

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

Volumetrische Auswertung intrakranieller Gefäße anhand von CTA-Datensätzen zur
Detektion von Vasospasmen nach spontaner Subarachnoidalblutung

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

Vorgelegt von

Svenja Kunzelmann
aus Stuttgart

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Sven R. Kantelhardt

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Problemstellung der Arbeit	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Epidemiologie von SAB und DCI	3
2.2 Spontane SAB.....	4
2.2.1 Early brain injury.....	5
2.2.2 Verzögerte zerebrale Ischämie	6
2.2.2.1 Zerebraler Vasospasmus	7
2.3 Diagnostik der DCI	8
2.3.1 Klinische Untersuchung	8
2.3.2 Transkranielle Doppler- Untersuchung	8
2.3.3 Perfusions-CT	10
2.3.4 Digitale Subtraktionsangiographie	12
2.3.5 CT-Angiographie	13
2.4 Therapieoptionen	14
2.4.1 Prävention der DCI	14
2.4.2 Interventionelle Therapie von Vasospasmen	15
3 Material und Methoden	16
3.1 Material	17
3.2 Studiendesign und Patientenkollektiv	17
3.3 Klinische Behandlung	18
3.4 Datenerhebung.....	19
3.5 Methodik.....	20
3.5.1 Volumetrische Auswertung definierter Gefäßsegmente in der CTA	20
3.5.2 Auswertung definierter Gefäßsegmente in der DSA	32
3.5.3 Beurteilung der zerebralen Perfusion definierter Gefäßterritorien durch PCTs..	33
3.5.4 Statistische Methodik.....	34
3.5.4.1 Errechnung optimaler Volumengrenzwerte für die Erkennung schwerer Vasospasmen	35
3.5.4.2 Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter zur Diagnostik zerebraler Minderperfusion	36

3.5.4.3	Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter für konsekutive endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen.....	37
4	Ergebnisse.....	39
4.1	<i>Patientenkollektiv</i>	39
4.2	<i>Volumetrische Auswertung definierter Gefäßsegmente</i>	42
4.3	<i>Volumengrenzwerte für die Erkennung schwerer Vasospasmen</i>	43
4.4	<i>Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter zur Diagnostik zerebraler Minderperfusion</i>	45
4.5	<i>Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter für endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen.....</i>	46
5	Diskussion.....	48
5.1	<i>Diskussion der Methoden</i>	48
5.1.1	<i>Datenerhebung.....</i>	48
5.1.2	<i>Volumetrische CTA-Auswertung.....</i>	49
5.1.2.1	<i>Untersuchte Parameter.....</i>	49
5.1.2.2	<i>Softwarebezogene Besonderheiten</i>	50
5.1.3	<i>DSA-Auswertung</i>	52
5.1.4	<i>PCT- Auswertung</i>	53
5.1.5	<i>Statistische Auswertung</i>	54
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	55
5.2.1	<i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i>	55
5.2.2	<i>Volumetrische Auswertung definierter Gefäßsegmente</i>	56
5.2.3	<i>Diagnostische Wertigkeit</i>	57
5.2.3.1	<i>Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter zur Diagnostik zerebraler Minderperfusion</i>	57
5.2.3.2	<i>Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter für endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen.....</i>	58
5.3	<i>Schlussfolgerungen.....</i>	59
5.4	<i>Ausblick.....</i>	59
6	Zusammenfassung	60
7	Literaturverzeichnis	62
8	Anhang: Publikationen	68
8.1	<i>Automated Grading of Cerebral Vasospasm to Standardize Computed Tomography Angiography Examinations After Subarachnoid Hemorrhage</i>	68
8.2	<i>Large Vessel Vasospasm Is Not Associated with Cerebral Cortical Hypoperfusion in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage</i>	69

9	Danksagung	71
----------	-------------------------	-----------

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AB	A. basilaris
AcomA	A. comunicans anterior
ACA	A. cerebri anterior
ACI	A. carotis interna
ACM	A. cerebri media
ACP	A. cerebri posterior
ACPi	A. cerebri posterior inferior
AcomP	A. comunicans posterior
AV	A. vertebralis
A1	erstes Teilsegment der A. cerebri anterior
A2	zweites Teilsegment der A. cerebri anterior
CBF	zerebraler Blutfluss (engl.: <i>cerebral blood flow</i>)
CBV	zerebrales Blutvolumen (engl.: <i>cerebral blood volume</i>)
CI	Konfidenzintervall (engl.: <i>confidence interval</i>)
CPP	zerebraler Perfusionsdruck (engl.: <i>cerebral perfusion pressure</i>)
CT	Computertomographie
cCT	kranielle Computertomographie (engl.: <i>cranial computed tomography</i>)
CTA	computertomographische Angiographie
PCT	computertomographische Perfusionsmessung
cV	zerebraler Vasospasmus (engl.: <i>cerebral vasospasm</i>)
DCI	verzögerte zerebrale Ischämie (engl.: <i>delayed cerebral ischemia</i>)
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
F	Frau
FV	Flussgeschwindigkeit (engl.: <i>flow velocity</i>)
GCS	engl.: <i>Glasgow Coma Scale</i>
ICP	intrakranieller Druck (engl.: <i>intracranial pressure</i>)

li	links
M	Mann
MAP	mittlerer arterieller Druck (engl.: <i>mean arterial pressure</i>)
Mean	Mittelwert aller Einzelwerte
mFV	mittlere Flussgeschwindigkeit (engl.: <i>mean flow-velocity</i>)
mm	Millimeter
MRS	engl.: <i>modified Rankin Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
mTT	Mittlere Transitzeit (engl.: <i>mean transit time</i>)
M1	sphenoidales Segment der A. cerebri media
M2	Teilsegment der A. cerebri media nach Aufzweigung derselben
n=	Anzahl (engl.: <i>number</i>)
Nr.	Nummer
NPV	negativer prädiktiver Wert (engl.: <i>negative predictive value</i>)
PICA	A. cerebelli posterior inferior
PPV	positiver prädiktiver Wert (engl.: <i>positive predictive value</i>)
P1	erstes Teilsegment der A. cerebri posterior
P2	zweites Teilsegment der A. cerebri posterior
re	rechts
TCD	transkranielle Dopplersonographie (engl.: <i>transcranial dopplersonography</i>)
TTP	engl.: <i>time to peak</i>
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controllerd trial</i>)
ROI	engl.: <i>region of interest</i>
SAB	Subarachnoidalblutung
V4	viertes Segment der A. vertebralis

μl

Mikroliter

$[\mu\text{l}/\text{mm}]$

Quotient aus Mikroliter und Millimeter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Lokalisationen intrakranieller Aneurysmen.	5
Abbildung 2: Ansicht von kranial mit Schädelknochen.	20
Abbildung 3: Ansicht im <i>Segmentation Editor</i>	21
Abbildung 4: Erfassung der Knochenteile am Rand und Invertierung des <i>Labelset</i>	22
Abbildung 5: Erstellung des Arithmetic-Tools.	23
Abbildung 6: Multiplikation der Datensätze.	23
Abbildung 7: Vom Schädelknochen befreiter Datensatz.	24
Abbildung 8: Justierung des <i>Thresholds</i>	25
Abbildung 9: Größte kortikale Vene mit Abgängen.	25
Abbildung 10: Justierung des <i>Thresholds</i>	25
Abbildung 11: Größte kortikale Vene ohne Abgänge.	25
Abbildung 12: Freigestellter Circulus arteriosus cerebri.	26
Abbildung 13: Ausgeschnittenes Gefäßsegment.	27
Abbildung 14: Illustration der definierten Gefäßsegmente.	28
Abbildung 15: Erstellung und Auswertung des <i>SpatialGraphs</i>	29
Abbildung 16: Resultate der <i>SpatialGraph</i> -Auswertung.	30
Abbildung 17: Ansicht im <i>Segmentation-Editor</i> : Erstellung und Invertierung eines <i>Labels</i> - Datensatzes.	31
Abbildung 18: Anwendung der <i>Material Statistics</i> -Funktion mit Ausgabe des Volumens.	32
Abbildung 19: DSA der ACI links, physiologisch.	33
Abbildung 20: DSA der ACI links, pathologisch.	33
Abbildung 21: Perfusions-CT.	34
Abbildung 22: Übersicht über den Auswertungsprozess.	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiel einer 4-Felder-Tafel für die Berechnung der diagnostischen Parameter.	37
Tabelle 2: Diagnostische Werte mithilfe der 4-Felder-Tafel berechnet.	37
Tabelle 3: Übersicht über das Patientenkollektiv.	39
Tabelle 4: Durchschnittliche Volumina der definierten Gefäßsegmente.	42
Tabelle 5: Lokalisationen und Häufigkeiten der Aneurysmen in den DSA-Datensätzen.	43
Tabelle 6: Volumengrenzwerte, die einen schweren Vasospasmus anzeigen.	44
Tabelle 7: Diagnostische Wertigkeit der Volumengrenzwerte in der Anzeige zerebraler Minderperfusion (für alle definierten Gefäßsegmente).	45
Tabelle 8: Diagnostische Wertigkeit der Volumengrenzwerte in der Anzeige zerebraler Minderperfusion (nur für Hauptstammgefäße).	46
Tabelle 9: Diagnostische Wertigkeit der PCT und der Volumengrenzwerte in der Vorhersage endovaskulärer Vasospasmus-Behandlungen.	47
Tabelle 10: Diagnostische Wertigkeit der Kombination aus PCT und CTA in der Vorhersage endovaskulärer Vasospasmus-Behandlungen.	47

1 Einleitung

Die Inzidenz der spontanen Subarachnoidalblutung (SAB) liegt bei etwa 9/100.000 pro Jahr (1, 2). Dabei ist die Ruptur intrakranieller Aneurysmen mit 85 % die bei Weitem häufigste Ursache (1). Es wird angenommen, dass nur etwa 74 % der häufig noch unter 55-jährigen Patienten eine SAB überleben (2). Die Überlebenden tragen oftmals kognitive Schäden davon, die ihre alltägliche Funktionalität, Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und mentale Gesundheit beeinträchtigen (3-6). Die Morbidität nach SAB wird neben direkten zerebralen Blutungsschäden hauptsächlich durch zeitlich verzögerte zerebrale Ischämien (engl.: *delayed cerebral ischemia*, DCI) bestimmt (3, 7-11). Diese treten meist 3-14 Tage nach der SAB bei etwa einem Drittel aller Patienten auf (3, 5, 9, 12).

Die Pathogenese der DCI ist noch nicht ausreichend geklärt. Es werden verschiedene Faktoren wie zerebrale Vasospasmen (engl.: *cerebral vasospasm*, cV) großer Gefäße, eine gestörte Mikrozirkulation, Mikrothrombosen, inflammatorische Prozesse und sogenannte *cortical spreading depressions* vermutet (3, 5, 9).

Da Vasospasmen im Gegensatz zu den anderen pathophysiologischen Prozessen der DCI gut therapeutisch zugänglich sind und sie Einfluss auf den neurologischen Status des Patienten haben können, sind diese von besonderem wissenschaftlichen Interesse (13). So können Patienten mit Vasospasmen großer Gefäße mithilfe der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) endovaskulär behandelt werden. Dabei kommen intraarterielle Applikationen vasodilatatorischer Stoffe und/oder Angioplastien spastischer Segmente zum Einsatz (13-18).

Die klinische Untersuchung ist die initiale Diagnostik der Wahl zur Detektion der DCI (19). Sie stößt jedoch insbesondere bei sedierten oder bewusstlosen Patienten schnell an ihre Grenzen (7). Viele Faktoren der DCI lassen sich schlecht quantifizieren oder detektieren. So umfasst die bisherige Diagnostik verschiedene apparative Herangehensweisen wie die Messung der Blutflussgeschwindigkeit durch transkranielle Doppler-Untersuchungen (engl.: *transcranial doppler*, TCD), die Untersuchung der Hirnperfusion durch die computertomographische Perfusionsmessung (PCT) oder die Detektion von Vasospasmen entweder mithilfe der computertomographischen Angiographie (CTA) oder des klassischen Goldstandards, der DSA. Während die TCD in erster Linie als Screeningverfahren verwendet wird (20)

und der Einsatz der DSA aufgrund ihrer Invasivität limitiert ist (21, 22), stellen die PCT und CTA geeignete Verfahren in der Detektion des cV dar (7, 9, 21-23).

Insbesondere für die CTA fehlen jedoch einheitliche objektive Parameter, um schwere Vasospasmen zu erkennen und entsprechende therapeutische Konsequenzen abzuleiten (24).

1.1 Problemstellung der Arbeit

Ziele der Arbeit waren:

- Die Ermittlung von volumetrischen Grenzwerten [$\mu\text{l/mm}$] definierter Gefäßsegmente des Circulus arteriosus cerebri, zur Erkennung schwerer Vasospasmen in CTAs.
- Die Ermöglichung einer automatisierten volumetrischen Analyse von Vasospasmen in CTAs durch Anwendung dieser Grenzwerte.
- Das Testen der Volumengrenzwerte auf ihre Fähigkeit hin, zerebrale Minderperfusionsen anzuzeigen und die Notwendigkeit einer endovaskulären Vasospasmus-Behandlung vorherzusagen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie von SAB und DCI

SABs treten mit einer Inzidenz von circa 9 pro 100.000 Personenjahren auf (1) mit leicht fallender Tendenz in den letzten Jahrzehnten (1, 16, 25).

Abhängig von Region, Alter und Geschlecht variiert die Inzidenz der SAB stark. So wurden Inzidenzen von 2 Fällen pro 100.000 Personen in China und bis zu 22,5 pro 100.000 in Finnland verzeichnet (16). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der aneurysmatischen SAB liegt zwischen 50-60 Jahren (1, 25), wobei Frauen häufiger betroffen sind (16).

Auch bezogen auf das Einkommen lassen sich beachtliche Unterschiede feststellen. So waren in einer Übersichtsarbeit mit altersangepassten Inzidenzen in Ländern mit geringem Einkommen fast doppelt so viele SABs aufgetreten wie in Ländern mit hohem Einkommen (26).

Rauchen und Bluthochdruck gelten als entscheidende Risikofaktoren der SAB (27).

Obwohl die Inzidenz der SAB, verglichen mit anderen Schlaganfall-Formen, niedrig ist, ist der Verlust an Lebensjahren bezogen auf die Lebensqualität dennoch vergleichbar hoch. Dies liegt an den schwerwiegenden Krankheitsfolgen und daran, dass sie häufig in jungen Jahren auftritt (2). Mehr als die Hälfte der SAB-Patienten sind jünger als 55 Jahre (2). Die Mortalität ist hoch: 12,4 % der Patienten mit aneurysmatischer SAB versterben bereits vor medizinischem Erstkontakt (28). Weiter berichten einige Studien, dass von den initial Überlebenden bis zu 60 % innerhalb von 6 Monaten versterben (29).

Auch in Bezug auf die Langzeit-Prognose muss nach SAB mit zum Teil schwerwiegenden Folgeerscheinungen gerechnet werden. Die Hälfte der Patienten fühlen sich durch die Folgen der SAB in ihrer Lebensqualität unzufriedenstellend eingeschränkt oder haben kognitive Defizite (6). Nur rund 2/3 der Patienten erreichen funktionelle Unabhängigkeit (6). Ein pathologischer neurologischer Status bei Aufnahme, Bluthochdruck, die Lokalisation der Aneurysmen im hinteren zerebralen Kreislauf sowie ein erhöhtes Alter gelten als prognostisch negative Faktoren (8).

Wichtigster negativer Prädiktor für das Langzeit-Outcome nach aneurysmatischer SAB ist jedoch die Entwicklung einer DCI (3, 7-11). Sie tritt in etwa 30-40 % der Fälle auf

(5, 9) und hat starke Auswirkungen auf Lebensqualität, Stimmung und Aktivität der Patienten (30).

2.2 Spontane SAB

Die intrakranielle Aneurysma-Ruptur ist mit 85 % die Hauptursache der spontanen SAB (2, 3). Für Erwachsene ohne spezielle Risikofaktoren wurde eine Prävalenz des intrakraniellen Aneurysmas von 2,3 % (Konfidenzintervall, engl.: *confidence interval*, CI [1.7-3.1]) mit einem Ruptur-Risiko von 1.9 % (CI [1.5-2.4]) festgestellt (25). Die spontane SAB ist eine der wenigen atraumatischen apoplektischen Erkrankungen, die auch jüngere Menschen zu einem bedeutenden Teil betrifft (2, 31). Die Wahrscheinlichkeit der Ruptur steigt mit der Größe des Aneurysmas (25, 27) und mit dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (27).

Neben Aneurysma-Rupturen sind Nicht-aneurysmatische perimesencephale Blutungen für etwa 10 % der SABs verantwortlich. Weitere 5 % stellen seltenere Ursachen wie Tumoren, Inflammationen und Thromben dar (2).

Die meisten Aneurysmen entstehen an der Schädelbasis, insbesondere an Gefäßabgängen des Circulus arteriosus cerebri (2). Die häufigsten Lokalisationen sind in Abbildung 1 dargestellt (2).

Der durch die SAB verursachte Hirnschaden lässt sich in zwei Phasen unterteilen. Der frühe Hirnschaden (engl.: *early brain injury*, EBI) tritt binnen 3 Tagen nach dem Blutungsereignis auf (5) und entsteht durch die vorübergehende Minderdurchblutung und durch direkte toxische Effekte des Blutes (3). Die DCI tritt meist zwischen Tag 3-14 nach der SAB auf (3, 5). In wenigen Fällen wird eine *late onset DCI* später als 14 Tage nach dem Initialereignis beschrieben (5). Ätiologisch wird ein Zusammenhang zwischen der Schwere von EBI und DCI vermutet (5, 32).

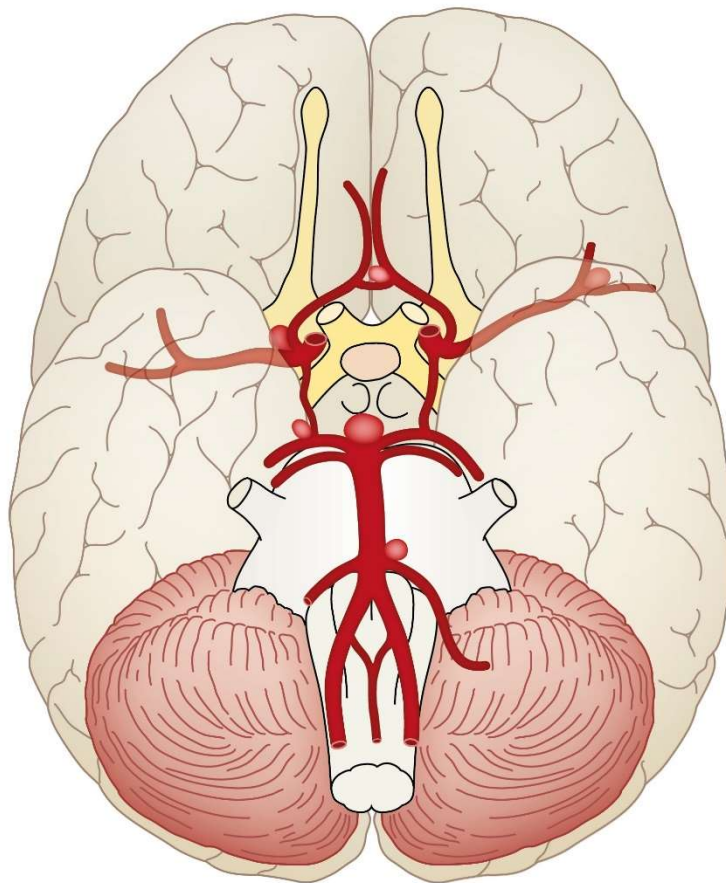


Abbildung 1: Häufigste Lokalisationen intrakranieller Aneurysmen.

Die Abbildung wurde erstellt und freundlicherweise bereitgestellt von Stefan Kindel, Dipl. d. Bildenden Künste (2019).

2.2.1 *Early brain injury*

Bei der SAB tritt arterielles Blut in den Subarachnoidalraum und häufig zusätzlich nach intrazerebral (30 %) und intraventrikulär (> 50 %) (3). Der intrakranielle Druck (engl.: *intracranial pressure*, ICP) steigt durch die arterielle Blutung vorübergehend stark an. Klinisch ist das Blutungsereignis mit starken Kopfschmerzen assoziiert, sogenannte „Vernichtungskopfschmerzen“ (5).

Ein reduzierter zerebraler Blutfluss (engl.: *cerebral blood flow*, CBF) als Folge des verminderten zerebralen Perfusionsdrucks (engl.: *cerebral perfusion pressure*, CPP) mit einer daraus resultierenden transienten globalen zerebralen Ischämie sind weitere Konsequenzen des erhöhten ICP. Experimentelle Studien lassen vermuten, dass

zudem eine Reihe pathophysiologischer Prozesse zu Mikrozirkulationsstörungen führen, die zu der transienten globalen zerebralen Ischämie beitragen (5).

Zusätzlich zu den initialen schweren Folgen sind Nachblutungen bei SABs keine Seltenheit. Diese treten bei fehlendem Ausschalten der Blutungsquelle mit der höchsten Inzidenz direkt nach dem Initialereignis (5-10 % in den ersten 72h) auf (33).

Wird die Akutphase der SAB überlebt, kommt es im Verlauf jedoch häufig zu einer neurologischen Verschlechterung aufgrund von DCI (5).

2.2.2 Verzögerte zerebrale Ischämie

Erstmals beschrieben wurde die DCI 1970 als ein vermuteter kausaler Zusammenhang zwischen einer verspäteten neurologischen Verschlechterung und dem Vorhandensein von angiographischen Vasospasmen (34-37).

Die DCI ist eine Diagnose per exclusionem (nach Ausschluss anderer Ursachen) (38). Definiert wird sie in der Literatur als eine fokale (beispielsweise Hemiparese, Aphasie, Hemianopsie oder Neglect) oder globale (Verschlechterung um 2 Punkte im Glasgow Coma-Scale (39)) neurologische Beeinträchtigung. Diese muss mindestens 1 Stunde anhalten und kann mit oder ohne einen zerebralen Infarkt auftreten. Im Fall von nicht neurologisch beurteilbaren Patienten wird eine zerebrale Hypoperfusion in der CTP oder ein neuer Infarkt in der CT definiert. Ausschlusskriterien sind das Auftreten direkt nach dem (interventionellen) Schluss des Aneurysmas sowie ein ursächlicher Zusammenhang mit der initialen Ischämie oder anderen sekundären Auslösern (13). Für die Entstehung der DCI wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Als pathogenetische Faktoren werden unter anderem Vasospasmen großer intrakranieller Arterien wie die des Circulus arteriosus cerebri, Mikrothrombosen, sogenannte *cortical spreading depressions*, Mikrozirkulationsstörungen und inflammatorische Prozesse diskutiert (3, 5, 9, 13). *Cortical spreading depressions* sind mögliche Folgen von häufig nach SAB beobachteten Depolarisationswellen (*cortical spreading depolarisation*), die sich in einem Rückgang der EEG-Aktivität zeigen (5). In einigen Studien wird ein Zusammenhang zwischen einer schlechten zerebralen Perfusion bei EBI, dem Auftreten einer DCI und schließlich dem Outcome beobachtet (40-43).

2.2.2.1 Zerebraler Vasospasmus

Obwohl etwa 70 % der SAB-Patienten Vasospasmen entwickeln (5, 9, 10, 44) zeigen davon jedoch nur 30 % eine DCI (5, 10, 38, 44). Das bedeutet, das Vorhandensein von Vasospasmen ist nicht mit der Diagnose DCI gleichzusetzen, gleichwohl Einigkeit darüber herrscht, dass Vasospasmen in der Pathophysiologie der DCI eine Rolle spielen (38, 45, 46).

Der Detektion von Vasospasmen kommt in der DCI-Diagnostik eine große Bedeutung zu. Im Gegensatz zu anderen Ursachen für DCI stehen nämlich verschiedene interventionelle Therapieoptionen zur Behandlung von Vasospasmen zur Verfügung. Somit besteht die Möglichkeit, Vasospasmen zu behandeln, die mit einer zerebralen Hypoperfusion assoziiert sind, um Infarkte zu vermeiden.

Radiologische Vasospasmen bedürfen dem bildgebenden Nachweis einer Engstellung von einem oder mehreren großen zerebralen Arterien in der CTA, seltener in der konventionellen Magnetresonanztomographie (MRT), oder einer ansteigenden Blutflussgeschwindigkeit in der TCD. Für die klinische Behandlung relevant sind solche Vasospasmen, die assoziiert mit einer zerebralen Hypoperfusion im Rahmen der DCI auftreten (38).

Die Dauer und Stärke der Vasospasmen wurde in einigen Studien assoziiert mit der Lokalisation, Menge und Dichte des subarachnoidalen Blutes (9, 47, 48). Die Ursache der Vasospasmen ist bisher unbekannt. In Betracht gezogen werden unter anderem vasokonstriktorische Effekte einiger Blutbestandteile wie oxigeniertes Hämoglobin und Bilirubin-Oxidationsprodukte (49, 50) sowie inflammatorische Prozesse (51).

Die Graduierung von Vasospasmen in ‚leicht‘, ‚mittel‘ und ‚schwer‘ unterliegt in der Literatur keinen einheitlichen Parametern und wird von jeder Studie individuell definiert. Daher ist die Detektion von Vasospasmen in verschiedenen Bildgebungen stark untersucherabhängig. Einheitliche Parameter zu dieser Einteilung könnten daher helfen, DCI objektiv zu detektieren.

Nicht nur die starke Korrelation zur DCI, sondern auch die Möglichkeit einer direkten endovaskulären Therapie verdeutlicht die Sonderrolle, die Vasospasmen in der Behandlung und Prävention der DCI einnehmen (15, 16, 29).

2.3 Diagnostik der DCI

Die Diagnose der DCI wird primär klinisch nach Ausschluss anderer Ursachen gestellt. Diese Ausschlussdiagnostik ist oftmals komplex und erfordert erweiterte bildgebende und laborchemische Untersuchungen (9, 38).

2.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung des Patienten kann sehr schnell und einfach Hinweise auf die Ursachen einer neurologischen Verschlechterung geben. In einer Studie von *Westermaier et. al.* konnte mithilfe eines detaillierten neurologischen Beurteilungsbogens das Auftreten von DCI oder Vasospasmen mit einer Genauigkeit von 96 % vorhergesagt werden. Dies geschah in einem Zeitraum von 3 Tagen nach SAB. Die Autoren sind der Meinung, dass man diese Untersuchung nicht durch technische Diagnostik ersetzen kann (22), allerdings sind viele der SAB Patienten nach dem Blutungsereignis sediert oder bewusstlos, was die klinische Anwendbarkeit deutlich einschränkt (7).

2.3.2 Transkranielle Doppler- Untersuchung

Die TCD wurde 1980 entwickelt und stellt eine einfache, nicht-invasive Methode zur Überwachung der Hirnperfusion dar (10). Sie kann jederzeit direkt am Patientenbett wiederholt werden. Ihre Anwendung zur Vasospasmus-Überwachung ist weit verbreitet (7, 52, 53).

Das Prinzip der TCD beruht auf der Messung von Blutflussgeschwindigkeiten. Durch diese können Rückschlüsse auf den Gefäßdurchmesser bzw. eine Änderung der Gefäßdurchmesser gezogen werden. Eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit spricht für eine Verengung der Gefäße (53).

Einige Studien zeigen eine gute Korrelation der TCD ermittelten Blutflussgeschwindigkeiten mit angiographisch nachgewiesenen Vasospasmen (22, 54-56).

Besonders für die Detektion von Vasospasmen der A. cerebri media (ACM) konnten *Lysakowski et. al.* in ihrer Meta-Analyse eine sehr hohe Spezifität (98 %-100 %) und hohe positive und negative prädiktive Werte (PPV: 95 %-98 %, NPV: 65 %-91 %) der TCD, verglichen mit dem Goldstandard DSA, feststellen. Die Sensitivität fiel mit 48-

87 % etwas geringer aus. Die Autoren schlossen daraus, dass die TCD für den Ausschluss, nicht aber für die Detektion von Vasospasmen der ACM geeignet sei (55). Aufgrund kleiner Patientenkollektive und der teilweise nur selektiven Betrachtung einzelner Gefäße konnte die Meta-Analyse für andere Gefäße keine validen Aussagen treffen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen *Westermaier et. al.* in einer neueren groß-angelegten Studie. Auch in dieser Studie schlussfolgerten die Autoren, dass bei normalen Flussgeschwindigkeiten Infarkte oder Vasospasmen durch die TCD mit relativ hoher Sicherheit ausgeschlossen werden können (22).

Die geringe Sensitivität von 48-87 % in der Meta-Analyse von *Lysakowski et. al.* (55) und der niedrige positive Vorhersagewert von 24 % in der Studie von *Westermaier et. al.* (22) verdeutlichen die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen im Falle erhöhter Flussgeschwindigkeiten.

Die hohe Untersucherabhängigkeit ist ein limitierender Faktor aller sonographischen Verfahren und muss daher bei der Beurteilung der TCD besonders berücksichtigt werden (20).

Mit dem Ziel einer verbesserten Objektivierbarkeit der TCD, ermittelten *Sloan et. al.* in einer systematischen Übersichtsarbeit Grenzwerte für TCD-ermittelte Flussgeschwindigkeiten, die Vasospasmen der ACM verlässlich vorhersagen. Demnach sprechen Blutflussgeschwindigkeiten von über 200 cm/s oder alternativ eine Steigerung der Flussgeschwindigkeiten von über 50 cm/s pro Tag für das Vorliegen eines Vasospasmus. Blutflussgeschwindigkeiten von unter 120 cm/s sprechen dagegen. Die Werte haben jedoch keine hohe Aussagekraft bezüglich der neurologischen Verschlechterung und sollten immer im klinischen Gesamtbild betrachtet werden (57).

Um die Untersucherabhängigkeit zu reduzieren, wurde in einigen Studien die bildgeführte TCD untersucht. Bildgeführt bedeutet, dass die Kopfposition des Patienten registriert wird, sodass die jeweiligen Orte der Dopplermessung dann mithilfe eines Neuronavigationssystems anhand von zuvor angefertigten CT- oder MRT-Bildern dokumentiert wird. So kann die Dopplerkurve direkt mit den anatomischen Strukturen korreliert und weitere Messungen im Verlauf exakt an derselben Position vorgenommen werden. In zwei Studien von *Neulen et. al.* konnte gezeigt werden, dass die bildgesteuerte im Vergleich zur konventionellen TCD

Untersuchung signifikant mehr angiographische Vasospasmen detektieren kann (54) und die Genauigkeit und Verlässlichkeit der TCD Ergebnisse verbessert (58).

Die TCD weist allerdings einige weitere Schwächen auf. So wird die gemessene Blutflussgeschwindigkeit durch den mittleren arteriellen Blutdruck, den intrakraniellen Druck, das Patientenalter und die Medikation beeinflusst (7, 21). Außerdem ist die TCD abhängig von der sonographischen Zugänglichkeit der Gefäße. So ist beispielsweise bei Patienten mit dicken temporalen Schädelknochen das sogenannte Ultraschallfenster limitiert und transkranielle Doppleruntersuchungen nur eingeschränkt oder gar nicht möglich (10, 59). Generell sind Gefäße des posterioren und distalen Stromgebiets nur schlecht durch die TCD zu beurteilen (57, 60). Gefäße im proximalen Stromgebiet hingegen zeigen grundsätzlich eine gute sonographische Zugänglichkeit (60).

Bei deutlicher Varianz der Messwerte in wiederholten Untersuchungen sollten weiterführende Untersuchungen zur Bestätigung (meist DSA oder CTA) erfolgen (21).

2.3.3 Perfusions-CT

Die PCT gehört zu den etablierten diagnostischen Verfahren ischämischer Schlaganfälle und aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen (61).

Es wird das Anfluten von appliziertem Kontrastmittel in Abhängigkeit von der Zeit in definierten Arealen, sogenannten *regions of interest* (ROI), gemessen (62). Der zerebrale Blutfluss (engl.: *cerebral blood flow*, CBF [ml/g/min]) misst, wie viel Milliliter Blut in einer Minute durch ein Gramm Gewebe fließt. Das zerebrale Blutvolumen (engl.: *cerebral blood volume*, CBV [ml/g]) misst das Blutvolumen, das pro Gramm Gewebe vorzufinden ist. Die mittlere Transitzeit (engl.: *mean transit time* (MTT [s]) ermittelt die Zeit, die das Blut braucht, um von einer zuführenden Arterie durch ein bestimmtes Areal in den venösen Abfluss zu fließen. Diese Messungen werden sowohl quantitativ in Flussgeschwindigkeiten als auch qualitativ mit farbiger Darstellung der jeweiligen Perfusion einer CT-Schicht angegeben (53). Das Monitoring dieser Parameter hilft, kritische Blut- und Sauerstoffversorgungen zu detektieren (7, 22). So weist eine verlängerte MTT beispielsweise auf zerebrale Ischämien hin (61).

Die PCT kann je nach Zeitpunkt der Akquirierung für verschiedene Fragestellungen verwendet werden. Die frühe PCT, wenige Tage nach der SAB, kann der Vorhersage und die späte PCT der Detektion von DCI (bzw. Vasospasmen) dienen (7, 61).

Der PCT, genauer der MTT, wird eine frühe und sensitive Vorhersagefähigkeit einer DCI zugeschrieben (63) und in den Leitlinien der „American Heart Association“ zur Identifikation ischämischer Regionen bei DCI empfohlen (16).

In der Vorhersage von Vasospasmen ermittelten *Westermaier et. al.* (22) eine sehr hohe Sensitivität (95 %) und einen sehr hohen negativen Vorhersagewert (99 %). Der positive Vorhersagewert fiel mit 72 % etwas geringer und die Spezifität mit 13 % sehr gering aus (22).

Wintermark et. al. verglichen in ihrer Studie (23) die späte PCT, die CTA und TCD mit dem Goldstandard DSA, ebenfalls bezüglich der Detektion angiographischer bzw. interventionsbedürftiger Vasospasmen. Die PCT erzielte in der Diagnostik angiographischer Vasospasmen die höchste Genauigkeit (91,6 %) und hohe Werte in Sensitivität (95,1 %); Spezifität (90,7 %) und PPV (71,3 %). Die MTT war der Parameter mit dem höchsten negativen Vorhersagewert (98,7 % und 96,5 %), verglichen mit der CTA, TCD und anderen Parametern der PCT (23).

Die Kombination von MTT und CTA lieferte jedoch die höchsten diagnostischen Werte: Genauigkeit 93.0 %, Sensitivität 72.4 %, Spezifität 98.0 %, NPV 93.6 %, PPV 89.9 % (23). Dies konnte auch in anderen Studien festgestellt werden (7).

Die Unterschiede in den diagnostischen Werten der beiden Studien lassen sich mit dem unterschiedlichen Studienkollektiv erklären. Während *Westermaier et. al.* ein breites Patientenkollektiv an SAB-Patienten prospektiv beobachteten, schlossen *Wintermark et. al.* nur Patienten in ihre retrospektive Studie ein, bei denen Diagnostika wie DSA, TCD etc. aufgrund klinischer Auffälligkeiten durchgeführt worden waren. Das selektive Patientenkollektiv bei *Wintermark et. al.* erklärt die deutlich höhere Spezifität im Vergleich zu *Westermaier et. al.*

Abgesehen von der hohen Wertigkeit der diagnostischen Parameter hat die PCT viele weitere Vorteile. Sie ist nicht-invasiv, schnell durchführbar und meist verfügbar (22). Während die TCD nur Aussagen über große proximale Gefäße treffen kann, lässt sich mit der PCT die arterielle Perfusion des gesamten Schädels evaluieren (64). Die quantitativen Daten könnten mithilfe von standardisierten Grenzwerten untersucherunabhängig interpretiert werden. Eine fehlende Standardisierung erschwert die Anwendung von PCTs in der Diagnostik von Vasospasmen und DCI im

klinischen Alltag (65). Dieser Problematik wurde in einigen Studien durch Verwendung objektiver Scores und definierter Grenzwerte begegnet (22, 42, 64, 66, 67).

2.3.4 Digitale Subtraktionsangiographie

Die DSA stellt eine invasive Methode zur radiologischen Beurteilung intrakranieller Gefäße dar. Dabei wird meist die A. femoralis punktiert und Kontrastmittel injiziert. Vor und während der Kontrastmittelinjektion werden Röntgenbilder angefertigt und anschließend voneinander subtrahiert, um eine sehr hohe Auflösung ohne störende Hintergrundkontraste zu erzielen (68). Aktuell ist gilt sie als Goldstandard zur Detektion von angiographischen Vasospasmen (15, 16, 21, 29).

Killeen et.al. (65) untersuchten die diagnostische Wertigkeit von DSA und PCT in der Detektion von DCI. Referenzgröße war die klinische Verschlechterung oder Infarktzeichen in CT oder MRT. Sie fanden für die DSA eine Sensitivität und Spezifität von 73 % bzw. 75 % sowie positive und negative prädiktive Werte von 92 % bzw. 43 %. Für die PCT ergaben sich ähnlich hohe Werte (65).

Arias et. al. (69) konnten 2015 zeigen, dass die Detektion von Vasospasmen in Kombination mit klinischen Symptomen eine Risikoeinschätzung für das Auftreten einer DCI ermöglicht. Sie schlossen daraus, dass die DSA in Kombination mit einem oder weiteren Symptomen als Screening-Instrument für eine DCI verwendet werden könnte (Sensitivität und Spezifität 80 % bzw. 71 %) (69).

Die Untersuchung stellt gleichzeitig die Möglichkeit zur direkten Therapie von Vasospasmen dar. Therapiert werden kann sowohl durch intraarterielle Injektion von Spasmolytika als auch durch transluminale Angioplastien (21, 70, 71).

Aus dieser Invasivität ergeben sich jedoch vielseitige Risiken wie Blutungen, Aneurysmen und Fisteln. Zudem ist die Untersuchung zeitintensiv und bringt hohe Kosten und personelle Anforderungen mit sich (21, 23, 53, 68). Aus diesen Gründen ist die DSA zum Screening für Vasospasmen und der DCI ungeeignet (22) und wird im klinischen Alltag meist nur dann eingesetzt, wenn mehrere andere Diagnostika auf Vasospasmen hindeuten (24).

Eine optimale diagnostische Alternative wäre eine nicht-invasive Untersuchung, die weniger Kosten verursacht und eine ähnlich hohe Sensitivität und Spezifität in der

Erkennung von Vasospasmen hat. Diese könnte routinemäßig angewandt werden und durch Ausschluss von Vasospasmen unnötige DSAs vermeiden.

2.3.5 CT-Angiographie

Die CTA ist eine nicht-invasive Methode zur dreidimensionalen Darstellung von Blutgefäßen. Nach Applikation von Kontrastmittel werden die zu untersuchenden Körperregionen computertomographisch gescannt und dreidimensional dargestellt. So wird eine direkte Visualisierung enggestellter Gefäße ermöglicht (53, 72). Ihre nicht-Invasivität stellt gegenüber der DSA einen bedeutenden Vorteil dar (21).

In ihrer Übersichtsarbeit fassten *Wilson et. al.* aus dem Jahr 2014 (72) unter anderem die diagnostische Wertigkeit von CTA und PCT, verglichen mit dem Goldstandard DSA, in der Erkennung von zerebralen Vasospasmen zusammen. Für die CTA ergaben sich durchweg hohe Sensitivitäten und Spezifitäten. *Binaghi et. al.* (73) untersuchten 22 Patienten und ermittelten eine Sensitivität von 87,7 % und eine Spezifität von 99,2 % für die Erkennung von Vasospasmen, verglichen mit der DSA.

Einzelne Studien untersuchten die unterschiedliche Wertigkeit für die Diagnostik von proximalen oder distalen Vasospasmen. Während *Greenberg et. al.* in ihrer Meta-Analyse (74) und *Yoon et. al.* in ihrer Studie (75) keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden, ermittelten *Shankar et. al.* (76) geringe Unterschiede in Sensitivität und Spezifität für proximale und distale Vasospasmen (91-92 % und 73-90 % für proximale und 82-90 % und 50-69 % für distale Vasospasmen).

Auch *Chaudhary et. al.* (21) fanden eine hohe diagnostische Wertigkeit in der Diagnostik von Großgefäß-Vasospasmen für alle Gefäßsegmente gemittelt (Genauigkeit 87 %, Sensitivität 63 %, Spezifität 90 %). Für proximale Gefäße (A. basilaris, Aa. vertebrales) konnte eine höhere Genauigkeit und Interobserver-Übereinstimmung als in den distalen Gefäßen (P2-Segmente) festgestellt werden. Viele andere Studien dieser Art fanden noch höhere Sensitivitäten und Spezifitäten. Dies begründeten die Autoren damit, dass sie milde, moderate und schwere Vasospasmen in die Auswertung miteinbezogen und viele andere Studien nur schwere Vasospasmen als pathologisch bewerteten (21). Auch hier wurde die Graduierung der Vasospasmen in jeder Studie individuell definiert. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, durch die Erstellung einheitlicher objektiver Parameter eine standardisierte zur Auswertung von CTAs zu ermöglichen.

Insgesamt zeigt die CTA für die Detektion von Vasospasmen in vielen Studien eine hohe Übereinstimmung mit der DSA (7, 9, 61).

Einige Autoren sind der Meinung, dass viele invasive DSAs durch eine geeignete Kombination von PCT, CTA und TCD vermieden werden könnten (21, 61).

2.4 Therapieoptionen

Die Optimierung des Verhältnisses von Nährstoffbedarf und Nährstoffzirkulation stellt die Basis vieler Therapieüberlegungen dar. Dazu gehören die Normalisierung des intrakraniellen Drucks, die Verbesserung des zerebralen Blutflusses und die Optimierung des Sauerstoffbedarfs (10). Basismaßnahmen sind die Überwachung und Kontrolle von Vitalparametern wie Blutdruck, Körpertemperatur, Flüssigkeitsvolumina, Hämoglobin, Glukose, Elektrolyten (v. a. Natrium und Magnesium) und des neurologischen Status (3).

2.4.1 Prävention der DCI

Die meisten Ansätze zur Prävention der DCI basieren auf der Annahme, dass durch Vermeidung von Vasospasmen auch DCIs verhindert werden können. Dazu wurden verschiedene vasodilatatorische Medikamente untersucht.

Nimodipin ist ein Dihydropyridin, das durch Blockade von L-Typ-Kalziumkanälen den Kalziumeinstrom und somit die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur hemmt (77, 78). Es konnte gezeigt werden, dass durch Gabe von Nimodipin die Zahl der Hirninfarkte vermindert und das Outcome verbessert werden können. Ein Rückgang von angiographischen Vasospasmen wurde jedoch nicht verzeichnet (79, 80). Dies weist erneut auf eine multifaktorielle Genese der DCI hin. Nimodipin wird als sicher und kostengünstig beschrieben (52, 77). Die orale oder gegebenenfalls intravenöse Anwendung von Nimodipin wird für alle aneurysmatischen SAB-Patienten empfohlen (Klasse I, Evidenzlevel A) (16, 29). Andere Kalziumkanalblocker wie Nicardipin und Diltiazem konnten bisher keine signifikanten Verbesserungen des Outcome darstellen (81).

Weitere Medikamente wie Statine (82, 83), Thrombolytika (84, 85), Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten (86) und Magnesium bei Hypomagnesiämie (87) konnten in

verschiedenen Studien bis dato keine ausreichenden Evidenzen zur Prävention von DCI oder zur Verbesserung des Outcome nach DCI liefern.

Nimodipin stellt bisher das einzig anerkannte Medikament zur Prävention von DCI nach SAB dar (44, 77).

2.4.2 Interventionelle Therapie von Vasospasmen

Bestehen Vasospasmen, die mit einer zerebralen Hypoperfusion assoziiert sind, können eine transluminale Ballon-Angioplastie (TBA) und/oder eine intraarterielle Applikation vasodilatatorischer Stoffe erwogen werden, um eine Infarzierung zu vermeiden (15, 16, 29, 77).

Die Intervention via transluminaler Ballon-Angioplastie wurde erstmals 1984 von *Zubkov et. al.* beschrieben (88). Dabei wurde ein stabiler Effekt auf die Gefäße, eine neurologische Verbesserung und ein Rückgang neurologischer und funktionaler Defizite verzeichnet (88). Ein großer Vorteil dieser Intervention ist, dass sie direkt im Rahmen der DSA durchgeführt werden kann (24, 68). Die positiven Effekte und die Sicherheit der TBA in therapeutischer Anwendung konnten in weiteren Studien bestätigt werden (70, 89-91). Besonders wirksam zeigte sich die Behandlung bei Patienten mit generell gutem neurologischen Status und seit Kurzem bestehenden neurologischen Defiziten (90). Dies verdeutlicht, dass durch frühere, standardisierte Diagnostik von DCI die Prognose nach SAB nicht unerheblich verbessert werden könnte.

Während die TBA in der Therapie großer proximaler Arterien des *Circulus arteriosus cerebri* sehr gute Evidenzen zeigt (89, 91-94), sind die peripheren Gefäßabschnitte (insbesondere die ACA) für den Ballon-Katheter schwer- bis unzugänglich (95). Bei multiplen oder peripheren Vasospasmen zeigt die endovaskuläre intraarterielle Applikation von Medikamenten dagegen gute, jedoch kurzzeitige Effekte (91, 93, 95). Insbesondere Nimodipin gilt als sicheres und effektives Medikament zur intraarteriellen Behandlung symptomatischer Vasospasmen (96-99). Bezüglich des Langzeit-Outcome und der Prävention der DCI sind weitere, größer angelegte, kontrollierte Studien erforderlich.

Leitlinien empfehlen bei Vorhandensein einer mit höhergradigem Vasospasmus-assoziierten DCI, die TBA und/oder die intraarterielle Applikation vasodilatatorischer Stoffe zu erwägen (15, 16).

3 Material und Methoden

Ziel der Arbeit war es, durch volumetrische Ausmessung definierter Gefäßsegmente des Circulus arteriosus cerebri und seiner Hauptabgangsäste Grenzwerte zur Erkennung schwerer Vasospasmen zu definieren und eine automatisierte volumetrische Analyse von Vasospasmen in CTAs durch Anwendung dieser Grenzwerte zu ermöglichen. Sekundäres Ziel war es, den diagnostischen Wert dieser Grenzwerte erstens bezüglich der Vorhersage zerebraler Minderperfusion und zweitens bezüglich der Vorhersage eines endovaskulär-therapeutischen Interventionsbedarfs zu ermitteln.

Dazu wurden DICOM-Datensätze von CTAs in einer 3D-Software dargestellt und darin die Volumina der Gefäßsegmente ausgemessen und berechnet. Der DICOM-Datensatz (engl.: *Digital Imaging and Communications in Medicine*) stellt das derzeitige internationale Standardformat für medizinische Bild-Datensätze dar (100).

Um die Aussagekraft der ausgemessenen Volumina hinsichtlich der Detektion schwerer Vasospasmen zu überprüfen, wurden diese dem klassischen Goldstandard zur Diagnostik dieser Gefäßverengungen – der DSA – gegenübergestellt. Es wurde eine ROC-Kurven-Analyse durchgeführt. Dies stellt eine Methode zur Evaluation von Analysestrategien dar. In der ROC-Kurve wird die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate verschiedener Parameter grafisch dargestellt. Durch die Analyse der ROC-Kurve kann der bestmögliche Wert eines Parameters ermittelt werden (101, 102). In diesem Fall wurden die ermittelten Gefäßsegmentvolumina gegen die Beurteilung durch die DSA aufgetragen und grafisch dargestellt. Aus den erstellten Kurven konnte pro Gefäßsegment der optimale Grenzwert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Erkennung eines ‚schweren‘ Vasospasmus ermittelt werden. Das heißt, bei Überschreiten des Grenzwertes bestand ein ‚schwerer‘ Vasospasmus. Die hier verwendete Definition eines ‚schweren‘ Vasospasmus wird im Weiteren genauer beschrieben.

Zur Berechnung der diagnostischen Werte wurden diese verschiedenen Goldstandards (‚Minderperfusionen in der PCT‘ und ‚tatsächlich stattgefundene endovaskuläre Vasospasmus-Behandlung‘) gegenübergestellt.

3.1 Material

Die Bilddaten von CTA, PCT und DSA wurden gemäß den Standardprotokollen der neuroradiologischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz erstellt (siehe Publikation (103)).

Zur Erstellung der CTAs und PCTs wurde ein CT-Scanner mit 32 Zeilen verwendet (Aquilion 32, 512 x 512 pixel; Software Base V3.20°R003//Appl.:V3.10GR004, Toshiba, Tokio, Japan).

Die Angiographie wurde als standardisierte intraarterielle DSA an einer biplanaren Angiographieanlage (Biplane Allura Xper FD System, Philips, Niederlande) durchgeführt. In der DSA wurden die zerebralen Gefäße inklusive rechter und linker Zirkulation der A. Carotis interna, sowie mindestens einer A. vertebralis abgebildet.

Die Darstellung von CTAs, PCTs und DSAs erfolgte durch die in der Universitätsmedizin Mainz standardmäßig verwendete Software: Sectra Workstation IDS7 Software Version 18.2.8.3923 (Sectra AB, Linköping, Schweden)

Von dort wurden die CTAs als DICOM Datensätze auf den Rechner importiert. Für die Auswertung der CTAs wurde die 3D Software Amira, Version 5.4.2 (FEI Visualization Sciences Group, Hillsboro, OR, USA) verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte durch einen externen Statistiker, mithilfe der R-Software (Version 3.4.1 (<https://www.r-project.org/>)). Es wurde die R- Erweiterung „pROC“ verwendet.

3.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Es erfolgte eine Post-hoc Analyse der Patienten, die in einer prospektiven Studie eingeschlossen worden waren (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02071875?term=neurowave&rank=4>,

“Comparing the Nautilus NeuroWave™ to TCD or DSA for the Detection of Vasospasm”). Diese vergleichende, nicht-randomisierte single-center Studie war in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt worden.

Alle Untersuchungen und Vorgänge wurden gemäß den ethischen Standards unseres institutionellen Untersuchungsausschusses (Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz) und gemäß der Deklaration von Helsinki aus

dem Jahre 1964 und ihrer späteren Zusatzartikel durchgeführt. Sowohl die prospektive Studie als auch die Post-hoc Analyse wurden von der Ethikkommission genehmigt.

Das Studienkollektiv umfasste 40 Patienten, die in einem Zeitraum von zwei Jahren von November 2013 bis Dezember 2015 aufgrund einer SAB in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie an der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen und bezüglich Vasospasmen überwacht wurden. Alle gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Zur Auswertung lagen CTA-Datensätze von 38 Patienten vor, die initial und im Verlauf der Akutbehandlung erstellt worden waren.

3.3 Klinische Behandlung

Nach der Diagnostik (cCT, CTA und ggf. DSA) erfolgte die klinische Behandlung gemäß klinischer Standardprotokolle, wie bereits in vorausgehenden Publikationen beschrieben (24, 54, 104).

Nach interdisziplinärer Beurteilung der Befunde wurde entweder minimalinvasiv durch endovaskuläre Coils oder chirurgisch mittels Clipping behandelt. Komplikationen wie Hydrozephalus wurden, sofern indiziert, mit Liquor-Drainagen behandelt.

Alle SAB-Patienten erhielten standardmäßig Nimodipin für 21 Tage. Es erfolgte eine Überwachung zur Frühdetektion einer DCI. Dazu wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Erhebung des neurologischen Status und dopplersonographische Messung der Blutflussgeschwindigkeit intrakranieller Gefäße (engl.: *blood flow velocity*, BFV). War die Erhebung des neurologischen Status beispielsweise aufgrund einer Sedierung nicht möglich, erfolgte die Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe (engl.: *brain-tissue oxygen*, ptiO₂) und die Messung des intrakraniellen Drucks (engl.: *intracranial pressure*, ICP). Zeigte sich einer der Faktoren als pathologisch (Verschlechterung des neurologischen Status, ptiO₂ < 15mmHg oder BFV > 200m/s) war weitere Diagnostik indiziert. Ergab sich eine BFV von 150-200m/s, so wurde nach Ermessen des zuständigen Neuro-Intensivmediziners und nach Verlauf der BFV, weitere Diagnostik durchgeführt.

Bei Verdacht auf DCI wurden eine CTA und PCT angeschlossen. Bei Bestätigung der Hypoperfusion in der PCT, wurde eine arterielle Hypertension induziert (MAP > 110mmHg) oder ein zerebraler Perfusionsdruck von über 100mmHg angestrebt.

Bei denjenigen Patienten, die nicht von dieser Therapie profitierten, d. h. keine Verbesserung des neurologischen Defizits oder bei sedierten Patienten des ptiO₂ aufwiesen, wurde eine DSA zur endovaskulären Intervention durchgeführt (Angioplastie und/oder intraarterielle Vasospasmolyse mittels Nimodipin). Nur diese DSAs flossen in die Auswertung ein.

3.4 Datenerhebung

Die in anonymisierten Ordnern zusammengefassten Daten umfassten folgende Parameter: Geschlecht, Alter, Hunt & Hess Score (105) und Fisher Grade bei Aufnahme (47), das Outcome in der modifizierten Rankin-Skala (mRS-Outcome) bei Entlassung und Lokalisation des symptomatischen Aneurysmas. Die Bilddaten von CTA, PCT und DSA konnten dem klinischen Archiv entnommen werden.

3.5 Methodik

3.5.1 Volumetrische Auswertung definierter Gefäßsegmente in der CTA

Die volumetrische Auswertung erfolgte durch die Autorin/Doktorandin und dadurch von einer externen, nicht in die Behandlung der Patienten involvierte Person gemäß eines standardisierten Protokolls. Klinische Daten wurden nach Anonymisierung patientenspezifischer Informationen von Mitarbeitern der neurochirurgischen Klinik verblindet zur Verfügung gestellt.

Überblick: Die CTAs wurden als DICOM Datensatz in die Amira-Software importiert und dreidimensional dargestellt. Der Schädelknochen wurde durch Subtraktion aus dem Datensatz entfernt und eine standardisierte Justierung und Skalierung zur optimierten Darstellung der Gefäße durchgeführt. Aus dem grob herausgearbeiteten Circulus arteriosus cerebri wurden 17 definierte Gefäßsegmente ausgeschnitten. Die Definition der Segmentlänge erfolgte standardisiert durch Orientierung an anatomischen Strukturen. Mithilfe der Amira-Software konnte das durchschnittliche Volumen jedes einzelnen Gefäßsegments berechnet werden.

Im Detail wurden folgende Schritte nacheinander durchgeführt:

Schritt 1: Entfernen des Schädelknochens

Nach Import des DICOM Datensatzes wurde die grafische Darstellung aller gescannter Strukturen durch Aktivierung der *Volren*-Funktion sichtbar gemacht (siehe Abb. 2).

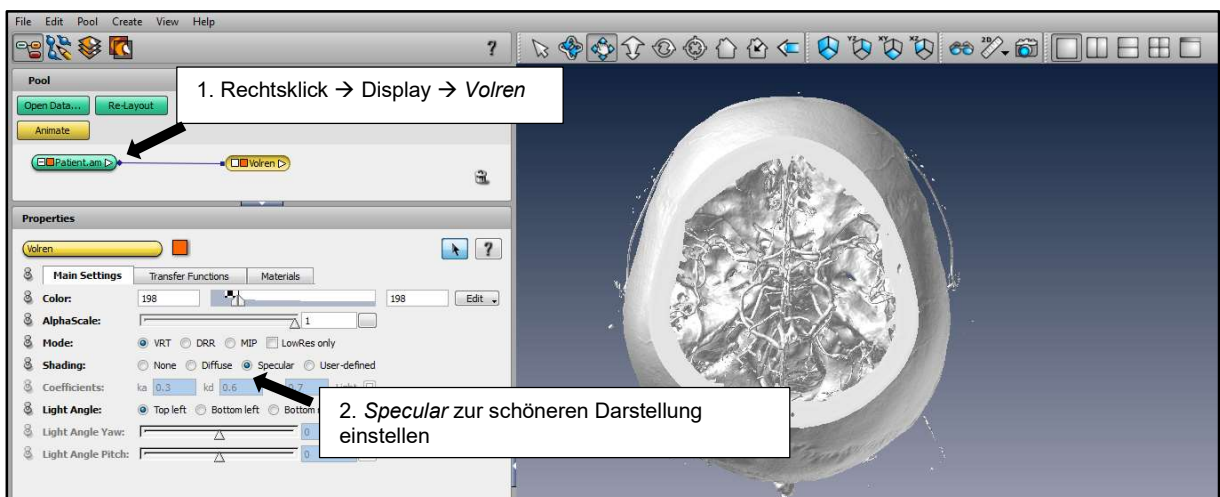


Abbildung 2: Ansicht von kranial mit Schädelknochen.

Anschließend wurde der knöcherne Schädel als eigenes Objekt segmentiert und vom restlichen Datensatz subtrahiert, sodass nur noch die intrakraniellen Strukturen sichtbar waren. Hierzu wurde im *Segmentation Editor* zu dem Original-DICOM-Datensatz ein zusätzlicher *Labels*-Datensatz erstellt, in dem die Segmentierung des Schädelknochens vorgenommen wurde. Dazu wurde im *Display und Masking*- Menü der Schwellenwertregler so justiert, dass der Knochen in allen Schichten farbig markiert erschien, gleichzeitig aber auch keine intrakraniellen Strukturen miterfasst wurden (siehe Abb. 3).

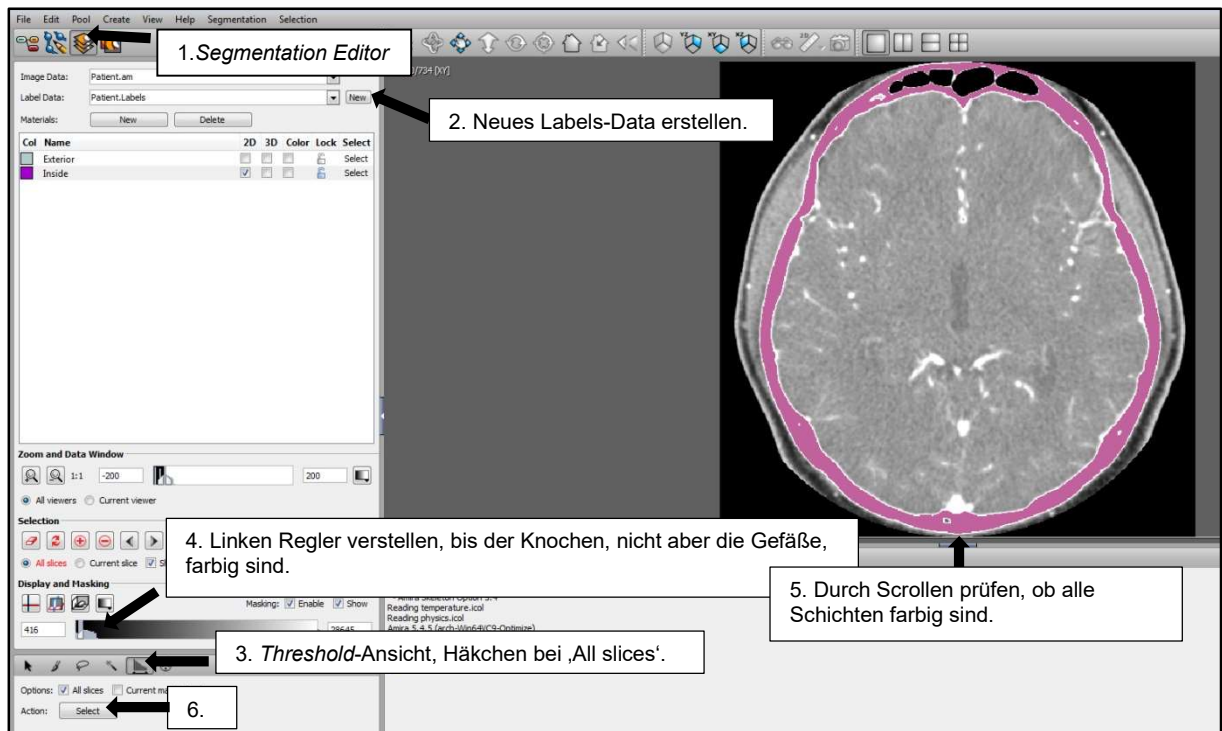


Abbildung 3: Ansicht im *Segmentation Editor*.

Der violett markierte Bereich stellt den Schädelknochen dar, der durch Invertierung vom Originaldatensatz subtrahiert wird.

Um sicherzugehen, dass alle Knochenanteile markiert sind, wurde nun die ausgewählte Markierung unter *Selection* → *Grow* → *All slices* um ein Voxel in alle Richtungen ausgedehnt. Dies wurde insgesamt drei Mal vorgenommen, um auch weniger dichte Knochenanteile am Rand mitzuerfassen. Die Selektion wurde anschließend invertiert und als das neue *Labelset* im Binärformat abgespeichert (siehe Abb. 4).

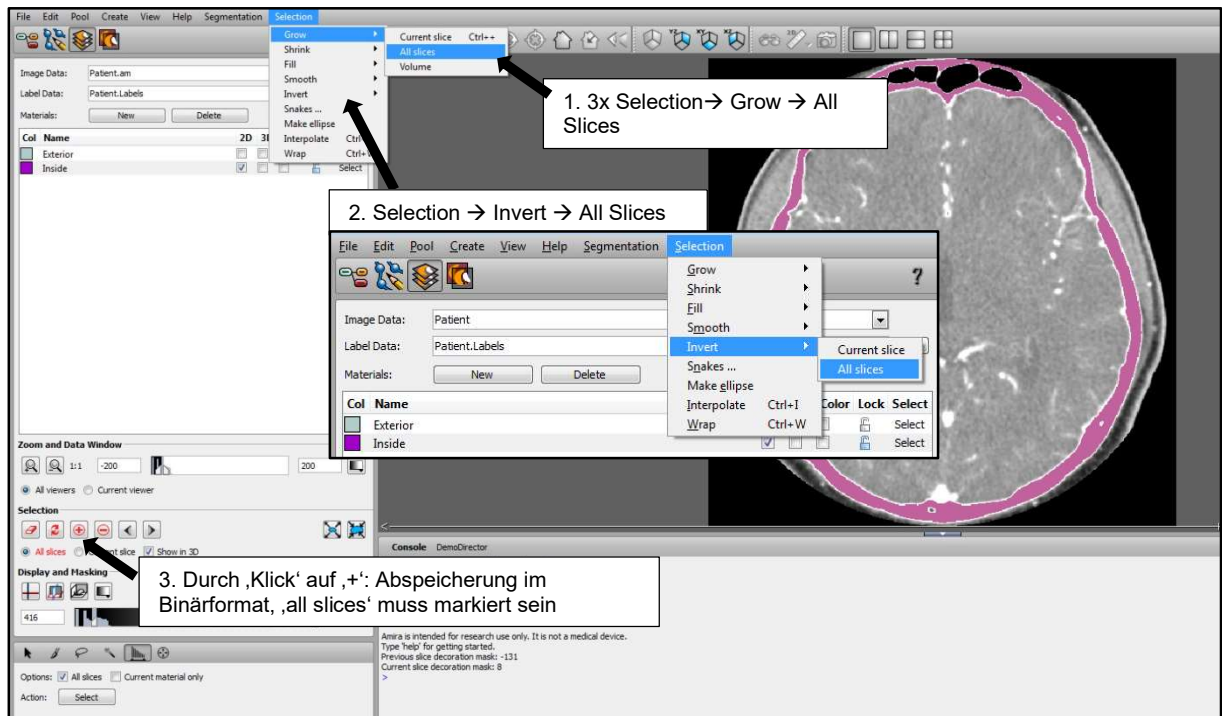


Abbildung 4: Erfassung der Knochenteile am Rand und Invertierung des *Labelset*.

Im Binärformat hatten nun alle Voxel, welche zum Schädel gehörten, den Wert 0, alle anderen Strukturen den Wert 1.

Das binäre *Labelset* wurde dann zusammen mit dem Original-DICOM mit den beiden Eingängen A und B eines *Arithmetic*-Moduls verbunden. Hier wurden nun die beiden Datensätze miteinander multipliziert ($A \cdot B$) (siehe Abb. 5-6).

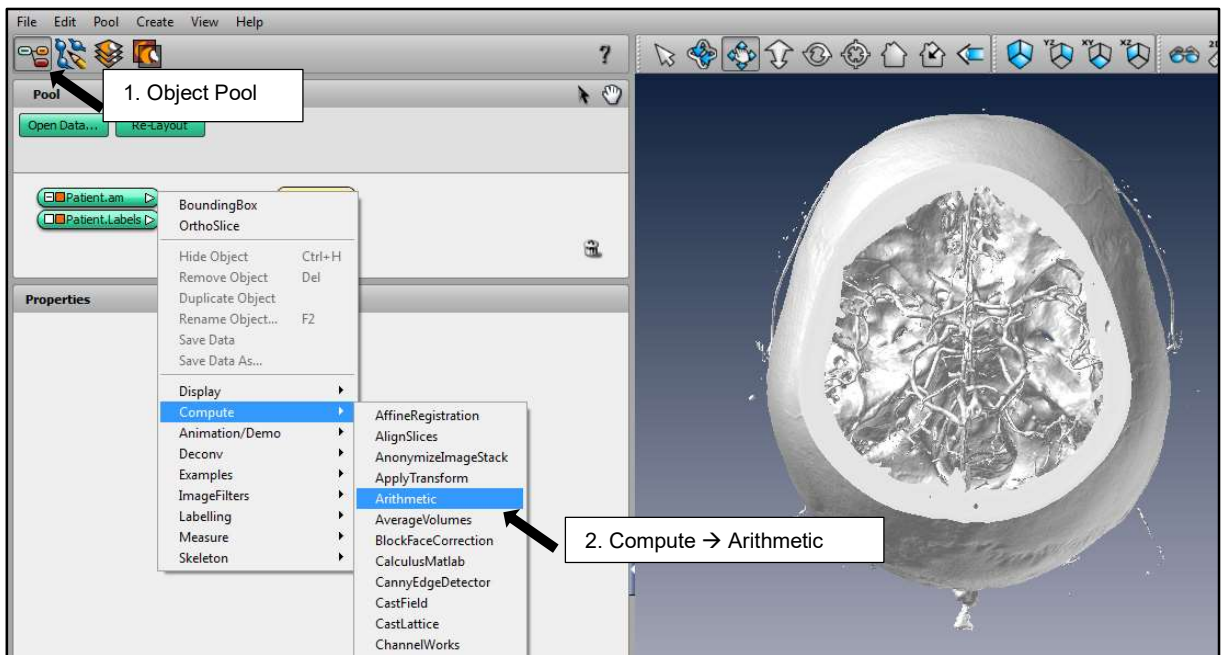


Abbildung 5: Erstellung des Arithmetic-Tools.

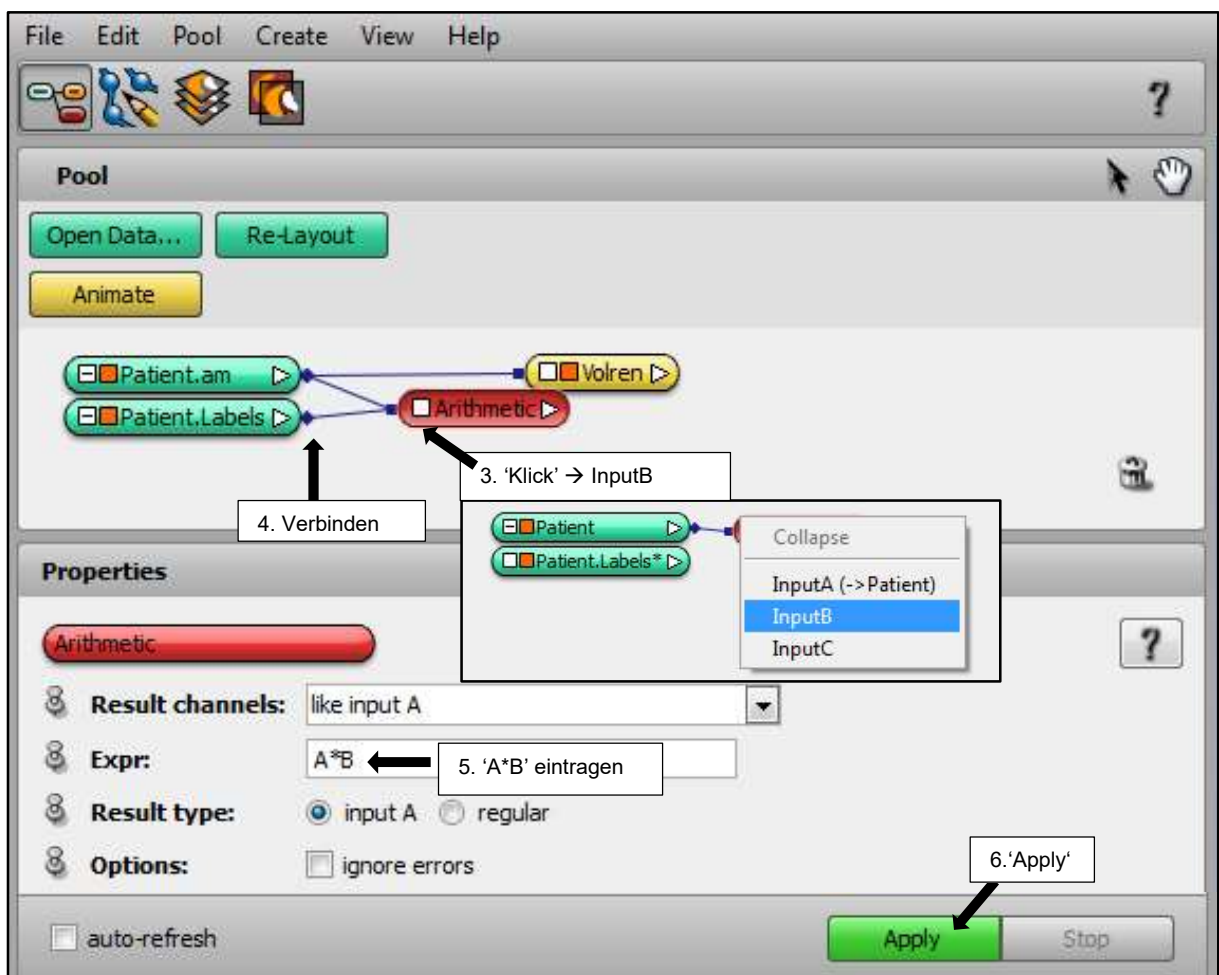


Abbildung 6: Multiplikation der Datensätze.

Dies bewirkte, dass Voxel des Schädelknochens mit dem Wert 0 aus dem binären *Labelset* multipliziert wurden und so ebenfalls den Wert 0 zugewiesen bekamen und alle anderen zu erhaltenden intrakraniellen Strukturen mit 1 multipliziert wurden und damit ihre ursprünglichen Hounsfield-Einheiten behielten. Das Resultat war ein vom knöchernen Schädel befreiter Datensatz (siehe Abb. 7).

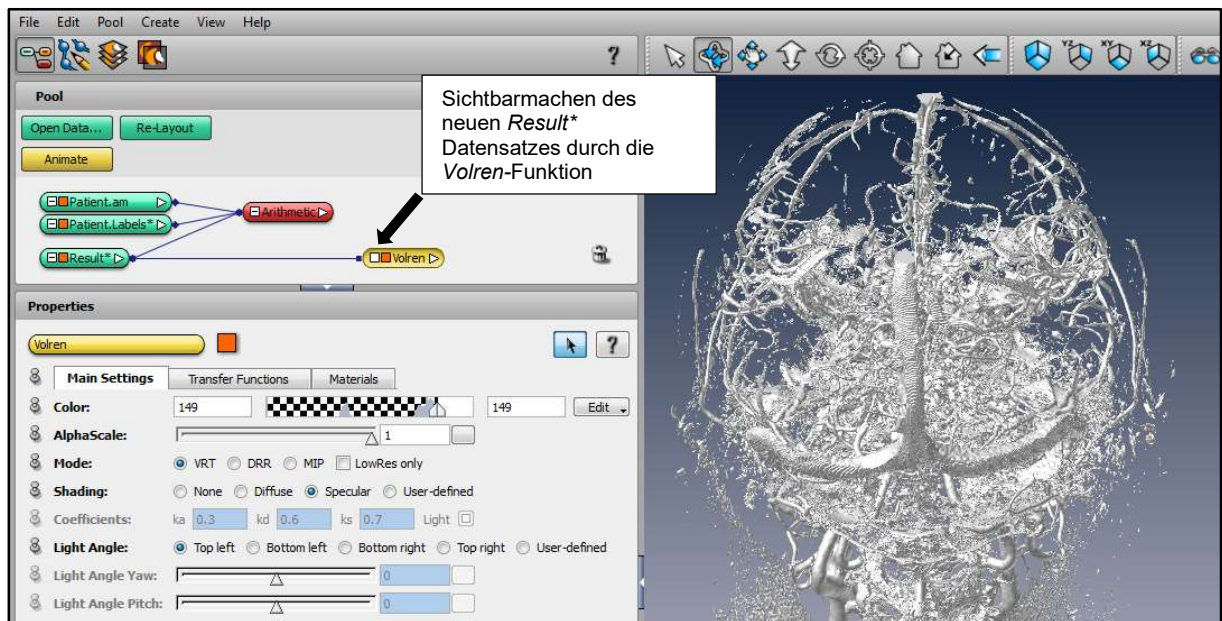


Abbildung 7: Vom Schädelknochen befreiter Datensatz.

Schritt 2: Justieren und Skalieren

Als Nächstes folgte der einzige untersucherabhängige Schritt.

Innerhalb der *Volren*-Funktion kann eingestellt werden, welcher Ausschnitt aus dem Hounsfieldspektrum des Datensatzes am Bildschirm angezeigt wird. Abhängig hiervon erscheinen, je nach gewähltem Ausschnitt mehr oder weniger Gefäße auf dem Bildschirm. Um diesen Schritt zu standardisieren, wurde das Darstellungsfenster so justiert, dass bei der größten kortikalen Vene keine Gefäßabgänge mehr zu sehen waren. Dazu wurde der *Threshold* für „Color“ im *Volren*-Menü entsprechend angepasst (siehe Abb. 8-11).

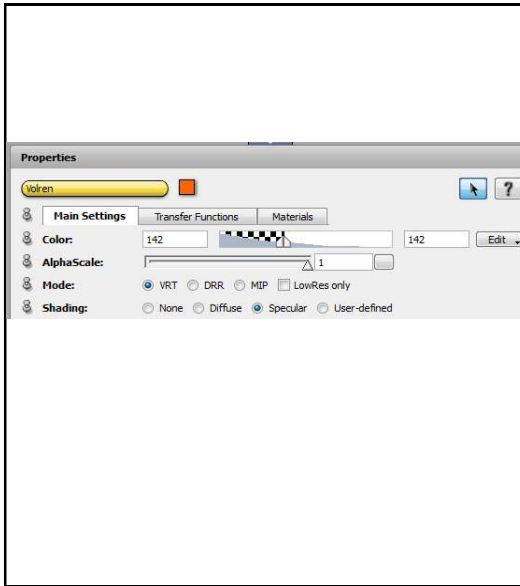


Abbildung 8: Justierung des *Thresholds*. Hier liegt der exemplarische Wert bei 142.

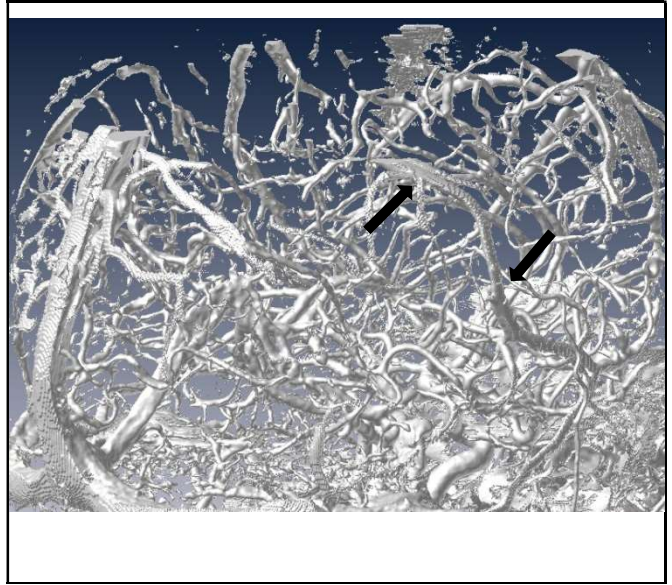


Abbildung 9: Größte kortikale Vene mit Abgängen. Im Datensatz sind mit dem geringen *Threshold*-Wert noch Abgänge sichtbar (siehe Pfeile).

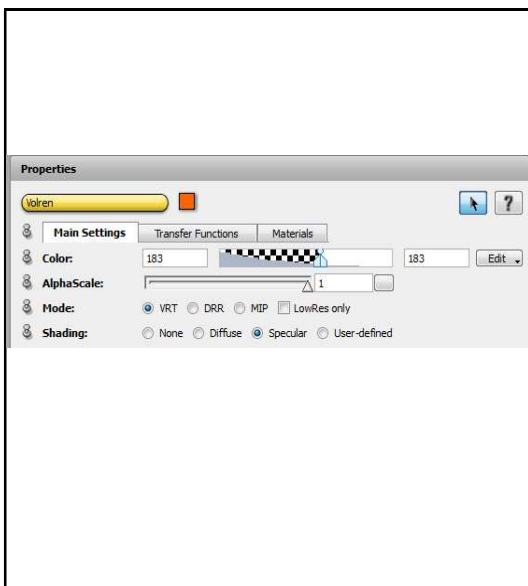


Abbildung 10: Justierung des *Thresholds*. Hier liegt der exemplarische Wert bei 183.

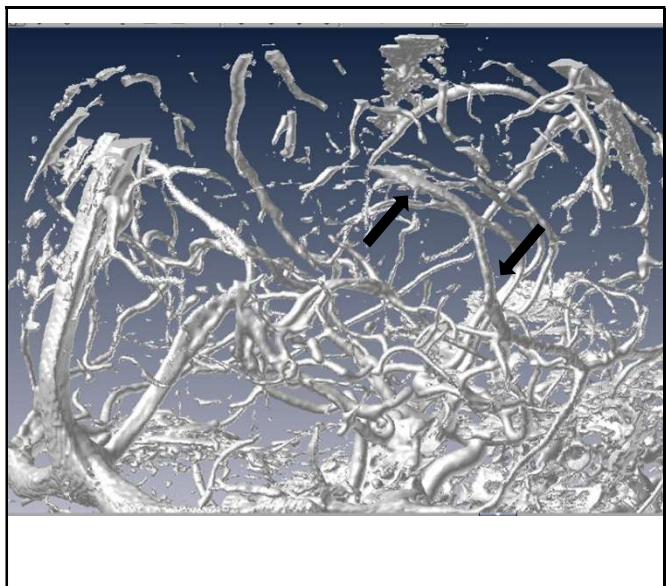


Abbildung 11: Größte kortikale Vene ohne Abgänge. Im Datensatz sind mit dem nun höheren *Threshold*-Wert keine Abgänge mehr sichtbar (siehe Pfeile).

Um eine Einheitlichkeit zu gewährleisten, wurde dieser Wert für alle *Volren/Threshold*-Funktionen desselben Datensatzes beibehalten.

Schritt 3: Isolieren des Circulus arteriosus cerebri

Mithilfe der *Volume-Edit*-Funktion wurde der gesamte Circulus arteriosus cerebri händisch freigestellt. Hierbei konnten zu löschende Bereiche mit der Maus markiert werden. Anschließend wurden diesen Bereichen sehr niedrige Hounsfieldeinheiten zugewiesen, sodass sie nicht mehr auf dem Bildschirm angezeigt wurden (siehe Abb.12).

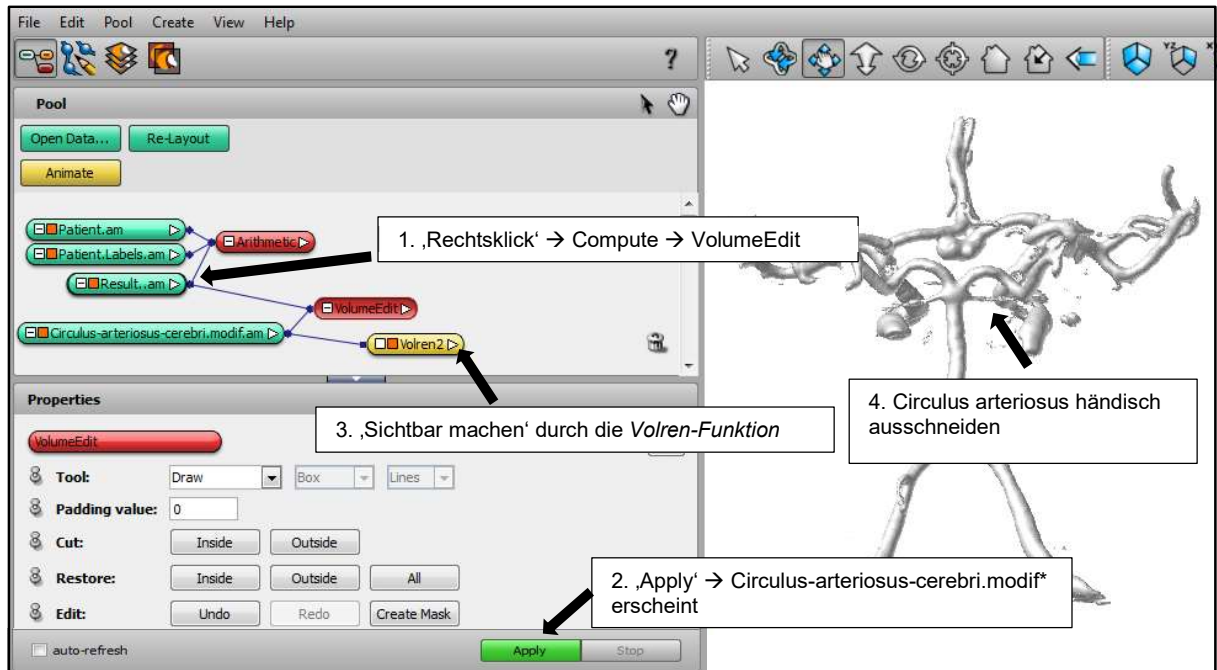


Abbildung 12: Freigestellter Circulus aretriosus cerebri.

Links: *Object-Pool*, die Schrittabfolge ist durch Verknüpfungen dargestellt. Rechts: Es ist der händisch ausgeschnittene Circulus arteriosus cerebri zu sehen.

Schritt 4: Freistellen der definierten Gefäßsegmente

Nun wurde der ‚Circulus arteriosus cerebri‘-Datensatz jeweils dupliziert und ausgehend davon wurden die einzelnen Gefäßsegmente ebenfalls mit der *VolumeEdit*-Funktion ausgeschnitten (siehe Abb. 13).

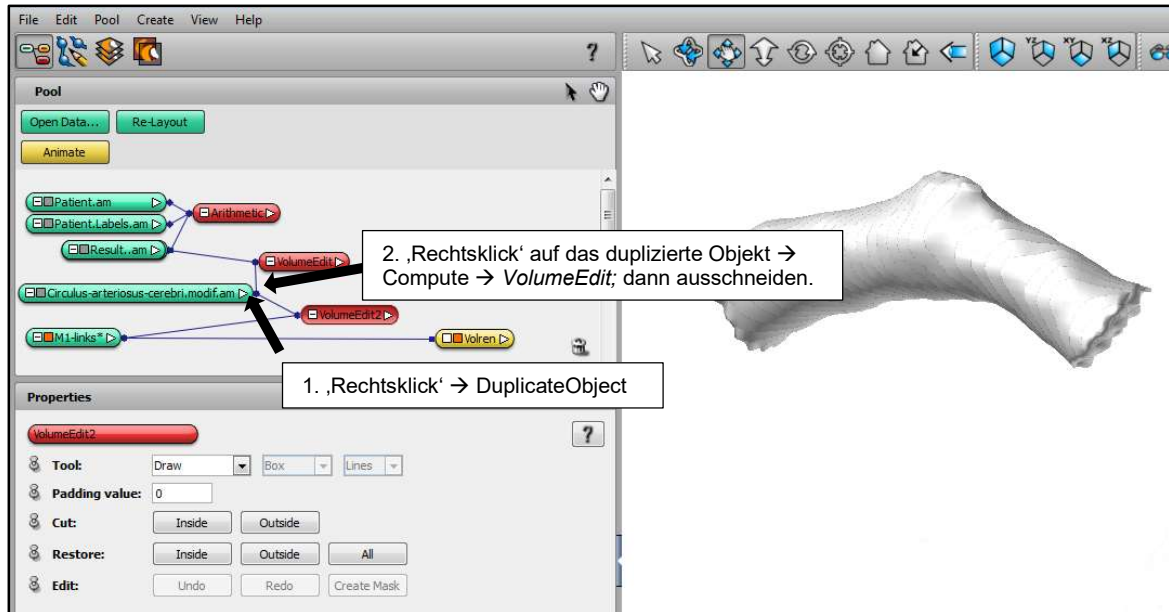


Abbildung 13: Ausgeschnittenes Gefäßsegment.

Links: *Object-Pool*, die Schrittabfolge ist durch Verknüpfungen dargestellt. Rechts: Es ist das ausgeschnittene Gefäßsegment *M1-links* zu sehen.

So wurden folgende Segmente beider Seiten (links und rechts) isoliert und als eigene Objekte abgespeichert:

- Die **V4**-Segmente der Aa. vertebrales (**AV**).
 - Gemessen wurde ab der Höhe des letzten sichtbaren zuführenden Gefäßes der rechten Seite bis zur Vereinigung der beiden V4 Segmente zur A. basilaris.
- Die A. basilaris (**AB**).
- Die Segmente P1 und P2 der Aa. cerebri posteriores (**ACP**).
 - Gemessen wurden 3 cm ab dem Abgang der A. Basilaris. Falls früher eine Bifurkation erreicht wurde, wurde nur bis zu dieser gemessen.
- Der intrakranielle Teil beider Aa. carotides internae (**ACI**).
- Die **M1**-Segmente der Aa. cerebri mediae (ACM).
 - Anatomisch definiert von dem Carotis-T bis zur Bifurkation der ACM reichend.
- Die M2-Segmente der ACM, jeweils der frontale und temporale Ast (**M2 frontaler Ast**, **M2 temporaler Ast**).

- Gemessen wurden 2 cm ab der Bifurkation der ACM. Falls früher eine Bifurkation erreicht wurde, wurde nur bis zu dieser gemessen.
- Die **A1**- Segmente der Aa. cerebri anteriores (ACA).
- Die **A2**-Segmente der ACA.
 - Gemessen wurde bis zum ersten sichtbaren Gefäßabgang.

Insgesamt wurden somit 17 Gefäßsegmente der linken und rechten Seite des Circulus arteriosus cerebri herausgearbeitet (siehe Abb. 14).

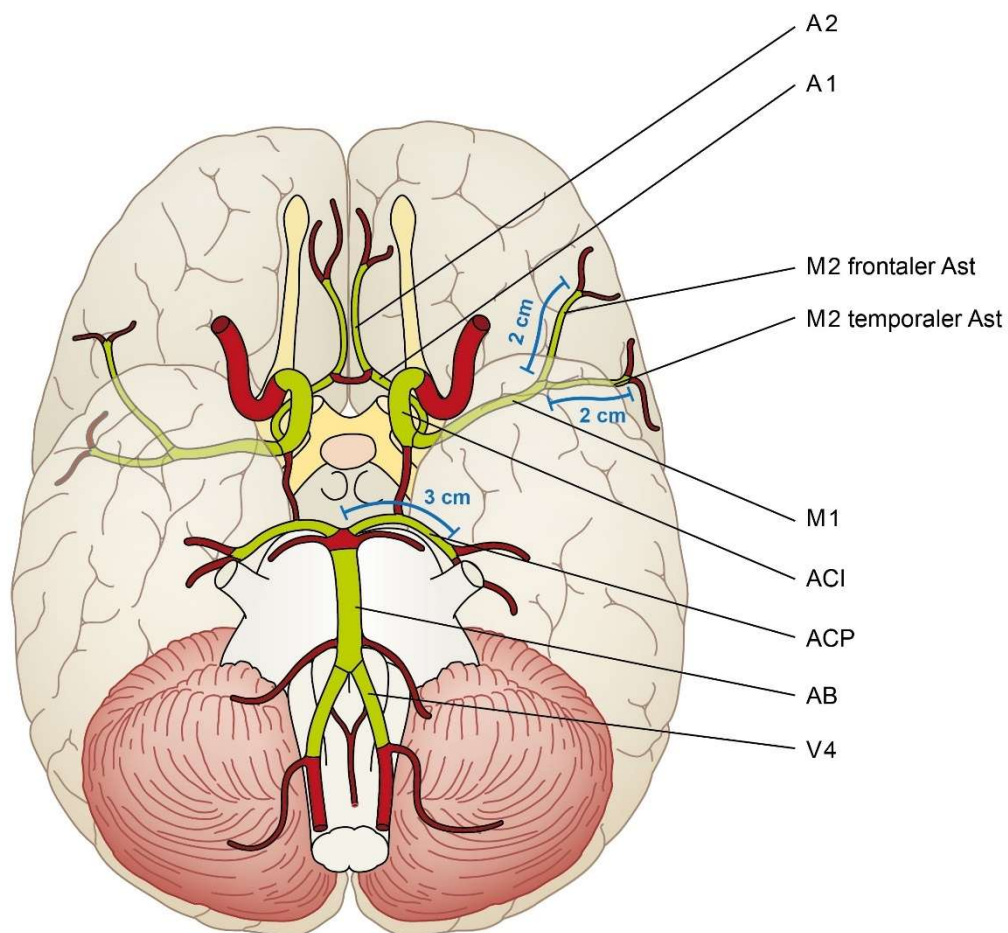


Abbildung 14: Illustration der definierten Gefäßsegmente.

Die Abbildung wurde erstellt und freundlicherweise bereitgestellt von Stefan Kindel, Dipl. d. Bildenden Künste (2019).

Schritt 5: Subsegmentierung und Berechnung der Gefäßlänge und -volumina

Mithilfe der *Auto-Skeleton*-Funktion wurde für jeden Gefäßabschnitt eine Zentrallinie (*centerline*), welche durch die Mitte des Gefäßes verläuft, berechnet. Hierfür wurde mit demselben *Threshold*-Wert, wie zuvor bei der *Volren*-Funktion, gearbeitet. Die resultierende Linie bestand aus vielen miteinander verbundenen Datenpunkten, welche als sogenannter *SpatialGraph* dargestellt wurden (siehe Abb. 15). In jedem dieser Datenpunkte war zusätzlich auch der Gefäßdurchmesser an diesem Punkt gespeichert.

Um das Volumen des gesamten Gefäßes näherungsweise zu bestimmen, wurde für jeden Datenpunkt ein Zylinder mit dem an diesem Datenpunkt gespeicherten Durchmesser angenommen. Durch Aufsummierung der einzelnen Zylinder konnte so das Volumen des Gefäßes im Verlauf angenähert werden. Für diese Aufsummierung und Volumenberechnung wurde von einem Mitarbeiter der Neurochirurgischen Klinik ein eigenes Skript (*SpatialGraphAuswertung*) entwickelt, welches die Berechnung an jedem Datenpunkt automatisiert durchführt und anschließend in Tabellenform ausgab (siehe Abb. 16). Es ergaben sich Volumen, Radius und Länge der einzelnen Subsegmente.

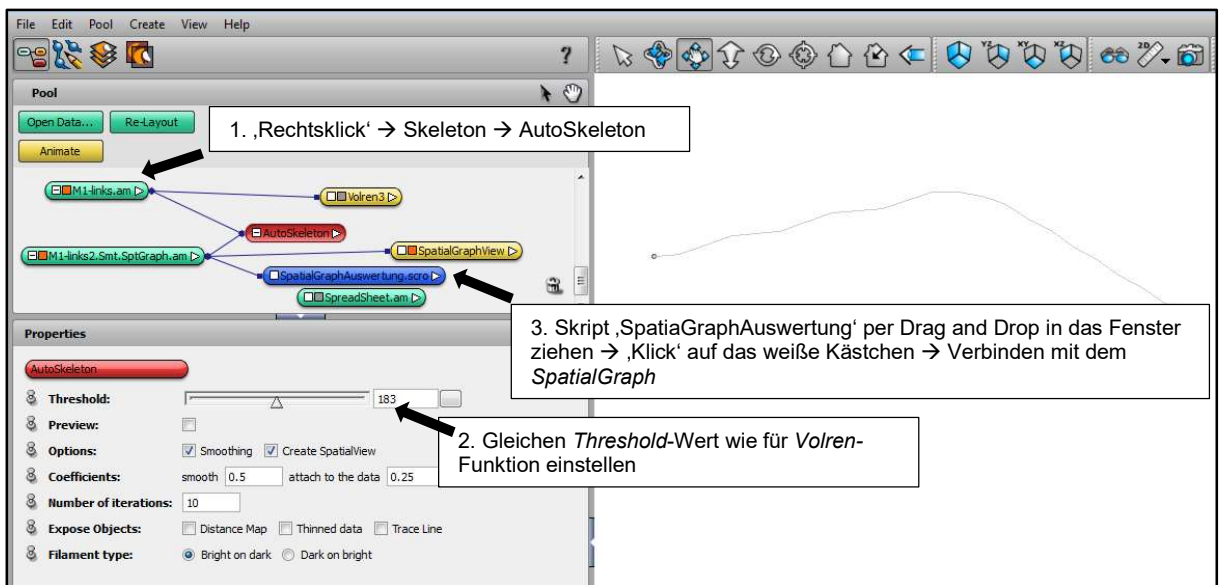


Abbildung 15: Erstellung und Auswertung des *SpatialGraphs*.

Links: *Object-Pool*, der errechnete *SpatialGraph* ist mit dem Skript „*SpatialGraphAuswertung*“ verknüpft. Das Resultat wird als *SpreadSheet*-Datensatz dargestellt. Rechts: dargestellter *SpatialGraph*.

	Punkt-Nr.	Radius	Subsegment	Subsegment-Länge	Subsegment-Volumen	Kumulativ-Volumen	Kumul
1	0	1.052990	P0 --> P1	0.483776	1.655605	1.655605	0.4837
2	1	1.034410	P1 --> P2	0.493876	1.636295	3.291900	0.9776
3	2	1.019460	P2 --> P3	0.443841	1.284535	4.576435	1.4214
4	3	0.898894	P3 --> P4	0.452460	1.356557	5.932992	1.8739
5	4	1.052900	P4 --> P5	0.452489	1.331635	7.264627	2.3264
6	5	0.880256	P5 --> P6	0.443890	1.150346	8.414973	2.7703
7	6	0.935943	P6 --> P7	0.494003	1.348717	9.763690	3.2643
8	7	0.928502	P7 --> P8	0.483859	1.493248	11.256938	3.7481
9	8	1.052470	P8 --> P9	0.484103	1.657765	12.914703	4.2322
10	9	1.035590	P9 --> P10	0.493577	1.636265	14.550968	4.7258
11	10	1.018880	P10 --> P11	0.440935	1.486731	16.037699	5.1668
12	11	1.053000	P11 --> P12	0.457912	1.591999	17.629698	5.6247
13	12	1.050950	P12 --> P13	0.474083	1.471082	19.100780	6.0988
14	13	0.935613	P13 --> P14	0.476097	1.079129	20.179909	6.5749
15	14	0.760171	P14 --> P15	0.476778	0.752681	20.932590	7.0516
16	15	0.656320	P15 --> P16	0.410988	0.554821	21.487411	7.4626
17	16	0.654723	P16 --> P17	0.474209	0.684380	22.171791	7.9368
18	17	0.700578	P17 --> P18	0.454352	0.718489	22.890280	8.3912
19	18	0.718340	P18 --> P19	0.429443	0.570040	23.460320	8.8206
20	19	0.579211	P19 --> P20	0.448828	0.558019	24.018339	9.2694
21	20	0.677675	P20 --> P21	0.457791	0.673397	24.691736	9.7272
22	21	0.690842	P21 --> P22	0.380512	0.796925	25.488661	10.107

Abbildung 16: Resultate der *SpatialGraph*-Auswertung.

Die ermittelten Daten jedes Segments wurden für jede CTA in einer getrennten Tabelle zusammengefasst.

Schritt 6: Berechnung der Volumina der Gefäßsegmente

Eine genauere Berechnung des Volumens der Gefäßsegmente konnte durch Verwendung der *Material Statistics*-Funktion erreicht werden.

Dazu musste der Datensatz wie zuvor der Schädelknochen segmentiert und von dem restlichen Datensatz subtrahiert werden. Dies geschah im *Segmentation Editor*. Unter Verwendung desselben *Thresholds* wurde ein neuer *Labels*-Datensatz des

ausgeschnittenen Gefäßsegments erstellt. Anschließend wurde dieser Datensatz invertiert (siehe Abb. 17).

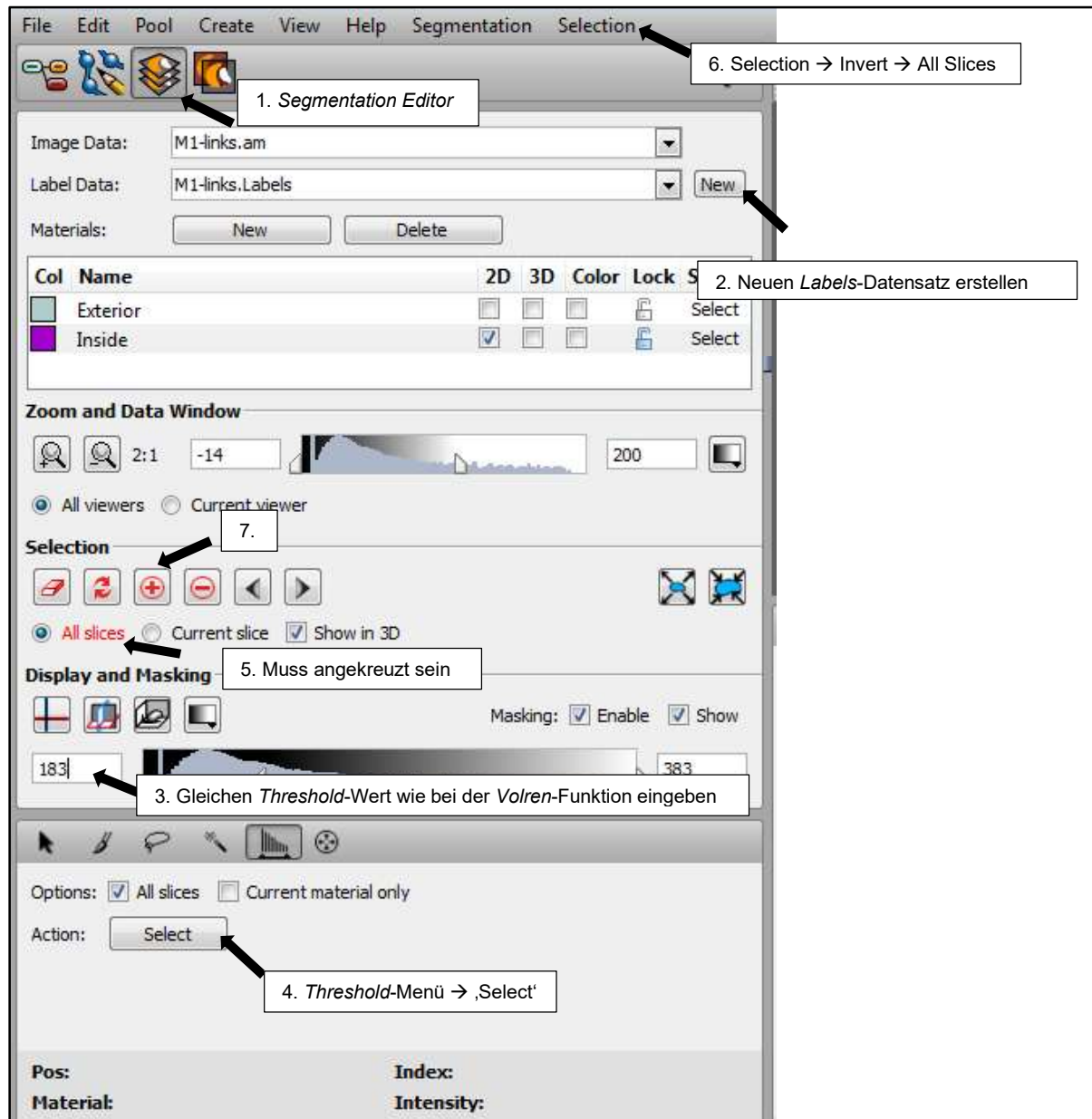


Abbildung 17: Ansicht im *Segmentation-Editor*: Erstellung und Invertierung eines *Labels*-Datensatzes.

Die *Material Statistics*-Funktion berechnete die Anzahl der Voxel pro Gefäßabschnitt. Da das Volumen jedes einzelnen Voxels bekannt ist, konnte so durch Multiplikation der Voxelanzahl mit dem Voxel-Volumen das Gesamtvolumen errechnet werden.

Der *Exterior*-Wert der *Material Statistics*-Berechnung stellte das Volumen des Gefäßsegments dar (siehe Abb. 18).

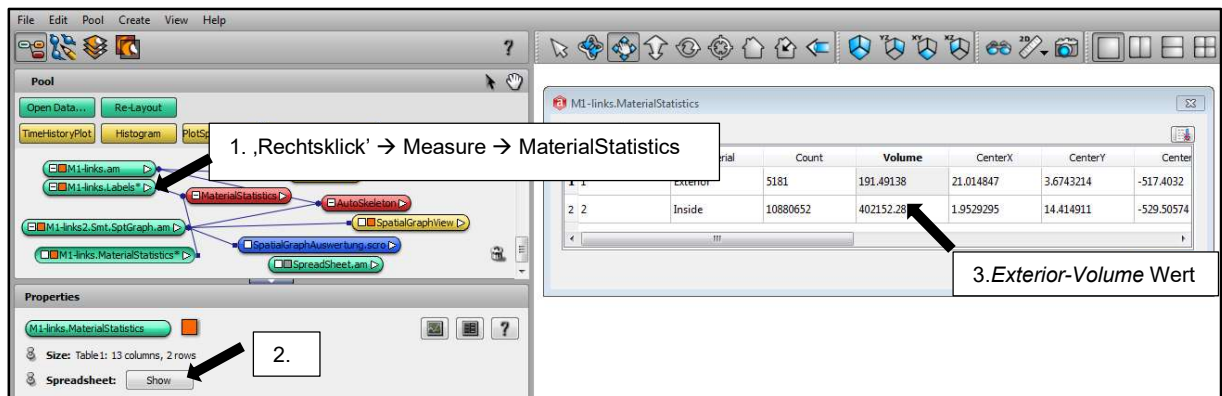


Abbildung 18: Anwendung der *Material Statistics*-Funktion mit Ausgabe des Volumens.

Durch Teilen des Volumenwerts durch die Länge ergab sich das durchschnittliche Volumen des Gefäßsegments in $\mu\text{l}/\text{mm}$.

Der Vorgang wurde für alle weiteren definierten Gefäßsegmente wiederholt.

3.5.2 Auswertung definierter Gefäßsegmente in der DSA

Um die errechneten Volumina für die klinische Praxis anwendbar zu machen, war das Ziel, Volumengrenzwerte zu definieren, die schwere Vasospasmen aufzeigen. Dafür wurden die ermittelten Gefäßsegment-Volumina dem klassischen Goldstandard für die Detektion von Vasospasmen der DSA, gegenübergestellt.

DSAs all derer Patienten wurden betrachtet, die nach der SAB aufgrund von Vasospasmen behandelt worden waren. Die Auswertung mithilfe der Software Sectra Workstation IDS7, erfolgte durch eine unabhängige und erfahrene Untersucherin der Neuroradiologie. Zusätzlich zu den DSAs hatte sie Zugang zu den korrespondierenden CTAs. Der CTA-Auswertung und allen anderen Untersuchungen gegenüber war die Untersucherin verblindet.

Es wurden diejenigen DSAs, die innerhalb von 24h auf die CTA gefolgt waren, mit der initialen DSA verglichen. Anhand neuroradiologischer Kriterien nach *Wintermark et. al.* (64) wurde pro definiertem Gefäßsegment bestimmt, ob und wie stark ein Vasospasmus bestand.

Bewertet wurde mit:

0 = kein Vasospasmus, kein Interventionsbedarf

1 = < 50 % Kaliberänderung im Vergleich zur initialen DSA, kein Interventionsbedarf.

2 = > 50 % Kaliberänderung im Vergleich zur initialen DSA, Interventionsbedarf.

Mit ‚2‘ bewertete Vasospasmen wurden als ‚schwere Vasospasmen‘ angesehen.



Abbildung 19: DSA der ACI links, physiologisch.
Der Gefäßbaum ist gut perfundiert.

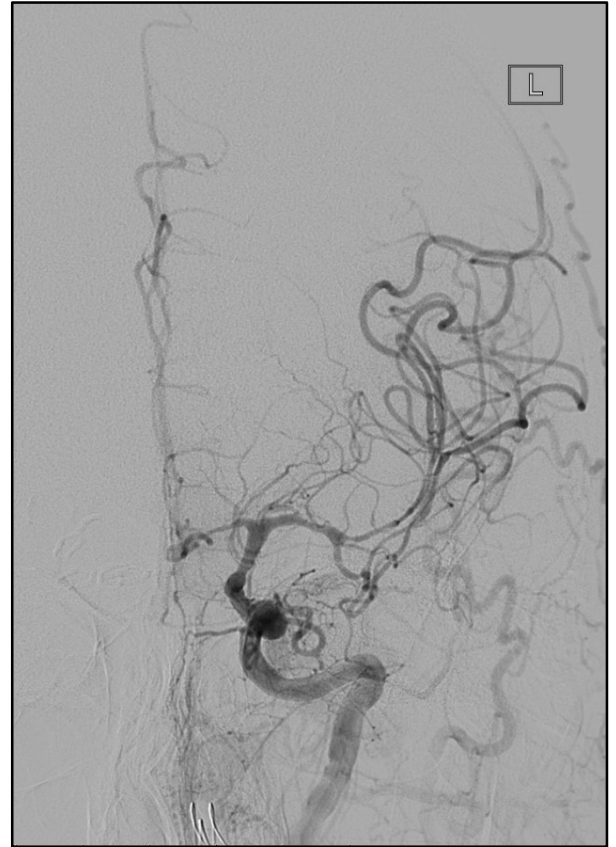


Abbildung 20: DSA der ACI links, pathologisch.
Die Gefäße sind deutlich enger gestellt.

3.5.3 Beurteilung der zerebralen Perfusion definierter Gefäßterritorien durch PCTs

Um die statistisch ermittelten Volumengrenzwerte zu validieren, wurden diese dem modernen Goldstandard PCT gegenübergestellt. Dadurch konnten die diagnostischen Werte (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) der Volumengrenzwerte bestimmt werden. Diese geben Rückschlüsse auf die Fähigkeit der Volumengrenzwerte, zerebrale Minderperfusionsen anzuzeigen.

Alle den CTAs korrespondierenden PCTs, wurden von derselben unabhängigen, gegenüber der CTA-Analyse verblindeten, erfahrenen Untersucherin der

Neuroradiologie ausgewertet, die auch die Auswertung der DSAs vorgenommen hatte. Betrachtet wurden die PCTs mithilfe der Software Sectra Workstation IDS7. Die Auswertung erfolgte gemäß dem von *Wintermark et. al.* (64) entwickelten „Visual Grading System“. Demzufolge wurden fünf Gefäßterritorien in den Perfusionskarten MTT und CBF, getrennt bewertet. Für jedes Territorium (frontal, temporal, parietal, okzipital + Thalami, Basalganglien + Insula) wurde im Seitenvergleich und im Vergleich zu den übrigen Territorien ein Normalbefund mit 0 und ein abnormer Befund mit 1 bewertet.

Waren ein oder mehrere Gefäßterritorien nicht mit 0 bewertet, wurde dies als Zeichen einer zerebralen Minderperfusion eingestuft. Ein Beispiel eines pathologischen PCT zeigt Abbildung 21.

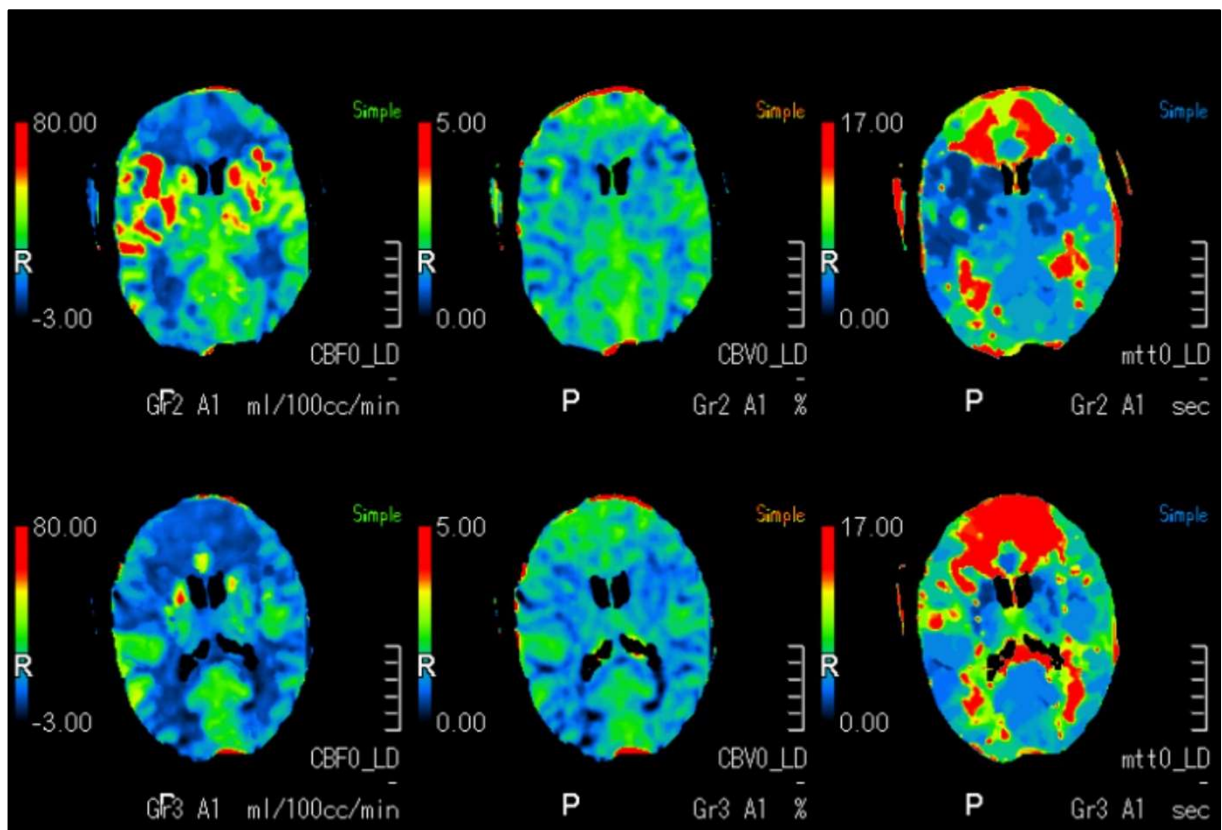


Abbildung 21: Perfusions-CT.

Es ist ein verminderter CBF und eine verlängerte MTT im anterioren Stromgebiet zu sehen. Das CBV ist noch nicht eingeschränkt, was für einen therapiefähigen Befund spricht. Der Screenshot wurde überarbeitet und freundlicherweise bereitgestellt von Stefan Kindel, Dipl. d. Bildenden Künste (2019).

3.5.4 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte durch einen statistischen Berater. Nach Ermittlung von Volumengrenzwerten, die einen ‚schweren‘ angiographischen Vasospasmus

anzeigen, wurden die diagnostischen Werte dieser Volumengrenzwerte ermittelt: zum einen bezogen auf ihre Fähigkeit, zerebrale Minderperfusionen anzuzeigen, zum anderen bezogen auf ihre Fähigkeit, endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen vorherzusagen.

3.5.4.1 Errechnung optimaler Volumengrenzwerte für die Erkennung schwerer Vasospasmen

ROC-Kurven-Analyse: Zur Ermittlung eines optimalen Volumengrenzwertes (*optimal Cutoff/ optimal threshold*), der einen schweren Vasospasmus (d. h. mit 2 bewertet) anzeigt, wurde eine ROC-Kurven-Analyse erstellt. Dazu wurde die R-Software (Version 3.4.1 (<https://www.r-project.org/>)) und die R- Erweiterung „pROC“ verwendet. In diesem Fall wurden die CTA-Volumina der DSA Bewertung gegenübergestellt. Die DSA Bewertung, genauer gesagt die Einstufung der einzelnen Vasospasmen in der DSA, stellte also den Goldstandard dar. Die Gefäßsegmentvolumina wurden der DSA Bewertung in zwei Spalten gegenübergestellt. Eine ROC-Kurvenanalyse wurde für jedes Gefäßsegment der linken und rechten Seite gemeinsam durchgeführt. Es konnte ein *Cutoff*-Wert (Grenzwert) mit der maximalen Summe aus Sensitivität und Spezifität abgelesen werden.

Für einzelne Gefäßsegmente war die Beurteilung der DSA nicht möglich. In diesem Falle wurde die Auswertung der DSA nach *Wintermark et. al.* (64) durch eine Auswertung der konventionellen CTA ersetzt. Dazu wurden die Daten um eine Auswertung von CTA-Daten ergänzt und von derselben zuvor genannten unabhängigen Untersucherin kontrolliert.

Validierung der Grenzwerte mithilfe eines Bootstrap Algorithmus: Es wurden 2000 stratifizierte Bootstrap-Replikate für jedes Gefäßsegment erstellt. Dadurch konnten zu den Volumengrenzwerten zu Sensitivität und Spezifität 95 % Konfidenzintervalle geschätzt werden.

Die Daten, die für die Erstellung der Volumengrenzwerte verwendet wurden, waren (zum Teil) voneinander abhängig, da bei einigen Patienten sowohl von der linken als auch von der rechten Seite vollständige Daten vorlagen. Diese Abhängigkeit wurde bei der Bootstrap-Methode nicht berücksichtigt und entsprechende Konfidenzintervalle wurden daher nicht interpretiert.

Bestätigung der Sensitivitäten und Spezifitäten

GEE-Analysen (engl.: *Generalized Estimating Equations*-Analysen), die die Abhängigkeit der Daten berücksichtigen, wurden durchgeführt. So konnten die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten überprüft und eine korrekte Interpretation der Ergebnisse ermöglicht werden.

3.5.4.2 Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter zur Diagnostik zerebraler Minderperfusion

Die ermittelten Volumengrenzwerte wurden auf jede der ausgewerteten CTAs angewandt und mit den PCT Auswertungen verglichen. Dabei wurden alle CTAs, zu denen korrespondierende PCTs vorhanden waren, verwendet. Durch Erstellung von 4-Felder-Tafeln wurden die diagnostischen Werte (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert: PPV, NPV) ermittelt für:

1. CTA (mind. 1 Gefäßsegmentvolumen < Volumengrenzwert) vs. PCT (zerebrale Minderperfusion: Ja/Nein)
2. CTA (mind. 2 Gefäßsegmentvolumina < Volumengrenzwert) vs. PCT (zerebrale Minderperfusion: Ja/Nein)
3. CTA (mind. 3 Gefäßsegmentvolumina < Volumengrenzwert) vs. PCT (zerebrale Minderperfusion: Ja/Nein)

Außerdem wurden diagnostische Werte bestimmt, für die in CTA und PCT nur die Hauptstammgefäße betrachtet wurden. Zu den Hauptstammgefäßen wurden gezählt: A1, ACI, M1, AB und ACP. Für folgende Konstellationen wurden die diagnostischen Werte bestimmt:

4. CTA (mind. 1 Hauptstammvolumen < Volumengrenzwert) vs. PCT (zerebrale Minderperfusion: Ja/Nein)
5. CTA (mind. 2 Hauptstammvolumen < Volumengrenzwert) vs. PCT (zerebrale Minderperfusion: Ja/Nein)
6. CTA (mind. 3 Hauptstammvolumen < Volumengrenzwert) vs. PCT (zerebrale Minderperfusion: Ja/Nein)

Die folgenden Tabellen zeigen exemplarisch eine 4-Felder-Tafel (Tabelle 1) und die sich daraus ergebenden diagnostischen Werte (Tabelle 2).

Tabelle 1: Beispiel einer 4-Felder-Tafel für die Berechnung der diagnostischen Parameter.

		PCT	
		positive (n=28)	negative (n=68)
CTA	positive (n=65)	25	40
	negative (n=31)	3	28

Tabelle 2: Diagnostische Werte mithilfe der 4-Felder-Tafel berechnet.

Diagnostische Werte	
Sensitivität	89,29 %
Spezifität	41,18 %
NPV	90,32 %
PPV	38,46 %

3.5.4.3 Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter für konsekutive endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen

Ziel der im Folgenden beschriebenen Auswertung war es, die Volumengrenzwerte auf ihre Fähigkeit hin zu prüfen, Vasospasmen mit drohenden Infarkten vor der Durchführung einer endovaskulären Vasospasmus-Behandlung aufzuzeigen. Als Goldstandard, um Vasospasmen mit drohenden Infarkten anzuzeigen, wurde die tatsächlich durchgeführte endovaskuläre Vasospasmus-Behandlung innerhalb von 24h nach CTA verwendet. Die Indikation zur endovaskulären Therapie war gemäß den klinischen Standards des Krankenhauses gestellt worden.

Die diagnostische Wertigkeit, eine Interventionsindikation aufzeigen zu können, wurde für folgende Untersuchungskombinationen ermittelt: volumetrische CTA-Methode allein, PCT allein und volumetrische CTA-Methode und PCT in Kombination.

Die CTA wurde als pathologisch eingestuft, wenn mindestens ein, zwei oder drei Gefäßsegment-Volumina unterhalb des Grenzwertes lagen.

Die PCT wurde, wie im Abschnitt zur Evaluation der PCT beschrieben, als pathologisch eingestuft, wenn mindestens ein Score von 1 erzielt wurde.

Die Kombination aus CTA und PCT wurde als pathologisch eingestuft, wenn sowohl die Kriterien für die CTA als auch die Kriterien für die PCT zutrafen.

Mithilfe von 4-Felder-Tafeln wurden die diagnostischen Werte (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV) ermittelt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über das zur Studie zugelassene Patientenkollektiv.

Tabelle 3: Übersicht über das Patientenkollektiv.

Nr.	Geschl.	Altersbereich	Hunt & Hess S.	Fisher S.	A. Lok.	A. Therapie	Endov. cV Beh.	MRS
1	W	51-60	II	III	ACoA ACM	Coiling Coiling	Nein	MRS 1
2	M	41-50	II	I	AcomA	Coiling	Nein	MRS 2
3	M	61-70	I	IV	AcomA	Clipping	Nein	MRS 5
4	W	51-60	II	IV	ACI	Coiling	Nein	MRS 1
5	W	71-80	III	IV	ACP	Clipping	Nein	MRS 6
6	M	61-70	II	IV	Ø		Nein	MRS 0
7	W	41-50	II	III	ACM	Coiling	Ja	MRS 5
8	W	51-60	V	IV	AcomA	Coiling	Nein	MRS 1
9	W	41-50	I	III	Ø		Nein	MRS 0
10	W	51-60	III	IV	AB	Coiling	Nein	MRS 3
11	M	41-50	II	III	ACA	Coiling	Nein	MRS 1
12	W	51-60	II	IV	AcomP	Coiling	Ja	MRS 5
13	W	41-50	I	II	AcomA	Clipping	Ja	MRS 3
14	M	51-60	V	IV	ACM	Clipping	Ja	MRS 6
15	M	51-60	I	II	AcomA	Clipping	Ja	MRS 5
16	M	41-50	II	IV	AcomA	Clipping	Nein	MRS 1
17	W	81-90	II	IV	AcomP	Coiling	Nein	MRS 5
18	W	51-60	I	IV	ACP	Coiling	Nein	MRS 0
19	M	61-70	II	IV	AB	Coiling	Nein	MRS 1
20	W	41-50	III	III	ACP _i	Coiling	Nein	MRS 1
21	W	71-80	II	IV	ACA	Clipping/ Coiling	Nein	MRS 4
22	W	61-70	I	III	AcomP	Coiling	Nein	MRS 0
23	M	41-50	I	IV	ACI	FDS	Nein	MRS 0
24	W	31-40	V	IV	ACP _i	Coiling, FDS	Nein	MRS 3
25	W	61-70	V	IV	Carotis- T	Coiling	Nein	MRS 2

26	W	41-50	II	IV	AcomA	Coiling	Nein	MRS 3
27	W	51-60	V	IV	ACM	Clipping	Ja	MRS 5
					AcomP	Clipping		
28	M	61-70	IV	IV	ACPi	Coiling	Nein	MRS 2
29	W	41-50	IV	IV	AcomA	Coiling	Ja	MRS 5
30	M	51-60	V	IV	ACM	Clipping	Nein	MRS 5
31	W	31-40	I	IV	Ø		Nein	MRS 0
32	W	61-70	II	IV	AcomA	Coiling	Nein	MRS 5
33	W	41-50	V	IV	AB	Coiling	Nein	MRS 1
34	W	21-30	II	III	ACI	Clipping	Ja	MRS 4
					Carotis-T	Clipping		
					AcomA	Clipping		
35	W	41-50	II	III	AcomP	Clipping	Ja	MRS 4
36	M	51-60	II	III	Ø		Nein	MRS 0
37	W	21-30	V	IV	ACM	Clipping	Ja	MRS 5
38	W	51-60	I	IV	Ø		Nein	MRS 3
39	W	51-60	I	IV	AcomA	Coiling	Ja	MRS 4
40	W	61-70	I	I	ACM	Clipping	Nein	MRS 2

Geschl., Geschlecht; S., Score; A. Lok., Aneurysma Lokalisation; A. Therapie, Aneurysma Therapie; Endov.CV-Beh., Endovaskuläre cV-Behandlung; MRS, MRS-Outcome (bei Entlassung); FDS, Flow-diverter-stent.

Von 38 der insgesamt 40 zugelassenen Patienten lagen CTA Datensätze für die Auswertung vor. Von den 136 CTAs wurden 110 im Rahmen der DCI-Diagnostik, d. h. mit konsekutiver PCT und/oder DSA, erstellt. Diese 110 CTAs stammten von 33 Patienten. 9 der 110 CTAs konnten aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden. Zu diesen Gründen gehörten: Öffnung mithilfe der Software nicht möglich, unvollständig angefertigte Aufnahmen, mangelhafte Abbildung einiger Gefäße, eine fehlerhafte *Volren*-Funktion, Artefaktüberlagerungen oder Unmöglichkeit des Datenimports. Die verbleibenden CTAs (n=101) aus 33 Patienten wurden für die weiteren Berechnungen des Schwellenwerts und der Erstellung der diagnostischen Werte verwendet. Abbildung 23 zeigt eine Übersicht über den Auswertungsprozess.

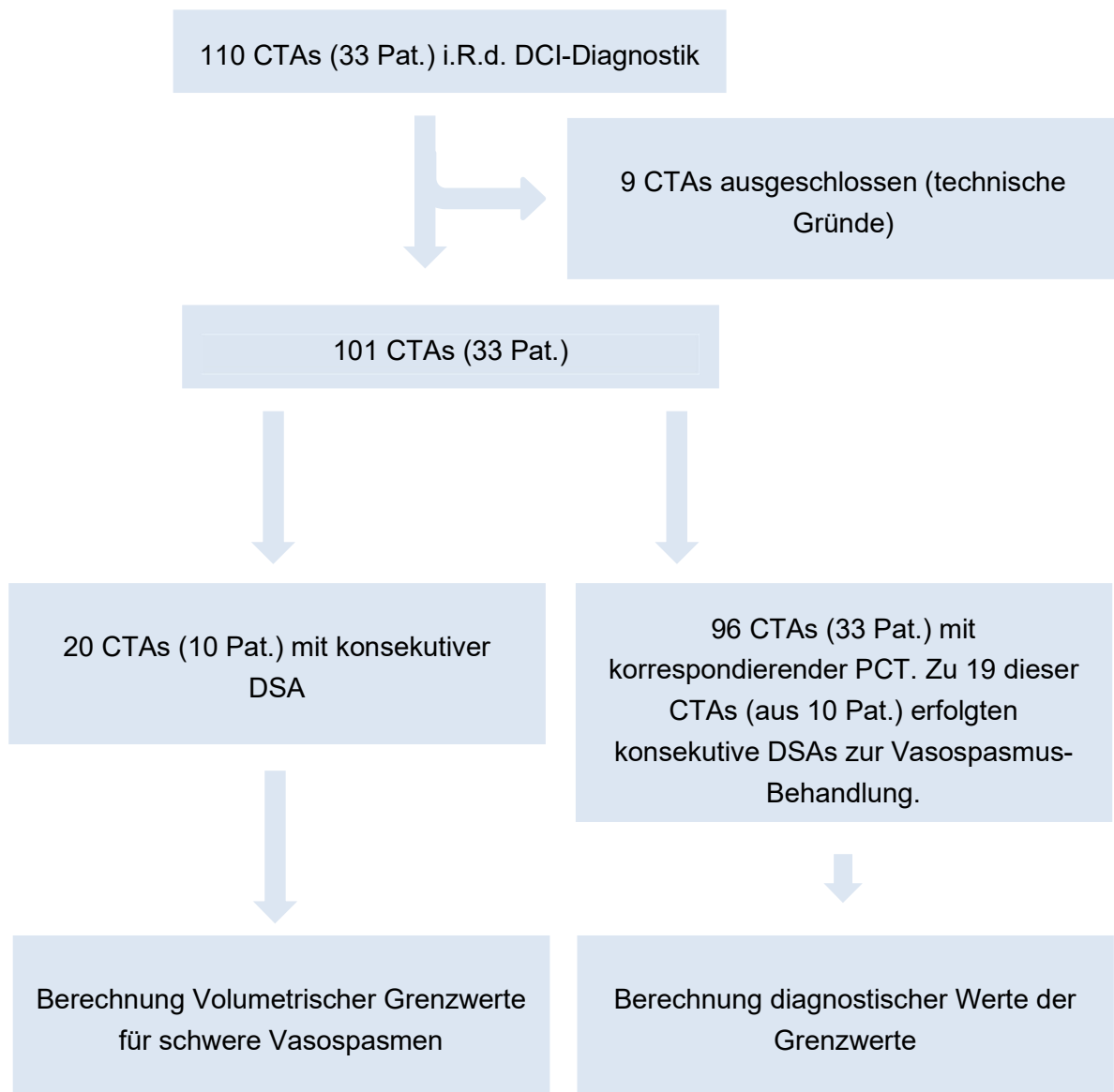


Abbildung 22: Übersicht über den Auswertungsprozess.

Die Zeit zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen und Anfertigung der letzten CTA im Rahmen der DCI-Diagnostik umfassten im Mittel 8,06 Tage. Somit wurden die CTAs in dem Zeitraum der höchsten Auftretenswahrscheinlichkeit von Vasospasmen angefertigt (21).

4.2 Volumetrische Auswertung definierter Gefäßsegmente

Aufgrund von lokalen Artefaktüberlagerungen oder mangelhafter Darstellung einzelner Abschnitte konnte nicht in jeder CTA jedes definierte Gefäßsegment volumetrisch ausgerechnet werden. So ergaben sich im Schnitt 14,5 (von 17) ausgemessene Gefäßsegmente pro ausgewertete CTA. Eine Übersicht über die durchschnittlich ermittelten Volumina der 101 ausgewerteten CTAs gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Durchschnittliche Volumina der definierten Gefäßsegmente.

Gefäßsegmente	Mittelwerte (µl/mm)	Anzahl der gemittelten Werte
AV li	7,70	94
AV re	5,63	94
Basilaris	9,58	98
ACP li	3,74	86
ACP re	4,25	84
ACI li	16,77	89
ACI re	15,30	88
ACM M1 li	9,26	86
ACM M1 re	9,05	91
ACM M2 f.A. li	3,78	75
ACM M2 f.A. re	3,21	75
ACM M2 t.A. li	5,25	89
ACM M2 t.A. re	4,81	89
ACA A1 li	4,66	82
ACA A1 re	4,92	80
ACA A2 li	4,17	85
ACA A2 re	4,00	83

4.3 Volumengrenzwerte für die Erkennung schwerer Vasospasmen

Es waren zu 20 CTAs (aus 10 Patienten) zwischen Tag 3 bis 22 nach SAB, DSAs durchgeführt worden. In den 20 DSA Datensätzen konnten 63 schwere Vasospasmen (Bewertung mit 2), mit folgenden Lokalisationen und Häufigkeiten identifiziert werden:

Tabelle 5: Lokalisationen und Häufigkeiten der Aneurysmen in den DSA-Datensätzen.

Gefäßsegmente*	Anzahl der Aneurysmen
AB	5
ACI	8
ACP	5
M1	10
M2 f.A.	7
M2 t.A.	12
A1	5
A2	11

*Es wurden jeweils die Gefäßsegmente links und rechts gemeinsam betrachtet

Mithilfe der ROC-Kurven-Analyse wurden Volumengrenzwerte, die einen schweren Vasospasmus anzeigen, ermittelt. Linke und rechte Seiten wurden dabei gemeinsam betrachtet. Für die linke A. Vertebralis (V4 li) zeigten die korrespondierenden DSAs nur negative Befunde (Bewertung mit < 2). Daher konnte für dieses Gefäßsegment bei fehlenden pathologischen Befunden keine ROC-Kurven-Analyse erstellt werden.

Es konnten 8 Volumengrenzwerte erstellt werden, welche in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

Tabelle 6: Volumengrenzwerte, die einen schweren Vasospasmus anzeigen.

Segment	Grenzwert (µl/mm)	95 % CI	Zahl der Untersuchungen / Pat. *
AB	4,30	[2,77 – 10,26]	18/10
ACP	1,04	[0,94 – 2,68]	18/10
ACI	9,16	[5,48 – 9,78]	19/10
M1	4,98	[4,59 – 7,90]	20/10
M2 f.A.	1,84	[1,04 – 4,35]	17/9
M2 t.A.	3,14	[2,24 – 3,86]	20/10
A1	2,74	[1,56 – 3,72]	19/10
A2	2,11	[1,61 – 4,01]	17/10

Untersuchungen von 20 DSAs aus 10 Patienten. CI: Konfidenzintervall, f.A.: frontaler Ast
t.A.: temporaler Ast * Es konnte nicht in allen DSAs jedes Gefäßsegment evaluiert werden. Daher ist die Zahl der Untersuchungen nicht für jedes Gefäßsegment 20 aus 10 Patienten.

Im Schnitt konnten pro Gefäßsegment (links und rechts zusammen) rund 23 DSA-CTA Paare für die Errechnung der Volumengrenzwerte verwendet werden, wovon durchschnittlich rund 8 Gefäßsegmente schwere Vasospasmen aufzeigten (Bewertung mit 2). Das Segment V4, für welches kein Volumengrenzwert erstellt worden war, wurde hierbei nicht mit einbezogen.

Die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten der Volumengrenzwerte konnten bestätigt werden, da die durchgeführten GEE-Analysen dieselben Sensitivitäten und Spezifitäten wie die 2000 stratifizierten Bootstrap-Replikate lieferten.

4.4 Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter zur Diagnostik zerebraler Minderperfusion

Es konnten 96 korrespondierende PCTs von 33 Patienten zu den ausgewerteten CTAs gefunden werden. Davon wurden bei 28 PCTs zerebrale Minderperfusionsen in mindestens einer der Perfusionskarten in wenigstens einem Gefäßterritorium festgestellt (Bewertung mit 1).

Die höchste Sensitivität und der höchste NPV ergaben sich, wenn mindestens eines der definierten Gefäßsegmente ein geringeres Volumen hatte, als der Volumengrenzwert vorgab: Sensitivität 89 %, Spezifität 41 %, NPV 90 %, PPV 39 %. Die Spezifität und der positive prädiktive Wert stiegen mit zunehmender Anzahl an pathologischen Gefäßsegmenten an. Die diagnostische Wertigkeit der Volumengrenzwerte reduzierte sich bei isolierter Beurteilung der Hauptstammgefäße. Die Tabellen 7 und 8 geben einen Überblick über die diagnostischen Werte der Volumengrenzwerte.

Tabelle 7: Diagnostische Wertigkeit der Volumengrenzwerte in der Anzeige zerebraler Minderperfusion (für alle definierten Gefäßsegmente).

	Vasospasmen in der CTA		
	≥ 1 Segment	≥ 2 Segmente	≥ 3 Segmente
Anzahl der Untersuchungen	96	96	96
Falsch positive	40	23	9
Falsch negative	3	8	11
Richtig positive	25	20	17
Richtig negative	28	45	59
Sensitivität	89 %	71 %	61 %
Spezifität	41 %	66 %	87 %
Negativer prädiktiver Wert	90 %	85 %	84 %
Positiver prädiktiver Wert	39 %	47 %	65 %

Tabelle 8: Diagnostische Wertigkeit der Volumengrenzwerte in der Anzeige zerebraler Minderperfusion (nur für Hauptstammgefäße).

	Vasospasmen in der CTA		
	≥ 1 Segment	≥ 2 Segmente	≥ 3 Segmente
Anzahl der Untersuchungen	96	96	96
Falsch positive	23	7	2
Falsch negative	4	14	18
Richtig positive	24	14	10
Richtig negative	45	61	66
Sensitivität	86 %	50 %	36 %
Spezifität	66 %	90 %	97 %
Negativer prädiktiver Wert	92 %	81 %	79 %
Positiver prädiktiver Wert	51 %	67 %	83 %

4.5 Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter für endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen

Es wurde evaluiert, wie viele der 96 CTAs mit korrespondierenden PCTs mit einer konsekutiven Vasospasmus-Behandlung assoziiert waren. 19 CTAs stammten von Patienten, die 24h nach Erstellung der CTA einer endovaskulären Vasospasmus-Behandlung unterzogen wurden. Die höchste Sensitivität und den größten negativen prädiktiven Wert ergab die volumetrische CTA Auswertung, wenn mindestens 1 Gefäßsegment betroffen war. In diesem Fall wurden jedoch auch die geringste Spezifität und der geringste positive prädiktive Wert erzielt (Sensitivität: 90 %, NPV: 94 %, Spezifität: 38 %, PPV: 26 %).

Die diagnostischen Werte der PCT waren, in Hinsicht auf Sensitivität und NPV, der CTA-Methode unterlegen, erzielten jedoch eine höhere Spezifität und einen höheren PPV als die CTA-Methode, wenn mindestens 1 oder mindestens 2 Gefäßsegmente betroffen waren. Die diagnostischen Werte der PCT und der CTA, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Diagnostische Wertigkeit der PCT und der Volumengrenzwerte in der Vorhersage endovaskulärer Vasospasmus-Behandlungen.

	PCT	Vasospasmen in der CTA		
		≥ 1 Segment	≥ 2 Segmente	≥ 3 Segmente
Anzahl der Untersuchungen	96	96	96	96
Falsch positive	16	48	27	13
Falsch negative	7	2	3	6
Richtig positive	12	17	16	13
Richtig negative	61	29	50	64
Sensitivität	63 %	90 %	84 %	69 %
Spezifität	79 %	38 %	65 %	83 %
Negativer prädiktiver Wert	90 %	94 %	94 %	91 %
Positiver prädiktiver Wert	43 %	26 %	37 %	50 %

Die durchschnittlich höchsten diagnostischen Werte zeigten sich in der Kombination aus PCT und CTA, wenn nicht weniger als 3 Segmente betroffen waren (Sens.: 58 %; NPV: 90 %; Spez.: 92 %; PPV: 65 %).

Die diagnostischen Werte der Kombination aus PCT und CTA sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Diagnostische Wertigkeit der Kombination aus PCT und CTA in der Vorhersage endovaskulärer Vasospasmus-Behandlungen.

	PCT & CTA		
	≥ 1 Segment	≥ 2 Segmente	≥ 3 Segmente
Anzahl der Untersuchungen	96	96	96
Falsch positive	13	8	6
Falsch negative	7	7	8
Richtig positive	12	12	11
Richtig negative	64	69	71
Sensitivität	63 %	63 %	58 %
Spezifität	83 %	90 %	92 %
Negativer prädiktiver Wert	90 %	91 %	90 %
Positiver prädiktiver Wert	48 %	60 %	65 %

5 Diskussion

Das Outcome der spontanen Subarachnoidalblutung wird maßgeblich bestimmt durch direkte Folgen der Blutung, die sogenannte Early Brain Injury (28, 29) sowie durch verzögerte neurologische Defizite im Rahmen einer DCI (3, 7-11). Die Pathophysiologie der DCI ist vielseitig und noch nicht ausreichend erforscht. Es herrscht weitgehend Einigkeit in der Annahme, dass die Entwicklung zerebraler Vasospasmen eine Rolle spielt (3, 5, 9).

Aufgrund der vielfältigen pathophysiologischen Prozesse ist es in der klinischen Praxis häufig schwierig, früh diejenigen Konditionen zu erkennen, die eine DCI hervorrufen (24). Präventive und therapeutische Ansätze bezüglich der DCI fokussieren sich in erster Linie auf zerebrale Vasospasmen (15, 16, 29). Durch endovaskuläre Behandlung als primäre Therapieoption kann eine Erweiterung des Gefäßdurchmessers erzielt werden (15, 16, 29). Dies führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung der zerebralen Perfusion (89). Vermutlich könnte eine frühere Entdeckung perfusionsrelevanter Vasospasmen das Outcome positiv beeinflussen.

Die CTA stellt eine nicht-invasive Untersuchung dar, die für das Auffinden von zerebralen Vasospasmen in diversen Studien hohe Sensitivitäten und Spezifitäten zeigte (21, 72, 73). Eine Objektivität und Einheitlichkeit für die Erkennung von Vasospasmen in der CTA ist jedoch aufgrund fehlender, klar definierter Parameter derzeit nicht gewährleistet.

In dieser Studie war es möglich, objektive Parameter zu erstellen, um mithilfe der CTA schwere Vasospasmen mit Verdacht auf DCI zu detektieren.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Datenerhebung

Veränderungen in der Kontrastmittelgabe bezogen auf Zeit, Dosis, CT-Scan Protokoll und Bilddatenverarbeitung könnten Einfluss auf die ermittelten Volumina und Volumengrenzwerte haben. Diesem möglichen Störfaktor wird in dieser Studie durch hoch-standardisierte Protokolle und der Durchführung im durchgängig gleichbleibenden Zentrum (*single-center*) vorgebeugt. Dies limitiert jedoch die Übertragbarkeit der Volumengrenzwerte auf andere Zentren.

5.1.2 Volumetrische CTA-Auswertung

5.1.2.1 Untersuchte Parameter

Als bester Parameter zur Vorhersage und Diagnostik der DCI wird die klinisch neurologische Untersuchung angesehen (19). Diese kann durch den GCS objektiviert werden (39). Im klinischen Alltag, bei hohen Zahlen an sedierten oder intubierten Patienten ist dies jedoch oft nicht möglich (13, 22).

Das Vasospasmus-Screening mithilfe der TCD gehört in vielen Kliniken zum Standard. Diese ist jedoch stark abhängig von der Schädeldicke und der Erfahrung des Untersuchers (20). Zudem zeigt sie nur geringe Aussagekraft für moderate Flussgeschwindigkeiten (FG 120-200 cm/s), bei denen jedoch ebenfalls neurologische Defizite auftreten können (55). Valide Ergebnisse liefert die TCD vor allem in proximalen Gefäßen (60, 64). Die CTA und PCT stellen etablierte Möglichkeiten dar, die mangelnde Diagnostik zu ergänzen.

Wie in vielen anderen Studien wurde auch in der vorliegenden Arbeit die Fähigkeit der CTA in der Vasospasmus-Diagnostik untersucht (21, 64, 72-76). Die CTA hat verglichen mit anderen Diagnostika einige Vorteile: sie ermöglicht, anders als die TCD, die Betrachtung und Auswertung des gesamten Gefäßbaums und kann auch bei instabilen, beatmeten Patienten durchgeführt werden. Gegenüber der DSA hat sie den entscheidenden Vorteil, dass sie nicht invasiv ist und somit keine Risiken wie Perforation, Blutungen, Fisteln oder iatrogene Aneurysmen mit sich bringt (68). Geeignet in Kombination mit anderen Diagnostika angewendet, könnte durch die CTA-Diagnostik eine unnötige Invasivität durch DSAs vermutlich vermieden werden (21, 61).

Zu den Nachteilen der CTA gehören allgemeine Risiken der Strahlenbelastung. Außerdem sind aufgrund der Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel allergische Reaktionen, die kontrastmittelinduzierte Nephropathie und die jodinduzierte Hyperthyreose bei Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie zu nennen. Den Kontrastmittel-assoziierten Risiken kann jedoch durch geeignete Prävention weitestgehend vorgebeugt werden (68).

Nachteile der volumetrischen Auswertung der CTAs sind, dass leistungsstarke Computer mit einer guten Grafikkarte und eine 3D-rekonstruierende Software

erforderlich sind. Beides bringt Kosten mit sich und gehört noch nicht zum Standardbestand an deutschen Kliniken. Hier bedarf es einer Effizienz-Evaluation.

Der Vasospasmus ist in vielen Studien Gegenstand von Untersuchungen zur DCI (21, 52, 74). Er gilt als nur einer von vielen möglichen Faktoren der DCI (38). Nur 1/3 der auftretenden Vasospasmen sind moderat bis schwer, einige bleiben asymptomatisch und führen daher nicht zwangsläufig zur Diagnose der DCI, dennoch ist das Auftreten von Vasospasmen nach SAB mit 67 % ein häufiges Phänomen (9). In dieser Studie wurde der Fokus auf schwere Vasospasmen gelegt, für welche eine starke Korrelation zu ischämischen Schäden der DCI aufzeigt werden konnte (5, 46). Nicht zuletzt aufgrund der zuvor genannten diagnostischen und therapeutischen Zugänglichkeit von schweren Vasospasmen werden diese in der vorliegenden Arbeit als geeignete Untersuchungsparameter gesehen.

5.1.2.2 Softwarebezogene Besonderheiten

Die CTA-Auswertung mithilfe der Amira-Software stellt eine genaue Methode zur volumetrischen Bestimmung intrakranieller Gefäße dar. Dies wurde in einer experimentellen Studie gezeigt, in welcher die Durchmesser von Gefäßen anatomischer Präparate mittels Aufsichtsmikroskopie und mithilfe der Amira-Software in mikro-CTs bestimmt wurden (106).

Es ergaben sich in der vorliegenden Studie einige technische Limitationen:

Bei Patienten, die zuvor oder im Laufe des Aufenthaltes einer interventionellen Aneurysma-Behandlung mit Clips und Coils unterzogen worden waren, entstanden in den CTAs Implantat bedingte Artefakte, die die Auswertung erschwerten. Teilweise konnte aufgrund überlagerter anatomischer Landmarken oder kompletter Gefäßsegmente das definierte Gefäßsegment nicht eindeutig identifiziert und ausgemessen werden. Bei starken Artefaktüberlagerungen hätte das Artefakt nicht von dem eigentlichen Gefäß getrennt werden können, sodass die rechnerische Ermittlung des Volumens fehlerhafte Werte ergeben hätte. Um die Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden, wurde bei starken Artefaktüberlagerungen von der Ausmessung der betroffenen Segmente abgesehen. Diese wurden nicht in die Berechnung der Schwellenwerte miteinbezogen. Bei sehr kurzen artefaktüberlagerten Abschnitten wurde nur der Gefäßabschnitt vor und nach den Artefakten ausgewertet.

Es wird angenommen, dass schwere Vasospasmen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in Bereichen stärkerer Blutungen entstehen (9). Dies ist meist im direkten Umfeld des behandelten Aneurysmas, d. h. dort, wo Clips und Coils angebracht sind. Zwar waren fast alle Patienten (35 von 40 Patienten) der Studie mithilfe von Clips oder Coils behandelt worden, jedoch beinhaltete die Studie CTAs sowohl vor als auch nach der Aneurysma-Behandlung, sodass viele nicht-artefaktüberlagerte CTAs ausgewertet wurden. Die Artefakte betrafen zudem meist nur einzelne Gefäßabschnitte, sodass die restlichen Segmente problemlos ausgewertet werden konnten.

Die Problematik der Artefakte wurde auch in anderen Studien als Limitation bei der Auswertung von CTAs hervorgehoben (7). Vermutlich hätten die Ergebnisse ohne Artefaktüberlagerungen eine höhere Sensitivität und Spezifität erreichen können.

Eine weitere Limitation stellt eine mangelhafte Kontrastmittelanreicherung einzelner Gefäßabschnitte dar. Vor allem enger gestellte, kleine Gefäße prädisponieren dafür. Es könnte daher sein, dass einige Gefäße, die schwerer oder nicht zu identifizieren oder auszuwerten waren, Vasospasmen aufwiesen. Dies legt nahe, dass die CTA-Auswertung in erster Linie der Erkennung von Vasospasmen großer Gefäße dient. Auch die Autoren der Studie von *Chaudhary et. al.* kamen zu diesem Ergebnis (21). Bei unvollständiger Darstellung eines Gefäßsegments wurde nur der perfundierte Teil ausgewertet. Die Uneinheitlichkeit in der Gefäßsegmentlänge wurde dadurch ausgeglichen, dass nicht das absolute Volumen jedes Gefäßabschnitts, sondern das durchschnittliche Volumen pro Länge berechnet wurde. Allerdings gilt zu bedenken, dass durch ein Fehlen der Abschnitte mit eventuell schwerem Spasmus vermutlich fälschlicherweise große Volumina errechnet werden, was prinzipiell zum Übersehen sehr schwerer Vasospasmen führen könnte.

Bei sehr kurzen Gefäßabschnitten, wie beispielsweise einigen A. carotis interna-Segmenten, ergaben sich softwarebezogene Ungenauigkeiten: Die Berechnung der *centerline* der *SpatialGraph*-Funktion fiel bei sehr kurzen Gefäßzuschnitten unverhältnismäßig kurz aus, sodass sich vergleichsweise große durchschnittliche Volumina ergaben.

Den einzigen untersucherabhängigen Schritt in der CTA-Auswertung, stellt die Einstellung des *Threshold*-Wertes dar. Der *Threshold*-Wert hat Einfluss auf die später ermittelten Gefäßvolumina. Um die Objektivität der Auswertung zu erhöhen, wurde dieser Schritt durch Orientierung an anatomischen Strukturen standardisiert. Der *Threshold*-Wert wurde so justiert, dass bei der größten kortikalen Vene keine Gefäßabgänge mehr zu sehen waren. Bei unvollständig perfundierten CTAs waren die Gefäße nur bei sehr niedrigen *Threshold*-Werten gut zu erkennen. Dadurch stellten sich die Gefäße etwas dicker dar, was jedoch auch Einfluss auf das ermittelte Volumen haben könnte.

In der Studie von Neulen *et. al.* aus dem Jahr 2019 (24) wurde die volumetrische Analyse des M1 Segments auf die gleiche Weise in der Amira-Software ausgewertet. Die Autoren testeten die Reproduzierbarkeit der *Threshold*-Einstellungen, indem sie sechs studieninterne CTA Datenätze von drei unabhängigen, verblindeten Untersuchern auswerten ließen. Es ergaben sich sowohl in Bezug auf die *Threshold*-Einstellungen als auch bezüglich der errechneten Volumina keine statistisch signifikanten Abweichungen (24). Daraus lässt sich schließen, dass auch in dieser Studie eine ausreichende Standardisierung der Auswertungsschritte gewährleistet ist.

Durch eine Automatisierung der Auswertung könnte diese Methodik eine schnelle, reproduzierbare, nicht-invasive, untersucherunabhängige Möglichkeit zur Erkennung schwerer Vasospasmen darstellen.

5.1.3 DSA-Auswertung

Die Auswertung der DSAs wurde von einer gegenüber der CTA-Auswertung und der klinischen Befunde verblindeten, unabhängigen Untersucherin durchgeführt. Aus diesem Grund lässt sich den ermittelten diagnostischen Parametern ein hohes Maß an Aussagekraft zuschreiben. Da es Unterschiede zwischen der anatomischen und radiologischen Definition von Gefäßsegmenten gibt, wurden die Gefäßsegmente gemäß dem CTA-Protokoll definiert. Die Unterschiede in Bildqualität und Perspektive der DSA, verglichen mit der CTA, erschwerten jedoch die sichere Zuordnung des frontalen und temporalen Astes der M2-Segmente. Die Volumetrische CTA-Auswertung und die neuroradiologische DSA-Auswertung wurden von verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Dies könnte das Risiko einer uneinheitlichen Zuordnung

erhöhen. Dieser Einfluss könnte durch weitere Studien verifiziert oder korrigiert werden.

Limitiert wird die Aussagekraft der errechneten Grenzwerte in erster Linie durch die geringe Anzahl an DSAs. Es wurden nur zu 10 Patienten CTAs mit korrespondierender DSA gefunden. Dabei ergaben sich insgesamt 20 CTA – DSA Paare. Daher wurden die Grenzwerte durch die Errechnung der diagnostischen Werte mithilfe der PCT validiert.

Zur Ermittlung der Grenzwerte wurde nur die DSA als diagnostischer Vergleichsparameter herangezogen. Die tatsächliche Entscheidung zur Diagnose DCI oder zur endovaskulären Vasospasmus-Behandlung allein aufgrund der DSA, wäre stark vereinfacht und entspräche nicht der klinischen Praxis. Typischerweise ergibt sich die Interventionsindikation meist aus dem klinischen Gesamtbild unter Einbezug verschiedener Diagnostika (9, 10, 38). Die vereinfachte Betrachtung, d. h. die alleinige Untersuchung eines Parameters ermöglicht jedoch eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Dies wäre unter Einbezug weiterer Untersuchungen, wie beispielsweise dem neurologischen Status nur erschwert möglich gewesen.

5.1.4 PCT- Auswertung

Die PCT zeigte in vielen Studien eine frühe und sensitive Vorhersagegenauigkeit von Vasospasmen und DCI (22, 23, 63, 73). Somit wurde die PCT als geeigneter moderner Goldstandard zur Validierung der ermittelten Grenzwerte gesehen. Die Auswertung der PCT erfolgte durch dieselbe unabhängige, gegenüber den CTA-Auswertungen verblindete Untersucherin, welche auch die DSAs ausgewertet hatte. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der DSA- und PCT-Auswertungen gewährleistet.

Es wurde versucht, möglichst äquivalent zu den CTA-Auswertungen auch in der PCT die definierten Gefäßsegmente zu beurteilen. Dafür wurde ein standardisiertes Auswertungssystem verwendet (64). Die PCT wurde in Gefäßterritorien unterteilt, welche einzeln beurteilt wurden. Dies lässt keine Zuordnung jedes einzelnen Gefäßsegments zu. Daher wurden in der PCT zwar einzelne Gefäßsegmente getrennt betrachtet, jedoch wurde die Beurteilung auf das Gesamtbild einer PCT mit der Fragestellung „Zeigt die PCT Perfusionsdefizite auf?“ bezogen. Dies wurde der Fragestellung der DSA „Ist laut volumetrischen Grenzwerten in mindestens ein, zwei oder drei Gefäßsegmenten ein schwerer Vasospasmus vorhanden?“ gegenübergestellt. Die ermittelten diagnostischen Werte können keine klare Aussage

über die Wertigkeit der einzelnen Volumengrenzwerte für jedes Gefäßsegment separat treffen. Allerdings geben sie durch die Menge an PCTs, die den CTAs gegenübergestellt wurden (n=96), wertvolle Hinweise auf die Fähigkeit der Volumengrenzwerte, Perfusionsdefizite des gesamten Gehirns anzuzeigen.

5.1.5 Statistische Auswertung

Einigen Limitationen konnte durch die geeignete statistische Auswertung begegnet werden.

Die Volumengrenzwerte der Segmente wurden mithilfe der ROC-Kurven-Analyse erstellt. In der Software pROC ließen sich durch die Bootstrap-Methode Konfidenzintervalle der Volumengrenzwerte und deren Sensitivität und Spezifität berechnen.

Die Volumengrenzwerte wurden für die linke und rechte Seite gemeinsam berechnet. Dadurch ergaben sich zwar mehr Datenpunkte, was die Aussagekraft erhöhte, aber die Variablen waren voneinander abhängig. In der ROC-Kurven-Analyse wurde diese Abhängigkeit nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse in Sensitivität und Spezifität wären so nicht interpretierbar gewesen. Allerdings konnten die Ergebnisse durch GEE-Analysen bestätigt werden. Diese berücksichtigten die Abhängigkeit der Daten und lieferten genau dieselbe Sensitivität und Spezifität wie die Bootstrap-Replikate. So konnten interpretierbare Volumengrenzwerte erstellt werden, die sowohl für das linke als auch das rechte Segment aussagekräftig sind. Limitiert wird die GEE-Analyse allerdings dadurch, dass sie keine Bootstrap-Schätzung von Konfidenzintervallen ermöglicht.

Für einzelne Gefäßsegmente war die Beurteilung der DSA nicht möglich. In diesem Falle wurde die Auswertung der DSA durch eine gleichwertige Auswertung der konventionellen CTA ersetzt. In nur einem Fall (ACM M2 t.A. li) wurde durch die nachträgliche Ergänzung ein zusätzliches Segment als ‚schwerer Vasospasmus‘ bewertet. Alle anderen Segmente, die durch diese nachträgliche Auswertung beurteilt wurden, wiesen ‚keine‘ oder nur ‚leichte‘ Vasospasmen auf. Daher änderten sich die Schwellenwerte für die einzelnen Segmente nicht.

Anatomische Unterschiede im Gefäßkaliber zwischen links und rechts sind für das V4-Segment beschrieben. Das linke Gefäß ist bei vielen Menschen kräftiger ausgeprägt als das rechte, mit großen individuellen Unterschieden (107). Aus diesem Grund und

da die ROC-Kurven-Analyse der linken Seite durch fehlende positive DSA-Bewertungen nicht erstellt werden konnte (siehe Kapitel 4.3 Volumengrenzwerte für die Erkennung schwerer Vasospasmen) wurde in diesem Segment von der Erstellung eines Volumengrenzwertes abgesehen.

Bei den anderen Gefäßsegmenten werden unter physiologischen Bedingungen ähnliche Kaliber zwischen rechts und links erwartet, sodass es plausibel ist, gemeinsame Schwellenwerte für links und rechts anzugeben.

Die statistische Auswertung wurde von einem statistischen Berater betreut und zum Teil durchgeführt. Insgesamt konnten 8 statistisch signifikante und für den klinischen Gebrauch sinnvolle Volumengrenzwerte erstellt werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass die volumetrische CTA-Auswertung eine automatisierte und untersucherunabhängige Detektion schwerer Vasospasmen ermöglicht. Außerdem konnten mit hoher Sensitivität und hohem NPV zerebrale Minderperfusionen in der PCT vorhergesagt werden. Wenngleich die Spezifität und der PPV niedrige Werte zeigten.

Des Weiteren ergab die volumetrische CTA-Analyse in Kombination mit der PCT-Auswertung eine hohe diagnostische Wertigkeit zur Vorhersage endovaskulärer Vasospasmus-Behandlungen innerhalb von 24h, als eine der Untersuchungen allein.

5.2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine post-hoc Analyse einer prospektiven Studie. Das Ziel der prospektiven Studie war die Evaluation einer Methode zur Detektion von Vasospasmen. Das Patientenkollektiv ist daher auch für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit geeignet und die Aussagekraft ist nicht durch die retrospektive Analyse eingeschränkt.

Die Zeit zwischen Symptomauftritt und Anfertigung der letzten CTA im Rahmen der DCI-Diagnostik umfassten im Mittel 8,06 Tage. Somit wurden die CTAs in dem Zeitraum der höchsten Auftretenswahrscheinlichkeit von Vasospasmen angefertigt (21). Daher waren sowohl Patientenkollektiv als auch zugehörige Aufnahmen geeignet für die Fragestellungen der Studie.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ist groß und wurde gut dokumentiert. Die Größe des Patientenkollektivs entspricht in etwa der einiger anderer Studien, jedoch erreichen wenige eine ähnlich hohe Gesamtzahl an eingeschlossenen Untersuchungen (101 CTAs + 20 DSAs + 69 PCTs): *Chaudhary et. al.* 33 Patienten, 40 DSAs und CTAs; *Yoon et. al.* 17 Patienten, 17 DSAs und CTAs (21, 75).

Die errechneten Volumengrenzwerte wurden nicht individualisiert an die Patienten angepasst. Allerdings konnte in einer anderen Studie (108) gezeigt werden, dass Parameter wie Alter und Geschlecht Einfluss auf die Gefäßdurchmesser haben. Eine größer angelegte Studie, in der es möglich wäre, die Studienteilnehmer Subgruppen gemäß Alter und Geschlecht zuzuordnen, könnte die Genauigkeit der Volumengrenzwerte erhöhen.

5.2.2 Volumetrische Auswertung definierter Gefäßsegmente

Es wurden 101 CTA-Datensätze gemäß einem standardisierten Protokoll untersucht und aus ihnen definierte Gefäßsegmente ausgemessen. Die daraus ermittelten Volumengrenzwerte stellen die gesuchten objektiven Parameter dar, um auch CTAs untersucherunabhängig und automatisiert beurteilen zu können. *Westermaier et. al.* und *Wintermark et. al.* untersuchten verschiedene Diagnostika bezüglich der Vorhersagegenauigkeit perfusionsrelevanter Vasospasmen mit folgender DCI (22, 23). Insbesondere die Kombination von PCT und CTA ergab gute diagnostische Werte (23). Dies konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden.

Der ermittelte Volumengrenzwert für das Segment M1 der ACM lag aufgerundet bei $< 5,0 \mu\text{L/mm}$, [4.6 – 8.0; 95 % CI]. Damit ergibt sich ein ähnlicher Wert wie in der Vorgängerstudie ($< 5.8 \mu\text{L/mm}$). Aufgrund der größeren Stichprobe der vorliegenden Studie (101 CTAs im Vergleich zu 45 CTAs in der Vorgängerstudie) sind diese Volumengrenzwerte als valider anzusehen (24).

Insgesamt konnten statistisch signifikante Volumengrenzwerte für definierte Gefäßsegmente des Circlus arteriosus cerebri erstellt werden. Auch andere Studien mit dem Ziel der Vasospasmus-Beurteilung in Patienten nach SAB wählten diese Gefäßsegmente (73, 75).

So gelang es das Repertoire an Diagnostik um einen weiteren objektiven Parameter zur frühzeitigen Erkennung schwerer Vasospasmen zu vergrößern.

5.2.3 Diagnostische Wertigkeit

5.2.3.1 Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter zur Diagnostik zerebraler Minderperfusion

Die diagnostischen Werte, die eine zerebrale Minderperfusion anzeigen können, fielen in Sensitivität und NPV hoch aus. Dies galt insbesondere für CTAs, in denen mindestens ein Gefäß einen schweren Vasospasmus aufwies. PPV und Spezifität waren dagegen bedeutend niedriger. In der Studie nach *Wintermark et. al.* waren PPV und Spezifität dagegen ebenfalls hoch. Dieser Unterschied lässt sich am wahrscheinlichsten durch das vorselektierte Patientenkollektiv der retrospektiven Arbeit erklären. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen Diagnostika wie DSA, TCD durchgeführt worden waren (23). Daher lässt sich vermuten, dass die in der vorliegenden Arbeit geringere Spezifität und PPV eher den realen Bedingungen entsprechen und die volumetrische CTA-Analyse eine geeignete Methode zum Screening nach SAB, nicht jedoch zur definitiven Bestätigung von Vasospasmen darstellt.

Die diagnostischen Werte, bei denen nur Hauptstammgefäße in die Auswertung mit einfließen, waren im Schnitt etwas niedriger. Man könnte diese Ergebnisse als realistischer einstufen, da sich die volumetrische Methode, wie zuvor beschrieben, besonders gut auf größere Gefäße anwenden lässt (siehe Abschnitt: 5.1.2 Volumetrische CTA-Auswertung). Da die Anzahl dieser CTAs jedoch geringer war, ist die Aussagekraft hierfür kritischer zu betrachten.

Es wurde von der Hypothese ausgegangen, dass ein geringes Gefäßvolumen mit einem Perfusionsdefizit einhergeht. In einigen Fällen konnten bei schweren Vasospasmen in der CTA jedoch keine zerebrale Minderperfusion in der PCT festgestellt werden. Umgekehrt konnten zerebrale Minderperfusionsen in der PCT, ohne nachweisbare Vasospasmen in der CTA detektiert werden. Auch aus anderen Studien ergab sich, dass nicht jeder Vasospasmus mit einer zerebralen Minderperfusion einhergeht und umgekehrt (109-111). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer multimodalen Beurteilung der SAB Patienten.

Die dennoch hohen diagnostischen Parameter für die Vorhersage zerebraler Minderperfusion bekräftigen die Ergebnisse der Vorgängerstudie, bei der dieselbe Methode für das M1 Segment der ACM angewendet wurde (24).

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass die automatisierte, standardisierte, volumetrische Analyse von Segmenten der Hirnarterien aus CTA-Datensätzen eine neue Methode darstellen kann, die hinsichtlich der zerebralen Minderperfusion als ergänzende Diagnostik zur PCT verwendet werden kann.

5.2.3.2 Volumengrenzwerte als (prädiktiver) Parameter für endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen

Die DCI wird in der Regel durch endovaskuläre Vasospasmus-Behandlung therapiert (15, 16, 29). Von 40 eingeschlossenen Patienten wurden 11 endovaskulär behandelt. Das neurologische Outcome der Patienten war trotz Behandlung schlecht: 10 dieser 11 Patienten hatten bei Krankenhausentlassung einen mRS von 4 oder mehr. Nur einer der Patienten verließ das Krankenhaus mit einem mRS von 3. Die endovaskuläre Therapie erreicht zwar eine Erweiterung des Gefäßdurchmessers, aber nicht zwangsläufig eine Verbesserung der zerebralen Perfusion oder gar der Klinik. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Studien, wie der Untersuchung von *Murai et al.*, die postulierten, dass die Effekte der Ballon-Angioplastie eher einen nur kurzzeitigen Effekt zeigten (89).

Um zu untersuchen, ob die volumetrische CTA-Auswertung dazu beitragen kann, Vasospasmen mit drohender Infarzierung anzuzeigen, wurde als Identifikationskriterium eine in Folge der erhobenen Befunde indizierte endovaskuläre Vasospasmus-Behandlung gewählt.

Der hohe NPV der volumetrischen CTA-Methode zeigt, dass diese dazu beitragen kann, unnötige invasive DSAs zu vermeiden. Ähnliche Ergebnisse stellten sich auch in anderen Studien heraus, in denen vermutet wurde, dass die CTA insbesondere in Kombination mit weiteren Diagnostika wie PCT und TCD die Durchführung unnötiger DSAs verhindern könnte (21, 61). Die hohe Spezifität der Kombination aus PCT und CTA (83 % (> 1 Gefäß betroffen), 90 % (> 2 Gefäße betroffen), 92 % (> 3 Gefäße betroffen) bekräftigt die Schlussfolgerungen aus den eben genannten Studien (21, 61). Es wird deutlich, dass erst die Kombination von PCT und der volumetrischen CTA-Auswertung das Potenzial der zur Verfügung stehenden Diagnostika voll ausschöpft. Die Einbindung der standardisierten und automatisierten volumetrischen CTA-Auswertung in das Standard-Protokoll der Vasospasmen-Diagnostik könnte helfen, subjektive Einflüsse bei der Indikationsstellung einer endovaskulären Vasospasmus-Behandlung zu vermindern.

5.3 Schlussfolgerungen

Die hohe diagnostische Wertigkeit der Volumengrenzwerte zeigt eine hohe Korrelation zu dem Goldstandard DSA. Daher kann auch die standardisierte und automatisierte volumetrische CTA-Auswertung als technisch zuverlässig und objektiv angesehen werden.

Die Ergebnisse zeigen zusammenfassend, dass die Volumengrenzwerte, die durch die standardisierte und automatisierte volumetrische CTA-Analyse ermittelt werden konnten, sowohl zerebrale Perfusionsdefizite anzeigen als auch den Bedarf einer endovaskulären Vasospasmus-Behandlung vorhersagen können.

So könnte die automatisierte volumetrische CTA-Analyse dabei helfen, einerseits überflüssige invasive Angiographien zu vermeiden und andererseits das Auftreten von DCIs, durch eine frühzeitigere Intervention zu reduzieren.

5.4 Ausblick

Die erstellten Parameter für eine automatisierte, volumetrische CTA-Auswertung können die Subjektivität der Entscheidung zur endovaskulären Vasospasmus-Behandlung reduzieren. Dies erleichtert es, prospektive klinische Studien zur Untersuchung der Effektivität von endovaskulären Vasospasmus-Behandlungen durchzuführen und würde die Vergleichbarkeit dieser Studien erhöhen.

Um die neue Methode weiter zu validieren, den klinischen Nutzen nachzuweisen und die Grenzwerte gegebenenfalls anzupassen, ist eine größer angelegte, prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie notwendig.

6 Zusammenfassung

Das Outcome der spontanen Subarachnoidalblutung wird maßgeblich durch verzögerte neurologische Defizite im Rahmen einer DCI beeinflusst (3, 7-11). Dabei spielt die Entwicklung zerebraler Vasospasmen nicht zuletzt aufgrund ihrer therapeutischen Zugänglichkeit eine wichtige Rolle (3, 5, 9). Für die CTA-Diagnostik fehlen bisher einheitliche objektive Parameter, um Vasospasmen zu detektieren (24).

Ziel der vorliegenden Studie war die Erstellung objektiver Parameter, um frühzeitig relevante Vasospasmen mit nachfolgendem Interventionsbedarf zu erkennen. Um dies zu erreichen, wurden drei zentrale Zielsetzungen verfolgt:

- Die Ermittlung von volumetrischen Grenzwerten definierter Gefäßsegmente des Circulus arteriosus cerebri, zur Erkennung schwerer Vasospasmen in CTAs.
- Die Ermöglichung einer automatisierten volumetrische Analyse von Vasospasmen in CTAs durch Anwendung dieser Grenzwerte.
- Das Testen der Volumengrenzwerte auf ihre Fähigkeit hin, zerebrale Minderperfusionsen anzuzeigen und die Notwendigkeit einer endovaskulären Vasospasmus-Behandlung vorherzusagen.

Es wurden CTA-Datensätze von 33 Patienten mit Subarachnoidalblutung ausgewertet. Die Volumina definierter Gefäßsegmente des Circulus Arteriosus Cerebri wurden mithilfe der 3D-Software Amira ausgemessen.

Durch Gegenüberstellung der Volumina und dem Goldstandard für die Detektion von Vasospasmen, der DSA, konnten Volumengrenzwerte erstellt werden, die einen schweren Vasospasmus anzeigen.

Diese Volumengrenzwerte wurden getestet, indem sie Perfusionsdefiziten in der PCT und der Fragestellung nach tatsächlich durchgeführten endovaskulären Vasospasmus-Behandlungen in der Studienkohorte gegenübergestellt wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Volumengrenzwerte mit hoher Sensitivität und NPV zerebrale Minderperfusionsen anzeigen, wenn mindestens ein Gefäßsegment einen Vasospasmus aufweist.

Außerdem zeigte die vorliegende Studie eine hohe diagnostische Wertigkeit der volumetrischen CTA-Analyse in Kombination mit der PCT, die Stellung der Indikation für eine endovaskuläre Vasospasmus-Behandlung vorherzusagen.

Es konnten die Ergebnisse der vorausgehenden Studie bestätigt werden, dass die volumetrische CTA-Analyse einen neuen objektiven Parameter zur Detektion von Vasospasmen in der CTA bieten kann (24). Erweiternd konnte dargestellt werden, dass notwendige endovaskuläre Vasospasmus-Behandlungen vorhergesagt werden können.

Die ermittelten Fähigkeiten der automatisierten volumetrischen CTA-Auswertung gilt es durch eine konfirmatorische prospektive, größer angelegte Studien zu verifizieren und die somit die Volumengrenzwerte auch für Standardprotokolle anderer Kliniken anwendbar zu machen.

7 Literaturverzeichnis

1. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
3. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2017;389(10069):655-66.
4. Bor AS, Rinkel GJ, van Norden J, Wermer MJ. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):385-92.
5. van Lieshout JH, Dibue-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2018;41(4):917-30.
6. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):349-56.
7. Washington CW, Zipfel GJ, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid H. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):312-7.
8. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-21.
9. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(1):44-58.
10. Bauer AM, Rasmussen PA. Treatment of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2014;5:72.
11. Papavasiliou AK, Harbaugh KS, Birkmeyer NJ, Feeney JM, Martin PB, Faccio C, et al. Clinical outcomes of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients treated with oral diltiazem and limited intensive care management. *Surg Neurol*. 2001;55(3):138-46; discussion 46-7.
12. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):5-6.
13. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care*. 2016;20(1).
14. Yao Z, Hu X, You C. Endovascular therapy for vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;163:9-14.
15. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-40.
16. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
17. Seker F, Hesser J, Brockmann MA, Neumaier-Probst E, Groden C, Schubert R, et al. Pharmacokinetic Modeling of Intra-arterial Nimodipine Therapy for Subarachnoid Hemorrhage-Related Cerebral Vasospasm. *Clin Neuroradiol*. 2017;27(2):199-203.
18. Seker F, Hesser J, Neumaier-Probst E, Groden C, Brockmann MA, Schubert R, et al. Dose-response relationship of locally applied nimodipine in an ex vivo model of cerebral vasospasm. *Neuroradiology*. 2013;55(1):71-6.
19. Rabinstein AA, Lanzino G. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Unanswered Questions. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29(2):255-62.

20. McMahon CJ, McDermott P, Horsfall D, Selvarajah JR, King AT, Vail A. The reproducibility of transcranial Doppler middle cerebral artery velocity measurements: implications for clinical practice. *Br J Neurosurg.* 2007;21(1):21-7.
21. Chaudhary SR, Ko N, Dillon WP, Yu MB, Liu S, Criqui GI, et al. Prospective Evaluation of Multidetector-Row CT Angiography for the Diagnosis of Vasospasm following Subarachnoid Hemorrhage: A Comparison with Digital Subtraction Angiography. *Cerebrovascular Diseases.* 2008;25(1-2):144-50.
22. Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, et al. Value of transcranial Doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):406-12.
23. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(1):26-34.
24. Neulen A, Pantel T, Dieter A, Kosterhon M, Berres M, Thal SC, et al. Volumetric analysis of intracranial vessels: a novel tool for evaluation of cerebral vasospasm. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2019;14(1):157-67.
25. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.* 1998;29(1):251-6.
26. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SI, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurology.* 2009;8(4):355-69.
27. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36(12):2773-80.
28. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: A meta-analysis. *Neurosurgery.* 2002;51(5):1101-5.
29. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112.
30. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(8):e519-36.
31. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage - a Statement for Health-Care Professionals from a Special Writing Group of the Stroke-Council, American-Heart-Association. *Circulation.* 1994;90(5):2592-605.
32. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res.* 2013;4(4):432-46.
33. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery.* 1996;84(1):35-42.
34. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(3):174-82.
35. Macdonald RL. Origins of the Concept of Vasospasm. *Stroke.* 2016;47(1):e11-5.
36. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time Course of Vasospasm in Man. *Journal of Neurosurgery.* 1978;48(2):173-8.
37. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral Vasospasm after Ruptured Aneurysm - Clinico-Radiologic Correlation. *Stroke.* 1977;8(1):11-.
38. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010;41(10):2391-5.

39. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
40. Honda M, Sase S, Yokota K, Ichibayashi R, Yoshihara K, Sakata Y, et al. Early cerebral circulatory disturbance in patients suffering subarachnoid hemorrhage prior to the delayed cerebral vasospasm stage: xenon computed tomography and perfusion computed tomography study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(7):488-94.
41. Kamp MA, Heiroth HJ, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ, Hanggi D. Early CT perfusion measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a screening method to predict outcome? *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:329-32.
42. Etminan N, Beseoglu K, Heiroth HJ, Turowski B, Steiger HJ, Hanggi D. Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(5):1260-6.
43. Sanelli PC, Jou A, Gold R, Reichman M, Greenberg E, John M, et al. Using CT perfusion during the early baseline period in aneurysmal subarachnoid hemorrhage to assess for development of vasospasm. *Neuroradiology*. 2011;53(6):425-34.
44. Vergouwien MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(11):1761-70.
45. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(3):174-82.
46. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(4):919-23.
47. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
48. 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):255-61.
49. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(10):1223-33.
50. Link TE, Murakami K, Beem-Miller M, Tranmer BI, Wellman GC. Oxyhemoglobin-induced expression of R-type Ca²⁺ channels in cerebral arteries. *Stroke*. 2008;39(7):2122-8.
51. Provencio JJ. Inflammation in Subarachnoid Hemorrhage and Delayed Deterioration Associated with Vasospasm: A Review. *Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage* 2013. p. 233-8.
52. Aaslid R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *Eur J Ultrasound*. 2002;16(1-2):3-10.
53. Saba L, Raz E, editors. *Neurovascular Imaging: From Basics to Advanced Concepts [E-Book]*; New York, NY: Springer Science+Business Media; 2016.
54. 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;145:14-8.
55. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramèr MR. Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm due to a Ruptured Cerebral Aneurysm. *Stroke*. 2001;32(10):2292-8.
56. Sloan MA, Haley EC, Jr., Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1989;39(11):1514-8.
57. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: [RETIRED]. *Neurology*. 2004;62(9):1468-81.
58. 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):1382-8.

59. Kantelhardt SR, Greke C, Keric N, Vollmer F, Thiemann I, Giese A. Image guidance for transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 2011;68(2 Suppl Operative):257-66; discussion 66.
60. Newell DW, Grady MS, Eskridge JM, Winn HR. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 1990;27(4):574-7.
61. Huang AP, Tsai JC, Kuo LT, Lee CW, Lai HS, Tsai LK, et al. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery. *J Neurosurg*. 2014;120(2):473-88.
62. Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Deveikis JP, et al. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology*. 2004;231(3):632-44.
63. Pham M, Johnson A, Bartsch AJ, Lindner C, Mullges W, Roosen K, et al. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2007;69(8):762-5.
64. Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, Lau BC, Chaudhary S, Liu S, et al. Visual grading system for vasospasm based on perfusion CT imaging: comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion CT. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(2):163-70.
65. Killeen RP, Mushlin AI, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Delaney H, et al. Comparison of CT perfusion and digital subtraction angiography in the evaluation of delayed cerebral ischemia. *Acad Radiol*. 2011;18(9):1094-100.
66. Othman AE, Afat S, Nikoubashman O, Muller M, Schubert GA, Bier G, et al. Volume perfusion CT imaging of cerebral vasospasm: diagnostic performance of different perfusion maps. *Neuroradiology*. 2016;58(8):787-92.
67. Lin CF, Hsu SP, Lin CJ, Guo WY, Liao CH, Chu WF, et al. Prolonged Cerebral Circulation Time Is the Best Parameter for Predicting Vasospasm during Initial CT Perfusion in Subarachnoid Hemorrhagic Patients. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151772.
68. Bley T, Kuhlencordt P. Digitale Subtraktionsangiographie und CT-Angiographie in der Gefäßmedizin. *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Springer Reference Medizin 2020. p. 173-7.
69. Arias EJ, Vajapey S, Reynolds MR, Chicoine MR, Rich KM, Dacey RG, Jr., et al. Utility of Screening for Cerebral Vasospasm Using Digital Subtraction Angiography. *Stroke*. 2015;46(11):3137-41.
70. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery*. 1998;42(3):510-6; discussion 6-7.
71. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg*. 1992;77(6):848-52.
72. Wilson CD, Shankar JJS. Diagnosing Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: CTA and CTP. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2014;41(03):314-9.
73. Binaghi S, Colleoni ML, Maeder P, Uske A, Regli L, Dehdashti AR, et al. CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(4):750-8.
74. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1853-60.
75. Yoon DY, Choi CS, Kim KH, Cho BM. Multidetector-row CT angiography of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):370-7.
76. Shankar JJ, Tan IY, Krings T, Terbrugge K, Agid R. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2012;54(3):197-203.
77. Keyrouz SG, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4):220.

78. Castanares-Zapatero D, Hantson P. Pharmacological treatment of delayed cerebral ischemia and vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):12.
79. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN, et al. Cerebral Arterial Spasm - a Controlled Trial of Nimodipine in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *New Engl J Med*. 1983;308(11):619-24.
80. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989;298(6674):636-42.
81. Haley EC, Jr., Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1993;78(4):537-47.
82. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke*. 2010;41(1):e47-52.
83. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(7):666-75.
84. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG. Does Intracisternal Thrombolysis Prevent Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004;54(2):326-35.
85. Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, Haley EC, Jr., Kongable G, Germanson T, et al. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery*. 1995;37(1):168-76; discussion 77-8.
86. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.
87. Dorhout MSM. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial (vol 380, pg 44, 2012). *Lancet*. 2012;380(9858):1994-.
88. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984;70(1-2):65-79.
89. Murai Y, Kominami S, Kobayashi S, Mizunari T, Teramoto A. The long-term effects of transluminal balloon angioplasty for vasospasms after subarachnoid hemorrhage: analyses of cerebral blood flow and reactivity. *Surg Neurol*. 2005;64(2):122-6; discussion 7.
90. Coyne TJ, Montanera WJ, Macdonald RL, Wallace MC. Percutaneous transluminal angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Can J Surg*. 1994;37(5):391-6.
91. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, Eskridge JM, Douville CM, Le Roux PD, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;88(2):277-84.
92. Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am*. 2005;16(3):501-16, vi.
93. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Muizelaar JP. Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006;59(5 Suppl 3):S139-47; discussion S3-13.
94. Terada T, Kinoshita Y, Yokote H, Tsuura M, Nakai K, Itakura T, et al. The effect of endovascular therapy for cerebral arterial spasm, its limitation and pitfalls. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(3):227-34.
95. Clouston JE, Numaguchi Y, Zoarski GH, Aldrich EF, Simard JM, Zitnay KM. Intraarterial Papaverine Infusion for Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Neuroradiol*. 1995;16(1):27-38.

96. Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, Rabinov JD, Ogilvy CS, Carter BS, et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):819-26.
97. Hui C, Lau KP. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage. *Clin Radiol.* 2005;60(9):1030-6.
98. Kim JH, Park IS, Park KB, Kang DH, Hwang SH. Intraarterial nimodipine infusion to treat symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46(3):239-44.
99. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdenmour L, Longo M, Chiras J, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(6):1067-76.
100. National Electrical Manufacturers Association, The Medical Imaging Technology Association (MITA) a division of NEMA. About DICOM: Overview [Internet] Cited at 06.12.2020. URL: <https://www.dicomstandard.org/about>.
101. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in nuclear medicine.* 1978;8(4):283-98.
102. Salgado R, Mulkens T, Ozsarlak O, De Schepper AM, Parizel PA. CT angiography: basic principles and post-processing applications. *JBR-BTR.* 2003;86(6):336-40.
103. Neulen A, Kunzelmann S, Kosterhon M, Pantel T, Stein M, Berres M, et al. Automated Grading of Cerebral Vasospasm to Standardize Computed Tomography Angiography Examinations After Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol.* 2020;11:13.
104. Neulen A, Stein M, Pantel T, Berres M, Brockmann C, Giese A, et al. Image-Guided Transcranial Doppler Ultrasound for Monitoring Posthemorrhagic Vasospasms of Infratentorial Arteries: A Feasibility Study. *World Neurosurg.* 2020;134:284-91.
105. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
106. Neulen A, Pantel T, Kosterhon M, Kirschner S, Brockmann MA, Kantelhardt SR, et al. A segmentation-based volumetric approach to localize and quantify cerebral vasospasm based on tomographic imaging data. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172010.
107. Wang Q-p, Yuan Y, Xiong N-x, Fu P, Huang T, Yang B, et al. Anatomic Variation and Hemodynamic Evolution of Vertebrobasilar Arterial System May Contribute to the Development of Vascular Compression in Hemifacial Spasm. *World Neurosurgery.* 2019;124:e233-e40.
108. Cogswell PM, Lants SK, Davis LT, Donahue MJ. Vessel wall and lumen characteristics with age in healthy participants using 3T intracranial vessel wall magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(5):1452-60.
109. Neulen A, Meyer S, Kramer A, Pantel T, Kosterhon M, Kunzelmann S, et al. Large Vessel Vasospasm Is Not Associated with Cerebral Cortical Hypoperfusion in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2018;42(3):E161.
110. Pearl JD, Macdonald RL, editors. *Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: need for further study*; Vienna: Springer Vienna; 2008.
111. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(6):1443-51.

8 Anhang: Publikationen

8.1 Automated Grading of Cerebral Vasospasm to Standardize Computed Tomography Angiography Examinations After Subarachnoid Hemorrhage

Axel Neulen¹, Svenja Kunzelmann¹, Michael Kosterhon¹, Tobias Pantel¹, Maximilian Stein¹, Manfred Berres², Florian Ringel¹, Marc A. Brockmann³, Carolin Brockmann³ and Sven R. Kantelhardt¹

¹Department of Neurosurgery, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Mainz, Germany

²Department of Mathematics and Technology, University of Applied Sciences Koblenz, Remagen, Germany

³Department of Neuroradiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Mainz, Germany

Frontiers in Neurology. Jan 30, 2020

Abstract

Background: Computed tomography angiography (CTA) is frequently used with computed tomography perfusion imaging (CTP) to evaluate whether endovascular vasospasm treatment is indicated for subarachnoid hemorrhage patients with delayed cerebral ischemia. However, objective parameters for CTA evaluation are lacking. In this study, we used an automated, investigator-independent, digital method to detect vasospasm, and we evaluated whether the method could predict the need for subsequent endovascular vasospasm treatment. **Methods:** We retrospectively reviewed the charts and analyzed imaging data for 40 consecutive patients with subarachnoid hemorrhages. The cerebrovascular trees were digitally reconstructed from CTA data, and vessel volume and the length of the arteries of the circle of Willis and their peripheral branches were determined. Receiver operating characteristic curve analysis based on a comparison with digital subtraction angiographies was used to determine volumetric thresholds that indicated severe vasospasm for each vessel

segment. **Results:** The automated threshold-based volumetric evaluation of CTA data was able to detect severe vasospasm with high sensitivity and negative predictive value for predicting cerebral hypoperfusion on CTP, although the specificity and positive predictive value were low. Combining the automated detection of vasospasm on CTA and cerebral hypoperfusion on CTP was superior to CTP or CTA alone in predicting endovascular vasospasm treatment within 24 h after the examination. **Conclusions:** This digital volumetric analysis of the cerebrovascular tree allowed the objective, investigator-independent detection and quantification of vasospasms. This method could be used to standardize diagnostics and the selection of subarachnoid hemorrhage patients with delayed cerebral ischemia for endovascular diagnostics and possible interventions.

8.2 Large Vessel Vasospasm Is Not Associated with Cerebral Cortical Hypoperfusion in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage

Axel Neulen¹, Simon Meyer², Andreas Kramer¹, Tobias Pantel¹, Michael Kosterhon¹, Svenja Kunzelmann¹, Hermann Goetz³, Serge C Thal²

¹Department of Neurosurgery, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany

²Department of Anesthesiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany

³Platform for Biomaterial Research, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany

Translational Stroke Research. June 15, 2019; Published online: July 12, 2018

Abstract

Clinical studies on subarachnoid hemorrhage (SAH) have shown discrepancies between large vessel vasospasm, cerebral perfusion, and clinical outcome. We set out to analyze the contribution of large vessel vasospasm to impaired cerebral perfusion and neurological impairment in a murine model of SAH. SAH was induced in C57BL/6 mice by endovascular filament perforation. Vasospasm was analyzed

with microcomputed tomography, cortical perfusion by laser SPECKLE contrast imaging, and functional impairment with a quantitative neuroscore. SAH animals developed large vessel vasospasm, as shown by significantly lower vessel volumes of a 2.5-mm segment of the left middle cerebral artery (MCA) (SAH 5.6 ± 0.6 nL, sham 8.3 ± 0.5 nL, $p < 0.01$). Induction of SAH significantly reduced cerebral perfusion of the corresponding left MCA territory compared to values before SAH, which only recovered partly (SAH vs. sham, 15 min 35.7 ± 3.1 vs. $101.4 \pm 10.2\%$, $p < 0.01$; 3 h, 85.0 ± 8.6 vs. 121.9 ± 13.4 , $p < 0.05$; 24 h, 75.3 ± 4.6 vs. $110.6 \pm 11.4\%$, $p < 0.01$; 72 h, 81.8 ± 4.8 vs. $108.5 \pm 14.5\%$, n.s.). MCA vessel volume did not correlate significantly with MCA perfusion after 72 h ($r = 0.34$, $p = 0.25$). Perfusion correlated moderately with neuroscore (24 h: $r = -0.58$, $p < 0.05$; 72 h: $r = -0.44$, $p = 0.14$). There was no significant correlation between vessel volume and neuroscore after 72 h ($r = -0.21$, $p = 0.50$). In the murine SAH model, cerebral hypoperfusion occurs independently of large vessel vasospasm. Neurological outcome is associated with cortical hypoperfusion rather than large vessel vasospasm.

9 Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. Kantelhardt herzlich für die Betreuung und Vergabe des Promotionsthemas sowie für die zuverlässige und schnelle Beantwortung meiner Fragen danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer [REDACTED], für die sehr gute, strukturierte Anleitung und Motivation. Seine absolute Zuverlässigkeit und klaren Hinweise habe ich immer sehr zu schätzen gewusst.

Ein außerordentlicher Dank gilt [REDACTED], ohne den diese Studie überhaupt nicht möglich gewesen wäre. Ich danke dir für die Erstellung des Auswertungsskripts der Amira-Software, des Skripts der ‚SpatialGraphAuswertung‘ und für die stete und engagierte Unterstützung. Deine Ratschläge und Anregungen waren mir eine große Hilfe.

[REDACTED] danke ich für die ausführliche, zuverlässige Einarbeitung in die Software Amira und für ständige Hilfsbereitschaft bei jeglichen Fragen.

[REDACTED] danke ich für die kompetente statistische Beratung und statistische Auswertung meiner Ergebnisse.

Prof. Dr. Carolin Brockmann möchte ich danken für die gewissenhafte Auswertung der DSAs und PCTs.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem Stefan Kindel für die Erstellung einiger hier verwendeter Grafiken zur Veranschaulichung.

Weiterhin möchte ich dem gesamten Team der neurochirurgischen Klinik für die Bereitstellung verschiedener Arbeitsplätze und Computer und der stets freundlichen Aufnahme im Arztzimmer danken.

Außerdem Danke ich meinen Freunden und Familienangehörigen [REDACTED] [REDACTED] für ihre Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.