren und da sich die DCI klinisch auf unterschiedliche Arten äußern kann, im Sinne von fokal-neurologischen Defiziten oder einer eher globalen Verschlechterung (Verwirrtheit, Agitation, Bewusstseinsminderung). Weiterhin gilt es andere Gründe der klinischen Verschlechterung gegenüber einer DCI als Ursache abzugrenzen (Hirnödem, epileptische Krampfanfälle, metabolische Entgleisungen, Medikamentenwirkungen). Die Entstehung von DCI ist als multifaktorielles

Geschehen aufzufassen. Mehrere diagnostische Tools stehen zur Verfügung, um relevante Änderungen möglichst rechtzeitig zu erkennen [37, 136].

Der bislang sicherste Weg um DCI zu detektieren ist die klinische Untersuchung des wachen Patienten. Dies ist jedoch nicht suffizient möglich, wenn sich Patienten in einem schlechten klinischen Zustand mit Bewusstseinsminderung befinden. Gerade die Patienten, die sich initial mit schlechtem neurologischem Status präsentieren, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer DCI [37].

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass über 20% der SAB-Patienten mit DCI eine klinisch asymptotische DCI entwickeln [50; 108].

Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung sind die Behandler somit auf weitere Diagnostikmethoden angewiesen. Hierzu können die transkranielle Dopplersonographie (TCD), bildgebende Verfahren wie CTA und Perfusions-CT sowie die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die kontinuierliche Elektroencephalographie und invasives Monitoring zur Anwendung kommen.

2.2.3.3.2 Bildgebende radiologische Diagnostik

Die digitale Subtraktionsangiographie ist der Goldstandard zur Detektion von Vasospasmen und bietet auch gleichzeitig die Möglichkeit der Intervention bei Vorliegen relevanter Spasmen. Eine Abnahme des Gefäßlumendurchmessers um mehr als 50% wird als schwerer Vasospasmus angesehen und ist mit einem geminderten CBF verbunden. Die Komplikationsrate der diagnostischen DSA liegt im Bereich von 1% [37]. Die CT-Angiographie (CTA) ist weniger invasiv und leichter verfügbar. Bei Diagnostik mittels CTA wird der Grad des Vasospasmus tendenziell eher etwas zu hoch eingeschätzt. Studien, die CTA und DSA in Hinblick auf Vasospasmen verglichen haben, zeigen insgesamt eine hohe Sensitivität und Spezifität für die CTA [142].

Die am weitesten verbreitet eingesetzte Methode zur Untersuchung der Hirnperfusion ist die Perfusions-CT (CTP) [17]. Ein Unterschreiten des rCBF von 25-40ml/100g/min oder Überschreiten der Mean Transit Time (MTT), der mittleren Durchgangszeit des Blutes durch das perfundierte Gewebe, von 5,0-6,4 Sekunden korreliert mit dem Auftreten von DCI [81]. Regionale Änderungen des Blutflusses können jedoch auch Ausdruck anderer Schädigungen sein wie beispielsweise Hirnschäden durch

intraoperativen Spateldruck oder dysfunktionelle Areale im Bereich von intracerebralen Hämatomen.

Viele Zentren kombinieren den Einsatz von CTA und CTP in der DCI-Diagnostik [37].

2.2.3.3.3 Kontinuierliches EEG

Mittels EEG können weite Bereiche des Gehirnes auch kontinuierlich überwacht werden. Es konnte gezeigt werden, dass bis zu 23% der Patienten nach spontaner SAB epilepsietypische Potentiale im EEG zeigen [12]. Im Rahmen der Entstehung von DCI konnte in Studien eine Reduktion des Verhältnisses von Alpha-Wellen zu Delta-Wellen (alpha/delta ratio, ADR) gezeigt werden. Eine Änderung der ADR scheint bereits zu einem Zeitpunkt aufzutreten, in dem die Folgen der DCI noch potentiell reversibel sind [37]. Nachteil der Methode ist eine große kontinuierlich anfallende Datenmenge, die es durch einen erfahrenen Untersucher auszuwerten gilt.

2.2.3.3.4 Invasives Monitoring

Methoden des invasiven Monitorings bringen vor allem die Risiken mit sich, die bei der Implantation der entsprechenden Devices aufkommen (u.a. Blutung, Infektion).

Die zerebrale Mikrodialyse (CMD) ist ein invasives Monitoring, wobei die Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit untersucht werden kann. Zeitlich vorausgehend zu cerebralen Infarkten kommt es zu Änderungen der Lactat-Spiegel sowie des Verhältnisses von Lactat zu Pyruvat. Diese Änderungen können mittels CMD gemessen werden und bei der Detektion beginnender DCI hilfreich sein [125].

Parenchmal Brain Tissue Oxygenation (PbtO₂) Monitoring ist ein invasives Verfahren zur Überwachung der cerebralen Gewebsoxygenierung im umgebenden Bereich einer implantierten Sonde. Somit können Abfälle des Sauerstoffgehaltes im Interstitium auch in Abwesenheit von niedrigem CPP oder erhöhtem ICP erkannt werden und Ischämien bzw. DCI somit frühzeitig detektiert werden [50; 74]. Ausreichend hohe mittlere PbtO₂-Werte sind mit einem verbesserten Überleben verbunden [14].

Bei bewusstseinsgeminderten Patienten, die der klinischen Untersuchung nicht in ausreichendem Maße zugänglich sind, kann die Anlage eines ICP-Monitorings indiziert sein. Das Aufrechterhalten des CPP über 70mmHg ist mit einem geringeren Risiko des Auftretens von metabolischen Krisen oder Hypoxien assoziiert [102].

Die Kombination aus PbtO₂- und ICP-Monitoring erlaubt Aussagen über Störungen der Autoregulation. Frühe Störungen der Autoregulation bei SAB-Patienten sind mit dem Auftreten von DCI und schlechtem Outcome assoziiert [54, 55].

2.2.3.4 Management und Therapie der Delayed Cerebral Ischemia

2.2.3.4.1 Medikamentöse Therapie

Das einzige derzeit zugelassene Medikament, für welches ein verbessertes klinisches Outcome und ein vermindertes Auftreten von DCI nach spontaner SAB nachgewiesen werden konnte ist der Dihydropyridin-L-Typ-Calcium-Kanal-Blocker Nimodipin [25]. Die Wirkmechanismen des Nimodipins sind nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden eine Reduzierung des Auftretens von Mikrospasmen, Cortical Spreading Ischemia und Mikrothromben [128, 129, 130] sowie ein neuroprotektiver Effekt [73, 127]. Eine signifikante Auswirkung des Nimodipins auf das Auftreten des angiographischen Vasospasmus bei systemischer Applikation konnte nicht nachgewiesen werden [16, 74]. Empfohlen ist die regelmäßige vierstündliche orale Gabe von 60mg Nimodipin bis zum 21. Tag nach dem Blutungsereignis [37]. In Europa ist alternativ auch die kontinuierliche intravenöse Gabe von Nimodipin zugelassen. Als relevante Nebenwirkung kann Nimodipin teilweise die Gabe selbst limitierende Hypotonien auslösen.

Die intrathekale Applikation von Nimodipin wurde im Rahmen der NEWTON-2-Studie (Nimodipine Micoparticles To Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage) untersucht. Zwar konnte ein signifikant geringeres Auftreten von Vasospasmen unter intrathekaler Gabe des Wirkstoffs EG-1962 (Nimodipin-Mikropartikel) gezeigt werden, jedoch konnte keine signifikante Verbesserung des Outcomes im 90-Tage-Follow-Up nachgewiesen werden. [11]

Andere Medikamente, die experimentell oder klinisch untersucht wurden, sind der Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist Clazosentan, der Rho-Kinase-Inhibitor Fasudil oder der Ryanodin-Rezeptor-Inhibitor Dantrolene. Jedoch konnte für diese Präparate

unter Risiko-Nutzen-Abwägung letztlich kein zureichender Mehrwert gezeigt werden [74].

2.2.3.4.2 Induzierte Hypertonie

Vasopressoren wie Noradrenalin oder Phenylephrin können eingesetzt werden, um den CBF zu erhöhen und somit die cerebrale Oxygenierung zu verbessern, um einer sich entwickelnden DCI mit beginnender klinisch-neurologischer Verschlechterung entgegenzuwirken [122]. Unter kontinuierlichem Monitoring des mittleren arteriellen Drucks (MAP) bzw. des cerebralen Perfusionsdrucks (CPP) sollte die Katecholamingabe erhöht werden, bis sich das neurologische Defizit rückbildet [37]. Nach suffizienter Ausschaltung der Blutungsquelle kann im Falle weiterer nicht rupturierter Aneurysmen eine induzierte Hypertonie eingeleitet werden, da kein erhöhtes Rupturrisiko besteht [37].

Der Neurostatus sollte sich über 24-48 Stunden auf einem stabilen gebesserten Niveau halten, bevor eine schrittweise Deeskalation der induzierten Hypertonie unter engmaschigem Monitoring erwogen werden kann [37]. Eine aussagekräftige randomisierte kontrollierte Studie mit ausreichender Patientenzahl zur induzierten Hypertonie mit entsprechender Aussage zur Frage, ob diese Therapie zu einem gebesserten Outcome führt, konnte bislang nicht durchgeführt werden [37].

Durch die Gabe von Dopamin kann weiterhin versucht werden, das kardiale Output zu vergrößern, um im Falle schwerer Vasospasmen den CBF zu steigern [56, 66].

2.2.3.4.3 Volumen- und Hämoglobin-Management

Das Konzept der Triple-H-Therapie zur Behandlung symptomatischer DCI mit Hypertonie, Hypervolämie und Hämodilution wurde mittlerweile verlassen. Eine Hypervolämie scheint nicht sinnvoll und sogar eher schädlich [83]. Eine Hypervolämie erhöht das Risiko des Auftretens pulmonaler Ödeme – insbesondere, wenn zusätzlich eine kardiale Einschränkung besteht [95]. Eine forcierte positive Flüssigkeitsbilanz bei SAB-Patienten ist mit einem schlechteren Outcome verbunden [62]. Ziel hingegen sollte das Aufrechterhalten eines möglichst euvolämischen Flüssigkeitsstatus sein [23].

Eine Anämie zeigt sich bei über 50% der Patienten mit spontaner SAB [71] und ist mit einem schlechteren Outcome verbunden [63, 84]. Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sind bei SAB-Patienten ohne DCI bei Hämoglobinwerten unterhalb von 8g/dl empfohlen. Bei Patienten mit DCI und Versagen der First-Line-Therapie sind Transfusionen schon ab Hämoglobinwerten unterhalb von 9-10g/dl empfohlen [23].

2.2.3.4.4 Endovaskuläre Therapie

Bei persistierender DCI trotz Optimierung der hämodynamischen Parameter und bildmorphologischem Nachweis eines angiographischen Vasospasmus sollte eine endovaskuläre Therapie erwogen werden. Spastische Gefäßabschnitte können mittels einer perkutaner transluminaler Ballon-Angioplastie (PTCA) mechanisch dilatiert werden. Diese Methode ist auf den Einsatz im Bereich von proximalen Gefäßabschnitten limitiert. Erfolgsraten liegen bei bis zu über 90% mit längerfristigem Anhalten der Dilatation [13] und Verbesserung des CBF [35]. Mögliche ernsthafte Komplikationen, die in bis zu 5% der Fälle auftreten können, sind Thrombusbildung, Embolien, Dissektionen und Gefäßrupturen [37].

Alternativ kann die intraarterielle Infusion eines Vasodilatators wie Nimodipin, Papaverin, Nicardipin, Verapamil oder Fasudil erwogen werden. Der Vorteil gegenüber einer PTCA ist die bessere Erreichbarkeit auch distaler Gefäßabschnitte mit dem verabreichten Präparat, ein eher diffuser Effekt und ein insgesamt besseres Sicherheitsprofil. Nachteile sind schneller wiederauftretende Gefäßspasmen aufgrund eines eher kurz-wirksamen Effektes, ein Anstieg des ICP durch Vasodilatation oder eine Hypotonie durch systemische Effekte der Präparate [79].

Eine Evidenz aus randomisierten Studien zur intraarteriellen Infusion von Vasodilatoren ist jedoch noch fehlend, wobei monozentrische retrospektive Studien andeuten, dass diese Therapie insgesamt sicher und nur mit wenigen Komplikationen verbunden ist.

2.3 Transkranielle Dopplersonographie

2.3.1 Einführung

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) ist ein erstmals 1982 von Aaslid et al. [1] beschriebenes Verfahren zur Detektion angiographischer Vasospasmen. Dabei basiert die TCD auf dem Prinzip, dass ein verminderter Gefäßdurchmesser in Folge eines Vasospasmus zu einer erhöhten Blutströmungsgeschwindigkeit führt. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes wird mittels eines Schallgerätes ermittelt.

Die transkranielle Dopplersonographie etablierte sich als Untersuchungsmethode in vielen Zentren der SAB-Versorgung. Die TCD ist ein nicht-invasives, am Patientenbett durchführbares, Minimal-Risk-Screening-Tool.

Einschränkungen der TCD sind die hohe Untersucher-Abhängigkeit und eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Untersuchung und die Abhängigkeit des cerebralen Blutflusses von weiteren Faktoren wie Patientenalter, intrakraniell Druck, MAP, CO₂-Gehalt, Gefäßanatomie, Kollateralen und Änderungen aufgrund therapeutischer Interventionen [111]. Eine weitere Erschwernis ergibt sich bei Vorliegen von Gefäßvarianten im Bereich des Circulus arteriosus cerebri. Ein mangelnder Erfahrungswert im Umgang mit der Methode kann zu Abweichungen in den Untersuchungsergebnissen führen [107].

2.3.2 Grundlagen der transkraniellen Dopplersonographie

Grundlage der Dopplersonographie ist der durch den Mathematiker Christian Doppler beschriebene Dopplereffekt. Der Dopplereffekt beschreibt das Auftreten einer Verschiebung der Frequenz bei einer Relativbewegung zwischen dem Sender und dem Empfänger einer Wellenfront. Der Unterschied zwischen der ausgesendeten und der empfangenen Frequenz wird als Doppler-Shift bezeichnet.

Der Doppler-Shift Δf ist abhängig von der Schallgeschwindigkeit c , der Objektgeschwindigkeit v und von der Frequenz f der emittierten Welle. Diese Beziehung kann mittels folgender Formel beschrieben werden:

$$\Delta f = \frac{2 \cdot v \cdot f}{c}$$

Werden die Frequenz und die Schallgeschwindigkeit als konstant angesehen, so ist der Doppler-Shift direkt proportional zur Geschwindigkeit.

Der Doppler-Shift kann zur Bestimmung der Geschwindigkeit einer sich in Bewegung befindlichen Schallquelle genutzt werden. Bewegt sich die Schallquelle auf den Beobachter hinzu, ergibt sich eine positive Frequenzverschiebung, bewegt sie sich von dem Beobachter weg, ergibt sich eine negative Frequenzverschiebung. Dies gilt auch für den Fall, wenn der Beobachter in Bewegung ist und sich die Schallquelle in Ruhe befindet oder wenn beide in Bewegung sind.

Bewegt sich das untersuchte Objekt nicht radial auf die Schallquelle zu bzw. von ihr weg - besteht also ein Winkel α zwischen der Verbindungslinie von Schallquelle und Objekt und der Bewegungsrichtung des Objektes (Abbildung 1) - so ist die oben genannte Formel folgendermaßen zu korrigieren:

$$\Delta f = \frac{2 \cdot v \cdot f \cdot \cos\alpha}{c}$$

Befindet sich der Beobachter wenig außerhalb der Bewegungsachse, so nimmt die Frequenzverschiebung auch nur wenig ab. Bei einer Abweichung von 30° beträgt sie immer nur noch 13% ($\cos 30^\circ = 0,87$). Bei stumpfen Winkeln ist der Doppler-Shift jedoch zunehmend vermindert bis bei einem Winkel von 90° keine Frequenzverschiebung mehr vorhanden ist ($\cos 90^\circ = 0$). Daher sind bei dopplersonographischen Untersuchungen zum Erhalt eines möglichst optimalen Doppler-Signals kleine Winkel zwischen der genutzten Schallsonde und dem untersuchten Gefäß angestrebt [21].

Bei der dopplersonographischen Untersuchung von Arterien dienen die korpuskulären Anteile des Blutes als Schallreflektoren. Bei der TCD kommt ein gepulstes Dopplersystem zur Anwendung um die unterschiedlichen intrakraniellen Gefäße voneinander unterscheiden zu können [140].

Bei dieser pulsed wave Dopplersonographie (pw-Doppler) ist die genutzte Sonde mit einem Kristall ausgestattet, der alternierend als Sender und Empfänger fungiert. In regelmäßigen Abständen werden Pulse ausgesendet und in den dazwischen gelegenen Intervallen die Echowellen gemessen. Der Doppler-Shift kann durch den regelmäßigen Vergleich der Sende- und Empfangsfrequenzen kontinuierlich ermittelt werden [21, 141].

Die Tiefe im Gewebe, in der die Doppleruntersuchung erfolgen soll, kann über die Veränderung des Zeitintervalls zwischen der Aussendung des Ultraschallimpulses und dem Empfang des reflektierten Signals definiert werden.

In Annahme eines kleinen Winkels α kann die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) nach folgender Formel relativ genau bestimmt werden:

$$v = \frac{\Delta f \cdot c}{2 \cdot f}$$

Bei einer Senderfrequenz von $f = 2\text{MHz}$ und bei Annahme einer Schallgeschwindigkeit im Hirngewebe von $c = 1560\text{ m/s}$ vereinfacht sich die Gleichung zu:

$$v = \frac{\Delta f \cdot 1560\text{m/s}}{2 \cdot 2.000.000\text{Hz}} = \frac{\Delta f \cdot 1560\text{m/s}}{2 \cdot 2.000.000\text{Hz}} = \frac{0,0039\text{m/s}}{1/\text{s}} \cdot \Delta f$$

Unter Verwendung der Einheiten kHz für die Frequenz und cm/s für die Geschwindigkeit ergibt sich folgende Gleichung:

$$v = 39\text{cm} \cdot \Delta f$$

Somit entspricht also ein Doppler-Shift von 1kHz einer Flussgeschwindigkeit von ca. 40cm/s [21].

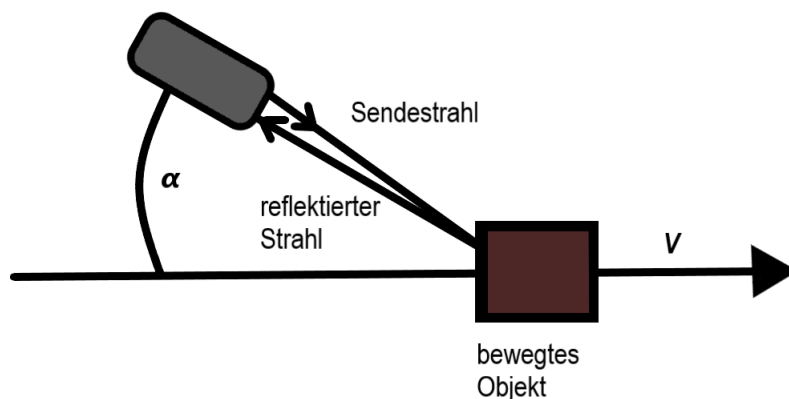


Abbildung 1: Der Dopplervershift wird durch die Reflexion des Sendestrahles von einem in Bewegung befindlichen Objekt mit der Geschwindigkeit v verursacht und ist abhängig vom Winkel α zwischen der Richtung des Schallstrahles dem in Bewegung befindlichen Objekt [21]

Für den Fall, dass die Bewegung des Senders deutlich langsamer ist als die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellenfront, gilt die direkte proportionale Beziehung zwischen der Geschwindigkeit des Schallsenders und der Frequenzverschiebung. Bei der medizinischen Anwendung von Ultraschall bestehen derartige Verhältnisse.

Die Schallgeschwindigkeit im Gewebe beträgt 1560m/s, wohingegen die Blutströmungsgeschwindigkeit maximal ca. 5m/s beträgt.

Bei einem mit Blut durchströmten Gefäß in Abstrahlrichtung des Schallsenders wird der von den korpuskulären Anteilen des Blutes zurückgestreute Schall eine geringfügig veränderte Frequenz besitzen gegenüber der ausgesendeten oder der von unbewegten Strukturen reflektierten Frequenz.

Die Differenz zwischen der ausgesendeten und reflektierten Frequenz liegt bei üblicherweise genutzten Ultraschallgeräten bei etwa bis zu 16kHz und somit im akustisch hörbaren Bereich. Somit kann diese Differenz mithilfe eines Verstärkers und Lautsprechers hörbar gemacht werden [139].

Bei dem Dopplersignal handelt es sich nicht um eine einzelne Frequenz, sondern um ein Frequenzspektrum, da die Strömungsgeschwindigkeit der korpuskulären Anteile des Blutes über dem Querschnitt des Gefäßes nicht konstant ist. Die Strömungsgeschwindigkeit wird als mittlere Flussgeschwindigkeit v_{mean} als Mittelwert über alle gleichzeitig im Gefäßdurchmesser präsentierte Geschwindigkeiten angegeben [21].

Bei der TCD werden niedrige Sendefrequenzen (2MHz-Schallsonde) und eine hohe Ultraschallenergie eingesetzt um durch möglichst dünne Knochenstellen des Schädels die Beschallung der Blutgefäße zu ermöglichen [21].

2.3.3 Anatomische Grundlagen – Der Circulus arteriosus cerebri

Der Circulus arteriosus cerebri (Willisii) wurde erstmals 1664 durch den englischen Arzt Thomas Willis in seiner Arbeit „Cerebri anatome“ beschrieben und ist ein der Hirnbasis anliegendes Gefäßsystem, welches vorderen und hinteren Hirnkreislauf sowie den rechten und linken Hirnkreislauf über Anastomosenarterien, die Aa. communicantes, miteinander verbindet.

Die großen Hirnarterien entspringen aus zwei jeweils paarigen Arterien, der A. carotis interna sinistra und dextra und der A. vertebralis sinistra und dextra.

Die arterielle Versorgung des Groß- und Zwischenhirnes erfolgt beidseits über jeweils drei große Hirnarterien, die A. cerebri anterior (ACA), die vorwiegend den medialen Frontal- und Parietallappen versorgt, die A. cerebri media (MCA), die vorwiegend den lateralen Frontal- und Parietallappen sowie den Großteil des Temporallappens versorgt, und die A. cerebri posterior, die den Okzipitallappen und

basale Anteile des Temporallappens mit dem Hippocampus versorgt. ACA und MCA entspringen aus der A. carotis interna (ICA), die im Canalis caroticus des Felsenbeins durch die Schädelbasis zieht und im Bereich des Sinus cavernosus, durch den sie lateral der Hypophyse zieht, in die Schädelhöhle eintritt und dann durch die Cisterna chiasmatica zur Höhe der Substia perforata anterior zieht, wo sie sich in ACA und MCA aufteilt. Die ACA zieht beidseits über das Chiasma opticum und nach Abgabe der A. communicans anterior (ACOM) in den Interhemisphärenspalt, wo sie sich in ihre beiden Hauptäste, die A. pericallosa und die A. callosomarginalis aufteilt. Die ACOM verbindet die beiden Aa. cerebri anteriores. Der Gefäßabschnitt der ACA vor Abgang der ACOM wird als Pars precommunicalis oder A1-Segment bezeichnet, der Gefäßabschnitt der ACA nach Abgang der ACOM wird als Pars postcommunicalis oder A2-Segment bezeichnet. Die MCA ist Endast der ICA und die kräftigste der drei großen hirnversorgenden Arterien. Sie zieht in Richtung der Fissura lateralis und teilt sich in der Fossa lateralis cerebri in ihre kortikalen Endäste auf. Der Abschnitt bis zur Aufzweigung in der Fossa lateralis wird als M1-Segment oder Pars sphenoidalis bezeichnet. Es folgt das M2-Segment oder die Pars insularis.

Linke und rechte PCA entspringen aus der unpaaren A. basilaris. Die PCA nimmt die von der ICA abgehende A. communicans posterior (PCOM) auf und zieht zwischen Mesencephalon und Temporallappen um den Hirnstamm in den Bereich des Isthmus gyri cinguli, wo sie sich in ihre Endäste aufzweigt. Der Gefäßabschnitt vor Abgang der PCOM wird als P1-Segment oder Pars precommissuralis, der Abschnitt nach Abgang der PCOM als P2-Segment oder Pars postcommissuralis bezeichnet.

Die A. basilaris entsteht am Unterrand der Pons als Vereinigung der beiden Vertebralarterien, die durch das Foramen magnum in den Schädel eintreten. Die A. basilaris zieht median an der Pons entlang und zweigt sich an deren oberen Rand in die linke und rechte PCA auf. Die Vertebralarterien und die A. basilaris geben Äste zur Versorgung des Kleinhirns und des Hirnstamms ab [5, 123] (Abbildung 2).

Kapoor et al. zeigten 2008 anhand einer Studie, dass bei Obduktion von 1000 Leichen in 54,8% Varianten des Circulus arteriosus zu finden waren [59].

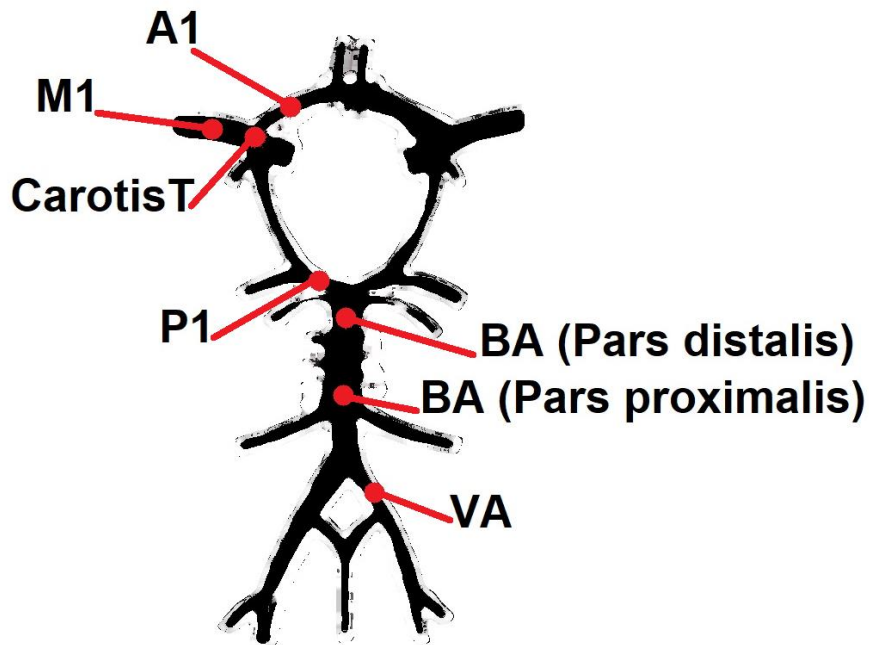


Abbildung 2: Der Circulus arteriosus cerebri

2.3.4 Ablauf der transkraniellen Dopplersonographie

Zur Untersuchung der basalen Hirnarterien mittels TCD können hauptsächlich 3 Schallfenster genutzt werden. Ein transtemporales Schallfenster wird zur Darstellung der distalen ICA mit Carotis-T, der MCA, der ACA und der PCA genutzt. Ein transforaminales Schallfenster wird zur Darstellung der intrakraniellen Vertebralarterienabschnitte und der A. basilaris genutzt. Die ICA im Bereich des Carotis-Siphons und die A. ophthalmica können über ein transorbitales Schallfenster untersucht werden. Mindestens 10% der Patienten zeigen kein adäquates Schallfenster [37]. Ein fehlendes Schallfenster ist abhängig von Alter, Geschlecht (zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts) und Knochendichte des Patienten [143]. Zur Optimierung der Untersuchungsbedingungen sollte stets eine gute Ankopplung der Schallsonde durch ausreichend Ultraschallgel gewährleistet sein.

Der transtemporale Zugangsweg des Schallens ist ermöglicht, da die Temporalschuppe regelmäßig Stellen der verminderten Knochendichte aufweist. Dabei können prinzipiell drei potentielle transtemporale Schallfenster ausgemacht werden. In der Mehrzahl der Fälle erweist sich ein mittleres Schallfenster vor dem oberen Ansatz der Ohrmuschel als gut nutzbar. Zwei weitere Möglichkeiten können

ein Ansetzen der Schallsonde oberhalb des äußeren Gehörganges sein oder vor dem mittleren Schallfenster nahe dem lateralen Orbitarand [21, 140].

Zur Darstellung der MCA durch das transtemporale Schallfenster wird die Sonde leicht so gekippt, dass der Schallkopf nach vorne zielt. Das M1-Segment findet sich dann meist in einer Tiefe von 50-60mm und lässt sich von hieraus weiter nach distal bis zur ersten Aufzweigung im Bereich der Sylvischen Fissur bei einer Tiefe von 40-45mm verfolgen. Die Pulscurve im Bereich der MCA ist nach oben gerichtet, da der Blutfluss auf die Dopplersonde zu gerichtet ist. Wird die Messsonde vom M1-Segment etwas nach kaudal ausgerichtet, so lässt sich die ICA und die Carotis-T-Gabel in einer Tiefe von 60-65mm darstellen. Wird die Sonde minimal weiter nach vorne ausgerichtet, so stellt sich das A1-Segment mit einer nach unten gerichteten Pulscurve in der Regel bei einer Tiefe von 75-80mm dar. Das P1-Segment lässt sich darstellen, indem die Dopplersonde etwas nach dorsal kaudal ausgerichtet wird und eine Tiefe von 70-75mm gewählt wird [21, 140].

Zur Darstellung der A. basilaris und der Aa. vertebrales wird ein transnuchaler Zugang bzw. ein transforaminales Schallfenster durch das Foramen magnum genutzt. Hierzu wird die Schallsonde ca. zwei querfingerbreit unter der Protuberantia occipitalis externa aufgesetzt und leicht in Richtung kranial ausgerichtet. Die Vertebralarterien lassen sich in einer Tiefe von 60-80mm darstellen. Sie werden in die Tiefe verfolgt, bis die A. basilaris zur Darstellung kommt und von einer Tiefe von 70mm bis zu einer Tiefe von 110mm verfolgt werden kann. Die Strömungsrichtung der Aa. vertebrales und der A. basilaris ist dabei von der Sonde weg gerichtet [140] (Abbildung 3).

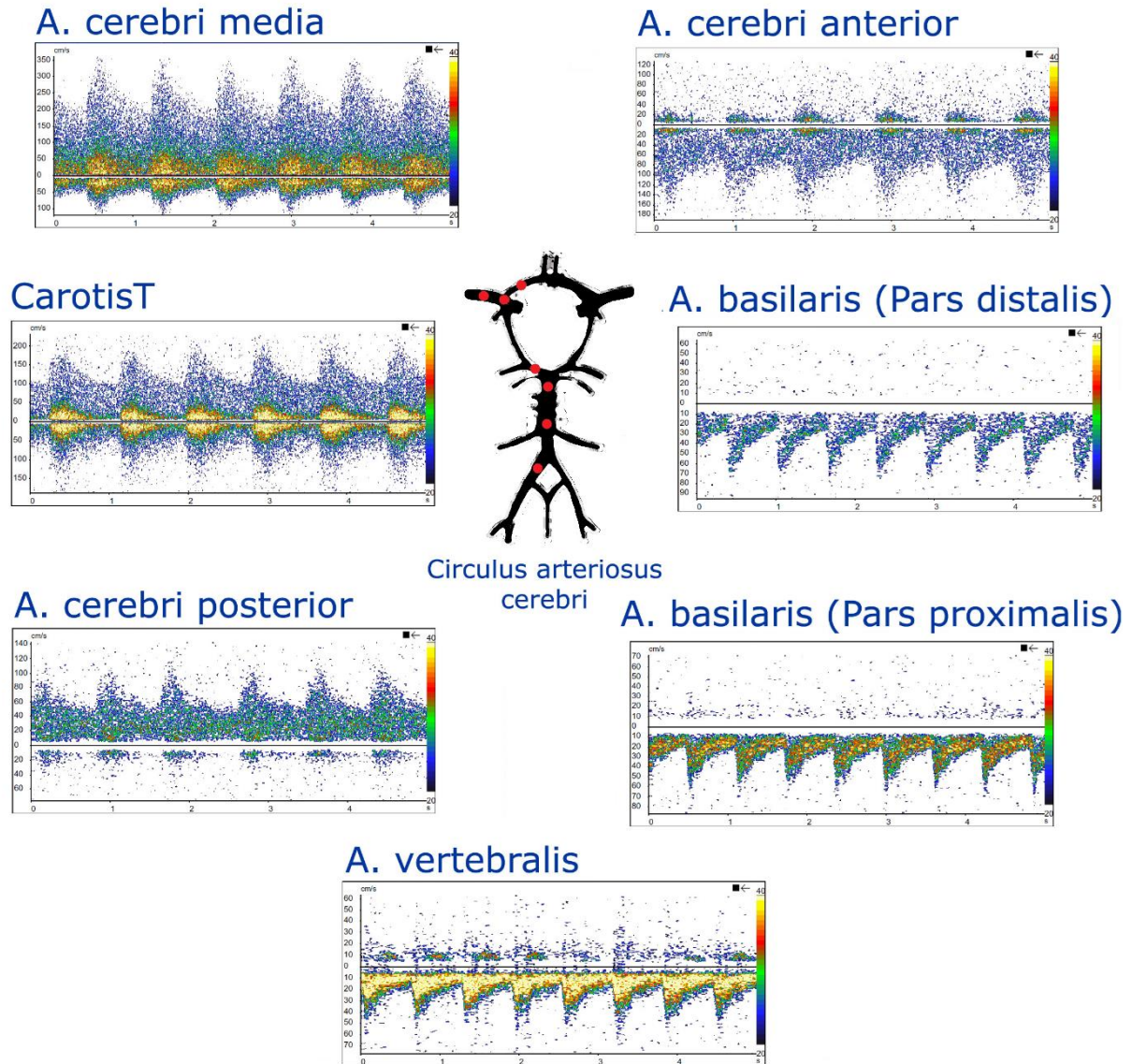


Abbildung 3: Unterschiedliche charakteristische Pulskurven bei der transkraniellen Dopplersonographie supratentorieller und infratentorieller Hirnarterien

Mittels TCD werden Vasospasmen indirekt detektiert. Die Untersuchungsergebnisse der TCD lassen sich letztlich nicht direkt auf das Risiko der Entwicklung einer DCI übertragen [37]. Über den Status der distalen Gefäßabschnitte lassen sich mittels TCD zumeist keine Aussagen treffen.

Lysakowski et al. [73] untersuchten 26 publizierte Studien, die den Nutzen der TCD verglichen mit der digitalen Subtraktionsangiographie in Hinblick auf Vasospasmus-Detektion untersuchten. Eine Meta-Analyse wurde zu 5 Studien für Spasmen im Bereich der MCA und zu 3 Studien für Spasmen der ACA durchgeführt. Für die Vasospasmus-Detektion im Bereich der MCA ergab sich eine hohe Spezifität von 99%, jedoch nur eine mäßige Sensitivität von 67%. Der positive prädiktive Wert

(PPV) zeigte sich bei 97% und der negative Prädiktive Wert (NPV) bei 78%. Zu 3 Studien zu ACA-Vasospasmen wurde eine Meta-Analyse durchgeführt bei der sich eine deutlich niedrigere Sensitivität von 42% und Spezifität von 76% zeigten. Der PPV lag bei 56% und der NPV bei 69%. Burch et al. [10] beschrieben für die ICA eine gute Spezifität mit 91%, jedoch eine schlechte Sensitivität mit 25% bei PPV von 73% und NPV von 56%. Sloan et. al [112] zeigten für die A. basilaris eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 79% bei PPV von 63% und NPV von 88%. Für die A. vertebralis lagen Sensitivität und Spezifität bei 44% und 88% bei PPV von 54% und NPV von 82%.

Diese Daten zeigen, dass die einfache TCD vor allem zum Ausschluss von Vasospasmen im Bereich der MCA hilfreich sein kann, während die Daten für die einfache TCD im Bereich der anderen Gefäßabschnitte schlechter ausfallen.

Vasospasmen treten häufiger im Bereich der supratentoriellen Gefäße auf. Dennoch sind Vasospasmen im Bereich der A. basilaris ein signifikanter Prädiktor für cerebrale Infarkte und ein unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor für ein schlechtes neurologisches Outcome [119].

Entsprechend der Arbeit von Vora et al. aus dem Jahr 1999 [135], in der für 101 Patienten TCD-Flussgeschwindigkeiten und angiographisch nachgewiesene Vasospasmen korreliert wurden, wurden in dieser Arbeit folgende Grenzwerte für die Definition von mildem, moderatem und schwerem Vasospasmus für transkranial gedoppelte supratentorielle Gefäßabschnitte gewählt:

- Milder Vasospasmus 120-159 cm/s
- Moderater Vasospasmus 160-199 cm/s
- Schwerer Vasospasmus ≥ 200 cm/s

Für die hintere Schädelgrube wurden in Anlehnung an Arbeiten von Sloan et al. aus dem Jahr 1994 [112] und von Sviridze et al. aus dem Jahr 2006 [118], in denen gezeigt wurde, dass im Bereich des vertebrobasilaren Stromgebietes bereits Flussgeschwindigkeiten ab 60cm/s hinweisend für Vasospasmen sein können, folgende Grenzwerte für die Definition von mildem, moderatem und schwerem Vasospasmus für transkranial gedoppelte infratentorielle Gefäßabschnitte gewählt:

- Milder Vasospasmus 60-79 cm/s
- Moderater Vasospasmus 80-99 cm/s
- Schwerer Vasospasmus ≥ 100 cm/s

2.4 Neuronavigation und transkranielle Dopplersonographie

2.4.1 Neuronavigation in der Neurochirurgie

Die Neuronavigation ist ein etablierter zentraler Bestandteil der modernen Neurochirurgie. Neuronavigationssysteme erlauben eine Abstimmung intraoperativ verwendeter Instrumente in Bezug auf vorliegende feinschichtige Bildgebungen. Somit können intraoperative Risiken vermindert werden und komplexe Eingriffe beschleunigt werden. Dabei ist insbesondere die räumliche Genauigkeit dieser Systeme von immenser Bedeutung [115].

Gegenüber dem restlichen Endoskelett des menschlichen Körpers ist der Hirnschädel ein Exoskelett, das das Gehirn schützt und beim ausgewachsenen Menschen bezüglich seiner Größe nur eine begrenzt geringe Variabilität zeigt. Diese geringe Größenvariabilität gilt somit beim erwachsenen Menschen ebenso für das Gehirn und erleichtert den Umgang mit Navigationssystemen. Neuronavigationssysteme sind Computersysteme, mit deren Unterstützung Schnittbilddaten, in der Regel von CT und MRT, und intraoperativ eingesetzte Instrumente während eines Eingriffs virtuell kombiniert in Echtzeit auf einem Bildschirm verfolgt werden können. Neuronavigationssysteme bestehen aus einem Computer, einem System zur Lokalisierung von Patient und angewendeten Instrumenten im Raum sowie einer Einheit für die Eingabe und Ausgabe von Daten. Bei den meisten modernen Neuronavigationssystemen erfolgt die Lokalisierung im Raum optisch durch 3D-Infrarot-Kameras [115].

Geschichtlich ist die Neuronavigation als eine Weiterentwicklung der rahmenbasierten Stereotaxie zu verstehen. Gegenüber Rahmensystemen ist es bei der Anwendung moderner Neuronavigationssysteme möglich, beliebige Instrumente zu lokalisieren und im Rahmen der Neuronavigation zum Einsatz zu bringen. Benötigt wird eine in festem räumlichen Verhältnis zum Kopf angebrachte Referenz. Dabei erfolgt eine optische Kopplung zwischen der Position der Referenz und den verwendeten Instrumenten. Eine Stereo-Kamera erfasst und lokalisiert Infrarotlicht-reflektierende Marker an eingesetzten Instrumenten und der Referenz [115].

Generell gilt es beim Einsatz von Navigationssystemen mögliche Fehlerquellen als Ursache für Ungenauigkeiten der Neuronavigation zu beachten. Dabei gilt, dass sich einzelne kleine Fehler zu größeren Fehlern aufaddieren können. Eine ausreichende Auflösung der verwendeten Schnittbildgebung sollte beachtet werden.

Ungenauigkeiten können bei der Registrierung mit dem Pointer anhand von geplanten Landmarken entstehen, insbesondere da Landmarken mit der Haut verschieblich sind. Abweichungen von 3,5mm bis 5mm können bei Verwendung von anatomischen Landmarken resultieren [45, 46, 92, 109, 115, 133, 144, 145]. Beim Surface matching wird anhand der Schnittbilddaten die Oberfläche des Patientengesichts dreidimensional rekonstruiert und das Gesicht des Patienten durch einen Laser abgetastet. Hier entstehen eher geringere Abweichungen von 2-3mm [76, 92, 96, 116, 144]. Es sollte sichergestellt sein, dass insbesondere der zur Registrierung eingesetzte Pointer unbeschädigt ist. Intraprozedural können Abweichung der Neuronavigation durch Bewegung der Referenz gegenüber dem Patientenkopf entstehen. Bei zunehmender Dauer einer Prozedur kommt es weiterhin zu einem Nachlassen der Genauigkeit der Neuronavigation [45, 46].

2.4.2 Neuronavigierte transkranielle Dopplersonographie

Bereits 1999 beschrieben Kremser et al. [64], dass sich unter Nutzung von MRT-Daten stereotaktisch navigierte TCD-Messungen durchführen lassen.

Der Einsatz eines Neuronavigationsgerätes ermöglicht unter nicht-invasiver Registrierung des Patienten TCD-Untersuchungen, bei denen sich dem Untersucher eine sehr gute anatomische Orientierung ergibt [58], und verbessert die Lernkurve unerfahrener Untersucher [85].

Es konnte gezeigt werden, dass bei neuronavigierter TCD unter Zuhilfenahme von CTA-Daten die Identifizierung spezifischer Gefäßabschnitte vereinfacht ist. Es zeigt sich weiterhin eine gute intraprozedurale und interprozedurale Reproduzierbarkeit der Untersuchungen [48, 85]. Durch vorherige Navigationsplanung und Aufbau der Neuronavigation vor der Untersuchung des Patienten sowie Registrierung für die Neuronavigation entsteht ein zusätzlicher zeitlicher Aufwand, jedoch kann in Folgeuntersuchungen durch den zusätzlichen Einsatz von Neuronavigation durch vorgespeicherte Trajekte die einzelne Untersuchung vereinfacht und zeitlich verkürzt werden [58].

Die falsche Zuordnung eines Gefäßes als Dopplersignal ist ein Problem der konventionellen transkraniellen Dopplersonographie. Durch navigierte TCD ist es

dem Untersucher vereinfacht möglich, das richtige Gefäß als Quelle des Dopplersignals zu identifizieren [85].

Durch die navigierte TCD ist eine verbesserte Standardisierung der TCD möglich. TCD-Untersuchungen können durch den Einsatz eines Navigationsgerätes signifikant vollständiger abgeschlossen werden, da mehr Gefäßabschnitte identifizierbar werden als dies mit der konventionellen TCD auch erfahrenen Untersuchern möglich ist. Dies ist auch dadurch umsetzbar, da mittels der Software zur Navigationsplanung der Schädelknochen virtuell geshrinkt werden kann, um somit das bestmögliche Schallfenster schon vor der Untersuchung zu identifizieren. Bei Untersuchung von 24 Patienten mit insgesamt jeweils 130 konventionellen und navigierten TCD-Untersuchungen am selben Patienten und am jeweils selben Tag konnte ein Trend zugunsten mehr detektierter Vasospasmen in den navigierten Untersuchungen gezeigt werden, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichen konnte [86].

Planung und der genaue Ablauf der navigierten transkraniellen Dopplersonographie werden im Abschnitt Methoden ausführlich erläutert.

3 Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die Erhebung der Daten wurde im Rahmen einer Studie durchgeführt, die von der Ethikkommission des Landes Rheinland-Pfalz genehmigt wurde (Protokoll-Nummer 837.187.11(7729) und die entsprechend den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 bzw. seiner späteren Zusätze oder vergleichbarer ethischer Standards durchgeführt wurde. Ein schriftliches Einverständnis wurde von allen eingeschlossenen Patienten bzw. deren Betreuern eingeholt.

3.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine spontane SAB erlitten hatten und im Zeitraum vom 01. Dezember 2013 bis zum 30. Juni 2014 in die Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen wurden. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren der Nachweis einer spontanen Subarachnoidalblutung mit Indikation zum Vasospasmusmonitoring mittels transkranieller Dopplersonographie, das Vorhandensein eines temporalen und eines transforaminalen Schallfensters und das Vorliegen einer aktuellen CTA mit Volumendatensatz, um hiermit eine Neuronavigationsplanung erstellen zu können. Es wurden keine Patienten unter 18 Jahren und keine schwangeren oder stillenden Frauen eingeschlossen. Alle Patienten wurden nach den klinischen Standards der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz behandelt.

Es wurden 10 Patienten in die Studie eingeschlossen. Abgesehen von einem Fall, bei dem die letzte Untersuchung an Tag 28 nach dem Blutungsereignis erfolgte, wurden bei diesen Patienten serielle TCD-Untersuchungen an jeweils fünf Tagen im Zeitraum zwischen Tag 2 und Tag 20 nach dem Blutungsereignis durchgeführt.

Dabei waren 8 Patienten weiblich und 2 Patienten männlich. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei $52,3 \pm 9,6$ Jahren. Zwei Patienten hatten Aneurysmen im Bereich der A. basilaris. Vier Patienten zeigten ein Aneurysma im Bereich der ACOM und bei jeweils einem Patient konnte ein Aneurysma im Bereich der ICA, der MCA und der ACA nachgewiesen werden. Ein Patient blieb ohne Aneurysmanachweis. Bei drei der

eingeschlossenen zehn Patienten erfolgte eine endovaskuläre Behandlung aufgrund eines angiographischen Vasospasmus. Tabelle 3 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv.

Variable	Patient									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Geschlecht	w	w	w	w	w	w	m	w	w	m
Alter (in Lebensjahren)	54	72	44	53	48	59	45	49	40	59
Aneurysma-lokalisierung	ICA	ACOM	MCA	ACOM	kein Aneurysma	BA	ACA	ACOM	BA	ACOM
Hunt & Hess Grad	°II	°IV	°II	°V	°I	°III	°II	°I	°II	°I
Fisher Score	4	4	3	4	3	4	3	2	4	2
Art der Aneurysma-ausschaltung	Coil	Coil	Coil	Coil	/	Coil	Coil	Clip	Clip	Clip
Liquordrainage	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein
mRS Score bei Entlassung	1	5	3	1	1	3	1	3	4	5
DCI-assoziierte Infarkte	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Endovaskuläre Behandlung wegen Vasospasmus	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein

Tabelle 3: Patientenkollektiv

Bei acht Patienten wurden bei den seriellen navigierten transkraniellen Doppleruntersuchungen im Bereich supratentorieller Gefäßabschnitte milde Vasospasmen detektiert. Fünf dieser Patienten zeigten im Verlauf dopplersonographisch auch moderate Vasospasmen und ein Patient schwere Vasospasmen im Sinne von Flussgeschwindigkeitserhöhungen bis >200cm/s.

Bei sechs Patienten wurden im Rahmen der navigierten transkraniellen Dopplersonographie der infratentoriellen Gefäße Flussgeschwindigkeitserhöhungen

über 60cm/s detektiert. In einem Fall zeigten sich Flüsse bis knapp über 80cm/s und bei zwei Patienten wurden dopplersonographisch schwere Vasospasmen im Bereich infratentorieller Gefäßabschnitte detektiert mit Flussgeschwindigkeitserhöhungen bis 135cm/s in einem Fall und über 220cm/s in einem anderen Fall.

3.3 Erstellung eines Behandlungsplanes

Bei allen Patienten wurde als Teil der Standarddiagnostik der Neurochirurgischen Klinik bei Patienten, die eine spontane SAB erlitten haben, eine CTA erstellt. Die CTA wurde mittels eines 32 Slice Toshiba CT-Scanners (Aquilion 32, 512x512 pixels; Software Base V3.20°R003// Appl.: V3.10GR004; Canon Medical Systems GmbH, Neuss Deutschland) mit 80kV und 50 mAs nach intravenöser Applikation von 40ml Imeron 400 (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) mittels Power Injector mit einer Injektionsrate von 5ml/s erstellt.

Die digitalen medizinischen Bilddateien der initialen CTA wurden in die Iplan Software (Iplan 3.0 Cranial) der Firma Brainlab AG (München) importiert. In der Software wurden fünf Registrierungspunkte geplant – im Bereich des Nasions, des linken und rechten lateralen Kanthus sowie im Bereich des linken und rechten Tragus. Als nächstes wurden Target-Points im Bereich der folgenden vaskulären Zielpunkte angelegt: A. basilaris, linke und rechte intrakranielle A. vertebralis, linkes und rechtes M1-Segment der A. cerebri media, linke und rechte Carotis-T-Gabel, linkes und rechtes A1-Segment der A. cerebri anterior, linkes und rechtes P1-Segment der A. cerebri posterior. Die Option der Software, Objekte virtuell auszudünnen, wurde genutzt um den Knochen des Schädels virtuell im äußeren und inneren Randbereich um jeweils 1mm auszudünnen. Somit lässt sich virtuell ein optimales transtemporales Schallfenster vereinfacht identifizieren. Nun wurden die Ultraschall-Trajekte durch das virtuell bestimmte optimale Schallfenster zum jeweiligen Zielpunkt geplant. Die Trajektorien zum Schallen der supratentoriellen Gefäßabschnitte wurden durch das ermittelte optimale transtemporale Schallfenster geplant (Abbildung 4). Die Trajektorien zur dopplersonographischen Untersuchung der infratentoriellen Gefäßabschnitte wurden durch das Foramen magnum geplant (Abbildung 5).

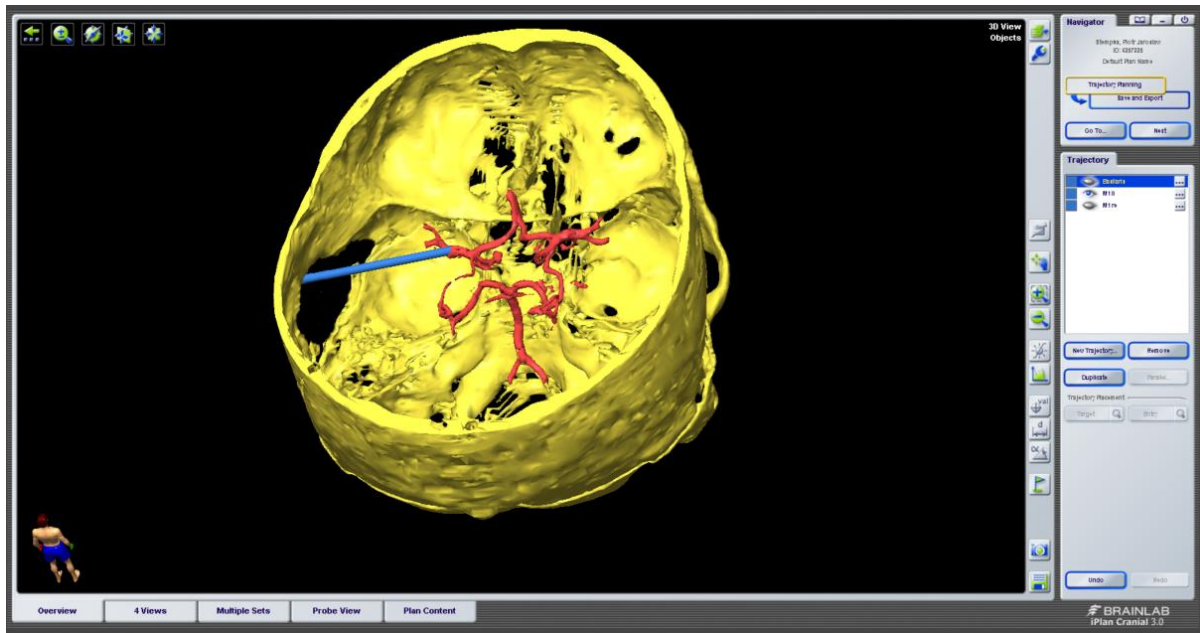


Abbildung 4: Planung des transtemporalen Dopplertrajektes zur Untersuchung des linken M1-Segments der MCA durch den virtuell ausgedünnten Schädelknochen

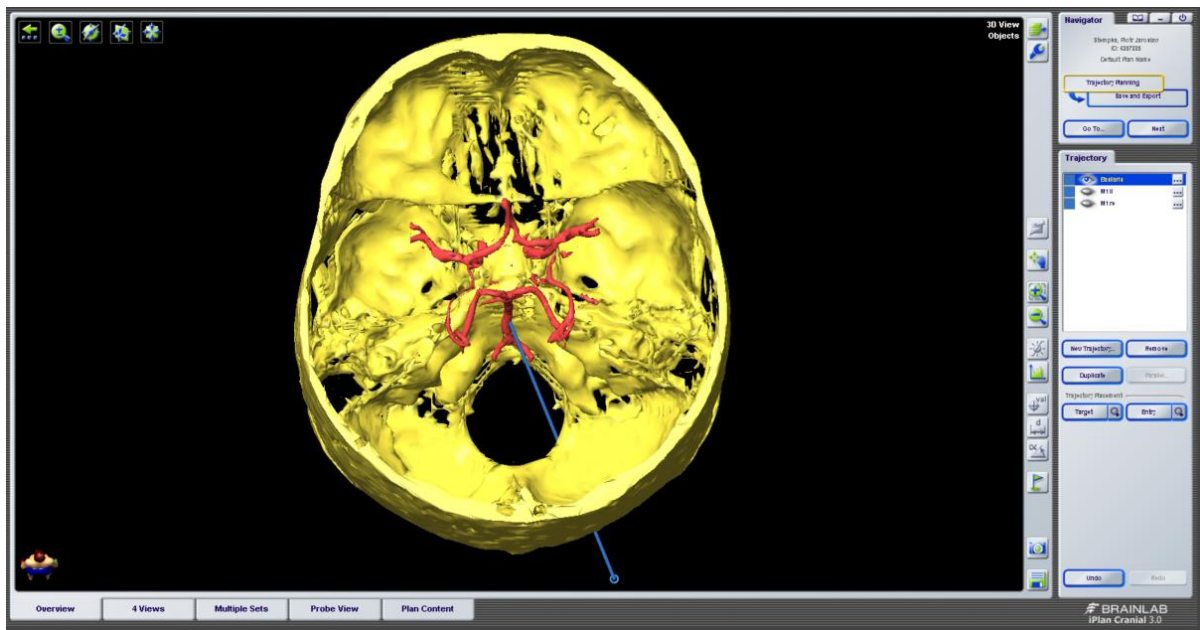


Abbildung 5: Planung des Dopplertrajektes zur Untersuchung der A. basilaris durch das Foramen magnum

3.4 Ablauf der neuronavigierten transkraniellen Dopplersonographie

Für die Doppleruntersuchungen wurde das DWL Multi-Dop T digital TCD-Gerät (Compumedics Germany GmbH, Singen) mit einer pulsed wave 2MHz Dopplersonde (Compumedics Germany GmbH, Singen) verwendet. An die verwendete Dopplersonde ist ein Stern mit drei Reflektorkugeln fest montiert. Diese modifizierte Dopplersonde ist zur Verwendung mit dem eingesetzten Brainlab-Navigationssystem (Cranial Navigation Software 2.0 incl. nTCD; Brainlab AG) präregistriert.

Die Patienten befanden sich während der Untersuchung in liegender Position im Patientenbett. Ein Referenzstern mit drei Reflektorkugeln wurde zur Registrierung des Patientenkopfes im Bereich der Stirn des Patienten mit einem Kopfband und zur zusätzlichen Arretierung mittels Pflasterklebestreifen fixiert und der Patientenkopf in Beziehung zu dem Referenzstern mit Reflektorkugeln unter Verwendung eines vorkalibrierten Pointers nichtinvasiv registriert.

Das Sample Volume wurde auf 3mm eingestellt. Gain und Intensity wurden für die einzelne Untersuchung angemessen eingestellt.

Nacheinander wurden für beide Seiten M1-Segment der MCA, Carotis-T, A1-Segment der ACA und P1-Segment der PCA nach dem nun folgend ausgeführten Schema geschallt.

Unter Verwendung der Neuronavigation wurde die Dopplersonde auf den Entry Point (Eintrittspunkt) des Trajektes im Bereich der Temporalschuppe aufgesetzt. Dann wurde die Dopplersonde neuronavigiert entsprechend der geplanten Trajektorien auf den Target Point (Zielpunkt) ausgerichtet (Abbildung 7).

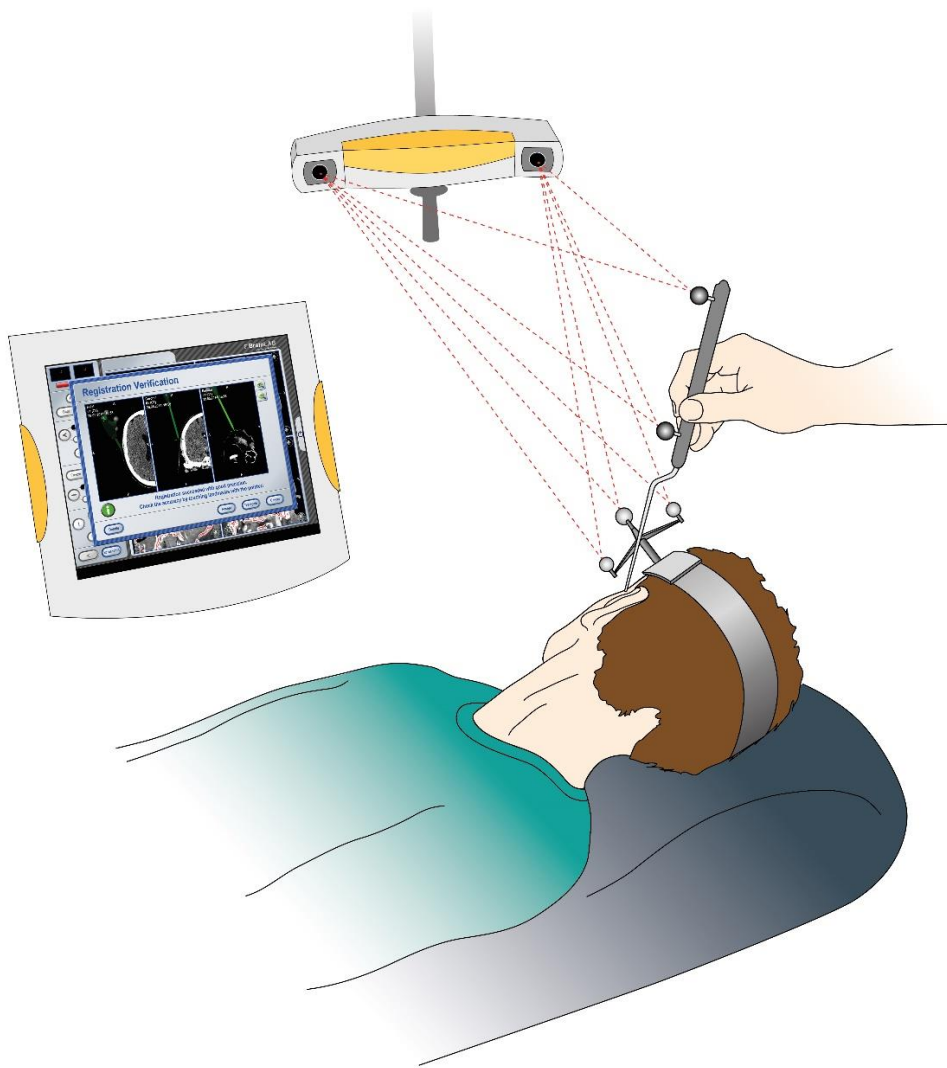


Abbildung 6: Nichtinvasive manuelle Registrierung des Patientenkopfes in Beziehung zu dem Referenzstern mit Reflektorkugeln, der an die Stirn des Patienten angebracht wurde, unter Verwendung eines vorkalibrierten Pointers

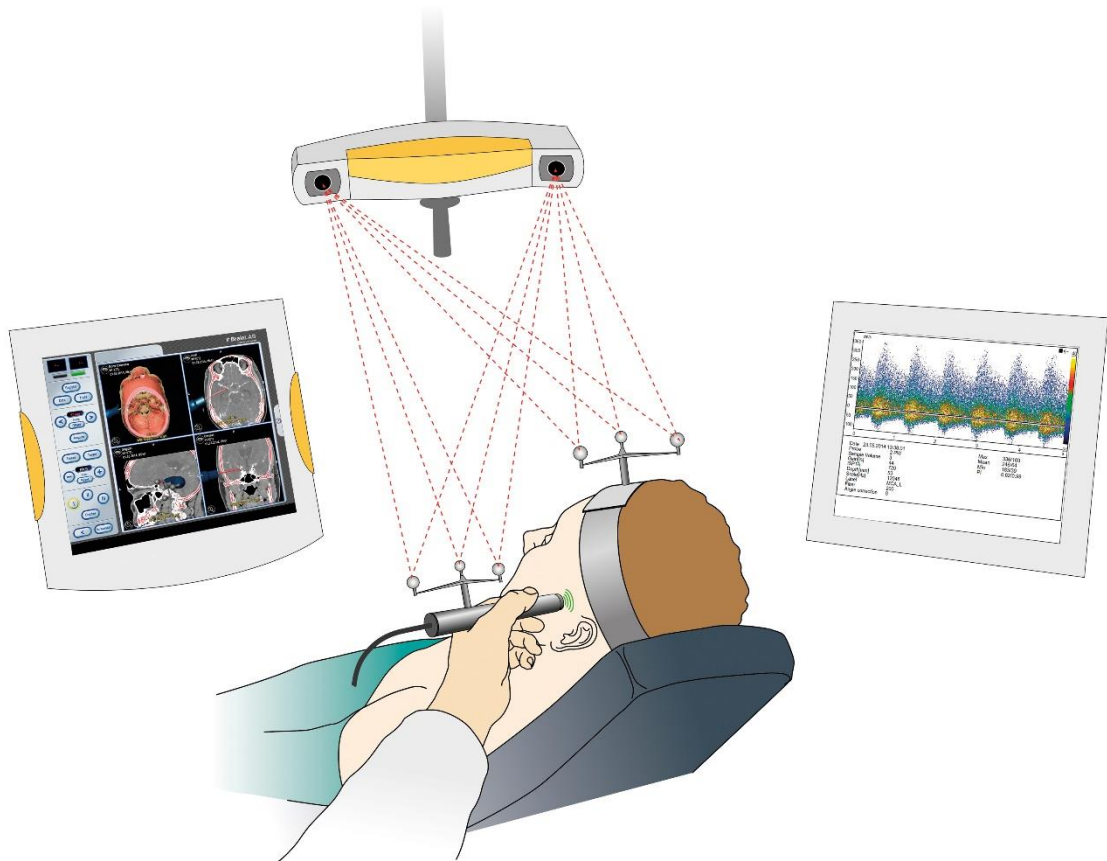


Abbildung 7: Neuronavigierte transkraniale Dopplersonographie supratentorieller Gefäßabschnitte

Im Anschluss an die Untersuchung der supratentoriellen Gefäßabschnitte wurde der Kopf des Patienten so rotiert, dass die Dopplersonde nuchal mittig aufgesetzt werden konnte und sich der Referenzstern mit den drei Reflektorkugeln im Bereich der Stirn des Patienten noch im Erkennungsfeld der Neuronavigationskamera befand. Entsprechend der durch das Foramen magnum geplanten Trajekte wurde die Dopplersonde auf die Target Points im Bereich der intrakraniellen Vertebralarterien und der der A. basilaris ausgerichtet (Abbildung 8).

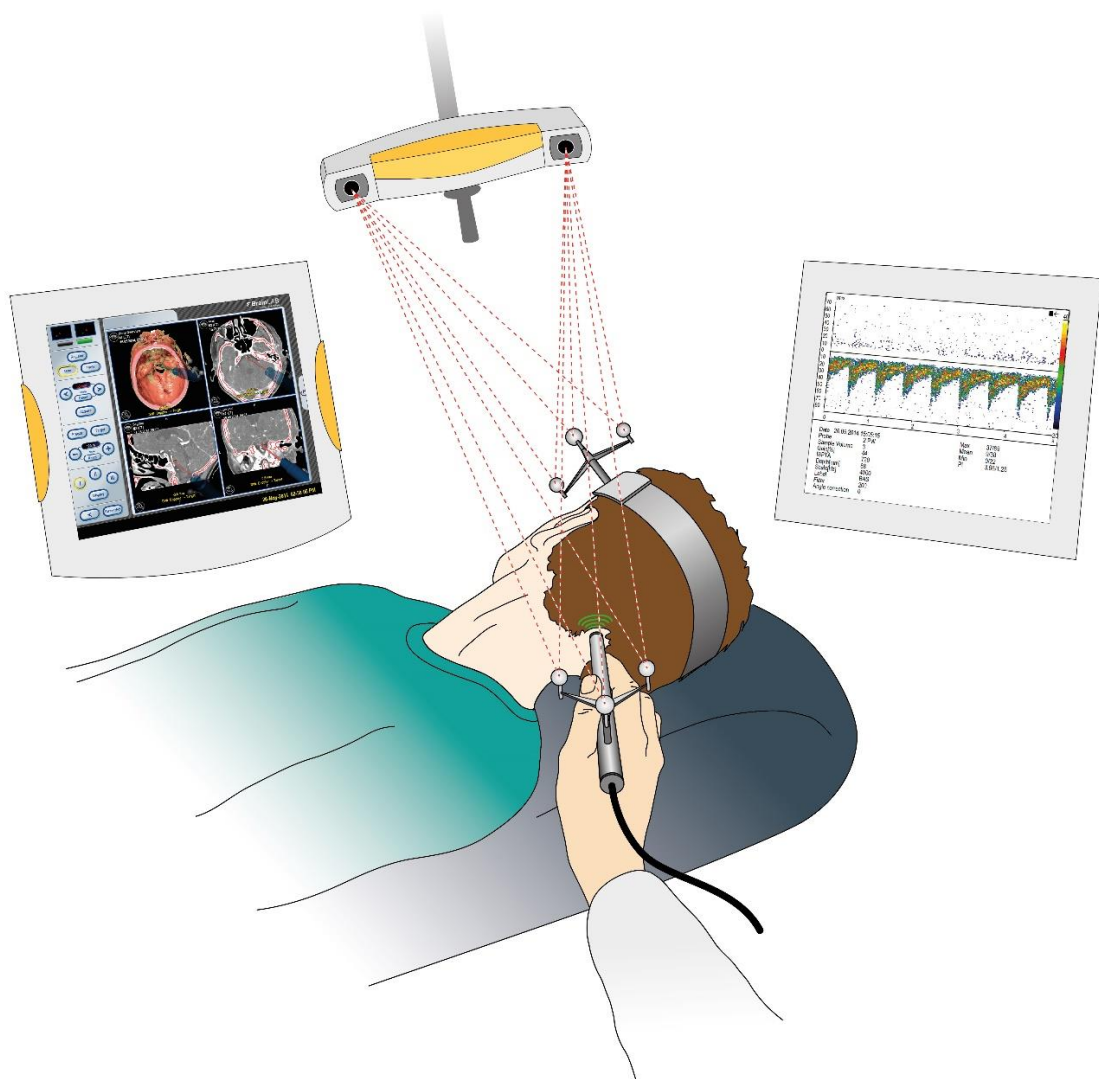
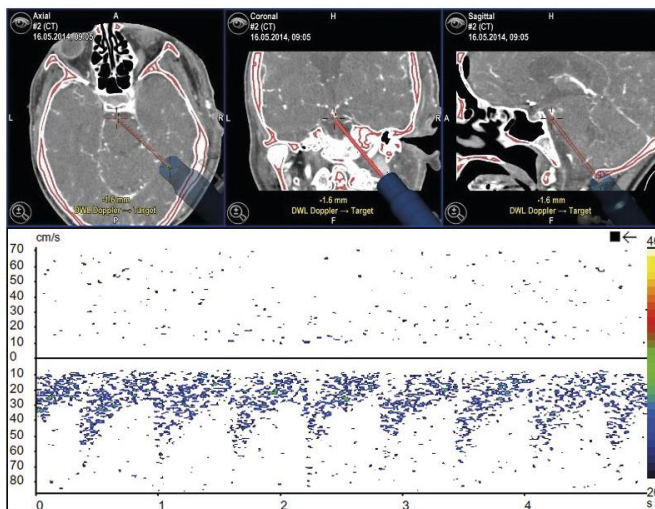


Abbildung 8: Neuronavigierte transkranielle Dopplersonographie infratentorieller Gefäßabschnitte

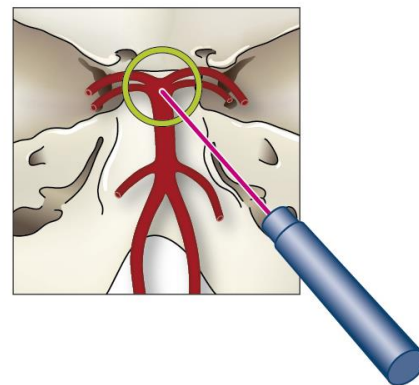
Alle navigierten TCD-Untersuchungen wurden vom selben Untersucher durchgeführt. Im Rahmen der initialen navigierten TCD-Untersuchung wurde die Doppler-Sonde entsprechend der zuvor geplanten Trajekte zum Zielpunkt hin ausgerichtet und die passende Fokustiefe für die pw-Dopplersonde eingestellt. Ob sich unmittelbar ein Doppler-Signal ableiten ließ, wurde dokumentiert. Ob es sich bei dem untersuchten Zielbereich um das richtige Gefäßsegment handelte, wurde anhand der Charakteristik des Dopplersignals bewertet. Die Dopplersonde wurde anschließend vorsichtig von hieraus so in ihrer Ausrichtung verändert, bis sich das bestmögliche

Dopplersignal erhalten ließ. Die Trajektorie, welche sich nun durch diese neue veränderte Ausrichtung mit einem neuen Zielpunkt ergab, wurde auf dem Navigationsgerät abgespeichert. Dieses neue Trajekt wurde in den anschließend folgenden seriellen TCD-Untersuchungen als Ausgangstrajekt genutzt. In den folgenden seriellen Untersuchungen wurde die Dopplersonde zunächst entsprechend des in der Initialuntersuchung neu akquirierten optimalen Trajektes ausgerichtet und anschließend von hieraus vorsichtig wieder soweit die Ausrichtung und ggf. auch die Fokustiefe der pw-Dopplersonde verändert, bis sich das optimale Trajekt mit dem bestmöglichen Dopplersignal im Rahmen dieser Untersuchung identifizieren ließ. Dieses neue optimale Trajekt mit dem zugehörigen Zielpunkt wurde in den einzelnen Folgeuntersuchungen jeweils abgespeichert (Abbildung 9). Auch im Rahmen der Folgeuntersuchungen wurde zunächst stets dokumentiert, ob sich bei Zielen auf den Target Point des optimalen Dopplersignals der Initialuntersuchung unmittelbar ein Doppler-Signal ableiten ließ.

Um die räumliche Präzision der neuronavigierten TCD für die Untersuchung der jeweiligen infratentoriellen und supratentoriellen Gefäßabschnitte zu bestimmen, wurde die Distanz zwischen den initial vor der Untersuchung geplanten Zielpunkten und den neu akquirierten Zielpunkten im Bereich des optimalen Dopplersignales bei der ersten Untersuchung mittels eines speziellen Software-Tools der Firma Brainlab AG bestimmt. Um die räumliche Reproduzierbarkeit der Untersuchung zu ermitteln, wurden die Distanzen zwischen den bei der ersten Untersuchung akquirierten Target Points im Bereich des optimalen Dopplersignals und den jeweils neu akquirierten Target Points in den weiteren Folgeuntersuchungen bestimmt.



geplanter Zielpunkt



optimales Dopplersignal

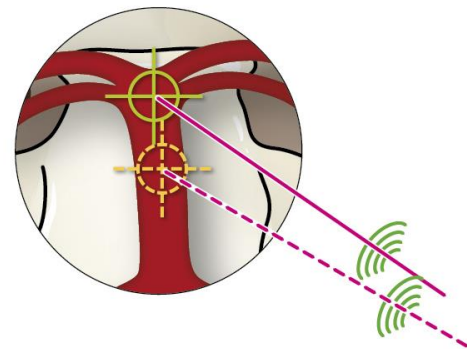


Abbildung 9: Akquirierung der Trajektorie des optimalen Dopplersignals. Oben: Die Dopplersonde wird entsprechend eines vorgeplanten Trajektes navigiert zum Zielpunkt (hier im Bereich der A. basilaris) hin ausgerichtet. Es wird geprüft, ob sich hier ein dem untersuchten Gefäßabschnitt entsprechend typisches Dopplersignal ergibt. Unten: Korrektur der Ausrichtung der Dopplersonde, sodass sich ein optimales Dopplersignal ergibt. Entsprechend der neuen Ausrichtung wird ein neues Trajekt als Ausgangstrajekt für die Folgeuntersuchungen akquiriert und abgespeichert

3.5 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde die Software R (Version 3.4.4) (<https://www.r-project.org/>) mit dem Package nlme genutzt.

Um die Ähnlichkeit der räumlichen Genauigkeit für unterschiedliche (supratentorielle und infratentorielle) Gefäßabschnitte zu ermitteln, wurden die Daten der initialen Untersuchung (Distanz zwischen dem geplanten und dem in der Untersuchung ermittelten optimalen Target-Point) analysiert. Es wurde ein gemischtes Modell genutzt mit dem Patienten als zufälligem Faktor und dem Gefäß als festem Faktor. Verglichen wurden der Mittelwert der Distanzen zum optimalen Target Points für den Referenzgefäßabschnitt (linkes M1-Segment der MCA) mit den Mittelwerten der Distanzen zu den optimalen Target Points für die anderen untersuchten Gefäßabschnitte. In einem erweiterten gemischten Modell wurden gefäßspezifische Fehlervarianzen als Vielfache der Fehlervarianz des Referenzgefäßes geschätzt. Ein Likelihood-Ratio-Test wurde verwendet, um festzustellen, dass die Fehlervarianzen zwischen den Gefäßen unterschiedlich waren. Mit Konfidenzintervallen dieser Vielfachen können die Standardabweichungen der Abstände zu den optimalen Zielpunkten auf den anderen Ebenen mit denen des Referenzgefäßes verglichen werden.

Um die räumliche Genauigkeit der Reproduzierbarkeit der Untersuchung zu ermitteln, wurde die Daten der Untersuchungen 2-5 in Hinblick auf Veränderungen der Distanzen in den aufeinanderfolgenden Untersuchungen analysiert. Es wurde ein gemischtes Modell genutzt mit dem Patienten als zufälligem Faktor und dem Gefäß als festem Faktor.

Die Untersuchungsnummer wurde als numerische Kovariate angenommen - das heißt, die Änderungen der Abstände sind bei den Serienuntersuchungen als linear zu- oder abnehmend zu werten.

Die Distanzen, welche für das linke M1-Segment ermittelt wurden, wurden als Referenz herangezogen. Um die Target Points der Gefäße zu bestimmen, bei denen zwischen den Untersuchungen 2 bis 5 Änderungen der Abstände zu den optimalen Zielpunkten auftraten, wurde ein gemischtes Modell mit Wechselwirkungen gewählt. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Genauigkeit der neuronavigierten TCD für supra- und infratentorielle Gefäßabschnitte

Bei allen Patienten konnten die neuronavigierten TCD-Untersuchungen durch ein temporales und ein suboccipitales Schallfenster durchgeführt werden. In einem Patientenfall konnte das rechte A1-Segment in den vier Folgeuntersuchungen nach der initialen Untersuchung nicht gedopplert werden. Bei einem Patienten konnte das rechte P1-Segment bei einer Untersuchung nicht dargestellt werden. Alle restlichen neuronavigierten TCD-Untersuchungen waren vollständig, was bedeutet, dass alle geplanten Gefäßsegmente (supratentoriell beidseits Carotis-T, M1-Segment, A1-Segment, P1-Segment und infratentoriell die A. basilaris und beidseits die intrakraniellen Vertebralarterien) bei allen Untersuchungen erfolgreich mittels navigierter TCD dargestellt werden konnten. Dabei bestand eine für den diagnostischen Nutzen suffiziente Qualität der Doppleruntersuchungen.

Es ergaben sich somit bei 10 Patienten 50 Untersuchungen bzw. 10 Initialuntersuchungen und 40 Folgeuntersuchungen mit 110 untersuchten Gefäßabschnitten im Rahmen der Initialuntersuchen und insgesamt 315 supratentoriellen und 120 infratentoriellen navigiert transkranial gedopplerten Gefäßabschnitten in den Folgeuntersuchungen.

Um die räumliche Genauigkeit zu analysieren, wurde die Distanz zwischen dem optimalen Target Point (der Zielpunkt mit dem stärksten Dopplersignal) und dem geplanten Target Point bei der ersten Untersuchung bestimmt. Insgesamt zeigte sich eine hohe räumliche Genauigkeit mit einer mittleren Distanz von $4,8 \pm 2,1$ mm zwischen dem geplanten Target Point und dem optimalen Target Point. Dieses Ergebnis liegt im erwarteten Bereich [7, 18]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den mittleren Distanzen zwischen den unterschiedlichen untersuchten supratentoriellen und infratentoriellen Gefäßabschnitten. Dennoch zeigten sich die mittleren Distanzen für die A. basilaris mit $6,3 \pm 2,8$ mm etwas größer als für die anderen untersuchten Gefäßabschnitte. Die Distanzen für das linke P1-Segment zeigte sich mit $3,9 \pm 1,1$ mm am geringsten.

Umgekehrt zeigte der Likelihood-Ratio-Test eindeutige Unterschiede in Hinblick auf die Standardabweichungen der ermittelten Distanzen ($p = 0,019$) mit markanten Unterschieden (das bedeutet, dass 95% Konfidenzintervall der

Standardabweichungen überlappte sich nicht mit dem des linken M1-Segmentes) nicht nur für die A. basilaris, sondern auch für die linke A. vertebralis, das rechte P1-Segment, das rechte A1-Segment und das linke Carotis-T. Insgesamt legen diese Ergebnisse nahe, dass die räumliche Genauigkeit der Neuronavigation mit zunehmender Tiefe des Target Points abnimmt, dies sowohl bei Untersuchung supratentorieller als auch infratentorieller Zielpunkte. (Tabelle 4).

Untersuchtes Gefäßsegment	Distanz zwischen geplantem Target Point und Target Point des optimalen Dopplersignals der ersten Untersuchung
Linkes M1-Segment	5,8 ± 1,2 mm
Rechtes M1-Segment	4,8 ± 1,8 mm
Linkes Carotis-T	4,0 ± 1,9 mm
Rechtes Carotis-T	4,9 ± 2,0 mm
Linkes A1-Segment	4,8 ± 1,7 mm
Rechtes A1-Segment	4,9 ± 2,2 mm
Linkes P1-Segment	3,9 ± 1,1 mm
Rechtes P1-Segment	5,2 ± 2,5 mm
Linke intrakranielle A. vertebralis	4,1 ± 2,1 mm
Rechte intrakranielle A. vertebralis	4,6 ± 1,0 mm
A. basilaris	6,3 ± 2,8 mm

Tabelle 4: Räumliche Genauigkeit der navigierten transkraniellen Dopplersonographie. Die Tabelle zeigt die Distanzen zwischen den geplanten Target Points und den Target Points des optimalen Dopplersignals der ersten Untersuchung für die unterschiedlichen untersuchten Gefäßabschnitte im Rahmen der navigierten transkraniellen Dopplersonographie (Mittelwert ± Standardabweichung, n = 10 Patienten)

4.2 Reproduzierbarkeit der neuronavigierten TCD

Die Analyse der Untersuchungen 2-5 zeigt, dass für das Referenzgefäß (M1-Segment der linken MCA) kein klarer Unterschied für die Distanz zum optimalen Target Point zwischen den einzelnen Untersuchungen bestand.

Untersuchtes Gefäßsegment	Untersuchung 2	Untersuchung 3	Untersuchung 4	Untersuchung 5
Linkes M1-Segment	3,0 ± 0,9 mm	4,1 ± 2,0 mm	3,6 ± 1,9 mm	3,4 ± 1,1 mm
Rechtes M1-Segment	3,3 ± 1,6 mm	3,7 ± 1,5 mm	2,9 ± 1,4 mm	3,9 ± 2,1 mm
Linkes Carotis-T	3,0 ± 1,2 mm	3,4 ± 1,3 mm	3,8 ± 2,7 mm	3,1 ± 1,0 mm
Rechtes Carotis-T	3,4 ± 2,6 mm	2,9 ± 0,9 mm	2,4 ± 1,1 mm	2,5 ± 1,0 mm
Linkes A1-Segment	2,7 ± 1,9 mm	3,7 ± 1,9 mm	3,7 ± 2,4 mm	3,0 ± 1,5 mm
Rechtes A1-Segment	2,9 ± 1,0 mm	4,0 ± 1,7 mm	3,5 ± 2,3 mm	3,7 ± 2,4 mm
Linkes P1-Segment	3,5 ± 1,3 mm	3,9 ± 1,0 mm	3,6 ± 2,2 mm	3,2 ± 1,7 mm
Rechtes P1-Segment	2,3 ± 1,5 mm	3,2 ± 1,1 mm	2,9 ± 0,7 mm	3,4 ± 1,7 mm
Linke intrakranielle A. vertebralis	4,0 ± 1,7 mm	4,8 ± 1,1 mm	4,5 ± 1,6 mm	4,8 ± 2,6 mm
Rechte intrakranielle A. vertebralis	4,0 ± 1,4 mm	4,7 ± 2,0 mm	5,2 ± 1,6 mm	5,6 ± 1,9 mm
A. basilaris	5,1 ± 2,5 mm	7,9 ± 3,4 mm	8,2 ± 4,0 mm	7,1 ± 2,6 mm

Tabelle 5: Distanzen zwischen dem Target Point des optimalen Dopplersignals der ersten Untersuchung und den Target Points des optimalen Dopplersignals aus den Folgeuntersuchungen (Mittelwert ± Standardabweichung, n = 10 Patienten)

Dies weist auf eine hohe räumliche Reproduzierbarkeit sogar in einer Zeitspanne von bis zu 28 Tagen hin. Umgekehrt zeigt die Analyse für alle untersuchten Gefäßabschnitte eine Zunahme der Distanzen zum optimalen Target Point zwischen den Untersuchungen 2-5 an ($p = 0,050$). Im gemischten Modell mit Wechselwirkungen zeigten sich keine Unterschiede in dieser Zunahme für die untersuchten Gefäßsegmente.

Mittels Neuronavigation ließen sich konstant die vaskulären Target Points in den seriellen Untersuchungen dieser Studie darstellen. Dies zeigt eine suffiziente räumliche Reproduzierbarkeit für die navigierte TCD in der klinischen Anwendung für supratentorielle und infratentorielle Gefäßabschnitte (Tabelle 5).

Bei der Untersuchung aller Zielpunkte wurde stets dokumentiert, ob unmittelbar bei Zielen auf das Ausgangstrajekt, also bei der initialen Untersuchung bei Zielen auf den vorab mit der Planungssoftware erstellten Target Point und bei den Folgeuntersuchungen bei Zielen auf den Target Point des optimalen Dopplersignals, welches im Rahmen der ersten Untersuchung akquiriert wurde, ein Dopplersignal zu erhalten war. Hierbei zeigte sich, dass in der Mehrzahl der Fälle sowohl bei Untersuchung der supratentoriellen als auch der infratentoriellen Gefäße unmittelbar ein Dopplersignal zu erhalten war. Im Bereich der untersuchten supratentoriellen Gefäßabschnitte zeigte sich hierbei mit 78% eine höhere Rate eines unmittelbar erhaltenen Dopplersignals im Vergleich zu 61% bei Untersuchung der infratentoriellen Gefäßanschnitte. Nach Akquirierung des Trajektes des optimalen Dopplersignals in der Initialuntersuchung, welches in den Folgeuntersuchungen als Ausgangstrajekt verwendet wurde, konnte in den Folgeuntersuchungen in 83% der Fälle bei Untersuchung der supratentoriellen Gefäßabschnitte unmittelbar ein Dopplersignal erhalten werden im Vergleich zu 59% bei der Initialuntersuchung und in 64% der der Fälle bei den Folgeuntersuchungen der infratentoriellen Gefäßabschnitte gegenüber 47% bei der Initialuntersuchung (Tabelle 6).

	Untersuchung					Alle Untersuchungen (1-5)	Alle Folgeuntersuchungen (2-5)
	1	2	3	4	5		
Supratentorielle Gefäßabschnitte	59%	85%	76%	81%	89%	78%	83%
Infratentorielle Gefäßabschnitte	47%	70%	60%	67%	60%	61%	64%

Tabelle 6: Doppersignal unmittelbar im Bereich des Ausgangstrajektes bei Untersuchung aller supratentoriellen und infratentoriellen Gefäßabschnitte

5 Diskussion

Die transkranielle Dopplersonographie ist ein etabliertes Hilfsmittel zur Untersuchung der Flussgeschwindigkeiten der hirnversorgenden Arterien, wobei erhöhte Flussgeschwindigkeiten in der TCD mit dem Auftreten des angiographischen Vasospasmus korrelieren. Insbesondere bei Patienten, die sich nach spontaner SAB in einem schlechten neurologischen Zustand befinden, und die einer dezidierten neurologischen Untersuchung nicht zugänglich sind, findet die TCD in der Intensivmedizin ihren Einsatz als Screening-Instrument zur Detektion von Vasospasmen. Die TCD ist ein Minimal-Risk-Untersuchungsverfahren, welches am Patientenbett durchgeführt werden kann, wodurch ein Transport des Intensivpatienten für diese Untersuchung nicht notwendig ist. Röntgen-Strahlung oder der Einsatz von nephrotoxischen Kontrastmitteln, welche für den Einsatz von CTA oder Perfusions-CT notwendig sind, bleiben erspart.

Der größte Nachteil andererseits beim Einsatz der TCD ist die hohe untersucherabhängige Variabilität. Fehler seitens des Untersuchers können zu einer falschen Zuordnung der gedopplerten Gefäßabschnitte und somit zu falschen Untersuchungsergebnissen führen. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Neuronavigation diese Einschränkungen überwinden kann. Mittels navigierter transkranieller Dopplersonographie können Präzision und Reproduzierbarkeit der Untersuchungen verbessert werden und höhere Raten an vollständigen TCD-Untersuchungen mit korrekter Zuordnung der gedopplerten Gefäßabschnitten erreicht werden.

In vielen Kliniken findet die konventionelle TCD ihren Einsatz bei der Untersuchung vor allem supratentorieller Arterien, da für sie insbesondere beim Nachweis von Vasospasmen im Bereich der MCA und ICA eine hohe Spezifität der Untersuchung gezeigt werden konnte [10, 113].

Dies ist auch insofern schlüssig, da Vasospasmen im Bereich supratentorieller Gefäße mit größerer Häufigkeit auftreten. Dennoch können signifikante Vasospasmen durchaus auch im Bereich infratentorieller Gefäße auftreten.

Signifikant höhere Raten von schweren Vasospasmen lassen sich unter SAB-Patienten mit Vasospasmen im Bereich der A. basilaris finden [22]. Weiterhin sind Vasospasmen im Bereich der A. basilaris ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von cerebralen Infarkten.

Vasospasmen der A. basilaris sind ein unabhängiger und signifikanter Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Outcome nach SAB.

Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Notwendigkeit besteht, auch infratentorielle Gefäße auf Vasospasmen zu untersuchen. Die TCD ist hierbei ein hilfreiches Screening-Tool, welches sinnvoll zur Detektion von Vasospasmen in der hinteren Schädelgrube eingesetzt werden kann.

Der diagnostische Nutzen der Untersuchung der Flussgeschwindigkeit im Bereich der A. basilaris kann gesteigert werden, wenn die ermittelte Flussgeschwindigkeit in Relation zu den Flussgeschwindigkeiten der extrakraniellen Vertebralarterien betrachtet wird. So lässt sich eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität wie für die Untersuchung der MCA erreichen [114, 118].

Die transkranielle Dopplersonographie infratentorieller Gefäße stellt an den Untersucher eine zusätzliche Herausforderung dar. Die Gründe hierfür liegen unter Anbetracht des Umstandes, dass die einfache TCD dem Untersucher keine Bildgebung bietet, in dem eher kleinen suboccipitalen Schallfenster, der tief gelegenen Lokalisation der Gefäße und den somit langen Trajektorien, dem komplexen Verlauf der Gefäßabschnitte, den anatomischen Varianten und der schwierigen Orientierung im Bereich der hinteren Schädelgrube.

Obwohl die navigierte TCD zunächst bei der Untersuchung supratentorieller Gefäße untersucht wurde, ist ihr Einsatz bei der Untersuchung infratentorieller Gefäße ebenfalls sinnvoll [85].

In dieser Studie wurde die neuronavigierte TCD zur Untersuchung infratentorieller Gefäßabschnitte im Rahmen des Vasospasmus-Monitorings nach spontaner SAB eingesetzt.

Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, die technische Umsetzbarkeit der navigierten TCD bei Untersuchung infratentorieller und supratentorieller Gefäßabschnitte zu zeigen und die räumliche Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Untersuchungsmethode darzustellen.

Es zeigte sich eine generell hohe räumliche Genauigkeit für die navigierte TCD infratentorieller und supratentorieller Gefäßabschnitte. Jedoch ließ sich eine abnehmende Genauigkeit mit zunehmender Tiefe des Targets bzw. mit zunehmender Länge der Trajektorien zeigen.

In unseren Untersuchungsreihen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der räumlichen Präzision. Dies zeigt, dass die navigierte TCD eine hohe räumliche

Reproduzierbarkeit sowohl für die Untersuchung supratentorieller als auch infratentorieller Gefäßabschnitte bietet. Insgesamt ergab sich eine suffiziente räumliche Präzision und Reproduzierbarkeit um die gedoppelten Gefäßabschnitte im allergrößten Teil der seriellen Untersuchungen vollständig darzustellen. 90% der seriellen Untersuchungen zeigten sich vollständig abgeschlossen mit klinisch verwertbaren Daten für alle untersuchten supratentoriellen und infratentoriellen Gefäßabschnitte. Dies zeigt, dass die navigierte TCD genutzt werden könnte, um die transkranielle Dopplersonographie untersucherunabhängig zu standardisieren und um somit die Qualität des Vasospasmus-Monitorings bei SAB-Patienten zu verbessern.

Einschränkungen der navigierten TCD sind dennoch zu beachten. Hierbei ist der erhöhte zeitliche Aufwand gegenüber einer konventionellen TCD-Untersuchung aufzuführen. Dieser entsteht durch das Erstellen des Navigationsplanes und den jeweils zusätzlichen zeitlichen Aufwand bei den Einzeluntersuchungen durch den Aufbau der Neuronavigation und die Registrierung des Patienten anhand des Navigationsplanes. Die Erstellung des Navigationsplanes ist ein einmaliger zeitlicher Zusatzaufwand, da der Navigationsplan in den Folgeuntersuchungen wieder erneut verwendet werden kann. Andererseits lässt sich bei vorliegendem Navigationsplan die einzelne Untersuchung wiederum insofern zeitlich verkürzen, als dass der Zeitaufwand für das Auffinden eines adäquaten Schallfensters und der einzelnen Trajektorien deutlich verkürzt wird. Ein weiterer Nachteil ist der Kostenfaktor, der bei Nutzung eines Neuronavigationssystems besteht. Dieser Nachteil besteht jedoch nur eingeschränkt, da ein Neuronavigationssystem sicherlich in den meisten neurochirurgischen Zentren, die Patienten nach spontaner SAB versorgen, zur Verfügung steht. Für die navigierte TCD ist ein CTA oder MRA-Datensatz der Patienten notwendig. Die Relevanz dieser Einschränkung bleibt jedoch hintergründig, da in der Regel bei initialer Aufnahme der Patienten aus diagnostischen Gründen eine CTA erstellt wird.

Diese Studie wurde zur Untersuchung der technischen Umsetzbarkeit, der räumlichen Präzision und Reproduzierbarkeit der navigierten transkraniellen Dopplersonographie infratentorieller und supratentorieller Hirnarterien durchgeführt. Sie zeigt, dass navigierte TCD sicher und effektiv zur Untersuchung von supratentoriellen und infratentoriellen Gefäßabschnitten angewendet werden kann. Die Studie demonstriert eine hohe räumliche Genauigkeit und Reproduzierbarkeit.

Die räumliche Genauigkeit und Reproduzierbarkeit erweisen sich als suffizient, um supratentorielle und infratentorielle Gefäßabschnitte vollständig zu untersuchen und um somit wertvolle klinische Untersuchungsdaten zu erlangen.

Die navigierte TCD kann angewendet werden, um die Präzision der TCD-Untersuchung von infratentoriellen und supratentoriellen Gefäßabschnitten zu verbessern und um TCD-Untersuchungen im Rahmen des Vasospasmus-Monitorings bei SAB-Patienten zu standardisieren.

Limitationen dieser Arbeit sind eine kleine Patientenzahl von 10 eingeschlossenen Patienten, bei denen jedoch insgesamt 50 Untersuchungen durchgeführt wurden mit 110 untersuchten Gefäßabschnitten im Rahmen der Initialuntersuchen und 315 supratentoriellen und 120 infratentoriellen navigiert transkranial gedopplerten Gefäßabschnitten in den Folgeuntersuchungen. Alle Untersuchungen wurden vom selben Untersucher durchgeführt, was in Hinblick auf die Beurteilung der Inter-Untersucher-Reliabilität eine Einschränkung darstellt.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die navigierte transkranielle Dopplersonographie sicher und effizient angewendet werden kann, um die Untersuchung supratentorieller und infratentorieller intrakranielle Arterien zu vereinfachen. Im klinischen Setting des Vasospasmus-Monitorings bei Patienten, welche eine spontane Subarachnoidalblutung erlitten haben, konnte gezeigt werden, dass mittels navigierter TCD eine hohe räumliche Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Untersuchungen erreicht werden kann. Die räumliche Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der navigierten TCD sind hilfreich, um hochwertige Untersuchungen zu erstellen, in deren Rahmen alle angestrebten supratentoriellen und infratentoriellen Gefäßabschnitte suffizient lokalisiert, identifiziert und untersucht werden können. Unter Anwendung dieser Technik kann die transkranielle dopplersonographische Untersuchung sowohl supratentorieller als auch infratentorieller Gefäßabschnitte mit höherer Präzision reproduzierbar und standardisiert erfolgen um somit aussagekräftige und vollständige Daten im Rahmen des klinischen Vasospasmus-Monitorings zu erlangen. Beim Einrichten der Untersuchung entsteht ein gewisser zeitlicher Mehraufwand durch den Aufbau der Neuronavigation und die Registrierung des Patientenkopfes, jedoch wird die einzelne Untersuchung unter der Anwendung der Neuronavigation für den Untersucher vereinfacht. Auch die intraprozedurale Suche nach einem adäquaten Schallfenster wird durch das virtuelle Ausdünnen des Schädelknochens und Identifizierung eines virtuellen Schallfensters im Rahmen der vorab zu erfolgenden Planung zeitlich verkürzt und deutlich erleichtert. Ein weiterer Mehraufwand entsteht durch die einmalig vorab zu erfolgende Erstellung eines Navigationsplanes, der dann jedoch in den Folgeuntersuchungen wiederverwendet werden kann. Die Anwendung der Neuronavigation im Rahmen der transkraniellen Dopplersonographie hilft insbesondere auch dem noch unerfahrenen Untersucher über die Visualisierung der Trajekte ein verbessertes Verständnis für die Untersuchung zu entwickeln.

Durch die Standardisierung der Untersuchung durch die Anwendung der Neuronavigation wird das Problem der Untersucherabhängigkeit der transkraniellen Dopplersonographie und die Gefahr der Falschzuordnung untersuchter Gefäßabschnitte deutlich verringert.

7 Literaturverzeichnis

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-774.
2. Alkan T, Tureyen K, Ulutas M, et al. Acute and delayed vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage: local cerebral blood flow, histopathology, and morphology in the rat basilar artery. *Arch Physiol Biochem.* 2001;109(2):145-153.
3. 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 Neurosurg.* 2010;73(6):654-667.
4. Andreasen TH, Bartek J Jr, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2013;44(12):3607-3612.
5. Aumüller G et al. *Duale Reihe Anatomie, Thieme, 2006 : 1165-1170*
6. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.* 2006;65(1):18-27.
7. Beseoglu K, Holtkamp K, Steiger HJ, Hänggi D. Fatal aneurysmal subarachnoid haemorrhage: causes of 30-day in-hospital case fatalities in a large single-centre historical patient cohort. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(1):77-81.
8. Beseoglu K, Pannes S, Steiger HJ, Hänggi D. Long-term outcome and quality of life after nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(3):409-416.
9. Bor AS, Velthuis BK, Majoie CB, Rinkel GJ. Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: a follow-up study. *Neurology.* 2008;70(9):700-705
10. Burch CM, Wozniak MA, Sloan MA, et al. Detection of intracranial internal carotid artery and middle cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging.* 1996;6(1):8-15.
11. Carlson AP, Hänggi D, Wong GK, et al. Single-Dose Intraventricular Nimodipine Microparticles Versus Oral Nimodipine for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2020;51(4):1142-1149.
12. Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22(2):92-98.
13. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V, et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;118:26-31.
14. Chen HI, Stiefel MF, Oddo M, et al. Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2011;69(1):53-63.
15. Chen S, Li Q, Wu H, Krafft PR, Wang Z, Zhang JH. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *Biomed Res Int.* 2014;2014:858496.

16. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-1737.
17. Cremers CH, van der Schaaf IC, Wensink E, et al. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(2):200-207.
18. Dehdashti AR, Mermillod B, Rufenacht DA, Reverdin A, de Tribolet N. Does treatment modality of intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome?. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(1):53-60.
19. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-1372.
20. de Rooij NK, Rinkel GJ, Dankbaar JW, Frijns CJ. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*. 2013;44(1):43-54.
21. Diehl RR, Berlitz P. Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie, Springer, 1996: 6-39
22. Dinc N, Quick-Weller J, Tritt S, et al. Vasospasm of the basilar artery following spontaneous SAH-clinical observations and implications for vascular research. *Neurosurg Rev*. 2019;42(4):983-989.
23. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-240.
24. Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJ, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol*. 2012;259(4):679-683.
25. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(3):CD000277.
26. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006184.
27. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):5-6.
28. Dóczi T. The pathogenetic and prognostic significance of blood-brain barrier damage at the acute stage of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Clinical and experimental studies. *Acta Neurochir (Wien)*. 1985;77(3-4):110-132.
29. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17(4):439-447.

30. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*. 2006;129(Pt 12):3224-3237.
31. Etminan N, Dörfler A, Steinmetz H. Unruptured Intracranial Aneurysms-Pathogenesis and Individualized Management. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(14):235-242.
32. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management [published correction appears in *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb 1;13(2):126]. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(12):699-713.
33. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-369.
34. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773-2780.
35. Firlik AD, Kaufmann AM, Jungreis CA, Yonas H. Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1997;86(5):830-839.
36. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
37. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016;20(1):277.
38. Friedrich B, Müller F, Feiler S, Schöller K, Plesnila N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):447-455.
39. Friedrich V, Flores R, Muller A, Sehba FA. Luminal platelet aggregates in functional deficits in parenchymal vessels after subarachnoid hemorrhage. *Brain Res*. 2010;1354:179-187.
40. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-27.
41. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?. *Stroke*. 2009;40(6):1963-1968.
42. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*. 2013;4(4):432-446.
43. German JW, Gross CE, Giclas P, Watral W, Bednar MM. Systemic complement depletion inhibits experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 1996;39(1):141-146.
44. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):263-270.
45. Germano IM, Villalobos H, Silvers A, Post KD. Clinical use of the optical digitizer for intracranial neuronavigation. *Neurosurgery*. 1999;45(2):261-270.

46. Golfinos JG, Fitzpatrick BC, Smith LR, Spetzler RF. Clinical use of a frameless stereotactic arm: results of 325 cases. *J Neurosurg.* 1995;83(2):197-205.
47. Gomis P, Graftieaux JP, Sercombe R, Hettler D, Scherpereel B, Rousseaux P. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2010;112(3):681-688.
48. Greke C, Neulen A, Kantelhardt SR, et al. Image-guided transcranial Doppler sonography for monitoring of defined segments of intracranial arteries. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):55-61.
49. Hänggi D; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Monitoring and detection of vasospasm II: EEG and invasive monitoring. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):318-323.
50. Helbok R, Madineni RC, Schmidt MJ, et al. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;14(2):162-167.
51. 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):329-333.
52. Hinson HE, Sheth KN. Manifestations of the hyperadrenergic state after acute brain injury. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(2):139-145.
53. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop?. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2002;42(3):105-113.
54. 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):981-986.
55. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Meixensberger J. Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012;43(8):2097-2101.
56. Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery.* 2003;53(5):1044-1052.
57. Kamp MA, Lieshout JHV, Dibué-Adjei M, et al. A Systematic and Meta-Analysis of Mortality in Experimental Mouse Models Analyzing Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2017;8(3):206-219.
58. Kantelhardt SR, Greke C, Keric N, Vollmer F, Thiemann I, Giese A. Image guidance for transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery.* 2011;68(2 Suppl Operative):257-266.
59. Kapoor K, Singh B, Dewan LI. Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anat Sci Int.* 2008 Jun;83(2):96-106.
60. Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology.* 2007;243(3):812-819.

61. Keep RF, Andjelkovic AV, Stamatovic SM, Shakui P, Ennis SR. Ischemia-induced endothelial cell dysfunction. *Acta Neurochir Suppl.*
62. Kissoon NR, Mandrekar JN, Fugate JE, Lanzino G, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Positive Fluid Balance Is Associated With Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2245-2251.
63. Kramer AH, Zygun DA, Bleck TP, Dumont AS, Kassell NF, Nathan B. Relationship between hemoglobin concentrations and outcomes across subgroups of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2009;10(2):157-165.
64. Kremser C, Lutz W, Auer A, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: stereotactically guided examinations using magnetic resonance angiography. *Biomed Tech (Berl).* 1999;44(10):265-271.
65. Kurtelius A, Vääntti N, Rezai Jahromi B, et al. Association of Intracranial Aneurysms With Aortic Aneurysms in 125 Patients With Fusiform and 4253 Patients With Saccular Intracranial Aneurysms and Their Family Members and Population Controls. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(18):e013277.
66. Kurtz P, Helbok R, Ko SB, et al. Fluid responsiveness and brain tissue oxygen augmentation after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;20(2):247-254.
67. Lad SP, Hegen H, Gupta G, Deisenhammer F, Steinberg GK. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(1):30-41.
68. Lai L, Morgan MK. Predictors of in-hospital shunt-dependent hydrocephalus following rupture of cerebral aneurysms. *J Clin Neurosci.* 2013;20(8):1134-1138.
69. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg.* 2013;79(2):307-312.
70. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(1):17-35.
71. Le Roux PD; Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Anemia and transfusion after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):342-353.
72. Li MH, Chen SW, Li YD, et al. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2013;159(8):514-521.
73. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramèr MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke.* 2001;32(10):2292-2298.
74. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(1):44-58.
75. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017;389(10069):655-666.

76. Marmulla R, Mühling J, Wirtz CR, Hassfeld S. High-resolution laser surface scanning for patient registration in cranial computer-assisted surgery. *Minim Invasive Neurosurg.* 2004;47(2):72-78.
77. Matz PG, Fujimura M, Lewen A, Morita-Fujimura Y, Chan PH. Increased cytochrome c-mediated DNA fragmentation and cell death in manganese-superoxide dismutase-deficient mice after exposure to subarachnoid hemolysate. *Stroke.* 2001;32(2):506-515.
78. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1994;25(11):2315-2328.
79. McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg.* 1995;83(3):430-434.
80. Miller BA, Turan N, Chau M, Pradilla G. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int.* 2014;2014:384342.
81. Mir DI, Gupta A, Dunning A, et al. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(5):866-871.
82. Moskopp D, Wassermann H. Neurochirurgie Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk, 2. Auflage, Schattauer, 2015: 451-463
83. Muench E, Horn P, Bauhuf C, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1844-1852.
84. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2383-2389.
85. Neulen A, Greke C, Prokesch E, König J, Wertheimer D, Giese A. Image guidance to improve reliability and data integrity of transcranial Doppler sonography. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(8):1382-1388.
86. Neulen A, Prokesch E, Stein M, König J, Giese A. Image-guided transcranial Doppler sonography for monitoring of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;145:14-18.
87. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):635-642.
88. Ohta H, Ito Z. Cerebral infraction due to vasospasm, revealed by computed tomography (author's transl) *Neurol Med Chir.* 1981;21(4):365-372.
89. Østergaard L, Aamand R, Karabegovic S, et al. The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(12):1825-1837.

90. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013;310(12):1248-1255.
91. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4277.
92. Pfisterer WK, Papadopoulos S, Drumm DA, Smith K, Preul MC. Fiducial versus nonfiducial neuronavigation registration assessment and considerations of accuracy. *Neurosurgery*. 2008;62(3 Suppl 1):201-208.
93. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009;31(2):151-158.
94. Prunell GF, Svendgaard NA, Alkass K, Mathiesen T. Inflammation in the brain after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1082-1092.
95. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;103(6):974-981.
96. Raabe A, Krishnan R, Wolff R, Hermann E, Zimmermann M, Seifert V. Laser surface scanning for patient registration in intracranial image-guided surgery. *Neurosurgery*. 2002;50(4):797-803.
97. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(2):255-261.
98. Romano JG, Forteza AM, Concha M, et al. Detection of microemboli by transcranial Doppler ultrasonography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;50(5):1026-1031.
99. Romano JG, Rabinstein AA, Arheart KL, et al. Microemboli in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging*. 2008;18(4):396-401.
100. Roos YB, de Haan RJ, 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):337-341.
101. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-2321.
102. Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(5):1351-1356.
103. Schneider UC, Davids AM, Brandenburg S, et al. Microglia inflict delayed brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neuropathol*. 2015;130(2):215-231.
104. Schwab S, Schellinger P, Unterberg A, Werner C, Hacke W. *NeuroIntensiv*, 3. Auflage, Springer, 2015: 443-457
105. Sehba FA, Friedrich V. Cerebral microvasculature is an early target of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:199-205.

106. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol.* 2012;97(1):14-37.
107. Shen Q, Stuart J, Venkatesh B, Wallace J, Lipman J. Inter observer variability of the transcranial Doppler ultrasound technique: impact of lack of practice on the accuracy of measurement. *J Clin Monit Comput.* 1999;15(3-4):179-184.
108. Shimoda M, Takeuchi M, Tominaga J, Oda S, Kumasaka A, Tsugane R. Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: serial magnetic resonance imaging. *Neurosurgery.* 2001;49(6):1341-1350.
109. Sipos EP, Tebo SA, Zinreich SJ, Long DM, Brem H. In vivo accuracy testing and clinical experience with the ISG Viewing Wand. *Neurosurgery.* 1996;39(1):194-204.
110. Skrifvars MB, Parr MJ. Incidence, predisposing factors, management and survival following cardiac arrest due to subarachnoid haemorrhage: a review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:75.
111. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;62(9):1468-1481.
112. Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, et al. Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1994;25(11):2187-2197.
113. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1989;39(11):1514-1518.
114. Soustiel JF, Shik V, Shreiber R, Tavor Y, Goldsher D. Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified "Lindegaard Index" based on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery. *Stroke.* 2002;33(1):72-77.
115. Stieglitz LH. Wie zuverlässig ist Neuronavigation?. *Praxis.* 2016;105(4):213-220.
116. Stieglitz LH, Fichtner J, Andres R, et al. The silent loss of neuronavigation accuracy: a systematic retrospective analysis of factors influencing the mismatch of frameless stereotactic systems in cranial neurosurgery. *Neurosurgery.* 2013;72(5):796-807.
117. Suzuki S, Suzuki M, Iwabuchi T, Kamata Y. Role of multiple cerebral microthrombosis in symptomatic cerebral vasospasm: with a case report. *Neurosurgery.* 1983;13(2):199-203.
118. Sviri GE, Ghodke B, Britz GW, et al. Transcranial Doppler grading criteria for basilar artery vasospasm. *Neurosurgery.* 2006;59(2):360-366.
119. Sviri GE, Newell DW, Lewis DH, et al. Impact of basilar artery vasospasm on outcome in patients with severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006;37(11):2738-2743.
120. Tam AK, Ilodigwe D, Mocco J, et al. Impact of systemic inflammatory response syndrome on vasospasm, cerebral infarction, and outcome after subarachnoid hemorrhage: exploratory analysis of CONSCIOUS-1 database. *Neurocrit Care.* 2010;13(2):182-189.

121. Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg.* 1995;83(5):812-819.
122. Treggiari MM; Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):329-335.
123. Trepel M. Neuroanatomie Struktur und Funktion, 6. Auflage, Urban und Fischer, 2015: 275-284
124. Tso MK, Ibrahim GM, Macdonald RL. Predictors of Shunt-Dependent Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2016;86:226-232.
125. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2001;94(5):740-749.
126. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007;369(9558):306-318.
127. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2018;41(4):917-930.
128. Vergouwen MD, Etminan N, Ilodigwe D, Macdonald RL. Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(7):1545-1553.
129. Vergouwen MD; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):308-311.
130. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28(11):1761-1770.
131. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010;41(10):2391-2395.
132. Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;103(6):607-615.
133. Villalobos H, Germano IM. Clinical evaluation of multimodality registration in frameless stereotaxy. *Comput Aided Surg.* 1999;4(1):45-49.
134. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke.* 2013;44(4):984-987.

135. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;44(6):1237-1248.
136. Washington CW, Zipfel GJ; 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. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):312-317.
137. Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg*. 2002;96(1):3-42.
138. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978;48(2):173-178.
139. Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien, 5. Auflage, Springer, 1999: 42-82
140. Widder B, Hamann GF. Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien, 7. Auflage, Springer, 2018: 112-117
141. Widder B. Transkranielle Doppler-Sonographie bei zerebrovaskulären Erkrankungen, Springer, 1986: 2-32
142. Wilson CD, Shankar JJ. Diagnosing Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: CTA and CTP. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(3):314-319.
143. Wijnhoud AD, Franckena M, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Dippel ED. Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(6):923-929.
144. Woerdeman PA, Willems PW, Noordmans HJ, Tulleken CA, van der Sprenkel JW. Application accuracy in frameless image-guided neurosurgery: a comparison study of three patient-to-image registration methods. *J Neurosurg*. 2007;106(6):1012-1016.
145. Wolfsberger S, Rössler K, Regatschnig R, Ungersböck K. Anatomical landmarks for image registration in frameless stereotactic neuronavigation. *Neurosurg Rev*. 2002;25(1-2):68-72.
146. Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, Can A, Topalkara K, Dalkara T. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med*. 2009;15(9):1031-1037.

8 Anhang

8.1 Danksagung

8.2 Eigene Veröffentlichungen

8.2.1 Originalarbeiten im Rahmen dieser Promotion

Neulen A, Prokesch E, Stein M, König J, Giese A. Image-guided transcranial Doppler sonography for monitoring of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;145:14-18.

Neulen A, Stein M, Pantel T, Berres M, Brockmann C, Giese A, Kantelhardt SR. Image-Guided Transcranial Doppler Ultrasound for Monitoring Posthemorrhagic Vasospasms of Infratentorial Arteries: A Feasibility Study. *World Neurosurg.* 2020;134:284-291.

8.2.2 Weitere Originalarbeiten

Neulen A, Kunzelmann S, Kosterhon M, Pantel T, Stein M, Berres M, Ringel F, Brockmann MA, Brockmann C, Kantelhardt SR. Automated Grading of Cerebral Vasospasm to Standardize Computed Tomography Angiography Examinations After Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol.* 2020;11:13.

8.2.3 Kongressbeiträge

Neulen A, Stein M, Giese A. Genauigkeit von Neuronavigation in der hinteren Schädelgrube, Postervortrag, 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 08.04.2015, Karlsruhe

Neulen A, Moringlane RB, Stein M, Kramer A, Poepping T, Giese A. Analyse des „Brain Pulse“ zur Detektion von posthämorrhagischen Vasospasmen am Patientenbett, Vortrag, 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 15.06.2016, Frankfurt

Stein M, Neulen A, Ringel F, Kantelhardt SR. Vasospasmusmonitoring der Basilararterie mit navigationsgeführter transkranieller Dopplersonographie – eine monozentrische Machbarkeitsstudie, Postervortrag, 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 13.05.2019, Würzburg

Stein M, Neulen A, Kantelhardt SR, Ringel F. Vasospasm monitoring of the basilar artery with image-guided transcranial Doppler sonography – a single center feasibility study, Postervortrag, 19. Kongress der European Association of Neurosurgical Societies (EANS), 27.09.2019, Dublin

8.3 Lebenslauf

