

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

Klinisches Outcome nach spontaner Subarachnoidalblutung vor und nach Einführung
der kontinuierlichen intraarteriellen Vasospasmolyse zur Behandlung der refraktären
verzögerten zerebralen Ischämie

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

Vorgelegt von

Verena Fassl
aus Bad Kissingen

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand:	Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
1. Gutachter:	PD Dr. med. Axel Neulen
2. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Ahmed Othman
Tag der Promotion:	06. Juli 2026
Nachnutzungslizenz:	CC BY-SA

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Relevanz und Hintergrund.....	1
1.2 Ziel der Dissertation	2
2 Literaturdiskussion.....	2
2.1 Das Krankheitsbild der spontanen Subarachnoidalblutung und ihr Akutmanagement 2	
2.1.1 Definition.....	2
2.1.2 Epidemiologie	3
2.1.3 Risikofaktoren	3
2.1.4 Ätiologie	4
2.1.5 Pathophysiologie der sSAB.....	7
2.1.6 Symptomatik	8
2.1.7 Klassifikation	8
2.1.8 Prognose.....	10
2.1.9 Diagnostik	11
2.1.10 Akuttherapie.....	12
2.2 Komplikationen der spontanen Subarachnoidalblutung	19
2.2.1 EBI.....	19
2.2.2 DCI.....	20
2.3 Diagnostik der DCI	26
2.4 Management der DCI	30
2.4.1 Volumenmanagement und Einhaltung weiterer klinischer Parameter	30
2.4.2 Medikamentöse Erstlinien-Therapie	31
2.4.3 Induzierte Hypertension	32
2.4.4 Endovaskuläre Interventionen.....	32
2.4.5 Spezielle und experimentelle Therapien.....	35
3 Material und Methoden	36
3.1 Ethikvotum	36
3.2 Patientenkollektiv und Studiendesign	36
3.3 Datenanalyse und Studienendpunkte.....	37
3.4 Klinisches Management der Subarachnoidalblutung und der DCI	38
3.5 Endovaskuläre Therapie	39
3.5.1 KIAN	39
3.5.2 Intermittierende Einmalapplikation von intraarteriellem Nimodipin (IAN).....	40
3.5.3 Angioplastie	40
3.6 Statistik	40

4	Ergebnisse.....	41
4.1	Patienten.....	41
4.2	Endovaskuläre Interventionen zur Behandlung schwerer Vasospasmen	43
4.3	DCI-assoziierte zerebrale Infarkte	44
4.4	Klinisches Outcome.....	46
5	Diskussion	47
6	Zusammenfassung	50
7	Literaturverzeichnis.....	52
8	Anhang	71
8.1	Ergänzende Tabellen	71
9	Danksagung	73
10	Eigene Publikationen	74
10.1	Originalarbeiten im Rahmen dieser Promotion	74
10.2	Weitere Originalarbeiten.....	74
10.2.1	Abstracts	75
10.3	Kongressbeiträge.....	75

Anmerkung zur sprachlichen Gleichbehandlung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet und durchweg die männliche Form verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht ausdrücklich anders kenntlich gemacht – gleichermaßen auf alle Geschlechter und auf alle volljährigen Personen.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
Acom	Arteria communicans anterior
ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (kidney disease)
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
AVM	arteriovenöse Malformationen
BA	Arteria basilaris (basilar artery)
BAP	Ballonangioplastie
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CBF	Zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
cCT	Kranielle Computertomographie (cranial computed tomography)
cEEG	Kontinuierliche Elektroenzephalographie (continuous electroencephalography)
CMD	Zerebrale Mikrodialyse (cerebral microdialysis)
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure)
CSD	Kortikale Streudepolarisationen (cortical spreading depolarizations)
CTA	CT - Angiographie (computed tomography angiography)
CTP	Perfusions- Computertomographie (computed tomography perfusion)
DCI	verzögerte zerebrale Ischämie (Delayed Cerebral Ischemia)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNI	Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBI	Frühe Hirnschädigung (early brain injury)
ECoG	Elektrokortikographie (electrocorticography)
EEG	Elektroenzephalographie
ESO	European Stroke Organisation
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
H&H	Hunt und Hess
HZV	Herzzeitvolumen
ICA	Arteria carotis interna (internal carotid artery)
ICP	Intrakranieller Druck (intracranial pressure)

iHTN	Induzierte arterielle Hypertension
kIAN	Kontinuierliche intraarterielle Vasospasmolyse mit Nimodipin
LD	Lumbaldrainage
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MCA	Arteria cerebri media (middle cerebral artery)
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MTT	Mittlere Transitzeit (mean transit time)
NIRS	Nahfeld-Infrarot-Spektroskopie (near-infrared spectroscopy)
OR	Odds Ratio
pbtIO ₂	Sauerstoffpartialdruck (partial pressure brain tissue oxygenation)
PCA	Arteria cerebri posterior (posterior cerebral artery)
Pcom	Arteria communicans posterior (posterior communicating artery)
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
rSO ₂	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (regional cerebral saturation of O ₂)
SAB	Subarachnoidalblutung
SII	Systemic Immune-Inflammation Index
sSAB	Spontane Subarachnoidalblutung
VA	A. vertebralis (vertebral artery)
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Anmerkung zum Gebrauch fremdsprachiger Begriffe

Englische Fachbegriffe werden bei ihrer erstmaligen Nennung kursiv gesetzt und mit der entsprechenden Abkürzung versehen.

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

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße und jährlichem Rupturrisiko.....	4
Abbildung 2: Aneurysmahäufigkeit und -rupturrisiko nach Lokalisation.....	6
Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf eine spontane Subarachnoidalblutung.....	12
Abbildung 4: Schematischer Aufbau der kIAN mit einliegenden Mikrokathetern und den am Patienten angeschlossenen Perfusoren.	39
Abbildung 5: (A) Identifikation des potentiellen Patientenkollektivs mit Evaluation anhand der Ein- und Ausschlusskriterien. (B) Darstellung der beiden Patientenkohorten vor- und nach der Einführung der kIAN.	42
Abbildung 6: Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika und der Blutungsschwere jeweils beider Studienkohorten prä- und post-kIAN.	43
Abbildung 7: Inzidenz DCI-assoziiierter Infarkte (linke Spalte) vor und nach Einführung der kIAN. (A) Alle Patienten. (B) Patienten mit und (C) ohne endovaskuläre Vasospasmustherapie. *p < 0.05 (Fisher's exact test).....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kombinierte Übersicht der gängigen klinischen Scoring - Systeme bei spontaner SAB.....	9
Tabelle 2: Originale und modifizierte Fisher-Skala im Vergleich	10
Tabelle 3 A-C: DCI-assoziierte Infarkte sowie klinische Patientenoutcomes zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung und nach 6 Monaten. Darstellung anhand der jeweiligen Subgruppen niedriger und höherer Blutungs-Schweregrade sowie erfolgter und nicht erfolgter endovaskulärer Therapie.....	71

1 Einleitung

1.1 Relevanz und Hintergrund

Schlaganfälle stellen in Deutschland mit etwa 270.000 Fällen pro Jahr eine erhebliche gesundheitliche und sozioökonomische Belastung dar. [13, 98]. Im Besonderen gilt dies für den Anteil der spontanen Subarachnoidalblutung (sSAB), der circa 5% aller Schlaganfälle ausmacht und mit einem Altersgipfel von 55 Jahren [13, 98] eine vergleichsweise junge Patientengruppe betrifft. Mit einem überwiegenden Anteil von 85% [66, 93, 98] entstehen sSAB durch Ruptur intrakranieller Aneurysmata der Hirnbasisarterien, wodurch es zu Einblutungen in den Raum zwischen Pia mater und Arachnoidea mater kommt [85, 100]. Zu den selteneren Ursachen spontaner SAB zählen zudem perimesencephale, nicht-aneurysmatische Blutungen sowie nicht-perimesencephale, basale Subarachnoidalblutungen (SAB) ohne Nachweis einer Blutungsquelle mit etwa 10%. Blutungen, die in den übrigen ~5% der Fälle vorliegen, sind beispielsweise bedingt durch arteriovenöse Malformationen (AVM), Amyloidangiopathien, das cerebrale Vasokonstriktionssyndrom, Vaskulitiden, Kokainkonsum oder Dissektionen basaler Hirngefäße [7, 58, 85, 97].

Bei Auftreten spontaner Subarachnoidalblutungen kann einerseits unmittelbar ein früher Hirnparenchymschaden (*early brain injury* - EBI) hervorgehen. Andererseits kann im Verlauf von Wochen eine verzögerte Ischämie (*delayed cerebral ischemia* - DCI) resultieren. Die DCI kann in die Entstehung zerebraler Infarkte münden und ist somit ein wesentlicher Faktor für das neurologische Patientenoutcome [55, 70, 98].

Die Pathophysiologie der DCI ist komplex und umfasst nach derzeitigem Forschungsstand neben Vasospasmen der großen intrakraniellen Gefäße unter anderem Mikrovasospasmen, Mikrothrombosen, kortikale Streudepolarisationen und inflammatorische Prozesse [98, 107, 172]. Unter den bekannten Faktoren sticht der Vasospasmus insofern als besonders hervor, als dass er ein interessantes therapeutisches Target bietet, welches interventionellen Therapien zugänglich ist [55, 151].

Gemeinsames Ziel derartiger endovaskulärer Ansätze ist die Optimierung der Hirnperfusion durch Abmilderung der Vasospasmen, wobei entweder mechanische oder medikamentöse Ansätze zum Tragen kommen. Etabliert haben sich hierbei Ballonangioplastien (BAP) sowie intraarterielle Applikationen vasodilatierender Substanzen in die betroffenen, großen Hirngefäße [123, 130]. Aktuelle Leitlinien empfehlen die Erwägung einer endovaskulären Vasospasmustherapie in Fällen refraktärer DCI mit drohenden zerebralen Infarkten nach frustraner Induktion arterieller Hypertension [55, 66].

Intraarterielle Infusionen können zum einen als temporäre Einmalgabe - oft bezeichnet als *Single-shot*-Therapie - erfolgen, wobei die im Rahmen der zerebralen Angiographie

durchgeführte Verabreichung von, beispielsweise Nimodipin, mit der Intervention wieder beendet wird. Zum anderen kann die vasodilatierende Substanz kontinuierlich intraarteriell über einen längeren Zeitraum hinweg lokal appliziert werden. Dieses Vorgehen soll die im Falle länger andauernder Vasospasmus-Phasen oft bestehende Notwendigkeit wiederholter Interventionen minimieren [65, 106, 127]. Für die kontinuierliche Methode werden Mikrokatheter unter angiographischer Kontrolle, in die Hirngefäße der von Vasospasmus betroffenen Territorien platziert und bis zur Symptomlinderung, zum Teil über mehrere Tage hinweg, dort belassen. Voraussetzung zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse ist eine adäquate Antikoagulation beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmung während der gesamten Phase, in der die intraarteriellen Katheter einliegen [21, 79]. In früheren Studien der hiesigen und weiterer Forschungsgruppen [21, 79, 106, 127] konnte bereits gezeigt werden, dass die kontinuierliche intraarterielle Vasospasmolyse mit Nimodipin (kiaN) in vasospastische Gefäße eine sichere Methode darstellt, die die angiographisch nachweisbaren Gefäßkaliberschwankungen deutlich reduzieren kann und mit einer niedrigen Komplikationsrate einhergeht. Bislang bleibt jedoch unklar, ob die kontinuierliche Anwendungsvariante im Vergleich zu den bisherigen endovaskulären Therapieformen auch zu einem verbesserten Patientenoutcome führt.

An der Universitätsmedizin Mainz wurde die kiaN im Jahr 2016 als Standardtherapie bei Patienten mit therapierefraktärer DCI nach sSAB eingeführt, zuvor erfolgten i. d. R. Angioplastien. Dieser Methodenwechsel bietet die Möglichkeit, retrospektiv das klinische Outcome von Patienten beider Kohorten - prä-kiaN versus post-kiaN - vor beziehungsweise nach Einführung der kiaN zu vergleichen.

1.2 Ziel der Dissertation

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob sich das Patientenoutcome nach Einführung der kiaN im Vergleich zur früheren Standardtherapiestrategie verbessert hat. Primär werden hierfür das klinische Outcome anhand der modifizierten Rankin-Skala (*modified Rankin Scale* - mRS) sowie das Auftreten DCI-assoziiierter Infarkte, jeweils bei Krankenhausentlassung und sechs Monate nach dem initialen Blutungsereignis, erfasst.

2 Literaturdiskussion

2.1 Das Krankheitsbild der spontanen Subarachnoidalblutung und ihr Akutmanagement

2.1.1 Definition

Eine spontane Subarachnoidalblutung ist eine nicht-traumatisch bedingte Einblutung in den liquorgefüllten, intrakraniellen oder spinalen Subarachnoidalraum [100, 165]. Neben dieser

Form kann es durch Traumata auch zu einer traumatischen SAB kommen. Diese Arbeit soll sich ausschließlich auf intrakranielle, nicht-traumatische Blutungen beziehen.

2.1.2 Epidemiologie

In Mitteleuropa und den USA beträgt die jährliche Inzidenz der sSAB durchschnittlich 6–9 auf 100.000 Personen [39, 51, 165]. Frauen sind im Durchschnitt eineinhalbmal häufiger betroffen als Männer [51, 85]. Neben einer 30-Tage-Letalität von 25-35 % liegt auch die Morbidität bei Überlebenden hoch [51]. Studien berichten, dass lediglich 6-17 % der Patienten ihre frühere Beschäftigung wieder aufnehmen konnten [51, 165].

Wegen des niedrigen mittleren Lebensalters von etwa 55 Jahren [39, 51] und der Schwere der Erkrankung entfällt circa ein Drittel aller durch Schlaganfälle verlorenen Lebensjahre auf die sSAB [39, 51]. Dies entspricht demselben Anteil, den jeweils Hirninfarkte und intrazerebrale Hirnblutungen umfassen. Studien, die die krankheitsassoziierte Langzeitbelastung für überlebende Betroffene abzubilden versuchten, bestätigten eine relevante und dauerhaft fortbestehende Einschränkung der Lebensqualität [129, 161].

2.1.3 Risikofaktoren

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren, die die Entstehung eines Aneurysmas begünstigen, zählen arterielle Hypertonie, Nikotin- und schwerer Alkoholabusus [51, 170]. Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren sind dagegen vorangegangene sSAB, weibliches Geschlecht, positive Familienanamnese, sowie ein Erkrankungsalter, das zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade liegt. Als prädisponierende, genetische Determinanten, gelten unter anderem die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) sowie Bindegewebserkrankungen mit Assoziation zur Neurofibromatose Typ 1, dem Ehlers-Danlos- oder dem Marfan-Syndrom [112, 147].

Risikofaktoren für das Auftreten einer sSAB entsprechen weitgehend den vorbeschriebenen Determinanten des Patientenalters, von Bluthochdruck, weiblichen Geschlechts und positiver Familienanamnese, die ihrerseits zur Aneurysmaentstehung führen können. Darüber hinaus gelten ein niedriger Body-Mass-Index, Nikotin-, Alkohol- sowie Sympathomimetika-Konsum, wie beispielsweise der von Kokain, Lokalisation und Größe des Aneurysmas als Blutungs begünstigend [51, 170]. Spezifischer steigt die Rupturgefahr mit zunehmender Aneurysmagröße, wobei die häufigste Lokalisation für Blutungsquellen im Bereich der Arteria communicans anterior (Acom) zu finden ist [28, 139].

2.1.4 Ätiologie

2.1.4.1 Aneurysmaentstehung

Ätiologisch entstehen cerebrale Aneurysmata durch Degeneration der Lamina elastica interna, wodurch eine Gefäßwandinsuffizienz der Tunica media resultiert [28, 97, 147]. Diese Schwäche führt - insbesondere an Stellen turbulenter Strömung, wie an Teilungsstellen des arteriellen Systems oder bei Vorliegen arteriosklerotischer Plaques - zur allmählichen Aussackung der Gefäßwand [170].

2.1.4.2 Aneurysmakonfiguration und Rupturwahrscheinlichkeit

Dem La-Place'schen Gesetz folgend, steigt die Wandspannung einer Gefäßaussackung proportional zu deren Radius und damit auch das Rupturrisiko [139]. In einer Metaanalyse [28] konnte gezeigt werden, dass Aneurysmata mit einem Durchmesser > 10 mm ein deutlich erhöhtes Rupturrisiko im Vergleich zu kleineren Varianten ($< 5-7$ mm) aufweisen (OR etwa 4,5) [28]. So ergibt sich beispielsweise statistisch für ein Aneurysma von 5 mm Durchmesser ein niedriges Rupturrisiko ($< 0,5$ % pro Jahr), während ab 10–12 mm ein Risikoanstieg um ein Mehrfaches zu beobachten ist [28, 139].

Abbildung 1 veranschaulicht nachfolgend die Beziehung zwischen Aneurysmagröße und dem jährlichen Rupturrisiko.

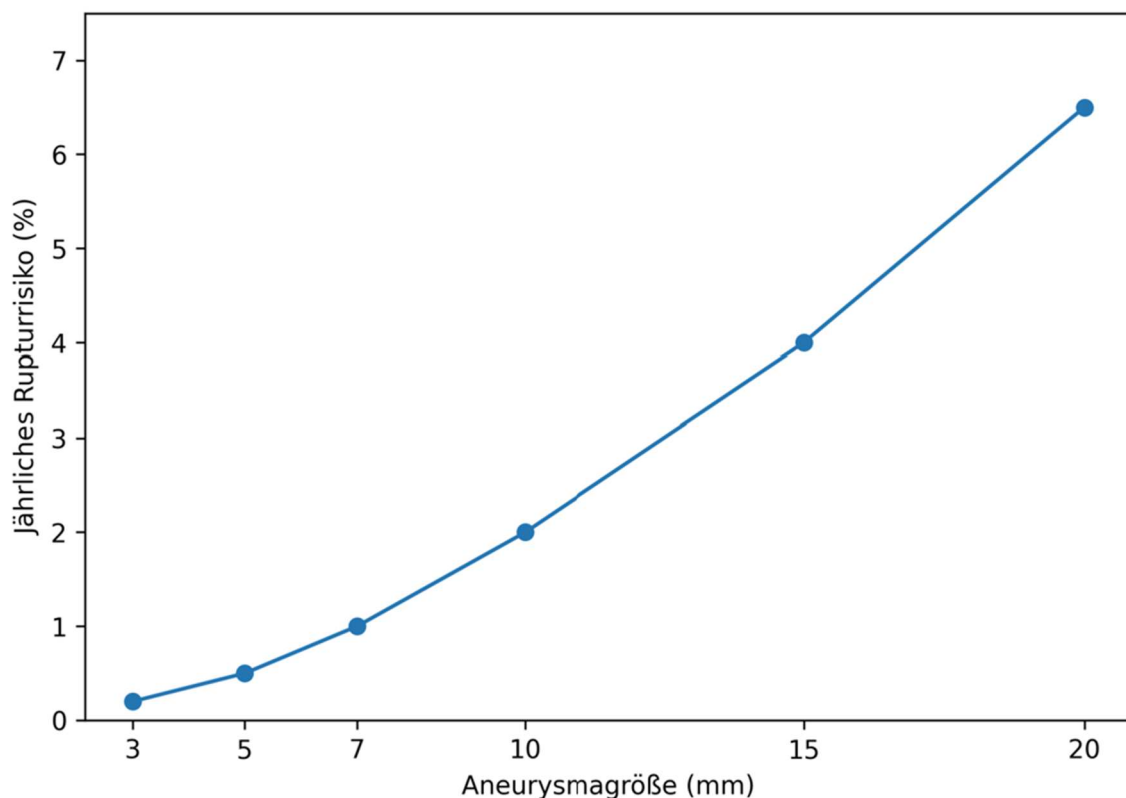


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Aneurysmagröße und jährlichem Rupturrisiko.

Die angegebenen Rupturraten stellen Literaturmittelwerte dar und variieren abhängig von Aneurysmalokalisation, -morphologie und beobachteter Population. Eigene Abbildung basierend auf Daten aus: [175, 177].

Jüngere Übersichtsarbeiten zu relevanten, bisher gewonnenen Erkenntnissen betonen, dass die Größe als alleiniger Faktor jedoch nicht ausreicht, um das Rupturrisiko präzise zu prognostizieren [119, 145] - vielmehr müssten Morphologie, Hämodynamik und weitere Risikofaktoren kombiniert evaluiert werden [145].

Den einzelnen Aneurysmakonfigurationen wird ein variables Rupturrisiko zugeschrieben. Differenziert werden unter anderem die am häufigsten vorkommende sakkuläre Form, die gleichzeitig das höchste Rupturrisiko aufweist, von selteneren fusiformen Aneurysmata, die mit einer geringeren Blutungswahrscheinlichkeit einhergehen [117]. In unter einem Prozent der Fälle kommt es zu traumatisch entstandenen, stark dissektionsgefährdeten Aneurysmata [117]. Das geringste Rupturrisiko wird für die sehr seltene, mykotische Konfiguration angenommen. Liegt diese namensgebende, pilzförmige Form vor, so befinden sich diese, zumeist kleinen, Gefäßaussackungen insbesondere an peripheren Gefäßabschnitten. Ätiologisch verantwortlich sind hierfür zumeist septische Streuungen, insbesondere infolge bakterieller Endokarditiden [45, 72].

Lokalisiert sind zerebrale Aneurysmata am häufigsten im vorderen Bereich des Circulus arteriosus cerebri. Sie finden sich zu 35-40 % im Bereich der Arteria (A.) cerebri anterior (anterior cerebral artery - ACA) oder der Acom, zu circa 30 % im Bereich der A. carotis interna (*internal carotid artery* - ICA) und zu 20-25 % an der A. cerebri media (*middle cerebral artery* - MCA), gefolgt von der A. cerebri posterior (*posterior cerebral artery* - PCA) mit 5-10 %. Der verbleibende Anteil entfällt auf den übrigen posterioren Kreislauf [39, 139, 177]. In 20-30 % der Fälle kommt es zum angiographischen Nachweis multipler cerebraler Aneurysmata [119, 170].

Abbildung 2 gibt einen Überblick zu Häufigkeit und Rupturrisiken der jeweiligen Aneurysmalokalisationen.

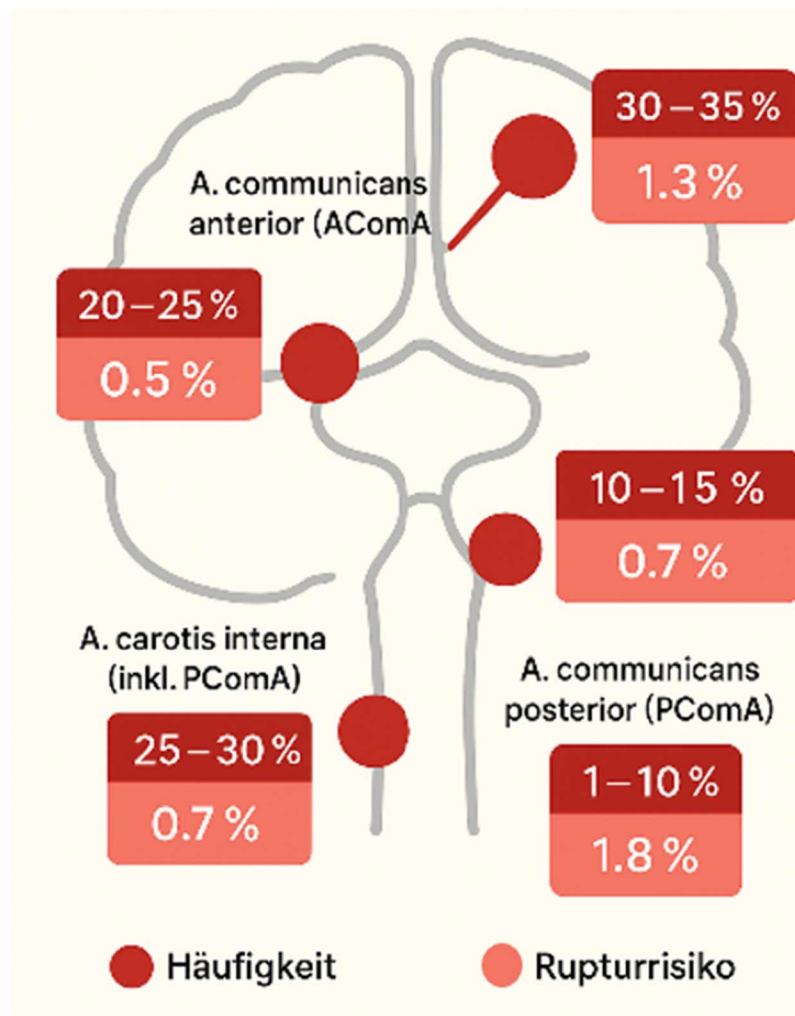


Abbildung 2: Aneurysmahäufigkeit und -rupturrisiko nach Lokalisation.

Die angegebenen Rupturraten stellen Literatur-Mittelwerte dar und variieren abhängig von Aneurysmagröße, -morphologie und beobachteter Population. Eigene Abbildung basierend auf Daten aus: [49, 177].

Die breitere Verfügbarkeit bildgebender Verfahren brachte über die letzten Jahre hinweg zunehmend Zufallsdetektionen intrakranieller Gefäßalterationen mit sich. Sogenannte inzidentelle Aneurysmata werden entdeckt, bevor sie zu Komplikationen führen. In der Folge sehen sich Behandler und Behandelte mit der Frage konfrontiert, wie mit der Befundkenntnis umgegangen werden sollte. Um eine partizipative Entscheidung zu finden, muss das jeweilige Risiko-Nutzen-Profil individuell abgewogen werden [57, 177]. Zur objektiveren Einschätzung der Rupturwahrscheinlichkeit und des einhergehenden Interventionsbedarfs, haben sich diverse Prädiktionsskalen etabliert [48].

Gängige Risiko-Scores, die zur Prädiktion der Rupturgefährdung entwickelt wurden, stehen beispielsweise mittels PHASES, ELAPSS oder UIATS zur Verfügung [18, 48, 57]. Der PHASES (*population, hypertension, age, size, earlier SAH, and site*) - Score kombiniert populationsbasierte Daten zu den Patientenfaktoren Abstammung, Hypertonie, Alter, Größe,

Lokalisation und vorangegangener SAB, um das 5-Jahres-Rupturrisiko abzuschätzen [57]. Hingegen fokussiert ELAPSS (*earlier subarachnoid hemorrhage, location of the aneurysm, age >60 years, population, size of the aneurysm, and shape of the aneurysm*) das Wachstumsrisiko nicht-rupturierter Aneurysmata anhand von Alter, Lokalisation, Größe, Form und vorangegangener SAB [18]. Der UIATS (Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score) - Score integriert klinische, morphologische und patientenindividuelle Faktoren, um eine Empfehlung für oder gegen eine Intervention zu unterstützen [48].

Diese Skalen stellten sich jedoch in der klinischen Praxis als limitiert heraus - einerseits aufgrund der Heterogenität der Datenquellen, eingeschränkter Validierung und teils widersprüchlicher Gewichtung morphologischer Parameter [49, 92]. Andererseits bleibt zwar die Aneurysmagröße ein wesentlicher Risikoindikator, jedoch scheint ein integratives Prädiktionsmodell, das multiple morphologische und hämodynamische Parameter mit einbände für eine präzisere Risikostratifizierung notwendig [38]. Zukunftsperspektiven könnten in multivariablen Modellen und gegebenenfalls auf künstlicher Intelligenz basierenden Lernverfahren liegen, die Größe, Konfiguration, Strömungsmechanik und Patientenfaktoren simultan berücksichtigten [123, 131, 161].

2.1.5 Pathophysiologie der sSAB

Im Falle einer Aneurysmaruptur tritt arterielles Blut nach extravasal in den Subarachnoidalraum. Als unmittelbare Folge der arteriellen Blutung in den Subarachnoidalraum steigt zunächst der intrakranielle Druck (*intracranial pressure* - ICP) stark an [52, 98, 117]. Es kann zudem auch zu Einblutungen in das Hirnparenchym beziehungsweise das Ventrikelsystem kommen. Durch die Blutung und den resultierenden Masseneffekt kann eine direkte mechanische Schädigung des Hirngewebes resultieren [13, 66, 97]. Durch den starken ICP-Anstieg und konsekutiven Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks (cerebral perfusion pressure – CPP) kommt es außerdem zu einer globalen zerebralen Ischämie, was sich klinisch mit einem Bewusstseinsverlust äußert. Nach Sistieren der aktiven Blutung kommt es zu einem Abfall des ICP und konsekutivem Anstieg des CPP, sodass typischerweise wieder eine suffiziente Hirnperfusion resultiert [98]. Die innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Blutung als direkte Folge der Blutung und der transienten globalen zerebralen Ischämie auftretenden Schäden werden von den meisten Autoren als Early Brain Injury bezeichnet.

Daneben stellen akute Liquorabflussstörungen eine der prognostisch relevantesten Frühkomplikationen innerhalb der ersten Stunden bis Tagen nach Blutungsereignis dar. Ursächlich sind vor allem die Obstruktion des Liquorabflusssystems durch Blutkoagel (Hydrocephalus occlusus), eine gestörte Resorption auf Arachnoidalzottenebene (Hydrocephalus malresorptivus), was über eine gestörte Liquordynamik in einem

Liquoraufstau und damit einem raschen Anstieg des intrakraniellen Drucks resultieren kann [100, 117]. Dies begünstigt wiederum eine globale zerebrale Hypoperfusion und verstärkt frühe Hirnschädigungsmechanismen, wodurch sowohl Mortalität als auch funktionelles Outcome negativ beeinflusst werden [117, 156]. Entsprechend betonen aktuelle Leitlinien die frühzeitige Diagnostik und konsequente Therapie von Liquorzirkulationsstörungen als integralen Bestandteil des Akutmanagements der sSAB [66]. Die zeitgerechte externe Liquordrainage dient dabei nicht nur der ICP-Kontrolle, sondern kann sekundäre Ischämien und weitere EBI-assoziierte Komplikationen limitieren [66, 117, 179].

In der Anschlussphase kann sich die DCI als zentrale Ursache für sekundäre Morbidität nach sSAB manifestieren und tritt typischerweise zwischen dem 4. und 14. Tag nach der initialen Blutung auf [116]. Pathophysiologisch handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem, nach derzeitigem Verständnis, neben makrovaskulären Vasospasmen insbesondere oxidative Prozesse durch extravasale Blutabbauprodukte und darüber Mikrozirkulationsstörungen, thromboinflammatorische Prozesse und metabolische Entgleisungen zur zerebralen Hypoperfusion beitragen [26, 116]. Von entsprechender Relevanz ist die primär klinische Beobachtung des definierenden Auftretens neuer fokal- oder globalneurologischer Defizite ohne alternative Erklärung, was internationale, aktuelle Leitlinien reflektieren [50, 66].

2.1.6 Symptomatik

Typischerweise resultieren unmittelbar nach Gefäßruptur die Leitsymptome eines noch nie erlebten Vernichtungskopfschmerzes sowie Übelkeit, Erbrechen und Meningismus [165]. In einigen Fällen treten epileptische Krampfanfälle und fokal-neurologische Defizite, wie Hirnnervenparesen, Aphasie, Hemineglect oder- parese auf [39, 66]. Eine in der Ausprägung variable Vigilanzminderung, die bei zwei Dritteln der Betroffenen einhergeht, kann bis zum persistierenden Koma führen [51, 165]. Bei einem Teil der betroffenen Menschen kommt es bereits Tage bis Wochen vor dem eigentlichen Iktus zu einem schwersten Kopfschmerzereignis im Sinne von nicht erkanntem Blutungsereignis, was gemeinhin als „warning leak“ bezeichnet wird [51, 58, 97].

2.1.7 Klassifikation

Zur Einteilung der sSAB haben sich diverse klinische und radiologische Scores etabliert, wobei insbesondere durch deren Kombination eine standardisierte Risikostratifizierung für die Therapieplanung ermöglicht werden soll [66, 165].

Klassischerweise wird die klinisch-neurologische Symptomschwere der Patienten bei Aufnahme einerseits durch die Hunt-und-Hess (H&H) - Skala [69] beschrieben. Darüber

hinaus ergibt sich aus der Glasgow Coma Scale (GCS) [159] und dem Vorhandensein fokaler Defizite eine weitere Klassifikation anhand der WFNS (World Federation of Neurological Societies) [137] - Skala. Beide Systeme dienen der groben Einschätzung des mutmaßlichen Patientenoutcomes [98].

Die nähere Definition kann der nachfolgenden Tabelle 1 entnommen werden.

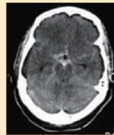
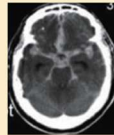
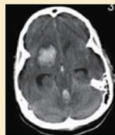
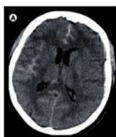
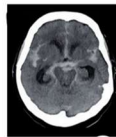
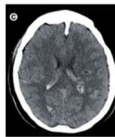
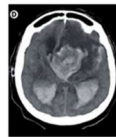
Tabelle 1: Kombinierte Übersicht der gängigen klinischen Scoring - Systeme bei spontaner SAB

Hunt-und-Hess	WFNS	Klinische Symptome	GCS
I	I	Asymptomatisch/milde Kopfschmerzen	15
II	II	Meningismus, Hirnnervendefizite	13-14
III	III	Verwirrtheit, fokalneurologische Defizite	13-14
IV	IV	Sopor, globalneurologische Defizite	7-12
V	V	Koma, Dezerebration	3-6

Eigene Abbildung basierend auf Daten aus: [69, 136].

Als radiologische Klassifikationssysteme kommen üblicherweise die modifizierte und die Fisher-Skala zur Anwendung, die komplementär vor Allem das zu erwartende Vasospasmus-Risiko prädictieren sollen [34, 53]. Während sich die ursprüngliche Fisher-Skala dafür primär an der Größenausdehnung des Blutclots orientiert, liegt der Fokus in der modifizierten Version auf der Korrelation mit einer ventrikulären beziehungsweise parenchymalen Blutverteilung [34]. Hierdurch konnte die überarbeitete Version das zuvor irreführende Resultieren eines höheren Vasospasmusrisikos innerhalb der Kategorie drei gegenüber vier adressieren [66]. Eine dezidierte Gegenüberstellung beider Skalen ist nachfolgend der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Originale und modifizierte Fisher-Skala im Vergleich

Schweregrad	0	I	II	III	IV
Fisher Skala, 1980 Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980 Jan;6(1):1-9. doi: 10.1227/00006123-198001000-00001. PMID: 7354892	Kein Blutungsnachweis	Diffuse Blutablagerung oder dünne Schicht <1mm in allen vertikalen Schichten (Interhemisphärenspalt, Cisternae insularis und ambiens)	Lokales Koagel oder dicke Schicht (≥1mm) 1mm in allen vertikalen Schichten (Interhemisphärenspalt, Cisternae insularis und ambiens)	Parenchymale/ventrikuläre Blutung mit diffuser oder keiner subarachnoidalen Blutung	
					
	18-23%	23-28%	33-44%	28-33%	
Modifizierte Fisher Skala, 2006 (Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, Connolly ES, Mayer SA. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. Stroke. 2001 Sep;32(9):2012-20. doi: 10.1161/hs0901.09567. PMID: 11546890)	Keine subarachnoidale oder intraventrikuläre Blutung	Fokale oder diffuse schmale subarachnoidale Blutung, keine intraventrikuläre Blutung	Fokale oder diffuse schmale subarachnoidale Blutung, mit intraventrikulärer oder parenchymatöser Blutung	Fokale oder diffuse dicke subarachnoidale Blutung, keine intraventrikuläre Blutung	Fokale oder diffuse dicke subarachnoidale Blutung, mit intraventrikulärer oder parenchymatöser Blutung
					
	20-25%	28-35%	30-38%	38-45%	
Vasospasmusrisiko (Patientenanteil in % mit symptomatischem Vasospasmus)					

Zudem können spontane SAB radiomorphologisch gemäß ihrer Lokalisation zugeordnet werden. Differenziert wird dabei nach suprasellär cisternaler, perimesencephaler oder kortikaler Lage [139, 164]. Ätiologie und Komplikationsrisiko variieren je nach Kategorie. Im Falle perimesencephal gelegener Blutungen kann angiographisch üblicherweise keine Blutungsquelle nachgewiesen werden. Es wird jedoch ein venöser Ursprung angenommen [139, 148]. Die Blutung ist dabei auf die basalen Zisternen, Pons und Mesencephalon limitiert, ohne Einbezug der Sylvischen Fissur oder des Interhemisphärenspalts [165]. Hervorzuheben ist für diese Form, dass Rezidivblutungen höchst unwahrscheinlich sind und die Prognose vergleichsweise günstig. Zur DCI kommt es bei perimesencephalen sSAB äußerst selten [98]. Bei kortikal begrenzten sSAB verteilt sich das Blut oft nur lokal innerhalb eines Sulcus in unmittelbarer Nähe zum Sulcus centralis, sodass symptomatisch entsprechend fokale Defizite oder konvulsive Anfälle resultieren [30]. Vor dem siebzigsten Lebensjahr liegt hierfür am häufigsten ein zerebrales Vasokonstriktionssyndrom zugrunde, in höherem Alter eine zerebrale Amyloidangiopathie [30, 45].

2.1.8 Prognose

Für Betroffene einer aneurysmatischen SAB (aSAB) liegt die Wahrscheinlichkeit noch vor der Krankenhausaufnahme zu versterben bei bis zu 15 %, die 30-Tage-Letalität beträgt insgesamt 35-40 % [94, 98, 124, 141], wobei die Zahlen zwischen einzelnen Studien stark variieren. Unter den Überlebenden Patienten leidet etwa ein Drittel an dauerhaften

körperlichen Einschränkungen, die Hälfte an neurokognitiven Defiziten, wobei wenige Studien zum Langzeitoutcome vorliegen und die Ergebnisse zwischen den verfügbaren Studien stark variieren [39, 141]. Die individuelle Gesamtprognose hängt einerseits stark von der jeweiligen klinischen Schwere des Blutungsereignisses (H&H, WFNS Scores) und dem Auftreten von, an späterer Stelle detailliert beschriebenen, Komplikationen (DCI) ab [98, 144].

Aktuelle Übersichtsarbeiten unterstreichen dabei die prognostische Bedeutung einzelner pathophysiologischer Mechanismen, die im Rahmen der DCI selbst auftreten. Hierzu gehören die Kombination aus Vasospasmen, neuro- oder mikrovaskulären Dysfunktionen, wie dem Auftreten von Inflamationsprozessen, Mikrothromben oder einer gestörten Autoregulation, kortikalen Streudepolarisationen (*cortical spreading depolarisations* - CSD) als Mediatoren sekundärer Energiekrisen, entzündlichen Reaktionen mit Aktivierung von Mikroglia und Komplementsystem sowie Blut-Hirn-Schranken-Störungen, die zur Akkumulation neurotoxischer Abbauprodukte beitragen [12, 56, 66, 70, 107, 158]. Diese multifaktoriellen Prozesse verdeutlichen, dass die Prognoseabschätzung nach aSAB einer multidimensionalen Betrachtung bedarf, die klinische Scores, radiologische Befunde und systembiologische Marker integriert [66, 117].

2.1.9 Diagnostik

Schon aufgrund infrastruktureller Aspekte hat sich die native, kranielle Computertomographie (*cranial computertomography* - cCT) als initiale Bildgebung zur Abklärung einer sSAB durchgesetzt [66, 165]. So ist sie als Form der Bildgebung nicht nur flächendeckend, einfach und schnell verfügbar, sondern bietet innerhalb der ersten 24 Stunden auch eine Sensitivität von bis zu 95 %. Unmittelbar nach dem Blutungsereignis stellt die Computertomographie damit eine reliable Methode zur Blutungsdetektion dar. Da die hohe CT-Sensitivität im Folgezeitraum jedoch wieder abnimmt, kommt in der späteren Phase bei klinischem Verdacht die Liquordiagnostik, seltener die kranielle Magnetresonanztomographie (*cranial magnetic resonance tomography* - cMRT) zum Einsatz [39], die, speziell in deren Protonendichte- oder der sogenannten FLAIR (*fluid-attenuated inverse recovery*) - Wichtung, ähnlich sensitiv wie die Computertomographie in der Frühphase ist [165].

Sowohl mit der cCT- als auch der cMRT-Bildgebung kann man anhand der individuellen hyperdensen, respektive hyperintensiven Blutungsformation oftmals grob auf die mögliche Lokalisation eines zugrunde liegenden Aneurysmas schließen [85]. In 65 % aller sacculären Aneurysmata liegt die suspekte Gefäßalteration im Bereich des Circulus arteriosus Willisi, bei weiteren 30 % entlang der Sylvischen Fissur [100]. Bildmorphologisch darf jedoch, trotz des häufig charakteristischen Blutverteilungsmusters, lediglich eine gewisse Ersteinschätzung bezüglich der Aneurysmalokalisation getroffen werden. Obligater Goldstandard bei Nachweis

einer sSAB bleibt die Durchführung einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), also einer intraarteriellen selektiven Panarteriographie der Arteriae (Aa.) carotides internae und vertebrales [66, 123]. Erst diese bietet die Möglichkeit die Blutungsquelle in dem Detail zu detektieren, das erforderlich ist, die auf die Gefäßmorphologie gestützten Therapieoptionen adäquat abwägen zu können.

Bei ausbleibendem Blutungsnachweis nach Durchführung der vorgenannten non-invasiven Methoden trotz hohen klinischen Verdachts, ist leitliniengerecht eine diagnostische Lumbalpunktion zur Anfertigung einer Drei-Gläser-Probe indiziert [39, 66].

Der Nachweis hämosiderinhaltiger Zellen in den gewonnenen Liquorproben stellt ein weiteres Indiz für das Vorliegen subarachnoidalen Blutes dar.

Das folgende Schema in Abbildung 3 bietet eine Übersicht zum diagnostischen Algorithmus bei sSAB-Verdacht.

CP LJ26 2012

Clinical Pathway – Procedure bei Verdacht auf Subarachnoidalblutung

Verdacht auf Subarachnoidalblutung ◯ anamnестische Hinweise auf SAB: ◯ schwerste Kopfschmerzen ◯ Intensitätsmaximum binnen 5 Min. erreicht ◯ begleitende Nackenschmerzen/-steife ◯ nicht durch Migräne erklärte Übelkeit/ Erbrechen ◯ Bewusstseinsverlust ◯ klinische Hinweise auf SAB: ◯ Meningismus ◯ N.-oculomotorius-Parese ◯ Glaskörperblutung ◯ Vigilanzstörung ◯ Erbrechen	▶ CT Schädel nativ ▶ Gradierung nach Hunt u. Hess bzw. WFNS: ◯ I: asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus ◯ II: starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokallezeichen außer Hirnnervenausfällen ◯ III: ... + Somnolenz oder Verwirrtheit, fokale ZNS-Ausfälle ◯ IV: ... + Sopor, autonome Störungen ◯ V: Koma, Dezeribrationszeichen	◯ CT diagnosebeweisend		◯ Liquor oder Überstand nach Zentrifugieren xanthochrom oder ◯ spektrophotometrischer Nachweis erhöhten Bilirubins im Liquor oder ◯ zytologischer Nachweis von Siderophagen im Liquor	Diagnose Subarachnoidalblutung
		◯ CT nicht diagnosebeweisend	▶ Liquorpunktion	◯ Liquor blutig < 8 Stunden nach Ereignis und zentrifugierter Überstand farblos-klar ◯ Liquor inspektorisch farblos-klar oder ◯ Liquor blutig > 8–12 Stunden nach Ereignis und zentrifugierter Überstand farblos-klar	Diagnose Subarachnoidalblutung (DD: artefiziell) Ausschluss einer Subarachnoidalblutung in den letzten 2–3 Wochen

Clinical Pathway – Procedure bei basaler, nicht perimesenzephaler, nicht traumatischer Subarachnoidalblutung

Bilddiagnostisch oder liquordiagnostisch gesicherte Subarachnoidalblutung Basistherapie: ▶ Bettruhe ▶ Hypovolämie, Hyper- und Hypoglykämie, Hyponatriämie, Fieber vermeiden ▶ mittlere arterielle Drücke von 60–90 mmHg anstreben ▶ Analgesie, Antiemesis, Laxanzien bei Bedarf ▶ nach Aneurysmaversorgung Thromboseprophylaxe mit NMH Monitoring: ▶ neurologischer Befund ▶ Blutdruck ▶ Flüssigkeitsbilanz ▶ transkranielle Doppler-Sonografie Prophylaxe von zerebralen Ischämien: ▶ Nimodipin 6 x 60 mg/d p.o. für 21 Tage	▶ intraarterielle Katheterangiografie (zerebrale Panangiografie s.o. mit selektiver 4-Gefäß-Darstellung, falls o.B.: Angiografie des A.-carotis-externa-Gebietes)	◯ Aneurysmanachweis		▶ interdisziplinäre Entscheidung über Therapiemethode (falls beide Methoden möglich → präferenziell Coiling) ▶ konservative Behandlung	▶ Clipping ▶ Coiling ▶ Kontrollangiografie in der Postakutphase empfehlenswert
		◯ kein Aneurysmanachweis	◯ andere Blutungsquelle: ◯ intradurale Gefäßdissektion ◯ infektiöses Aneurysma ◯ arteriovenöse Malformation ◯ keine Blutungsquelle		

Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York · 2012
 Diener, Hrsg.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5. Aufl.

Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf eine spontane Subarachnoidalblutung.

Quelle: "Procedure bei Verdacht auf Subarachnoidalblutung." Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 2012. Diener, Hrsg.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5. Aufl.)

2.1.10 Akuttherapie

2.1.10.1 Chirurgische versus interventionelle Versorgung

Neben der Sicherung vital relevanter Basismaßnahmen, hat die zügige, suffiziente Ausschaltung des Aneurysmas in der Akutversorgung oberste Priorität. Die Sicherung der

Blutungsquelle ist so zeitnah wie möglich anzustreben [66, 76], damit Rezidivblutungen oder Progression vorhandener Hämatoome verhindert werden. Bei ausbleibender oder insuffizienter Aneurysmasicherung kommt es in 8 - 23 % der Fälle zu Re-Blutungen innerhalb von 72 Stunden nach Primärblutung, welche mit einer Mortalität von 20 - 60 % einhergehen [49, 83, 98]. Aufgrund dieses Erkenntnis wurden in den nationalen Leitlinien die ersten 72 Stunden nach Primärblutung als anzustrebendes, therapeutisches Zeitfenster für die Sicherung der Blutungsquelle festgelegt [19, 39, 66]. Dies sollte nach interdisziplinärer Absprache in spezialisierten Zentren geschehen, die mit den hierfür notwendigen personellen und strukturellen Grundvoraussetzungen ausgerüstet sind [19, 39]. Studien zufolge kann durch ein Expertensetting in hierfür spezialisierten Zentren nicht nur ein besseres Patientenoutcome erzielt, sondern, wann immer möglich, durch routinierte Abläufe auch eine zügigere Aneurysmaausschaltung gewährleistet werden [60, 66]. Beispielsweise erfolgt dieser zeitkritische Schritt in der Universitätsmedizin Mainz für gewöhnlich noch am Tag der stationären Aufnahme, zumindest aber innerhalb von 48 Stunden.

Kommt es bereits in der initialen Bildgebung, beispielsweise der CT - Angiographie (CTA), zu einem, für die Form der Bildgebung, eindeutigen Nachweis der Blutungsquelle, kann die Versorgungsstrategie bereits vor Beginn der DSA grob antizipiert werden [66]. Konkret wird jedoch erst intrainerventionell, anhand der dargestellten Gefäßmorphologie, zwischen spezialisierten Fachärzten der Neurochirurgie und Neuroradiologie über die individuelle Art der Versorgung beraten und das Procedere gemeinsam festgelegt [39].

Prinzipiell wird zwischen chirurgischer und endovaskulärer Behandlung unterschieden. Die Wahl der geeignetsten Strategie erfolgt fallbasiert unter Beachtung von Lokalisation, Größe, Konfiguration der Gefäßalteration. Zudem müssen patientenindividuelle Faktoren ebenso wie die im Akutsetting zur Verfügung stehende Kapazität und Expertise berücksichtigt werden [49].

Die chirurgische Therapie umfasst vornehmlich den mikrochirurgischen Verschluss des Aneurysmas mittels Titanclip, das sogenannte Clipping. In selektiven Fällen kommen ergänzende Techniken zum Einsatz. Beispielsweise seien an der Stelle das Wrapping mittels auto- oder xenogener Materialien, die Parent-vessel-Occlusion oder das Trapping genannt [85]. All diesen Strategien ist dabei gemein, dass das Aneurysma, entweder durch mechanische Umhüllung oder chirurgische Manipulation im Bereich des Aneurysmahalses, beziehungsweise - bei suffizienter Kollateralisierung - des Trägergefäßes, von der übrigen Vaskularisierung abgeschnitten wird. In ausreichend erfahrenen Zentren werden diese Strategien teilweise kombiniert [85]. Ist die zerebrale Perfusion, zum Beispiel durch assoziierte Gefäßmalformationen kompromittiert, so kann im Rahmen der operativen Versorgung ein

vaskulärer Bypass (EC-IC-Bypass – Arteria carotis externa zu Arteria carotis interna – Bypass) zwischengeschaltet werden [85].

Die Vorteile des Clippings liegen in der unmittelbaren, oft definitiven Ausschaltung der Blutungsquelle, insbesondere bei breitbasigen Aneurysmata [87]. Zudem können intraprozedural auftretende Komplikationen aufgrund der direkten Zugänglichkeit übersichtlicher gesteuert, intrazerebrale Hämatome simultan adressiert und notwendige Maßnahmen, wie beispielsweise die Anlage von Ventrikeldrainagen, in gleichem Zug etabliert werden [66, 87]. Demgegenüber steht aufgrund jener höheren Invasivität jedoch ein größeres Risiko für Sekundärschäden und spezifische Risiken, die mit einer Operation einhergehen [85, 87, 100]. Primäre Komplikationen stellen akzidentelle Gefäßokklusionen im operativen Zugangsweg oder intraoperative Gefäßrupturen dar, die ihrerseits Ischämien oder schwer zu kontrollierende Blutungen im entsprechenden Areal zur Folge haben und damit eine hohe Morbidität nach sich ziehen können [66]. Darüber hinaus sind nicht alle Lokalisationen gleichermaßen gut chirurgisch erreichbar [85].

Die endovaskuläre Versorgung bietet mit dem konventionellen Coiling durch Platinspiralen, dem Balloon- oder Stent-assisted Coiling, intrasakkulär eingebrachten WEB (*Woven EndoBridge*) -ähnlichen Devices sowie Flow-Divertern ein stetig wachsendes, methodisches Portfolio [133]. Mit zum Teil kombiniert geplanten Stent-Implantationen werden drahtnetzartige Implantate derart intra- oder extraaneurysmal im Trägergefäß etabliert, dass sie den Blutfluss zirkulierend um die betroffene Gefäßaussackung rekonstruieren [133]. Im Gegensatz zur direkten Ausschaltung bei operativer Versorgung, bedarf es nach endovaskulären Interventionen für gewöhnlich erst einer sukzessiven Zuthrombosierung des Aneurysmas [66, 87, 133]. Davon ausgenommen, wird ein angiographisch vollständig durch Coilpakete ausgefülltes Aneurysma durch die mechanische Okklusion per se als suffizient gesichert betrachtet [60, 63]. Neben dieser unmittelbaren funktionellen Ausschaltung vom Blutstromkreislauf scheint nach experimenteller Datenlage die erwünschte Thrombosebildung in den engen Zwischenräumen der Spiralen beim Coiling bereits sehr früh nach der Intervention einzusetzen, wonach es dann im Verlauf weiterer Wochen zur endgültigen endothelialen Aneurysma-Okklusion kommt [63]. Stent-gestützte und Flow-diverterbasierte Verfahren erweitern die Behandlungsmöglichkeiten vor Allem bei breitbasigen Aneurysmata, erfordern jedoch in der Regel eine dauerhafte, beziehungsweise periinterventionelle antithrombotische, sowie teils auch duale Thrombozytenaggregationshemmung [66]. Dies kann die Anwendung im akuten, rupturierten Setting erschweren beziehungsweise gänzlich verbieten. Intrasakkuläre Devices können bei bestimmten weitbasigen Konfigurationen eine sinnvolle therapeutische Alternative darstellen und reduzieren gegebenenfalls die Notwendigkeit langfristiger gerinnungshemmender Maßnahmen [133]. Eingriffstypische

Komplikationen umfassen thromboembolische Ereignisse, Coil-Migration, Gefäßdissektion und prozedurale Rupturen [66, 98].

Randomisierte, groß angelegte Studien wie ISAT – International Subarachnoid Aneurysm Trial [109] und BRAT - Barrow Ruptured Aneurysm Trial [154] wie auch Beobachtungsdaten haben gezeigt, dass das weniger invasive Coiling in ausgewählten Fällen bessere kurz- und mittelfristige funktionelle Ergebnisse bringen kann. Es ist davon auszugehen, dass bei endovaskulären Methoden höhere Langzeitchancen auf ein behinderungsfreies Überleben mit geringeren Raten an kognitiven Beeinträchtigungen im Verlauf bestehen [49, 109]. Andererseits ist ein vollständiger Aneurysmaverschluss per Coiling nicht immer möglich. Konnte eine suffiziente Aneurysmaauschaltung erzielt werden, kommt es postinterventionell dennoch bei etwa 15 % der Patienten zur Rekanalisierung und auch die Gefahr der Re-Ruptur ist verglichen mit operativen Techniken etwas größer [87]. Dementsprechend ist auch die Re-Interventionsrate höher als beim Clipping [87, 117]. Letztlich sind langfristige Ergebnisse vom Aneurysmatyp, der initialen Methodenwahl und der Nachsorge abhängig [50, 141].

Zusammenfassend sprechen ein höheres Patientenalter, verkomplizierend vorliegende Komorbiditäten, Aneurysmalokalisationen im hinteren Stromgebiet und Aneurysmakonfigurationen mit einem hohen Dome-to-neck Ratio, die eine suffiziente endovaskuläre Okklusion erlauben, für die Wahl des Coilings [50].

Demgegenüber ist das Clipping bei geringerem patienteneigenen Operationsrisiko, bei begleitenden intrakraniellen Blutungen mit Interventionsbedarf oder komplexer Gefäßmorphologie, insbesondere im anterioren Kreislauf zu bevorzugen [39, 66].

Der technische Fortschritt an neurovaskulären Zentren resultiert zunehmend in hybriden oder gestuften Therapiekonzepten, sodass die Behandlung durch Kollaboration der Abteilungen maßgeschneidert optimiert werden kann. Aufgrund seiner Multidimensionalität bleibt der individuelle Therapiebeschluss in einem neurovaskulären Board Goldstandard [39].

2.1.10.2 Akutmedizinische Versorgung

Die Sicherung vitaler Funktionen erfordert eine intensivmedizinische Überwachung mit kontinuierlichem Kreislaufmonitoring [39, 66]. Hierfür sind zentrale Gefäßzugänge, einschließlich arterieller Kanülierung zur verlässlichen Blutdruckmessung sowie die Anlage eines zentralvenösen Katheters (ZVK) zur Applikation vasoaktiver Substanzen, obligat [174]. Mangels konsistenter Evidenz bestehen in aktuellen Leitlinien divergierende Empfehlungen zu Ziel-Blutdruckwerten bei sSAB. Konsens besteht in der Vermeidung hypertensiver Spitzen zur Rezidivprophylaxe sowie in der Sicherung eines ausreichenden Perfusionsdrucks zur Ischämieprävention [39, 50, 66]. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt hierfür einen mittleren arteriellen Druck (MAD) von 60–90 mmHg [39], während die European

Stroke Organisation (ESO) antihypertensive Maßnahmen ausschließlich bei systolischen Werten > 180 mmHg, unter gleichzeitiger Sicherung eines MAD > 90 mmHg [50], vorsieht. Der hausinterne Standard der Unimedizin Mainz orientiert sich an einem Zielbereich des MAD von mindestens 70 - 90 mmHg. Unabhängig der Definitionsunterschiede ist essenziell, dass Behandler sich der Bedeutung der Blutdruckregulation bei aufgehobener Autoregulation gewahr sind und die jeweils lokal etablierten Richtlinien fallbezogen anwenden können [98].

Patienten sollten, soweit möglich, durch Analgesie und Stressvermeidung abgeschirmt werden. Eine Oberkörperhochlagerung von etwa 30° und höchst engmaschige klinisch-neurologische Beobachtung gelten als Standardmaßnahmen [39]. Bei fehlenden Schutzreflexen oder relevanter Vigilanzminderung (GCS < 8) ist gemäß den üblichen Kriterien eine Schutzintubation indiziert [50]. Sollte eine adäquate neurologische Beurteilbarkeit aufgrund Intubation oder Vigilanzminderung nicht gewährleistet sein, ist ein invasives Neuromonitoring mittels ICP-, gegebenenfalls mit kombinierter Sauerstoffpartialdruck - Hirngewebssonde (*partial pressure brain tissue oxygenation* - pbtO₂-Sonde) beziehungsweise einer kombinierten externen Ventrikeldrainage anzubringen [50, 174].

Die obligate, regelmäßige klinische Überwachung umfasst mindestens stündliche Kontrollen von Vigilanz, Pupillenreaktion, fokale-neurologische Defizite, Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz [66]. Als neuroprotektive Maßnahmen haben sich die Einhaltung von Normoglykämie, Normothermie, Normovolämie (DGN-Leitlinie: Zentralvenöser Druck > 4 mmHg, arterieller Mitteldruck > 70 mmHg oder zerebraler Perfusionsdruck > 60 mmHg., regelmäßige Bilanzierung) etabliert [39]. Hierfür werden seitens der DGN unter anderem ein zentralvenöser Druck (ZVD) von > 4 mmHg, ein MAD > 70 mmHg und ein zerebraler Perfusionsdruck (*cerebral perfusion pressure* – CPP) über 60 mmHg empfohlen [39].

Mehrere randomisierte, placebokontrollierte, prospektive Studien haben gezeigt, dass orales Nimodipin die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome nach sSAB signifikant senkt [...], auch wenn angiographische Vasospasmen nicht verhindert werden. Standardmäßig wird daher bei allen sSAB-Patienten bei Aufnahme eine orale Therapie mit Nimodipin initiiert [39]. In Deutschland erfolgt diese, basierend auf der vorhandenen Datenlage, oral, in einer Dosierung von 60mg sechsmal täglich. Die Einnahmedauer wird über 21 Tage fortgesetzt. Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben. [50, 66]. Die Wirkung des selektiven Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ beruht zellulär auf einer Blockade von L-Typ-Calcium-Kanälen [25, 117, 169]. Durch die konsekutiv verminderte Aufnahme von Calcium nach intrazellulär kommt es zu einer verminderten Kontraktilität beziehungsweise zu einer Vasodilatation, unter anderem an den cerebralen Gefäßen [96]. Diesen Effekt versucht man sich zur Prophylaxe von Vasospasmen zu Nutze zu machen. Des Weiteren wird angenommen,

dass durch den niedrigeren intrazellulären Calciumspiegel ein gewisser Schutz vor von Calcium vermittelter Apoptose besteht [59, 95, 96, 169]. Die übliche Initiierung problematischer Kaskaden, wie beispielsweise die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies [96], mitochondriale Schädigung und exzitotoxischer Stress, könnten hierdurch minimiert werden [59, 96]. Da gezeigt werden konnte [24], dass Nimodipin zudem selektiv mit einer erhöhten Mikrozirkulation auf autoregulatorisch dysregulierte Regionen wirkt, kann eine Verbesserung des CBF innerhalb der Penumbra angenommen werden [67, 96]. Neben diesem Aspekt der vermuteten Neuroprotektion, zeigte sich für Nimodipin in-vitro auch ein neuroregenerativer Effekt durch verbesserte Neuronendifferenzierung [67]. Insgesamt stellt Nimodipin das einzige, peroral verabreichte Medikament dar, dessen Einnahme in Deutschland in der postiktalen Akutphase durch Leitlinien empfohlen wird, da randomisiert-kontrollierte Studien ein verbessertes Patientenoutcome bei Einnahme belegen konnten. [Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.](#) [132] Die klinische Relevanz einer konsequenten Therapieeinhaltung wird durch die Ergebnisse einer 2019 publizierten Studie der Universität Göttingen unterstrichen [64]. In dem standardmäßig mit Nimodipin behandelten Patientenkollektiv ($n = 165$) wurde die Medikation bei 51,1 % der Fälle vorübergehend unterbrochen und bei weiteren 28,5 % dosisreduziert. Im Vergleich zu den Patienten mit durchweg erhaltener Therapie (20 %) zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz von DCI bei Unterbrechung oder Dosisreduktion ($p = 0,431$; $p < 0,001$). In der multivariaten Regressionsanalyse erwies sich die fortgeführte Nimodipin-Gabe als unabhängiger protektiver Prädiktor gegenüber verzögerten, ischämischen Komplikationen ($OR = 0,194$) [64].

Nicardipin, welches als Analogon für andere Applikationswege, wie beispielsweise intrathekal oder in Form von resorbierbaren Implantaten, zur Verfügung steht, bleibt Gegenstand aktueller Forschung [25, 117].

Die frühere klinische Phase-III-Studie, NEWTON-2 [99], die sich mit der intrathekalen Anwendung von langwirksamen Nimodipin-Mikropartikeln befasste, wurde in der Annahme, das primäre Endziel nicht zu erreichen, frühzeitig beendet. Explizit traten trotz eines vergleichbaren systemischen Nimodipin-Spiegels im Vergleich zur Standardtherapie in ähnlicher Frequenz angiographische Vasospasmen und DCI auf. Befürchtete Komplikationen, wie arterielle Stenosen oder Okklusionen der ACI traten jedoch nicht auf. Letztlich bedürfte es größerer randomisiert- kontrollierter Studien, um einen möglichen Benefit zu eruieren [157].

Obwohl zahlreiche, weitere pharmakologische Wirkstoffe im Rahmen diverser Studien hinsichtlich ihrer Wirkung bei sSAB untersucht wurden, gelang es zumeist nicht, dabei einen eindeutigen klinischen Nutzen über präklinische oder rein angiographische Effekte hinaus nachzuweisen [33]. Einige Substanzen zeigten zwar eine signifikante Reduktion von angiographischen Vasospasmen oder verzögerten neurologischen Defiziten, doch blieb eine

Verbesserung des funktionellen Outcomes in randomisiert-kontrollierten Studien unbewiesen [33, 141].

Als Beispiel sei an der Stelle der Endothelin-A-Rezeptorantagonist Clazosentan genannt, unter dessen Einnahme in klinischen Phase-III-Studien, wie beispielsweise CONSCIOUS-2, zwar ein signifikant reduziertes Auftreten von Vasospasmen zu verzeichnen war, jedoch ohne, dass in den betrachteten funktionellen Endpunkten eine Optimierung abzuleiten war [98].

Ungeachtet der fehlenden robusten Evidenz erhielt der Wirkstoff in Japan Anfang 2022 seine Zulassung. Seither wurden, insbesondere bei älteren Patienten, vermehrt systemische Komplikationen, vorrangig pulmonaler oder hydropischer Genese, beobachtet [13, 26, 117].

Der vasodilatatorisch wirksame Proteinkinase-Inhibitor Fasudil ist ebenfalls, unter anderem in Japan für die Anwendung in der Therapie nach SAB zugelassen [26]. Wenngleich einige Studien von positiven Effekten auf Vasospasmen und das Auftreten von DCI berichteten, fehlt bislang randomisierte Evidenz um die Beobachtungen für eine generelle Empfehlung ausreichend zu untermauern [13, 26].

Auch für Tirilazad als antioxidativen Wirkstoff konnte mangels hinreichender Datenlage noch keine abschließende Aussage bezüglich eines etwaigen Nutzens auf funktionelle Endpunkte getroffen werden [13, 25].

Darüber hinaus wurden insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer, Statine und Magnesium bezüglich eines prophylaktischen Effekts auf das Auftreten von DCI untersucht. Der Effekt von Statinen und Magnesium wurde bereits vor einigen Jahren in hierfür jeweils groß angelegten, randomisiert-kontrollierten Multicenter-Studien analysiert [26]. Dabei konnte weder für die Einnahme von Simvastatin im Rahmen des STASH-trials [76] noch für die von Magnesium in den MASH-trials I und II [42, 43] ein signifikant verbessertes Outcome oder eine Reduktion der DCI-Inzidenz gefunden werden, sodass deren Einnahme nicht regulär in der leitliniengerechten Therapie der sSAB empfohlen wird.

Trotz dieser Erkenntnisse wurde nochmals der Versuch unternommen, die Magnesiumtherapie als potenziell neuroprotektiven Ansatz zur Prävention posthämorrhagischer DCI serumkonzentrationsgesteuert an einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen. Aufgrund der inhomogenen Datenlage bleibt jedoch weiterhin unklar, ob von sSAB Betroffene mit Sicherheit von einem Serumspiegel von Magnesium im Bereich über 2,0mmol/l hinsichtlich der Rate verzögerter zerebraler Infarkte sowie funktionell günstigerer Verläufe profitieren könnten [178]. Vor dem Hintergrund scheint die Datenlage zur Applikation von Magnesium noch nicht abschließend geklärt.

2.2 Komplikationen der spontanen Subarachnoidalblutung

Kommt es zur Aneurysmaruptur, so entscheiden Ausmaß und Eintrittszeitpunkt von Komplikationen beträchtlich über den weiteren Verlauf des jeweiligen Betroffenen [48, 68, 100, 143].

Darunter stellt die Re-Blutung neben einem akuten Hydrozephalus die gefürchtetste Komplikation der Akutphase dar [19, 97, 143]. Parallel zur Sicherstellung vitaler Basismaßnahmen liegt daher im Akutsetting der primäre, therapeutische Fokus, auf einer baldmöglichsten Aneurysmaausschaltung und Gewährleistung eines adäquaten Liquorabflusses [39, 66].

2.2.1 EBI

Der Begriff der EBI beschreibt kollektiv sämtliche, pathologische Prozesse, die innerhalb der ersten 72 Stunden postiktal auftreten [156, 166]. Initiiert wird die komplikative Kaskade durch die blutungsbedingte ICP-Erhöhung. Direkt resultierende druckmechanische Parenchymschädigungen in Kombination mit der transienten globalen cerebralen Ischämie tragen dazu wesentlich bei [116]. Blutkomponenten des Extravasats und deren Abbauprodukte verursachen ihrerseits oft innerhalb weniger Minuten Mikrothrombosen, frühe Vasospasmen, Gewebshypoxien, kortikale Streudepolarisationen, bis hin zu generalisierten epileptischen Anfällen, akuten Hydrocephali malresorptivi oder occlusi, Störungen der venösen Drainage und weiteren Blut-Hirn-Schrankenstörungen. Parallel setzen neben oxidativem Stress weitere inflammatorische Prozesse, wie beispielsweise die Aktivierung von Mikroglia, ein [19, 25, 97, 100, 156]. Diese Mechanismen unterhalten sich durch Bildung freier Radikale und konsekutiven Dysbalancen zwischen metabolischem Angebot und Bedarf, im Sinne eines circulus vitiosus, selbst [156, 166, 180]. Allen voran oxidativer Stress, aber auch zahlreiche weitere Vorgänge, wie Apoptosevorgänge, metabolische Entgleisungen, Hyperkoagulabilität und mikrothrombotische Gefäßokklusionen münden in Summe unter anderem in die Ausbildung zerebraler Ödeme und stellen potenzielle Ursachen für neuronale Schädigung dar [19, 26, 143].

Klinisch beziehungsweise radiologisch charakterisieren quantitative oder qualitative Vigilanzminderungen, fokale neurologische Defizite respektive ödembezogene Aspekte, wie verstrichene Sulci und Diffusions- und Perfusionsdefizite, das Bild der EBI [144, 156, 166].

Aufgrund von Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke und der dadurch aufgehobenen Autoregulation kommt es systemisch zu Blutdruckentgleisungen, die therapeutisch oft schwer adjustierbar sind [143]. Vermutlich entsteht durch massive Sympathikusaktivierung vermehrt kardiopulmonaler Stress, der am häufigsten in einer neurogenen Kardiomyopathie resultiert. Seltener, aber ebenfalls lebensbedrohlich, kommt es zur Ausbildung eines neurogenen pulmonalen Ödems, bei dem sich in massivem Ausmaß pulmonales Transsudat ansammelt

[166]. In 4-7 % der Fälle kommt es zu einem Kreislaufstillstand mit resultierender Reanimationspflichtigkeit [128, 153].

Andere systemisch zu erwartende Effekte sind Fieber, Anämie, metabolische Entgleisungen wie Hyponatriämien, Laktatazidosen oder Hyperglykämien, welche den Zustand des Patienten per se potenziell weiter gefährden [97, 100, 166].

Mehrfach wurde versucht über Gradingssysteme, wie beispielsweise den SAH-Early-Brain-Edema-Score [5, 143], das Risiko für nachfolgende DCI und korrelierende Prognosen zu präzisieren [5, 84]. Jüngere Erkenntnisse lassen eine höhere epidemiologische und prognostische Relevanz der EBI selbst vermuten als zuvor angenommen [142, 143]. So erwies sich das Auftreten früher zerebraler Ischämien als unabhängiger Prädiktor für die Entstehung einer DCI [66, 142].

Aufgrund ihres multifaktoriellen Charakters, der schwerwiegenden Pathophysiologie und ihres erheblichen prognostischen Stellenwertes muss die EBI frühzeitig erkannt werden. Neben einem multimoalen Monitoring ist daher die enge klinische Beobachtung von umso größerer Bedeutung [156]. Im Zweifel sollte auch die Durchführung serieller Bildgebungen in Betracht gezogen werden [84].

Behandlungsstrategien zielen neben der konsequenten Sicherung der Vitalparameter und einer zügigen, definitiven Aneurysmaauschaltung darauf ab, den ICP zu stabilisieren und CBF sowie CPP zu optimieren [4, 84, 90, 150]. Zudem sind Entzündungsmodulation und metabolische Rekompensation integrale Bestandteile der Behandlung. Maßnahmen, die sich am ehesten aufgrund ihrer antiinflammatorischen Modulation neuroprotektiv auswirken könnten, gelten seit vielen Jahren als vielversprechend [5, 90].

Wie generell in neurointensivmedizinischen Settings üblich, wird ein enges und gezieltes Temperatur-, Glucose- und Volumenmanagement betrieben, jedoch fehlen bislang evidente, leitliniengerechte Standardtherapien, die die EBI spezifischer adressieren oder gar vermeiden könnten [84, 90].

2.2.2 DCI

Auf die initiale Phase der unmittelbaren Akutschädigung nach aSAB folgt ein zweiter komplikativer Abschnitt, der primär durch das Risiko der DCI geprägt ist. Deren Auftreten gilt nach aktueller Studienlage als einer der zentralen Prädiktoren für ein ungünstiges funktionelles Outcome [27]. Eine rezente Übersichtsarbeit von Chalet et al. zeigt, dass Patienten, die eine DCI infolge eines angiographischen Vasospasmus erleiden, oftmals ausgeprägte funktionelle und kognitive Einschränkungen im Vergleich zum prämorbidem Zustand aufweisen [27]. Auch die Überlebenschancen während des Krankenhausaufenthalts und der poststationären Phase

sind für dieses Patientenkollektiv geringer. Mit dem Ziel die zu erwartende klinische Krankheitslast zu quantifizieren, beschrieben die Autoren ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für ein schlechtes funktionelles und kognitives Outcome sowie ein verdoppeltes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu einem komplikationsfreien Verlauf [27].

2.2.2.1 Begriffsdefinition

Die DCI beschreibt eine sekundäre, nicht durch andere Ursachen erklärbare zerebrale Ischämie im Verlauf einer sSAB, die sich klinisch durch neu aufgetretene fokale Defizite, eine globale Vigilanzminderung von ≥ 2 GCS-Punkten beziehungsweise als neu demarkierter Infarkt in cCT oder cMRT manifestiert [56, 77]. Aktuelle Leitlinien betonen die Abgrenzung zwischen DCI und dem vielerorts analog erwähnten, angiographischen Vasospasmus. Dabei bleibt insbesondere der Beitrag von Mikrozirkulationsstörungen, Gerinnungsaktivierung, kortikalen Streudepolarisationen und immunologischen Prozessen auf die Ischämie hervorzuheben [56]. Aufgrund beträchtlicher Definitionsheterogenität werden in klinischen Kohorten häufig ergänzende institutionelle Kriterien herangezogen, darunter steigende TCD-Flussgeschwindigkeiten auf > 200 cm/s, CT-Perfusions-Mismatches, oder ein Abfall des $PbtO_2$ -Wertes unter 15 mmHg bei bewusstlosen, mit Hirnparenchymsonde versorgten Patienten [131, 176].

2.2.2.2 Epidemiologie und Zeitfenster

Zur DCI kommt es typischerweise zwischen dem vierten und vierzehnten posthämorrhagischen Tag, mit einem bimodalen Risikoprofil, dessen Maxima um Tag 5 und Tag 9 liegen [149]. Ein frühes Auftreten innerhalb der ersten postiktalen Woche korreliert mit einem größeren Infarktvolumen und einer erhöhten DCI-assoziierten Mortalität. Dies verleiht dem Erkrankungs-Onset eine besondere prognostische Relevanz [149]. Epidemiologisch erleiden etwa 30 % der SAB-Patienten eine klinisch relevante DCI, allerdings nur zum Teil mit Infarktdemarkation assoziiert, die maßgeblich zur schlechten funktionellen Erholung beiträgt [27].

2.2.2.3 Pathophysiologie

Die verzögerte, zerebrale Ischämie entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel makro- und mikrovaskulärer, inflammatorischer und neuronaler Mechanismen, wobei das klinische Bild, wie bereits beschrieben, lediglich zu einem Teil durch makrovaskuläre Vasospasmen erklärt werden kann [1]. Aktuelle Modelle betrachten die Kumulation früh auftretender, systemischer Dysregulationen, wie Hypoxie, metabolische Entgleisung und Blut-Hirn-Schranken-Schädigung, als Wegbereiter für nachfolgende Ischämien [32]. Dabei scheint ein sich wechselseitig beeinflussendes Gesamtsystem vorzuherrschen, das nach bisherigen

Erkenntnissen mindestens die Faktoren EBI, inflammatorische Aktivierung, oxidative Dysbalance, mitochondrialen Stresses und neuronaler Funktionsstörung umfasst und zur späteren DCI prädisponiert [52, 158].

2.2.2.3.1 Vasospasmen

Makrovaskuläre Vasospasmen führen zu einer regionalen Perfusionsminderung, korrelieren dabei jedoch nur unvollständig mit Auftreten und Schwere der klinischen DCI [14]. Das zeitliche Profil der Vasospasmusphase ähnelt dem der DCI, weist aber typischerweise einen Vorlauf von ein bis zwei Tagen auf [149]. Primäres Prinzip der DCI-Prophylaxe besteht im Wahren einer Eurolämie, soweit bilanzierbar. Um Vasospasmen bei gleichzeitigem Vorliegen einer DCI-Symptomatik zu kupieren, wird zunächst hämodynamisch augmentiert, in der Annahme dabei einen der zahlreichen Angriffspunkte, die in eine DCI münden können, zu targetieren. Bei Therapierefraktärität kommen eskalativ endovaskuläre Methoden zum Einsatz, deren Auswirkungen im Abschnitt des DCI-Managements näher erläutert werden [50, 66].

2.2.2.3.2 Mikrothromben

Neben makrovaskulären Vasospasmen rücken mikrothrombotische Prozesse als zentraler pathophysiologischer Mechanismus der DCI in den Fokus. [183] Experimentelle Modelle, Autopsiestudien und klinische Kohorten zeigen konsistent ausgeprägte thromboinflammatorische Aktivierungen mit Bildung von Mikrothromben, die am ehesten durch ein Zusammenspiel aus endothelialer Dysfunktion, gesteigerter Thrombozytenaktivität, gestörter Fibrinolyse und sogenannten Neutrophil Extracellular Traps (NETs) vermittelt wird [169, 181, 183]. Darauf folgen wiederum Mikroperfusionsstörungen bis hin zu ischämischen Infarkten, die oft unabhängig vom Nachweis eines angiographischen Vasospasmus ablaufen [181]. Jüngere Übersichtsarbeiten betonen, dass mikrovaskulären Veränderungen eng mit dem Auftreten verzögerter Ischämien und einem ungünstigen Patienten-Outcome korrelieren [100]. Somit ist anzunehmen, dass sie einen essenziellen, bislang therapeutisch unzureichend adressierten, Anteil der sekundären Hirnschädigung darstellen [100]. Daraus erwächst die Bedeutung multimodale diagnostische und therapeutische Strategien zu entwickeln, die Makro- und Mikrozirkulation sowie die zugrunde liegenden immunthrombotischen Signalwege simultan berücksichtigen [138].

2.2.2.3.3 Mikrozirkulationsstörungen

Störungen der Mikrozirkulation umfassen eine frühe, endotheliale Dysfunktion, aufgehobene zerebrale Autoregulation und gestörte Kapillarperfusion, wodurch ein Mismatch zwischen makrovaskulärer Durchblutung und zellulärer Oxygenierung entsteht [40, 166]. Neuere bildmorphologisch orientierte Arbeiten heben insbesondere die diagnostische Bedeutung

venöser Perfusionsparameter hervor: Der COVES-Score (*cortical vein opacification score*) quantifiziert beispielsweise die Kontrastmittel-Rückfüllung kortikaler Venen in der CTA [40]. Ein niedriger COVES-Score reflektiert somit eine gestörte mikrovaskuläre Drainage und wurde als unabhängiger Prädiktor sowohl für die Entwicklung einer DCI als auch für ein ungünstiges funktionelles Outcome identifiziert [1, 40]. Ergänzend zeigen experimentelle und klinische Studien, dass Mikrogefäßspasmen, endotheliale Barrierestörungen und kapilläre, sogenannte „No-reflow“-Phänomene trotz ausreichender makrovaskulärer Perfusion zu regionalen metabolischen Ischämien führen können [40]. Im Kontext sprechen auch diese Erkenntnisse dafür, dass die DCI ein komplexes Zusammenspiel zahlreicher Komponenten ist, zu dem die mikrovaskuläre Dysfunktion entscheidend beiträgt [100, 166].

2.2.2.3.4 Kortikale Streudepolarisationen

CSD treten nach sSAB gehäuft auf und können schwere metabolische Krisen, eine gestörte neurovaskuläre Kopplung und -über eine lokale Hypoperfusion, die auf die initiale Hyperperfusion folgt- auch fokale Vasokonstriktionsphänomene verursachen [107]. Wiederholte Episoden fördern durch ein progredientes O₂-Bedarf-Angebot-Mismatch den Progress reversibler Perfusionsdefizite zu irreversiblen Infarkten, auch als „Cortical Spreading Ischemia“ bezeichnet [107].

Einige, bislang primär experimentelle, Evidenz spricht dafür, dass kortikale Streudepolarisationen, unabhängig von angiographisch nachweisbaren Vasospasmen, simultan zu DCI auftreten könnten [107]. Therapeutische Ansätze wie Ketamin oder Nimodipin zur Modulation scheinen vielversprechend, bedürfen jedoch weiterer klinischer Validierung [107].

2.2.2.3.5 Inflammatorische Prozesse

Auch Neuro- und Vaskulo-Inflammation spielen eine bedeutende Rolle auf der multidimensionalen, pathophysiologischen Achse nach spontaner Subarachnoidalblutung. Blutabbauprodukte wie Hämoglobin, Hämin und freie Eisenionen aktivieren Mikroglia, Astrozyten und infiltrierende Immunzellen. Das proinflammatorische Milieu begünstigt seinerseits die Faktoren Endothelschädigung, Mikrothrombenbildung und Blut-Hirn-Schranken (BHS) – Störung, die allesamt wiederum die pathologische Kaskade oxidativen Stresses aggravieren [1]. Stimmig hierzu zeigten klinische Studien unter anderem eine unabhängige Assoziation, systemischer Entzündungsmarker-Elevationen mit der Inzidenz von DCI und angiographischen Vasospasmen [10, 88]. Beispielsweise fanden sich erhöhte Surrogatparameter wie die Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein-to-

Lymphocyte Ratio (CLR), oder der Systemic Immune-Inflammation Index (SII), welcher neutrophile, thrombozytäre und lymphozytäre Komponenten kombiniert [10, 88, 134].

Auf molekularer Ebene forcieren proinflammatorische Mediatoren wie Interleukine und andere Komplementfaktoren die endotheliale Dysfunktion und tragen so ebenfalls zu Störungen der zerebralen Autoregulation sowie zu Mikrogefäßspasmen bei [152]. Auch Glutamat-induzierte Neurotoxizität, Matrixmetalloproteinasen-vermittelte Gewebsdestruktion sowie Toll-like-Rezeptor- (TLR4- HMGB1-) abhängige Signalwege wurden als Targets beschrieben, die potenziell therapeutisch steuerbar sein könnten [73, 172]. Experimentelle Daten unterstreichen die inflammationsinduzierte Störung der neurovaskulären Kopplung, durch die die energieabhängige Feinregulation des zerebralen Blutflusses eingeschränkt und die Vulnerabilität gegenüber ischämischen Reizen vergrößert wird [4, 89, 134].

2.2.2.3.6 BHS-Störung

Charakteristischerweise wird die BHS bereits früh in der Akutphase nach einem subarachnoidalen Blutungsereignis gestört, was wesentlich zur Pathogenese der DCI beiträgt. Strukturell kommt es durch Kontaktverlust von Tight Junctions und perivaskulären Astrozyten-Endfüßen zu einem vermehrten transzellulären Transport [40]. Über die darauffolgende vasogene Ödembildung, Steigerung der Permeabilität und eingeschränkte Clearance toxischer Metabolite wird die Dysregulation der Mikrovaskularisation und, damit einhergehend, des lokalen Energieangebots, forciert [1, 40]. [166]. Entzündliche und vasotoxische Substanzen akkumulieren durch Einschränkung der glymphatischen und perivaskulären Clearance-Systeme. In Korrelation zu den verzögerten neuroinflammatorischen Reaktionen steigt auch hierdurch die DCI-Inzidenz [114]. Ergänzend deuten neue tierexperimentelle Daten darauf hin, dass eine überschießende Komplementaktivierung, insbesondere des Faktors C5a, unmittelbar zur BHS-Destabilisierung beiträgt und damit ebenso in den therapeutisch ein weiteres mögliches therapeutisches Target darstellen könnte [46].

2.2.2.3.7 Weitere prädisponierende Faktoren

Weiterhin prädisponieren demographische, hämatologische, rheologische, infektiöse und proinflammatorische Variablen für die DCI in Folge einer sSAB [100, 116]. So zeigen epidemiologische Auswertungen einen alters- und geschlechtsspezifischen Effekt: während Frauen insgesamt etwa 1,6-mal häufiger betroffen sind als Männer, spitzt sich der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern ab der fünften Lebensdekade erst deutlich zu. Für Östrogen und seltener auch für Progesteron wird oft angenommen, dass sie zur erhöhten Inzidenz im postmenopausalen Alter beitragen könnten [8, 100]. [Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben..](#) InMetaanalysen fanden sich jedoch durchaus strittige Daten zur Frage, ob dieser

hormonelle Faktor tatsächlich zur Risikoerhöhung für eine aSAB führte, sodass die schlüssige Beantwortung hierzu bis dato noch offen bleiben muss [8, 100].

Zudem sind schwerere Blutungen > Fisher-Score 2 mit einem signifikant erhöhten Risiko einer DCI assoziiert [176]. Wenngleich eine intraventrikuläre Beteiligung bei der Blutungskonfiguration einen entscheidend negativen Einfluss auf das funktionelle Outcome hat, wurde die Vorhersagekraft bezüglich drohender DCI sogar als präziser für diejenigen bildmorphologischen Skalen eingeschätzt, die ventrikuläre Blutungskomponenten nicht mit in ihre Kalkulation einbezogen [71]. Perimesencephale Blutungen weisen dagegen ein deutlich geringeres DCI-Risiko als nicht-perimesencephale sSAB auf [86]. Infektiöse Komplikationen, wie beispielsweise bakterielle Meningitiden zeigten sich in großen Kohortenstudien signifikant und unabhängig mit der Entstehung von DCI-Risiko vergesellschaftet (OR $\approx$ 5,0) [160]. Auch hämatologische Normabweichungen, wie Anämien oder eine Leukozytose korrelieren insbesondere um den dritten Tag postiktal mit einer Risikoerhöhung für die Entwicklung einer verzögerten Ischämie [35].

Zudem gibt es zahlreiche Untersuchungen diverser Biomarker, wie matrizelluläre Proteine, SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), die unabhängig von angiographischen Vasospasmen, aber parallel zur komplikationskritischen, posthämorrhagischen Phase erhöht sind und mit einer späteren Entwicklung von DCI einhergehen [114].

Aktuelle Bestrebungen zielen darauf ab, im Individualfall möglichst frühzeitig einschätzen zu können, ob, beziehungsweise wie hoch das DCI-Risiko ist, um im nächsten Schritt alle sinnvollen Maßnahmen zu ergreifen, Komplikationen zu verhindern.

Der Barrow Neurological Institute (BNI) - Score, der die maximale Blutungsschichtdicke quantifiziert, hat sich beispielsweise als prädiktiver Marker für symptomatische Vasospasmen, DCI und funktionelle Resultate erwiesen. In einer Kohorte von 646 Patienten entwickelten 41,5 % symptomatische Vasospasmen, 22,9 % eine DCI, 23,5 % einen zerebralen Infarkt und 29 % ein ungünstiges Outcome. Der BNI-Score zeigte eine signifikante Assoziation mit allen genannten Endpunkten und könnte somit als robuster, früh nutzbarer prognostischer Indikator betrachtet werden [68].

Ein zusätzlicher Ansatz zur frühzeitigen Risikoabschätzung ist der im hiesigen vaskulären Zentrum entwickelte SOFA-Score (*sequential organ failure assessment*), der das Ausmaß systemischer Organfunktionsstörungen über sechs Dimensionen erfasst: respiratorische Funktion (Horovitz-Quotient), kardiovaskuläre Stabilität (MAD/Katecholamine), hepatische Funktion (Bilirubin), renale Funktion (Kreatinin/Diurese), hämatologische Parameter (Thrombozytenzahl) sowie neurologischer Status (GCS) [81]. In einer aktuellen Analyse zeigte der SOFA-Score innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme eine ``area under the

curve`` (AUC) von 0,65 für die Vorhersage einer DCI und war demnach mit den etablierten Scores nach H&H und WFNS vergleichbar [81]. Eine vereinfachte Version, basierend auf GCS, MAD und Horovitz-Quotient, erreichte sogar eine AUC von 0,70 und stellt damit ein praktikables, schnell anzuwendendes Instrument zur frühen Identifikation von Hochrisikopatienten dar [81].

Zusammenfassend unterstreichen diese Erkenntnisse die bis dato unvollständig verstandene pathogenetische Komplexität der DCI und damit die enorme Bedeutung identifizierte beteiligte Faktoren innerhalb rationaler Screening- und Präventionsstrategien möglichst frühzeitig und effektiv zu adressieren [35, 36, 114, 122, 160].

2.3 Diagnostik der DCI

Es werden kontinuierlich neue Definitionen und Methoden zur weiteren Optimierung diagnostischer Modalitäten erprobt [70]. Die bislang national und international fest etablierten Untersuchungsschritte sollen im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

Risiko, Invasivität - und damit häufig verbunden - der technische, materielle und personelle Aufwand der diagnostischen Schritte zur Abklärung einer DCI, steigen stufenweise an. So finden grundlegende, non-invasive Untersuchungen zum Monitoring typischer Komplikationen kontinuierlich Anwendung, während sie bei konkretem Verdacht auf eine Ischämie durch invasivere Maßnahmen ergänzt werden.

Internationale Umfragen machten jüngst deutlich, dass die dezidierte Methodenwahl innerhalb dieser Untersuchungshierarchie zumeist einem einrichtungsintern etablierten Vorgehen obliegt und sich vielmehr nach der jeweiligen personellen Expertise und dem Vorhandensein technischer Ausstattung richten als nach einem einheitlichen, evidenzbasierten Standard [131].

Die neurologische Untersuchung inklusive Überprüfung der Vigilanz, Beurteilung anhand der Glasgow-Coma-Scale, sowie der Erfassung fokaler Defizite bildet das nach wie vor beste Instrument zur Früherkennung einer klinischen Verschlechterung von wachen, beurteilbaren Patienten [131].

Ihre Aussagekraft ist allerdings bei Non-Compliance, sedierten oder bewusstlosen Personen limitiert, sodass in diesen Fällen auf alternative Überwachungs- und Bildgebungsverfahren zurückgegriffen werden muss [131].

So gilt der transkranielle Doppler (*transcranial duplex* - TCD) als bewährtes, nicht-invasives Screening-Tool für Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen, anhand dessen Flussgeschwindigkeiten der großen intrakraniellen Arterien gemessen werden können [58, 75,

131]. Ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit, speziellim Zeitraum von zwei bis sieben Tagen posthämorrhagisch dient dabei, insbesondere in Kombination mit neurologischen Auffälligkeiten oder Zusatzmessungen, als dringlicher Hinweis auf symptomatische Vasospasmen. Da diese als starker Prädiktor einer DCI gelten, sollten dringlich weitere Maßnahmen zur diagnostischen Klärung und schnellstmöglichen Therapie getriggert werden. [66] Die meisten Studien gaben als Schwellenwert für die Definition des supratentoriell, entlang der MCA gemessenen Vasospasmus, eine Flussgeschwindigkeit von $> 120\text{cm/s}$ an [66].

Die 2024 veröffentlichte Mantra-Studie (*Survey on Monitoring and Management of Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage*; [131]), die 240 Zentren aus 38 Ländern umfasste, befragte die teilnehmenden Kliniken nach ihren klinischen Algorithmen zur Detektion von DCI nach sSAB. Während die klinische Untersuchung die am häufigsten angewandte Überwachungsmodalität über das Gesamtkollektiv hinweg war ($n=278$, 95,2 %), gaben 200 Kliniken (68.5 %) an, die TCD standardmäßig zur Vasospasmusüberwachung bei bewusstseinsgeminderten Betroffenen einzusetzen [131]. Die duplexsonographische Methode besitzt, insbesondere bei hohen Flussgeschwindigkeiten (*peak systolic velocity* $\geq 200\text{ cm/s}$), eine gute Spezifität (89-96,9 %) [58, 163] und bei der Detektion Vasospasmus-assoziiierter DCI infolge von sSAB einen hohen positiven Prädiktionswert (92,8 %) [58]. Hingegen liegt die Sensitivität der Dopplermethode, speziell an distal gelegenen Gefäßen, niedrig [163]. Insofern dient die Anwendung der TCD als sinnvolle, valide Stütze, um bei pathologischen Messwerten einem Vasospasmus- oder Infarktverdacht forcierter nachzugehen [75]. Da normwertige Ergebnisse allerdings keineswegs zum Ausschluss derartiger Komplikationen führen dürfen, ist die TCD als isolierte Entscheidungsgrundlage, vor Allem bei eingeschränkter Beurteilbarkeit des Patienten, unzureichend [58] [75] [29] [131].

Demgegenüber könnte laut einer Studie, die die TCD mit einem kontinuierlichen EEG (*continuous eeg* - cEEG) kombiniert hat, eine deutlich verbesserte Vorhersageleistung ermöglicht werden [146]. In einer Kohortenuntersuchung ($n=107$) mit einem multimodalen Ansatz konnte eine Sensitivität von 90 % erzielt werden [146] [58].

Die Nahfeld-Infrarot-Spektroskopie (*near-infrared spectroscopy* - NIRS) ist eine Form der non-invasiven, regionalen Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung (*regional cerebral saturation of O_2* - rSO_2) und soll darüber das metabolische Angebot-Bedarf-Verhältnis abbilden. Forschungsgruppen sahen eine Reduktion der rSO_2 um $\geq 12.7\%$ verbunden mit der Entstehung einer DCI (94% Sensitivität, $\approx 71\%$ Spezifität) [54].

Die quantitative Pupillometrie bietet den Vorteil der einfachen, inzwischen selbst mit dem Handy verfügbaren Überwachung der dynamischen Pupillenreaktion [105]. Studienergebnisse unterstrichen den potenziellen Wert der Methode, die im Rahmen von DCI signifikante

Veränderungen der Pupillenparameter, wie der maximalen Pupillenreaktion, detektieren kann [105].

Die cEEG ist eine Untersuchungsmodalität, mit der ischämische Veränderungen frühzeitig, vor Eintritt klinischer Symptome, erkannt werden können [110]. Einige rhythmisch-periodische Muster beziehungsweise epileptiforme Aktivitäten korrelieren in Kombination mit hohen TCD-Flusswerten stark mit einem erhöhten DCI-Risiko [31]. Die quantitative EEG-Auswertung vereinfacht das Monitoring mit reliablen Parametern, wie der relativen Alpha-Variabilität oder das Alpha/Delta-Ratio, und scheint aufgrund des dadurch geringeren Personalaufwands praxisnaher umsetzbar [17, 146]. Insgesamt spricht, trotz logistischer und interpretativer Herausforderungen, wachsende Evidenz für das cEEG als ergänzendes Monitoring [58, 131]. All jene, non-invasiven Kontinualverfahren ermöglichen eine, besonders für sedierte oder anderweitig eingeschränkt beurteilbare Patienten vielversprechende Beurteilung. Bislang bleibt die klinische Entscheidungsfindung anhand valider Schwellenwerte allerdings durch eine zu heterogene Datenlage sowie fehlende, methodische Standardisierungen limitiert [131].

Als nächste diagnostische Stufe folgen bildgebende Verfahren. Üblicherweise kommt auch für die Fragestellung einer DCI zunächst die native cCT zum Einsatz, um bei akuter neurologischer Verschlechterung andere strukturelle Ursachen, wie zum Beispiel neuen Blutungen oder einen Hydrozephalus, auszuschließen.[39, 66]. Sobald ein Blutungsrezidiv ausgeschlossen wurde und keine Kontraindikationen vorliegen, kann noch in gleicher Sitzung intravenöses Kontrastmittel appliziert werden [1]. Dies ermöglicht unter dem Namen der CTA eine extra- und intrakranielle Gefäßdarstellung zur Erkennung verschmächtigter, vasospastischer Gefäße [1, 61].

In Abhängigkeit von Ausprägung und Lokalisation der Vasospasmen, variiert die Sensitivität der CTA. Angaben in der Literatur variieren zwischen 82 % für leicht bis moderate Verengungen in kleinkalibrigen Hirnarterien und bis zu 99 % für stärker betroffene, große Gefäße [58, 103]. Die Auswertung kann durch Suszeptibilitätsartefakte sowie durch Überbewertung geringgradiger Kaliberschwankungen erschwert werden [103, 169].

Als verlässlichster non-invasiver Ansatz zur Detektion Ischämie-gefährdeter Hirnareals gelten in der Literatur derzeit perfusionsbildgebende Verfahren, insbesondere die Perfusions-Computertomographie (CTP) [61, 131]. In Kohortenstudien zeigte die Methode bei Patienten, die im weiteren Verlauf eine DCI erlitten, charakteristische Perfusionsdefizite innerhalb des DCI-Zeitfensters, also zwischen Tag 4–14 postiktal [131, 169]. Konkret ist dabei zumeist der CBF vermindert und die mittlere Transitzeit (*mean transit time*, MTT) verlängert [23, 61, 169].

Durch Messung des CBF und der MTT lassen sich Mikrozirkulationsstörungen visualisieren, die ein erhöhtes Risiko für Infarkte oder neurologische Verschlechterungen anzeigen können [23, 169]. Aufgrund methodischer Variabilität, beispielsweise bei Postprocessing-Algorithmen,

ist jedoch eine sorgfältige algorithmusspezifische Nachbearbeitung und Validierung notwendig, da gängige Apoplex-Schwellenwerte (z. B. $rCBF < 30\%$ oder $T_{max} > 6\text{ s}$) Hypoperfusionsareale im DCI-Kontext oft über- oder unterschätzen [61]. Beträchtlich abweichend von den Richtlinien für embolische Geschehen, schlug beispielsweise die Gruppe um Dong et al., 2019, nach einer prospektiven, klinischen Untersuchung von 252 konsekutiven Patienten mit sSAB, vor, eine Schwelle von T_{max} von 2,240 Sekunden in Perfusionsaufnahmen 24 Stunden nach initialer Bildgebung zu tolerieren [41][23](Bombardieri et al. 2024)(Bombardieri et al. 2024). Als anerkannte Korrelations-Grenzwerte für das Auftreten von DCI gelten 25-40ml/100g/min oder eine $MTT > 5 - 6,4$ Sekunden) [61, 169].

Zwar konnte der Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das funktionelle Outcome weiterhin nicht abschließend geklärt werden, doch wurde belegt, dass die Rate an DCI-assoziierten Infarkten deutlich geringer war, wenn die Perfusions-CT frühzeitig bei bestehendem Verdacht auf eine DCI eingesetzt wurde [1, 11].

Darüber hinaus stellte die Gruppe um Bautista et al., 2023, eine Möglichkeit zur Kombination mit dem zur Einschätzung Ischämie bedingter Veränderungen entwickelten ASPECT-Scoring (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) vor, wodurch ein prädiziertes Outcome mit Signifikanz korreliert werden konnte [20].

Für Hochrisiko-Patienten mit Ischämieverdacht oder fehlender klinischer Beurteilbarkeit können invasive Monitoringverfahren notwendig sein [50].

Goldstandard zur Vasospasmus-Detektion großer Hirngefäße bleibt die Kathetergesteuerte Panangiographie der Hirngefäße [1], auch wenn in Grenzfällen immer häufiger zugunsten der weniger invasiven CTA, meistens in Kombination mit einer CTP, auf diese verzichtet wird [1]. Alleinstellungsmerkmal der angiographischen Methode ist die Option zur Planung und simultanen Durchführung einer Intervention in einer Sitzung.

Die Techniken des ICP- und $PbtO_2$ - Monitorings sowie der zerebralen Mikrodialyse (*cerebral microdialysis* - CMD) erlauben direkte Messungen von Hirndruck, Sauerstoffversorgung beziehungsweise metabolischer Situation [62]. Eine 47 Studien umfassende Metaanalyse zu diesen Modalitäten könnte neue potenzielle Interventionszeitfenster eröffnen, da bei deren Anwendung drohende ischämische Ereignisse über Veränderungen in $PbtO_2$ -Messungen respektive dem Lactat/Pyruvat-Verhältnis zum Teil Stunden vor Infarktdemarkation oder klinischer Verschlechterung angekündigt wurden [62].

Die Elektrokortikographie (*Electrocorticography* - ECoG) zur Erfassung von CSD bietet ein hohes Sensitivitätspotenzial zur Detektion stummer, ischämischer Ereignisse und erlaubt präzise, interventionskonsequente Entscheidungen. Aufgrund des erforderlichen

neurochirurgischen Zugangs und der komplexen Datenanalyse ist ihr Einsatz derzeit auf ausgewählte Hochrisikopatienten in spezialisierten Zentren im Studienrahmen beschränkt [44, 123].

Durch Entwicklungen hin zu teils automatisierten, datenbankbasierten Analysetools, wie Machine-Learning-Modellen, könnten - entsprechende Validierungen vorausgesetzt - frühe Vorhersagen von DCI nach sSAH zum Teil vereinfacht werden [16, 131]. Hierdurch rücken multimodale, datenbasierte Risikoprognosen potenziell in den Vordergrund, um bisherige Strategien fallbasiert zu sensitivieren. Nach derzeitigem Publikationsstand dienen inflammationsabhängige Laborparameter, initiale Blutungscharakteristika und das Vorhandensein parenchymatöser Hämatoome als relevanteste Prädiktionsgrundlage [16, 169].

2.4 Management der DCI

Primäres Ziel von Prophylaxe wie auch Therapiemaßnahmen der DCI, besteht in der Vermeidung irreversibler, ischämischer Hirngewebsschäden und der Verbesserung des funktionellen Patientenoutcomes [66]. Wie der Pathomechanismus, so ist auch das Management vielschichtig und wird patientenindividuell, stufenweise und dynamisch von Prophylaxe bishin zur Therapie, eskaliert [66, 131].

Prinzipien, die wie im Akutmanagement erläutert, bereits ab Diagnosestellung initiiert werden, greifen auch innerhalb des darauffolgenden Zeitfensters drohender, verzögerter Ischämien [66]. Insbesondere Volumen- und Elektrolytstatus sollten im Sinne einer Euvolämie und eines physiologischen, metabolischen Status ausbalanciert, kardiopulmonale Parameter sowie etwaige invasive Neuromonitoring-Methoden und Liquorableitungsverfahren, innerhalb der Zielbereiche titriert, und bei erhöhtem epileptogenen Risiko, antikonvulsive Therapien erwogen werden ([37, 39, 66].

2.4.1 Volumenmanagement und Einhaltung weiterer klinischer Parameter

Ein zentrales Prinzip in der Prophylaxe einer DCI, ist die Aufrechterhaltung einer Euvolämie, also eines physiologischen, intravasalen Blutvolumens [66]. Sowohl Hypovolämie als auch Hyponatriämie sind häufige, posthämorrhagische Problemstellungen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung sekundärer Ischämien assoziiert sind [131, 169, 180]. Aus diesem Grund wird eine normovolämische Flüssigkeitstherapie angestrebt, die im Regelfall auf isotonen Kristalloiden basiert und innerhalb derer ebenso Normotonie, Normonatriämie, Normoglykämie und Normothermie zu wahren sind [50]. Der routinemäßige Einsatz von vormals gültigen Prinzipien, wie der Hypervolämie oder der prophylaktischen „Triple-H“-Therapie (Hypervolämie, Hypertonie, Hämodilution) wurde wegen fehlender Evidenz wieder

verlassen [66] - auch, da sie in prädisponierten Patientengruppen leicht zu kardiopulmonalen Komplikationen führen [37, 66, 131].

Neben der Volumenbilanz ist die Einhaltung weiterer physiologischer Parameter kritisch. Zielblutdruckwerte müssen innerhalb des angestrebten Rahmens gehalten, Hypoxien, Anämien und metabolische Entgleisungen strikt vermieden werden [37, 66]. Über jene Parameter kann eine adäquate zerebrale Perfusion gesichert und damit einer sekundären Ischämie entgegengewirkt werden. Da etwa bei der Hälfte der Patienten, die eine sSAB erlitten, eine Anämie vorliegt, diese aber stark mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, liegt die empfohlene Transfusionsschwelle auch ohne bestehende DCI bereits bei 8 mg/dl [113]. Bei schwer steuerbaren Blutdruckfluktuationen, etwa infolge einer Nimodipin-induzierten Hypotonie, ist eine fallindividuelle Anpassung der kardiovaskulären Einstellung vordringend, um einen suffizienten CPP zu erhalten.

2.4.2 Medikamentöse Erstlinien-Therapie

Auch in Bezug auf das Management der DCI, besteht der einzig wissenschaftlich gesicherte, pharmakologische Ansatz in der Gabe des Kalziumkanalblockers Nimodipin [98, 104, 117]. Wie für die Vasospasmusprophylaxe vorbeschrieben, wird Nimodipin innerhalb der ersten 96 Stunden nach stattgehabter Blutung, in einer Dosis von 60 mg, - im deutschsprachigen Raum - enteral, alle vier Stunden und über insgesamt 21 Tage verabreicht [39]. Unter Beibehaltung dieses Regimes konnte eine signifikante Verbesserung des funktionellen Outcomes sowie des Auftretens DCI-assoziiierter Infarkte nachgewiesen werden [16, 98, 98, 117, 117]. Eine Reduktion angiographischer Vasospasmen wurde dabei jedoch nicht als notwendigerweise assoziiert gesehen [107, 117]. Andere Calciumkanalblocker wie Nicardipin zeigten bislang zwar teilweise einen positiven Effekt auf Vasospasmen, allerdings nicht konsistent auf das neurologische Outcome [104, 184]. Darüber hinaus empfehlen aktuelle Leitlinien eine prophylaktische venöse Thromboembolie-Prophylaxe bei allen Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung im Rahmen der Standard-Intensivversorgung, sofern keine schwere Kontraindikation besteht [66]. Eine routinemäßige antithrombozytäre Therapie zur Prävention einer DCI selbst wird jedoch nicht empfohlen, da dies weder mit einer verbesserten neurologischen Prognose noch einer sicheren Reduktion der Inzidenz sekundärer Ischämien belegt ist [66, 169].

Bezüglich der Anwendung von Steroiden zur Eindämmung inflammatorischer Prozesse, konnte in retrospektiven, klinischen Studien zwar eine Outcome-Besserung, jedoch keine signifikante Änderung der DCI-Rate gesehen werden. Evidenz aus größeren prospektiven Studien liegt jedoch aktuell nicht vor. Deren generelle Anwendung im Rahmen des DCI-Managements wird somit nicht empfohlen [108].

Bei nach sSAB neu aufgetretenen fokalen oder generalisierten Krampfanfällen wird die Behandlung mit einem Antikonvulsivum für vorerst sieben Tage mit sich anschließender Reevaluation empfohlen [66]. Die routinemäßige antikonvulsive Prophylaxe bei allen sSAB-Patienten wird hingegen nicht empfohlen, kann allerdings bei Hochrisiko-Konstellationen, wie bei schwerer intrazerebraler Blutung, Hydrozephalus oder kortikal gelegenen Infarkten erwogen werden [17, 66, 146]. Zudem sollten insbesondere sedierte oder neurologisch schwer beurteilbare Patienten im Falle unklarer, neuer neurologischer Defizite im Verlauf, ein cEEG erhalten, um mögliche nonkonvulsive Anfälle zu detektieren [66, 146].

2.4.3 Induzierte Hypertension

Manifestiert sich eine DCI, wird als etablierte Erstlinientherapie zunächst die induzierte arterielle Hypertension (iHTN) angestrebt, wenngleich bis dato prospektiv gewonnene Erkenntnisse zur abschließenden Beurteilung des Effekts fehlen. [66, 82, 131]. Wann immer fallindividuell tolerabel, soll durch die Erhöhung des Zielblutdrucks eine verbesserte zerebrale Perfusion erreicht werden. Hierauf zeigen sich neurologische Defizite oftmals wieder reversibel [37, 39, 131].

Ist zum Erreichen des Blutdruckziels eine Augmentation mit Inotropika notwendig, sollten der MAD und das Herzzeitvolumen (HZV) kritisch mitbetrachtet werden [66]. Welches Messverfahren sich allerdings zur Bilanzierung des Volumen- und Hämodynamikstatus am besten eignet, ist weiterhin nicht eindeutig definiert [15, 66, 131]. Für die prophylaktische Anwendung iHTN, ehe es zur Symptomausprägung kommt, ist die Datenlage bislang unzureichend. Auch aufgrund möglicher Risiken wie Myokardischämien, dem Lungenödem oder der Rupturgefahr etwaiger nicht gesicherter Aneurysmata, die mit der iHTN in Verbindung gebracht werden, wird sie ohne klinische Zeichen einer DCI nicht vorsorglich empfohlen [15].

2.4.4 Endovaskuläre Interventionen

Im Falle einer trotz iHTN therapierefraktären DCI und drohenden Infarkten, kann im individuellen Fall eine EVT erwogen werden [66, 79, 115, 117, 118, 120, 123, 131]. Üblicherweise finden dabei mechanische Angioplastien großkalibriger Hirngefäße oder intraarterielle Applikationen vasospasmolytisch wirksamer Medikamente Anwendung, wobei beide Strategien darauf abzielen, die zerebrale Perfusion betroffener Areale zu optimieren [123]; [151].

Das mechanische Therapieprinzip der Angioplastie beruht auf Überdehnung spastisch stenosierter, proximaler Hirnarterien [123], nachdem ein geeignetes Device, zumeist ein Ballon, transluminal über einen Gefäßkatheter bis an das stenosierte Gefäß vorgeschoben und dilatiert wurde. Die dabei bewirkte Fragmentierung kontraktile Aktin-Myosin-Verbindungen erzwingt eine lokale Relaxation beziehungsweise partielle Dilatation der

vasokonstriktiven, glatten Gefäßwandarchitektur [123]. Das Verfahren wird am häufigsten Ballon-, seltener auch Stent- oder Flow-Diverter- assistiert durchgeführt. [123, 151]. Resultierende Komplikationen sind typischerweise intimale Läsionen, die ihrerseits über inflammatorische Reize und vermehrte Proliferation Re-Stenosierungen evozieren können [1]. Seltener drohen, vorrangig intraprozedural auftretende, Dissektionen, Rupturen, thromboembolische Ereignisse oder distal des Interventionsareals hervorgerufene Minderperfusionen mit möglicher Reperfusionsschädigung, Ödembildung oder Infarktfolge [1, 123].

Die transluminale BAP erzielt in Beobachtungsreihen und jüngeren systematischen Übersichten hohe angiographische Erfolgsraten um 93 % [111] und damit bei etwa 50-65 % der Patienten eine postinterventionelle klinische Verbesserung [1, 111] sowie bei etwa 51 % ein gutes späteres Outcome [111]. Von periprozeduralen, Komplikationen, hämorrhagisch wie ischämisch, wird dabei heterogen, insgesamt jedoch mit höheren Raten als bei der intraarteriellen Vasospasmolyse, berichtet. Insbesondere berichtet eine Studie auch über eine hohe Mortalitätsrate um etwa 20 % [111] in Relation zur IAN gehörigen (14 %) [9, 111, 130].

Zur medikamentösen, intraarteriellen Vasospasmolyse werden am häufigsten die Vasodilatoren Nimodipin, seltener und vor allem außerhalb Deutschlands auch Nicardipin, Milrinon oder Verapamil eingesetzt [80, 111, 131, 151]. Die Präparate können einerseits intermittierend appliziert werden, sodass deren Verabreichung unmittelbar nach der Angiographie wieder beendet wird [6, 21, 65, 66, 80, 106, 127, 151, 173]. Andererseits kann die Medikamentengabe kontinuierlich über in den hirnversorgenden Gefäßen einliegende Mikrokatheter fortgeführt werden [6, 21, 65, 66, 80, 106, 127, 151, 173]. Am Beispiel des dabei am häufigsten angewandten Nimodipin (kIAN) [127], werden dazu Mikrokatheter transfemoral, über die Arteria femoralis, oder transbrachial, über die Arteria brachialis, eingeschleust und unter angiographischer Kontrolle in die ipsilateralen Zielgefäße vorgeschoben, die das vasospastische Areal versorgen - entweder die ICA oder die VA [21, 65, 79, 106]. Die Katheter können - auch über mehrere Tage hinweg - intraluminal im Zielgefäß verbleiben, bis der Vasospasmus klinisch oder radiomorphologisch regredient ist [21, 65, 79, 106]. Über den gesamten Applikationszeitraum hinweg werden Heparin und Thrombozytenaggregationshemmer, ebenfalls perfusorgesteuert, konkomitant zur Nimodipingabe verabreicht, um thromboembolische Ereignisse zu verhindern [21, 65, 106]. Entscheidender Vorteil dieser Methode gegenüber der Angioplastie ist, dass nicht nur großlumige Gefäße, sondern auch Mikrovasospasmen, die eine wesentliche, pathomechanistische Rolle spielen, erreicht werden [98].

Gegenüber Nimodipin wurden über die vergangenen Jahrzehnte hinweg eine Reihe weiterer Wirkstoffe -überwiegend ebenfalls aus der Gruppe der Calciumantagonisten- zur Anwendung der IAN verglichen, wobei sich diese bis dato nicht etablieren konnten [111].

Verapamil zeigte beispielsweise konsistent angiographische Verbesserungen, auch distaler oder multifokaler Vasospasmen, jedoch ohne, dass bislang ein einhergehendes Outcome-Benefit dafür nachvollzogen wurde. Darüber hinaus ist die Anwendung dadurch limitiert, dass aufgrund der Phenylalkylamin bedingten L-Typ-Rezeptor-Selektivität als unerwünschte systemische Wirkung rasch schwere Hypotonien und bradykarde Episoden auftreten können [74, 111].

Das für Nicardipin sonst sehr günstige vasodilatatorische und vergleichsweise komplikationsarme Profil ist aufgrund insuffizienter, überwiegend retrospektiv ausgerichteter Studienlage, nicht zur Standardanwendung gesichert. Nichtsdestoweniger scheinen vorhandene Ergebnisse in systematischen Übersichtsarbeiten aufgrund der hohen Erfolgsraten vielversprechend. (klinisches Ansprechen postinterventionell: 73,5 %, Gesamtmortalität: 6 %) [111].

Milrinon, ein Phosphodiesterase-3-Inhibitor mit vasodilatatorischen wie auch antiinflammatorischen Eigenschaften, zeigt in kleineren Kohortenstudien vielversprechende angiographische und perfusionsbasierte Effekte, wird jedoch aufgrund begrenzter Datenlage bislang nicht leitliniengestützt empfohlen [2, 102, 111, 155].

Für den Rho-Kinase-Inhibitor Fasudil fand sich überwiegend in asiatischen Studien eine Reduktion angiographischer Vasospasmen und der DCI-Inzidenz. Jedoch konnte sich dessen Anwendung außerhalb Japans aufgrund eingeschränkter Wirkstoffverfügbarkeit und fehlender randomisierter Phase-III-Studien nicht durchsetzen [168].

Der früher für die intraarterielle Vasospasmus-Therapie eingesetzte Wirkstoff Papaverin gilt inzwischen als obsolet, da trotz kurzfristiger Vasodilatation relevante neurotoxische Effekte, ICP-Krisen und eine sehr kurze Wirkdauer beschrieben wurde [111, 168].

Dass die kIAN eine sichere Methode zur signifikanten Reduktion von angiographischen Vasospasmen darstellt und mit einer geringen Komplikationsrate einhergeht, konnten frühere Beobachtungsstudien zeigen [80]. In der klinischen Erfahrung kann in dieser dafür hoch selektionierten, teils schwer von DCI betroffenen, Patientengruppe ein erheblicher Anteil funktionelle Alltagsunabhängigkeit erreichen [80, 106]. Bislang konnte jedoch nicht evidenzbasiert geklärt werden, ob die intraarterielle Gabe von Nimodipin im Falle refraktärer DCI, sich auch nachweislich positiv auf das Patientenoutcome auswirkt [21, 65, 66, 79, 106]; [127]; [173].

2.4.5 Spezielle und experimentelle Therapien

Über die genannten, klassischen Strategien zur Reduktion von DCI hinaus, werden weitere Herangehensweisen erforscht [25]. Beispiele dafür sind Modulationen früh-hypoxischer, neuro- und thromboembolischer Metabolite [32, 126], Verfahren zur Erhöhung der Blut-Liquor-Clearance [78, 162], sowie zur automatisierten Filtration, etwa durch doppellumige Liquordrainagesysteme [172, 183]. Zum Teil noch in präklinischen Studien, werden substanzbasiert außerdem Serotonin-Antagonisten [182], Sartane [171], Statin-Analoga [91, 125], Endothelin-Rezeptorblocker [13] sowie Antithrombotika evaluiert [47], wobei sich bislang noch kein konsistenter Nutzen für deren klinischen Einsatz zeigte [25]. Basierend auf dem Prinzip der Reduktion oxidativen Stresses über eine möglichst frühzeitige Entfernung extravasalen Blutes, wurde die klinische EARLYDRAIN-Studie (2011-2016, [179]) durchgeführt. Ziel war es, multizentrisch, randomisiert den potenziellen Nutzen (primär: mRS-Outcome, sekundär: Inzidenz an DCI, Mortalität und Vasospasmen) einer frühzeitig etablierten lumbalen Liquordrainage nach sSAB zu untersuchen und mit der Standardversorgung zu vergleichen. Die Intervention wurde innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem Blutungsereignis begonnen und daraufhin kontinuierlich 5ml/h Liquor über die Lumbaldrainage drainiert. Die Interventionsgruppe wies, verglichen mit der der Standardtherapie, eine reduzierte Rate ungünstiger neurologischer Outcomes (mRS 3 - 6) sowie eine geringere Inzidenz DCI-assoziiierter Infarkte zum 6-Monats-Follow-up auf. Diese Ergebnisse unterstreichen somit die Relevanz einer frühzeitigen, verbesserten Blutclearance in der Versorgung nach sSAB, um funktionelle Ergebnisse positiv zu beeinflussen zu können [179]. Auf den Mechanismus aufbauend wurde in der kürzlich publizierten PILLAR-XT-Studie ein über einen spinalen Katheter eingebrachtes geschlossenes-Kreislauf-Liquorfiltrationsverfahren (Neurapheresis CSF Management System) erprobt. Durch die Anwendung konnten im Liquor signifikant reduzierte Zellzahlen von Erythrozyten und Proteinen im Liquor gemessen werden, was gegenüber historischen Kontrollgruppen auf eine effektive und zügigere Elimination subarachnoialen Blutes hinwies. Somit könnte die Technik potenziell oxidativ-toxische Effekte freigesetzter Blutabbauprodukte reduzieren [22].

Mit dem selben Ziel, das Clearance-System über einen weiteren Zugangsweg zu optimieren, untersucht die, zum Zeitpunkt des Schreibens laufende, SPLASH (*Stereotactic cisternal lavage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage with urokinase and nimodipine for the prevention of secondary brain injury*) – Studie [140] die stereotaktische zisternale Lavage mittels Urokinase und Nimodipin. Über einen stereotaktisch in die basalen Zisternen eingebrachten Katheter wird hierbei die Kombination fibrinolytisch und vasospasmolytisch wirksamer Substanzen appliziert, um den Blutabbau des Extravasats zu beschleunigen, und über diesen Mechanismus DCI-assoziierte Infarkte zu reduzieren. Endpunkte sind sowohl das funktionelle Outcome als auch das Auftreten von DCI und Vasospasmen [140].

Zusammenfassend umfasst das klinische Management der DCI nach Ausschöpfung von Basismaßnahmen zur Sicherung einer Homöostase zunächst die Augmentation durch eine hypertensive Blutdruckeinstellung [39]. Bei Therapierefraktärität kommen dann endovaskuläre Therapien zum Tragen, wobei fallindividuell im interdisziplinären Expertensetting zwischen den Optionen der Angioplastie, einmaliger und kontinuierlicher intraarterieller Vasodilatatorgabe entschieden werden sollte [50, 111]. Transluminale BAP gehen vermutlich mit einem ausgeprägteren und nachhaltigeren Effekt als bei der IAN einher, bergen jedoch ein höheres Risiko für vaskuläre Komplikationen [123]. Zudem sind die Möglichkeiten der Gefäßerweiterung begrenzt auf umschriebene Dilatationsstellen an proximal gelegenen, ausreichend weitlumigen Hirngefäßen [111]. Intraarterielle Calciumantagonisten sind hingegen technisch einfacher zu applizieren, erreichen auch distale Gefäßabschnitte und haben ein günstigeres Risikoprofil. Demgegenüber scheint die pharmakologische Wirkung allerdings häufig transient, sodass gegebenenfalls multiple Interventionen von Nöten sind oder kontinuierliche Verfahren, wie die kIAN, erwogen werden sollten [111, 116].

Erschwert wird die Wahl des für den jeweiligen Patienten optimalen Vorgehens durch eine große, vorherrschende Praxisvariabilität in Bezug auf die Eskalationstherapien - mit der Folge einer Ermangelung an einer soliden, randomisierten Studienlage, auf deren Basis Indikationskriterien und Therapiesequenz konkreter vereinheitlicht würden [131].

Die vorliegende Arbeit soll klären, ob die Anwendung der kIAN sich im Falle einer therapierefraktären DCI nach sSAB profitabel auf das Patientenoutcome sowie das Auftreten DCI-assoziierten Infarkte auswirkt. Somit soll einer der derzeit unerforschten Punkte zur Entscheidungsfindung in der Therapie adressiert und diese damit erleichtert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Für die vorliegende Studie wurde entsprechend den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 beziehungsweise seiner späteren Zusätze oder vergleichbarer ethischer Standards bei der lokalen Ethikbehörde (Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz) ein Ethikbescheid eingeholt und zustimmend bewertet. (Protokoll-Nummer 2023-17168-retrospektiv) Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde auf patientenindividuelle Einverständniserklärungen verzichtet.

3.2 Patientenkollektiv und Studiendesign

Retrospektiv wurden all diejenigen Patienten identifiziert, die im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 30. Juni 2021 mindestens 18 Jahre alt waren und aufgrund einer sSAB

stationär in die neurochirurgisch-intensivmedizinische Abteilung der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen wurden.

Die Patienten wurden den Kohorten vor (01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2015) und nach (01. Juli 2016 bis 30. Juni 2021) Einführung der kIAN zugeteilt. Während in der frühen Kohorte hauptsächlich BAP Anwendung fanden, löste die kIAN die endovaskuläre Standardtherapie bei therapierefraktärer DCI ab 2016 größtenteils ab. Patienten, die im Übergangszeitraum von Januar und Juni 2016 behandelt wurden, wurden aufgrund von Überschneidungen beider Methoden von der Analyse ausgeschlossen.

Weiteres Einschlusskriterium war die Verfügbarkeit einer kraniellen Bildgebung (cCT oder cMRT) aus der Zeitspanne von 14 bis 28 Tagen nach dem initialen Blutungsereignis. Diese diente als Grundlage, im Kontext mit Angaben zum klinischen Outcome, die ebenfalls aus der Patientenakte ersichtlich sein mussten, nach DCI-assoziierten Infarkten zu suchen.

3.3 Datenanalyse und Studienendpunkte

Die Daten wurden aus den Patientenakten in anonymisierte Patiententabellen extrahiert. Gesammelt wurden dabei Angaben zur näheren Patientencharakterisierung (Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie), Daten, die das Blutungsereignis näher beschrieben (Vorhandensein eines Aneurysmas als Blutungsquelle, H&H- sowie Fisher-Scores) und ob, beziehungsweise welche EVT im Falle einer behandlungsrefraktären DCI Anwendung fand. Zudem wurden den Patientenakten Informationen zum klinischen Outcome (mRS) bei Krankenhausentlassung entnommen und dieses in günstig beziehungsweise ungünstig eingeteilt. Ein Patientenoutcome von 0-2 auf der mRS wurde als günstig, eines von 3-6 als ungünstig definiert. Sowohl bei Krankenhausentlassung als auch nach sechs Monaten wurde das Patientenoutcome erhoben, sofern Follow-up-Daten verfügbar waren. In Fällen, in denen keine Untersuchung nach sechs Monaten, aber zu einem anderen Zeitpunkt zwischen drei und zwölf Monaten nach initialer Blutung dokumentiert war, wurde stattdessen die vorhandene Alternative ausgewertet.

Als weiterer Outcome-Parameter wurde das Auftreten DCI-assoziiierter Infarkte analysiert. Hierzu wurden die kraniellen Bildgebungen (cCT oder cMRT), die im Zeitraum zwischen 14 und 28 Tagen nach dem primären Blutungsereignis angefertigt worden sind, durch einen unabhängigen, gegenüber den übrigen Daten verblindeten, Neuroradiologen befundet. Lag ein zerebraler Infarkt vor, so wurde die kranielle, Bildgebung seit der sSAB vollständig reevaluiert und dabei explizit diejenigen Infarkte als DCI – assoziiert bewertet, für die es keine alternative Erklärung gab.

3.4 Klinisches Management der Subarachnoidalblutung und der DCI

Das klinische Management erfolgte gemäß unseren institutsinternen Protokollen, die, wie erläutert, an die gültigen nationalen Leitlinien angelehnt sind [80, 118–121, 128].

Zusammengefasst erfolgte die Diagnosestellung einer sSAB durch Anfertigung einer cCT - Bildgebung. Sodann schlossen sich in unmittelbarer Ergänzung eine CTA sowie eine DSA an, um die Blutungsquelle zu detektieren. Lag ein Aneurysma vor, so wurde der Casus interdisziplinär mit den Kollegen der Neuroradiologie diskutiert. Das Aneurysma wurde dem gefundenen Konsens entsprechend entweder per chirurgischem Clipping oder endovaskulärem Coiling, innerhalb von 24 Stunden, verschlossen.

Alle Patienten wurden primär auf die Intensivstation aufgenommen. Wann immer indiziert, wurden externe ventrikuläre Drainagen (EVD) oder Lumbaldrainagen (LD) etabliert, um einen etwaigen Hydrozephalus zu behandeln. Die neurologischen Kontrollen erfolgten engmaschig. Im Falle bewusstloser Patienten, wurden, sofern keine Kontraindikation bestand, intraparenchymale, frontal gelegene Sonden platziert um ICP und pbtO₂ zu überwachen.

Nach Sicherung der Blutungsquelle, erfolgte bei einem Teil der Patienten, bei denen es die verantwortlichen Neuro-Intensivmediziner für adäquat befanden, die Verlegung auf die Intermediate Care- oder die neurochirurgische Normalstation, wo ebenfalls hochfrequente neurologische Routinekontrollen stattfanden.

Alle Patienten erhielten über drei Wochen nach initialer Blutung, auf enteralem Weg, Nimodipin in einer Standarddosis von 60mg, alle vier Stunden.

Eine DCI wurde immer dann vermutet, wenn es klinisch zu einer global- oder fokalneurologischen Zustandsverschlechterung kam. Bei eingeschränkter neurologischer Beurteilbarkeit, beziehungsweise bei bewusstlosen Patienten, zählten darüber hinaus steigende Flussgeschwindigkeiten in der Dopplersonographie der intrakraniellen Gefäße oder abfallende pbtO₂-Werte von > 15mmHg zu den diagnostischen Kriterien.

Im Falle einer DCI, erfolgte die Induktion arterieller Hypertension und die Durchführung einer CTP sowie einer CTA. Bei therapierefraktärer DCI, bei zerebraler Hypoperfusion oder schweren Vasospasmen, indizierten die zuständigen Neurointensivmediziner nach Beratung mit den endovaskulären Spezialisten die Durchführung einer DSA in endovaskulärer Interventionsbereitschaft [80].

Außer dem Regimewechsel in der endovaskulären Therapie von Angioplastien hin zur kLAN, wurde während des Studienzeitraums aufgrund der seinerzeit gewonnenen Erkenntnisse aus dem MASH (*Magnesium for Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage*) - [42] beziehungsweise STASH (*Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage*) -Trial [76] zudem die standardmäßige Verabreichung von Magnesium und Simvastatin beendet. Darüberhinaus blieb der Therapiestandard für Betroffene nach sSAB über die gesamten Beobachtungsspanne hinweg unverändert.

3.5 Endovaskuläre Therapie

3.5.1 KIAN

Zur Durchführung der kIAN wurde für gewöhnlich zunächst über Punktion der Arteria femoralis communis mit einem 6French-Führungskatheter ein subpetrosaler, endovaskulärer Zugang communis etabliert. Sodann wurden, in Abhängigkeit von der Seite des drohenden DCI-assozierten Infarktes, ein bis zwei Mikrokatheter in den extrakraniellen Anteil der ICA oder in die VA vorgeschoben.

Nimodipin (Nimotop®S, 10mg/50ml, Bayer Vital GmbH GB Pharma) wurde initial kontinuierlich mit einer Infusionsrate von 2mg/h (10ml/h) verabreicht. Zur Vermeidung von Katheterokklusionen und Appositionsthromben erfolgte parallel die Applikation von Heparin (Ratiopharm, Ulm, Deutschland) in einer Konzentration von 1 I.E./ml mit 10 ml/h, sodass sich eine Gesamtinfusionsrate von 20ml/h ergab. In Abhängigkeit der individuellen klinischen und bildmorphologischen Entwicklung wurde die Nimodipin-Infusionsrate im Weiteren schrittweise reduziert. Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen erfolgte zusätzlich eine gewichtsadaptierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Tirofiban (Advanz Pharma Corp., London, Vereinigtes Königreich).

Abbildung 4 stellt den Aufbau der kIAN schematisch mit einliegenden Mikrokathetern und den am Patienten angeschlossenen Perfusoren dar.

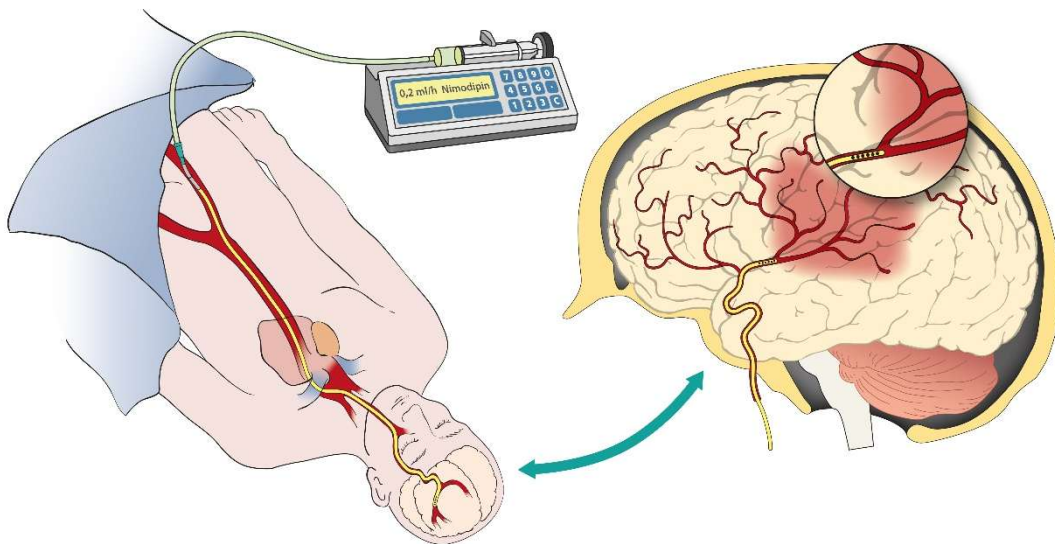


Abbildung 4: Schematischer Aufbau der kIAN mit einliegenden Mikrokathetern und am Patienten angeschlossenen Perfusor.

3.5.2 Intermittierende Einmalapplikation von intraarteriellem Nimodipin (IAN)

Analog zum Vorgehen bei der kIAN fand auch die IAN statt. Hierbei wurde über die in der Arteria carotis interna oder Arteria vertebralis platzierten Führungskatheter eine Dosis von 1mg Nimodipin über einen Zeitraum von 30 Minuten appliziert.

3.5.3 Angioplastie

Zur Durchführung der transluminalen BAP wurde ein 6-French-Führungskatheter in der dafür anvisierten, extrakraniellen ICA oder VA positioniert. Anschließend wurde ein Mikrokatheter über einen 0,014-Zoll durchmessenden Mikroführungsdraht vorgeschoben. Die Auswahl non-complianter Ballonkatheter erfolgte entsprechend dem jeweiligen Gefäßdurchmesser, bevor diese gezielt im Bereich der hämodynamisch relevanten Stenose platziert und zur perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) entfaltet wurden.

3.6 Statistik

Ziel der statistischen Analyse war es zu untersuchen, ob der Methodenwechsel der Standardtherapie bei therapierefraktärer DCI von der PTA hin zur kIAN einen Einfluss auf die klinischen Outcomes hatte. Von besonderem Interesse waren dabei die primären Outcome-Parameter: das Auftreten DCI-assoziierter Infarkte und ein günstiges funktionelles Patientenoutcome (mRS 0-2) bei Entlassung sowie nach sechs Monaten. Hierzu wurden Kontingenztafeln erstellt und Fisher-Exakt-Tests durchgeführt.

(<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>). Als statistisch signifikant galten zweiseitige p-Werte $< 0,05$.

Um den reinen Behandlungseffekt herauszustellen, wurde ein Propensity-Score-Matching vorgenommen, wobei für die Kovariaten Alter, Geschlecht, H&H-Score, Fisher-Score, arterielle Hypertonie, aktiven Nikotinkonsum sowie den Nachweis eines Aneurysmas als Blutungsquelle adjustiert wurde. Die Schätzung inverser Wahrscheinlichkeitswichtungen erfolgte mittels des R-Pakets WeightIt (Version 1.4.0).

Inverse Wahrscheinlichkeitswichtungen wurden unter Verwendung des Software-Pakets R (R package WeightIt, Version 1.4.0) geschätzt und eine ganzzahlig gleichgewichtete Pseudopopulation konstruiert, indem die Wichtungen auf einen Mittelwert von 1 normiert und die Beobachtungen entsprechend der resultierenden Gewichte repliziert wurden.

Die in den Kontingenztafeln dargestellten Fallzahlen beziehen sich folglich auf diese gewichtete Pseudo-Stichprobe und entsprechen nicht den Zahlen der Patienten-Rohdaten. Zur Einordnung der statistischen Präzision wurde eine effektive Stichprobengröße (*effective sample size*, ESS) von $n=136$ angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Insgesamt 479 Patienten, die sich konsekutiv zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 30. Juni 2021 zur Behandlung einer sSAB in unserer Abteilung befanden, wurden gescreent. Darunter wurden 20 Patienten aufgrund des Zeitraums ihrer Behandlung während des Methodenübergangs zwischen dem 01. Januar 2016 und 30. Juni 2016, ausgeschlossen.

Unter den verbleibenden 459 Patienten lagen für 292 sowohl klinische Outcome-Daten als auch eine kranielle CT oder MRT im Intervall von 14-28 Tagen nach Blutungsereignis vor, sodass diese in die Analyse eingeschlossen wurden.

Von den eingeschlossenen 292 Patienten wurden 145 vor (prä-kIAN-Kohorte; 2011–2015) und 147 nach Einführung der kIAN (kIAN-Kohorte; 2016–2021) behandelt.

Abbildung 5 gibt einen detaillierten Überblick über das eingeschlossene Patientenkollektiv.

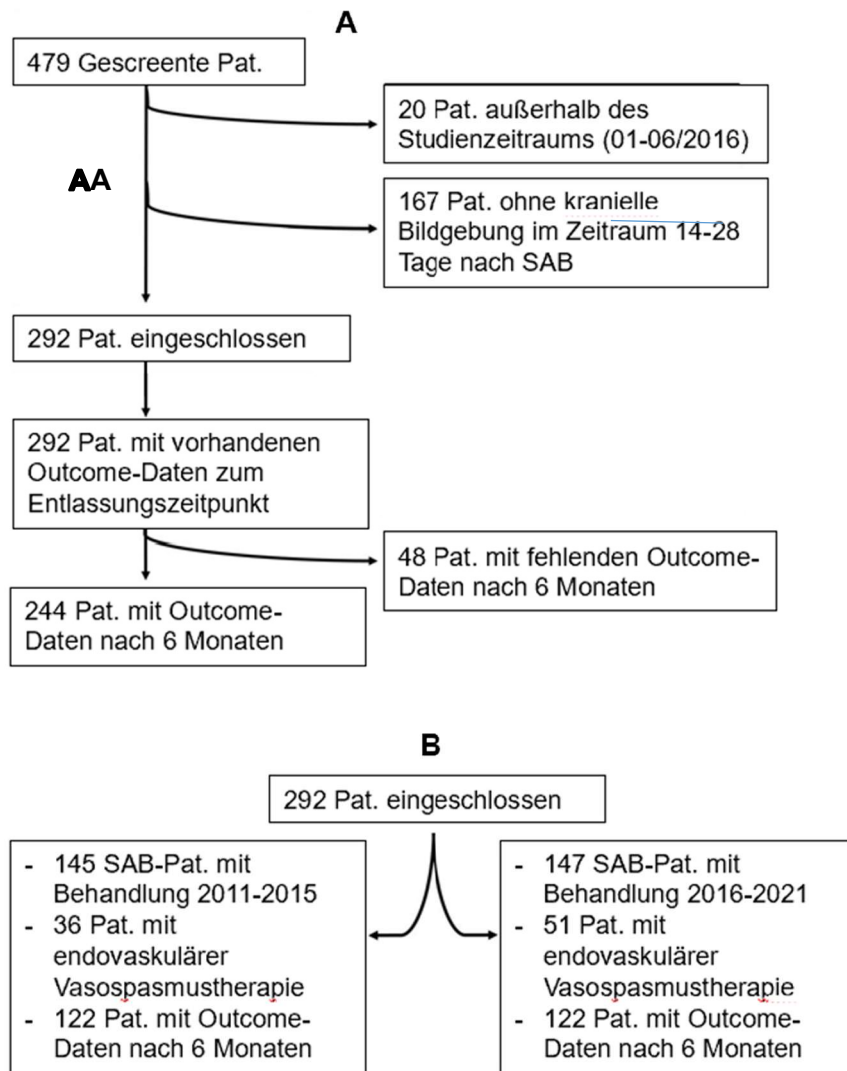


Abbildung 5: (A) Identifikation des potentiellen Patientenkollektivs mit Evaluation anhand der Ein- und Ausschlusskriterien. (B) Darstellung der beiden Patientenkohorten vor- und nach der Einführung der kIAN.

In 92 % der Fälle in der prä-kIAN - Kohorte und in 91 % der Fälle in der kIAN - Kohorte wurde ein Aneurysma als Blutungsquelle der sSAB detektiert. Zwischen den beiden Gruppen bestanden keinerlei signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters oder in der Geschlechterverteilung.

Bezüglich der klinischen und radiomorphologischen Blutungsscores bei Aufnahme, zeigte sich allerdings ein höherer Anteil von schwergradig betroffenen Patienten, mit H&H-Scores von 4 und 5 sowie einem Fisher-Score von 4, in der kIAN - Gruppe im Vergleich zur prä-kIAN - Gruppe. Weitere Unterschiede zwischen den Kohorten fanden sich in der Prävalenz arterieller Hypertonie sowie im aktiven Nikotinkonsum.

Eine detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika und der Blutungsschwere gibt Abbildung 6.

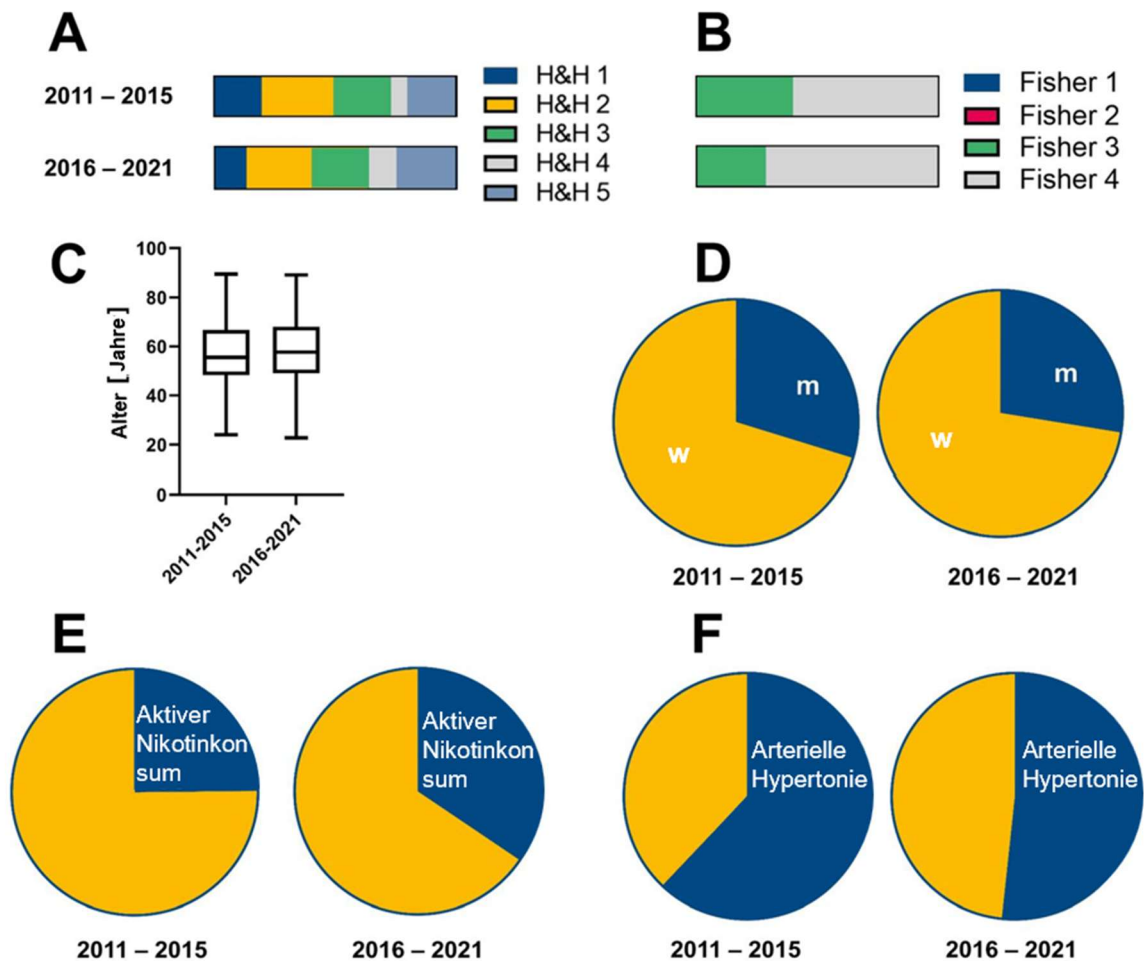


Abbildung 6: Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika und der Blutungsschwere jeweils beider Studienkohorten prä- und post-kIAN.

4.2 Endovaskuläre Interventionen zur Behandlung schwerer Vasospasmen

Von den 292 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 87 (29,8 %) aufgrund einer therapierefraktären DCI eine endovaskuläre Vasospasmustherapie. Hiervon entstammten 36 Patienten der prä-kIAN-Gruppe (24,8 %) und 51 Patienten der kIAN-Gruppe (34,7 %).

In der prä-kIAN-Gruppe erhielten 36 Patienten endovaskuläre Behandlungen. Dabei wurden bei 19 Betroffenen Ballonangioplastien der vasospastischen zerebralen Arterien in Kombination mit einer intraarteriellen Einmalapplikation von Nimodipin vollzogen. Lediglich in einem Einzelfall der übrigen Patienten wurde mittels kontinuierlicher intraarterieller Nimodipininfusion (kIAN) behandelt, während alle weiteren ausschließlich ``Single-shot``-

Applikationen von Nimodipin (IAN) erhielten. Insgesamt unterzogen sich 27 der 36 Patienten mehr als einer endovaskulären Intervention.

In der kIAN-Gruppe wurde lediglich bei drei der 51 Patienten eine Ballonangioplastie der vasospastischen zerebralen Arterien durchgeführt. Insgesamt erhielten 21 Patienten eine kIAN, während die verbleibenden 27 Patienten ausschließlich mittels intraarteriellen ``Single-shot`` - Applikationen behandelt wurden. Bei 37 Patienten wurde mehr als eine endovaskuläre Intervention durchgeführt.

Unter denjenigen Betroffenen mit höhergradigen H&H-Scores zeigte sich der Anteil, bei dem EVT durchgeführt wurden, zwischen der kIAN- und der prä-kIAN-Gruppe vergleichbar. Demgegenüber war bei den Patienten mit niedriggradigeren H&H-Scores tendenziell eine höhere Rate an endovaskulären Therapien in der kIAN-Gruppe zu beobachten. Von den 92 Patienten mit H&H-Scores von 4 oder 5 erhielten 31 (33,7 %) eine EVT (prä-kIAN: 30,8 % vs. kIAN: 35,8 %, unterhalb des statistischen Signifikanzniveaus). Verglichen dazu wurden 56 (28,0 %) von den 200 Patienten mit H&H-Scores von 1-3 endovaskulär behandelt (prä-kIAN: 22,6 % vs. kIAN: 34,0 %, unterhalb des statistischen Signifikanzniveaus).

Die durchschnittliche Dauer der kIAN betrug fünf Tage, wobei die maximale Therapiedauer in einem Einzelfall bis zu 15 Tagen anhielt. Im unmittelbaren Behandlungskontext mit der kIAN traten ausschließlich geringfügige Komplikationen auf. In einzelnen Fällen okkludierten Mikrokatheter, wodurch konsekutiv Druckalarme der Infusionspumpen ausgelöst wurden. Auch traten Dislokationen von Mikrokathetern auf, woraufhin der betroffene Katheter entweder entfernt oder, bei entsprechendem Bedarf, ersetzt wurde. Darüber hinaus kam es in zwei Fällen zur Dissektion im Bereich der arteriellen Zugangsschleuse, die jedoch keine spezifische Behandlung erforderte. In einem Fall zeigte sich in der bildmorphologischen Verlaufskontrolle eine zerebrale Hyperperfusion, die sich nach Beendigung der kIAN vollständig zurückbildete. Im Gesamtüberblick wurden keinerlei Komplikationen durch die Anwendung der kIAN beobachtet, die einen Einfluss auf das Langzeit-Outcome gehabt hätten. Insbesondere traten zudem weder intrakranielle Drucksteigerungen oder relevante Hirnödeme durch die Nimodipin-Infusion noch etwaige infektiöse Komplikationen infolge der kIAN auf.

4.3 DCI-assozierte zerebrale Infarkte

Bei 39 der 292 eingeschlossenen Patienten wurden DCI-assozierte Infarkte detektiert, was einer Inzidenz von 13,4 % entspricht. Über das Gesamtkollektiv hinweg zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der prä-kIAN- und der kIAN-Kohorte bezüglich des Auftretens DCI-assoziierter Infarkte (13,8% vs. 12,9%, statistisch nicht signifikant).

Unter den Betroffenen, die einer EVT zugeführt wurden, zeichnete sich dagegen in der kIAN-Kohorte eine Tendenz zu einer geringeren Rate an DCI-assozierten Infarkten ab (36,1 % vs.

23,5 %, statistisch nicht signifikant). Abbildung 6 bietet eine detaillierte Darstellung der Inzidenz DCI-assoziierter Infarkte sowie der Outcomes der jeweils analysierten Patientenkohorten.

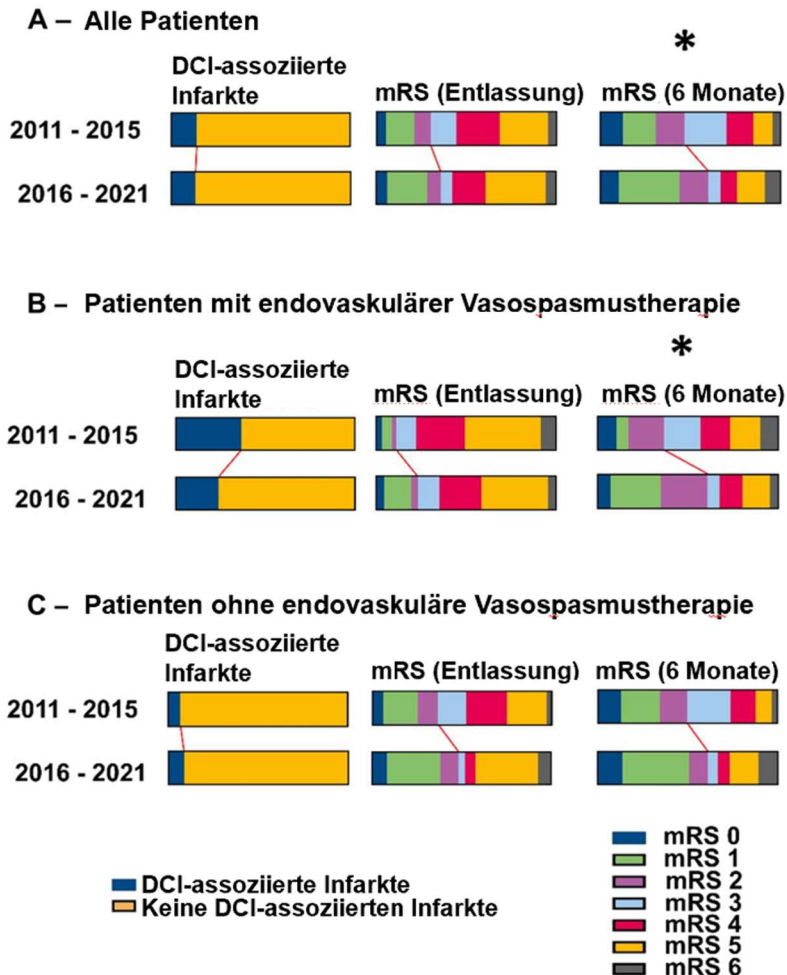


Abbildung 7: Inzidenz DCI-assoziierter Infarkte (linke Spalte) vor und nach Einführung der kIAN. (A) Alle Patienten. (B) Patienten mit und (C) ohne endovaskuläre Vasospasmustherapie. * $p < 0.05$ (Fisher's exact test).

Auch nach Durchführung eines Propensity-Score-Matchings ergaben sich in der Analyse des Gesamtkollektivs keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate DCI-assoziierter Infarkte zwischen prä-kIAN- und kIAN-Behandelten.

Betrachtete man jedoch die Subgruppe der Patienten, die einer endovaskulären Therapie zugeführt wurden, so zeigte sich eine signifikant geringere Inzidenz DCI-assoziierter Infarkte in der kIAN-Gruppe verglichen mit der prä-kIAN-Gruppe (18,9 % vs. 33,0 %, $p < 0,05$).

Bei den Patienten, die keine EVT erhielten, blieb dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen aus.

Abbildung 8 fasst die Ergebnisse zur Inzidenz DCI-assoziierter Infarkte im gerade-gewichteten Pseudokollektiv nach Propensity-Score-Matching zusammen.

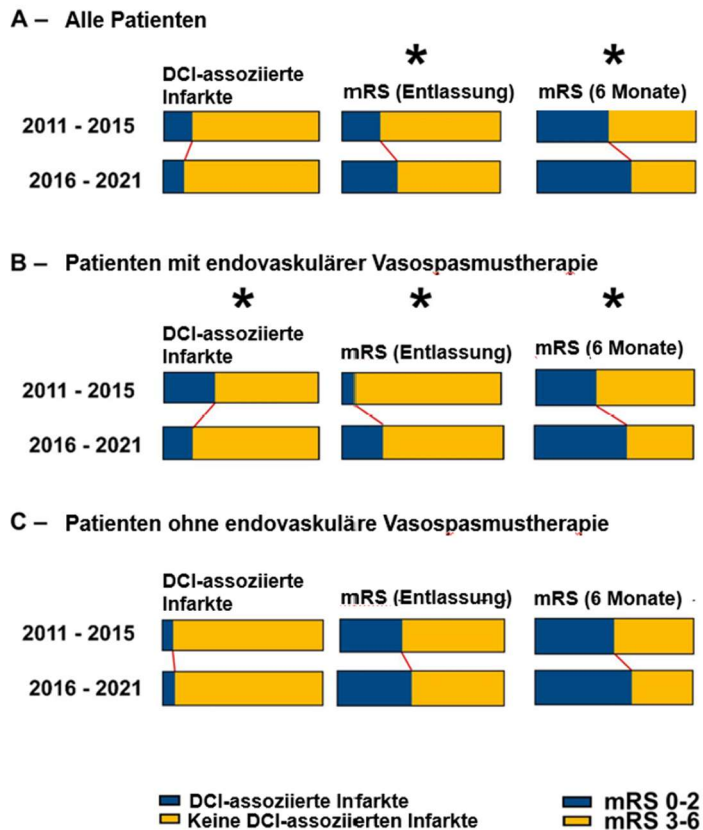


Abbildung 8: Gewichtete Pseudopopulation. Outcomes in den beiden Kohorten vor und nach Einführung der kIAN. Die Abbildung zeigt die Analyseergebnisse einer gewichteten Pseudopopulation nach Durchführung eines Propensity-Score-Matchings. (A) Alle Patienten. (B) Patienten mit endovaskulärer Vasospasmustherapie. (C) Patienten ohne endovaskuläre Vasospasmustherapie. *p < 0.05 (Fisher's exact test).

4.4 Klinisches Outcome

Von den insgesamt 292 eingeschlossenen Patienten erreichten 98 (33,6 %) ein günstiges funktionelles Outcome (mRS 0-2) bei Krankenhausentlassung, während 194 Patienten (66,4 %) ein ungünstiges Outcome (mRS 3-6) aufwiesen. In der kIAN-Gruppe zeigte sich eine höhere Rate an günstigen Entlassungsergebnissen, jedoch ohne, dass dies statistische Signifikanz erreichte (mRS 0-2, prä-kIAN vs. kIAN: 30,3 % vs. 36,7 %, statistisch nicht signifikant). Dieser Effekt zeichnete sich stärker in der Subgruppe der Patienten mit einer EVT ab (mRS 0-2, EVT, prä-kIAN vs. kIAN: 11,1 % vs. 23,5 %, statistisch nicht signifikant), war jedoch auch bei Patienten ohne EVT zu erkennen (mRS 0-2, ohne EVT, prä-kIAN vs. kIAN: 34,9 % vs. 43,8 %, statistisch nicht signifikant).

Für 244 Patienten lagen Daten zum Sechsmonats-Outcome vor (83,6 %; prä-kIAN: 84,1 %, kIAN: 83,0 %). Darunter erreichten 131 (53,7 %) ein günstiges Outcome (mRS 0-2). Sechs Monate nach Entlassung zeigten sich signifikant höhere Raten günstiger funktioneller Outcomes in der kIAN-Gruppe im Vergleich zur prä-kIAN-Gruppe (mRS 0-2, prä-kIAN vs. kIAN: 46,7 % vs. 60,7 %, $p < 0,05$). Dieser Unterschied war bei den durch EVT versorgten Patienten besonders ausgeprägt (mRS 0-2, EVT, prä-kIAN vs. kIAN: 36,7 % vs. 63,0 %, $p < 0,05$), während bei Patienten ohne EVT kein signifikanter Unterschied bestand (mRS 0-2, ohne EVT, prä-kIAN vs. kIAN: 50,0 % vs. 60,5 %, nicht signifikant). Ebenso kontrastierte sich eine höhere Rate günstiger Outcomes unter den Patienten, die mit einem niedrigen initialen klinischen Schweregrad (H&H-Score 1-3) stationär aufgenommen wurden (mRS 0-2, H&H 1-3, prä-kIAN vs. kIAN: 56,0 % vs. 78,2 %, $p < 0,01$).

Eine detaillierte Übersicht der neurologischen Outcomes zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung sowie nach sechs Monaten ist in Abbildung 7 (vgl. mittlere und rechte Spalte) dargestellt.

Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings zeigten sich sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch nach sechs Monaten signifikant bessere funktionelle Outcomes in der kIAN-Kohorte (Entlasszeitpunkt, mRS 0-2, prä-kIAN vs. kIAN: 23,2 % vs. 34,0 %, $p < 0,05$; 6-Monats-Follow-up, mRS 0-2, prä-kIAN vs. kIAN: 44,8 % vs. 59,6 %, $p < 0,01$). Auch hier war der Unterschied in der Subgruppe der Patienten mit EVT deutlich stärker ausgeprägt (Entlassung, mRS 0-2, prä-kIAN vs. kIAN: 7,2 % vs. 24,2 %, $p < 0,05$; 6-Monats - Follow-up, mRS 0-2, prä-kIAN vs. kIAN: 38,0 % vs. 58,1 %, $p < 0,01$). Demgegenüber zeigten sich bei Patienten ohne EVT weder bei Entlassung noch im Follow-up nach sechs Monaten signifikante Unterschiede.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass der Methodenwechsel innerhalb der endovaskulären Therapie von BAP zur kIAN zu einem gebesserten Outcome in der späteren Kohorte beigetragen haben könnte.

5 Diskussion

In der Universitätsmedizin Mainz wurde im Jahr 2016 der Therapiestandard der endovaskulären Vasospasmustherapie bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung und therapierefraktärer verzögerter zerebraler Ischämie (DCI) geändert. In den Jahren zuvor wurde im Falle einer DCI, die nicht auf die Induktion einer Hypertonie ansprach, primär eine Ballonangioplastie der vasospastischen Gefäßsegmente durchgeführt. Seit 2016 kam die transluminale Angioplastie nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung, während die kontinuierliche intraarterielle Nimodipintherapie (kIAN) zum etablierten Standardverfahren

der EVT wurde. Zur Durchführung der kIAN wird ein intraarterieller Katheter in die ICA oder die VA vorgebracht und hierdurch über mehrere Tage hinweg kontinuierlich Nimodipin infundiert. Zur Prävention thromboembolischer Komplikationen ist während der kIAN eine Thrombozytenaggregationshemmung, beispielsweise durch Tirofiban oder eine Antikoagulation erforderlich. In der vorliegenden Studie wurden Patienten, die aufgrund einer spontanen SAB in unserem Zentrum behandelt wurden, retrospektiv über einen Zeitraum von zehn Jahren erfasst und die jeweiligen klinischen Outcomes vor und nach der Umstellung des endovaskulären Therapiekonzepts miteinander verglichen.

Die zentrale Erkenntnis dieser Untersuchung besteht darin, dass sich das klinische Outcome zum Zeitpunkt des Sechsmonats-Follow-up nach Blutungsereignis signifikant verbessert hat, nachdem die Standardtherapie auf die Methode der kIAN umgestellt wurde. Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings zeigten sich sowohl zum Entlasszeitpunkt als auch nach sechs Monaten signifikant bessere funktionelle Ergebnisse sowie eine reduzierte Rate DCI-assoziiierter Hirninfarkte in der kIAN-Kohorte. Dieser Effekt war allerdings begrenzt auf die Subgruppe der Patienten, die eine EVT erhalten hatten. Dies spricht für einen relevanten Beitrag, den die Umstellung des endovaskulären Behandlungsstandards von der BAP hin zur kIAN an der Outcome-Verbesserung gehabt haben könnte.

Interessanterweise zeigte sich bei Patienten mit einem initialen Hunt-und-Hess-Score von 1-3 seit 2016 auch in der Gruppe ohne EVT eine zwar deutlich geringere, jedoch signifikante Verbesserung der Sechsmonats-Outcomes (dargestellt in den ergänzenden Tabellen 3 A-C, aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit im Anhang).

Dies deutet darauf hin, dass zusätzlich auch weitere Faktoren zu den insgesamt verbesserten Ergebnissen beigetragen haben könnten. Am wahrscheinlichsten sind diese Effekte auf generelle Fortschritte im Management von SAB-Patienten zurückzuführen - allen voran auf Optimierungen der endovaskulären und chirurgischen Aneurysmaversorgung sowie der intensivmedizinischen Behandlung [101]. Eine explizite kausale Zuordnung ist aufgrund des zugrunde liegenden retrospektiven Studiendesigns jedoch nicht möglich.

Während der BAP wird unter angiographischer Durchleuchtung ein Ballonkatheter innerhalb des vasospastischen Gefäßsegment etabliert und intraluminal unter einem definierten Druck expandiert [3, 55, 123], was den Vasospasmus direkt löst. Die Gefäßwandstruktur wird hierdurch vorerst in der Form mechanisch beeinträchtigt, als dass ein erneutes Auftreten des Vasospasmus im intervenierten Areal nicht unmittelbar zu erwarten ist. Im Rahmen der kIAN wird hingegen ein Mikrokatheter in die ICA oder die VA vorgebracht, über den Nimodipin kontinuierlich in das vasospastische Gefäßbett infundiert wird. Auf diese Weise werden nicht ausschließlich Vasospasmen größerer, endovaskulär erreichbarer Hirnarterien, sondern auch Mikrovasospasmen adressiert, denen pathophysiologisch eine zentrale pathophysiologische

Bedeutung zukommt [98]. In Konkordanz mit diesem Konzept konnte die neurovaskuläre Arbeitsgruppe der Universitätsmedizin Mainz zeigen, dass die direkte Infusion von Nimodipin in das vasospastische Gefäßbett nicht nur zu einer Reduktion angiographischer Vasospasmen der großen Gefäße, sondern auch zu einer signifikanten Steigerung der zerebralen Perfusion führt [135]. Insofern ließen sich die besseren klinischen Ergebnisse bei den mittels kIAN behandelten Patienten durchaus plausibel dadurch erklären, dass die kIAN nicht ausschließlich die Vasospasmen, sondern auch die Mikrozirkulation optimiert, welche die zerebrale Perfusion maßgeblich beeinflusst. Mit den vorliegenden Ergebnissen konnte die hiesige Forschungsgruppe neben weiteren zeigen, dass es sich bei der kIAN um ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren handelt [21, 65, 80, 106, 127, 173].

In einer prospektiv-randomisierten Studie von Vatter et al. [167] wurden die Effekte der EVT (Ballonangioplastie oder einmalige intraarterielle, pharmakologische Vasospasmolyse) mit denen des bestmöglichen, medikamentösen Standardverfahrens in Form der iHTN verglichen. Die Autoren berichteten über ein schlechteres neurologisches Outcome in der Gruppe, die eine EVT erhielt. In der hier vorliegenden Untersuchung kann dagegen keine Aussage zur Effektivität der bestmöglichen konservativ-medikamentenbasierten Therapie getroffen werden, da alle Patienten mit therapierefraktärer DCI einer endovaskulären Behandlung zugeführt wurden. Somit ist es nicht möglich zu beurteilen, ob die kIAN der bestmöglichen pharmakologischen Standardtherapie überlegen ist. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Outcome-Verbesserung ausschließlich auf einer Eindämmung der BAP basiert und die kIAN der konservativen Therapie nicht überlegen ist. Vor diesem Hintergrund erscheint eine prospektive klinische Studie, in der die kIAN direkt der bestmöglichen konservativen Therapie bei therapierefraktärer DCI nach sSAB gegenübergestellt werden kann, zwingend erforderlich.

Nach Einführung der kIAN zeigte sich eine signifikante Verbesserung der neurologischen Outcomes, während die Anzahl DCI-assoziiierter Hirninfarkte nicht signifikant reduziert war. Innerhalb beider Kohorten, sowohl vor als auch nach Einführung der kIAN, handelte es sich bei den DCI-assoziierten Infarkten überwiegend nicht um territoriale Infarkte, sondern um kleine subterritoriale Läsionen, denen vermutlich häufig begrenzte funktionelle Relevanz zukommt. Dies spricht dafür, dass die Beobachtung optimierter Outcomes weniger auf einer Reduktion der Infarktrate selbst beruht, sondern vielmehr auf neuroprotektiven Effekten der kIAN infolge einer verbesserten zerebralen Perfusion im Vergleich zur Angioplastie. Bemerkenswerterweise berichteten auch Vatter et al. [167] von keinerlei beobachteten Unterschieden in der Inzidenz DCI-assoziiierter Infarkte trotz signifikanter Unterschiede im neurologischen Outcome.

Die vorliegende Arbeit unterliegt methodischen Limitationen. Aufgrund des retrospektiven, monozentrischen Studiendesigns ist eine kausale Zuordnung der beobachteten Outcome-Verbesserungen zur Einführung der kIAN nur eingeschränkt möglich. Insbesondere kann nicht abschließend geklärt werden, ob der beobachtete Effekt auf eine tatsächliche Überlegenheit der kIAN gegenüber der transluminalen BAP zurückzuführen oder primär durch das Rückgang der Gefäßschädigungen bedingt ist. Da allen Patienten mit therapierefraktärer DCI ein endovaskuläres Verfahren angeboten wurde, fehlt zudem eine Kontrollgruppe mit rein konservativem „best medical management“, sodass keine Aussage zur relativen Wirksamkeit der kIAN gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie möglich ist. Trotz Propensity-Score-Matching können verbleibende Confounder, insbesondere im Hinblick auf zeitabhängige Fortschritte in der neurointensivmedizinischen und endovaskulären Versorgung, nicht vollständig ausgeschaltet werden. Eine weitere, generelle Limitation stellt die nur eingeschränkt standardisierbare Erfassung des funktionellen Outcomes dar. Trotz vergleichbarer objektiver Defizite wird die Lebensqualität von Betroffenen stark individuell und abhängig von psychosozialen Faktoren, Unterstützungsstrukturen sowie der subjektiven Bedeutung beruflicher und privater Aktivitäten wahrgenommen. Die Abbildung dieser komplexen Dimensionen mittels numerischer Skalen wie der modified Rankin Scale (mRS) ist insbesondere im retrospektiven Studiendesign mit einer erhöhten Verzerrungsanfälligkeit verbunden und kann die Diskrepanz zwischen funktionellem Defizit und subjektivem Outcome verstärken. Prospektive, randomisierte Studien sind daher erforderlich, um den Stellenwert der kIAN im therapeutischen Gesamtkonzept der DCI nach sSAB valide zu definieren.

6 Zusammenfassung

Bei Patienten mit DCI nach erlittener spontaner Subarachnoidalblutung, die nicht auf eine induzierte Hypertonie ansprechen, stellt die endovaskuläre Behandlung des zerebralen Vasospasmus eine potenzielle Strategie zur Verbesserung der zerebralen Perfusion dar. Seit 2016 wird an unserem Zentrum die kontinuierliche intraarterielle Vasospasmolyse mit Nimodipin (kIAN) als Standardverfahren eingesetzt und hat die Angioplastie als primäre endovaskuläre Therapie abgelöst. In der vorliegenden Arbeit wurden die neurologischen Outcomes nach sSAB in den Jahren vor und nach Einführung der kIAN analysiert.

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich nach sechs Monaten ein signifikanter Outcome-Vorteil innerhalb der kIAN-Kohorte. Weitergehend wurden Subgruppenanalysen durchgeführt und Patienten, die eine EVT erhielten, denjenigen gegenübergestellt, die keiner interventionellen Vasospasmustherapie zugeführt wurden. Dabei bestanden für Patienten ohne EVT keinerlei signifikanten Outcome-Unterschiede zwischen der prä-kIAN- und der kIAN-Kohorte. Demgegenüber erreichten jedoch Patienten, die eine EVT erhielten, sowohl bei Entlassung

als auch nach sechs Monaten ein signifikant besseres neurologisches Outcome in der kIAN-Kohorte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen somit, dass die Umstellung von der BAP auf die kIAN als Standardmethode der EVT mit einer signifikanten Verbesserung des klinischen Outcomes einherging und sprechen dafür, dass die kIAN eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit therapierefraktärer DCI nach sSAB darstellt. Ob diese Verbesserung ausschließlich auf eine reduzierte Behandlungsrate an BAP zurückzuführen ist, oder ob die kIAN gegenüber der bestmöglichen konservativen Therapie einen zusätzlichen Nutzen bietet, bleibt dabei unklar.

Zur abschließenden Beurteilung ihres Stellenwertes ist entsprechend eine groß angelegte, randomisierte, prospektive klinische Studie dringend erforderlich, die die kIAN mit dem bestmöglichen konservativen Management bei therapierefraktärer DCI nach sSAB vergleicht.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Abdulazim, A., Heilig, M., Rinkel, G., and Etminan, N. 2023. Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Triggers for Intervention. *Neurocritical care* 39, 2, 311–319.
- [2] Abulhasan, Y. B., Ortiz Jimenez, J., Teitelbaum, J., Simoneau, G., and Angle, M. R. 2021. Milrinone for refractory cerebral vasospasm with delayed cerebral ischemia. *Journal of neurosurgery* 134, 3, 971–982.
- [3] Acampa, M., Bongiorno, M., Lazzerini, P. E., Catania, C., Domenichelli, C., Guideri, F., Tassi, R., Cartocci, A., and Martini, G. 2021. Increased Arterial Stiffness is a Predictor of Delayed Ischaemic Stroke After Subarachnoid Haemorrhage. *Heart, lung & circulation* 30, 4, 525–530.
- [4] Ahn, J., Mastorakos, P., Sokolowski, J. D., Chen, C.-J., Kellogg, R., and Park, M. S. 2022. Effects of hyperoxemia on aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical focus* 52, 3, E7.
- [5] Ahn, S.-H., Savarraj, J. P., Pervez, M., Jones, W., Park, J., Jeon, S.-B., Kwon, S. U., Chang, T. R., Lee, K., Kim, D. H., Day, A. L., and Choi, H. A. 2018. The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *Neurosurgery* 83, 1, 137–145.
- [6] Albrecht, C., Liang, R., Trost, D., Hostettler, I., Renz, M., Meyer, B., Zimmer, C., Kirschke, J., Maegerlein, C., Bodden, J., Lingg, C., Wagner, A., Boeckh-Behrens, T., Wostrack, M., and Schwarting, J. 2024. Endovascular therapy for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Single-center experience in a high-volume neurovascular unit. *Brain & spine* 4, 104133.
- [7] Aldakkan, A., Mansouri, A., Jaja, B. N. R., Alotaibi, N. M., and Macdonald, R. L. 2017. Predictors of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Asymptomatic Angiographic Vasospasm on Admission. *World neurosurgery* 97, 199–204.
- [8] Algra, A. M., Klijn, C. J. M., Helmerhorst, F. M., Algra, A., and Rinkel, G. J. E. 2012. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 79, 12, 1230–1236.
- [9] Al-Mufti, F., Amuluru, K., Changa, A., Lander, M., Patel, N., Wajswol, E., Al-Marsoummi, S., Alzubaidi, B., Singh, I. P., Nuoman, R., and Gandhi, C. 2017. Traumatic brain injury and intracranial hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a systematic review. *Neurosurgical focus* 43, 5, E14.
- [10] Al-Mufti, F., Amuluru, K., Damodara, N., Dodson, V., Roh, D., Agarwal, S., Meyers, P. M., Connolly, E. S., Schmidt, M. J., Claassen, J., and Park, S. 2019. Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurointerventional surgery* 11, 11, 1135–1140.
- [11] Al-Mufti, F., Roh, D., Lahiri, S., Meyers, E., Witsch, J., Frey, H.-P., Dangayach, N., Falo, C., Mayer, S. A., Agarwal, S., Park, S., Meyers, P. M., Connolly, E. S., Claassen, J., and Schmidt, J. M. 2017. Ultra-early angiographic vasospasm associated with delayed cerebral ischemia and infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 126, 5, 1545–1551.
- [12] Al-Salihi, M. M., Gillani, S. A., Saha, R., Abd Elazim, A., Al-Jebur, M. S., Al-Salihi, Y., Ayyad, A., Nattanmai, P., Siddiq, F., Gomez, C. R., and Qureshi, A. I. 2024. Clinical Characteristics as Predictors of Early and Delayed Cerebral Infarction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Meta-Analysis of 4527 Cases. *World neurosurgery* 189, 373–380.e3.
- [13] Al-Salihi, M. M., Saha, R., Abd Elazim, A., Helal, A., Sabah Al-Jebur, M., Al-Salihi, Y., and Ayyad, A. 2024. The effectiveness and safety of clazosentan in treating aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 126, 173–181.
- [14] Alsbroom, D. L., Di Napoli, M., Bhatia, K., Desai, M., Hinduja, A., Rubinos, C. A., Mansueto, G., Singh, P., Domeniconi, G. G., Ikram, A., Sabbagh, S. Y., and Divani, A.

- A. 2023. Pathophysiology of Early Brain Injury and Its Association with Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current Literature. *Journal of clinical medicine* 12, 3.
- [15] Azari Jafari, A., Mirmoeeni, S., Johnson, W. C., Shah, M., Hassani, M. S., Nazari, S., Fielder, T., and Seifi, A. 2023. The effect of induced hypertension in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A narrative review. *Current Journal of Neurology* 22, 3, 188–196.
- [16] Azzam, A. Y., Vaishnav, D., Essibayi, M. A., Unda, S. R., Jabal, M. S., Liriano, G., Fortunel, A., Holland, R., Khatri, D., Haranhalli, N., and Altschul, D. 2024. Prediction of delayed cerebral ischemia followed aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A machine-learning based study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 33, 4, 107553.
- [17] Baang, H. Y., Chen, H. Y., Herman, A. L., Gilmore, E. J., Hirsch, L. J., Sheth, K. N., Petersen, N. H., Zafar, S. F., Rosenthal, E. S., Westover, M. B., and Kim, J. A. 2022. The Utility of Quantitative EEG in Detecting Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 39, 3, 207–215.
- [18] Backes, D., Rinkel, G. J. E., Greving, J. P., Velthuis, B. K., Murayama, Y., Takao, H., Ishibashi, T., Igase, M., terBrugge, K. G., Agid, R., Jääskeläinen, J. E., Lindgren, A. E., Koivisto, T., Fraunberg, M. von und zu, Matsubara, S., Moroi, J., Wong, G. K. C., Abrigo, J. M., Igase, K., Matsumoto, K., Wermer, M. J. H., van Walderveen, M. A. A., Algra, A., and Vergouwen, M. D. I. 2017. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology* 88, 17, 1600–1606.
- [19] Bateman, R. M., Sharpe, M. D., Jagger, J. E., Ellis, C. G., Solé-Violán, J., López-Rodríguez, M., Herrera-Ramos, E., Ruíz-Hernández, J., Borderías, L., Horcajada, J., González-Quevedo, N., Rajas, O., Briones, M., Rodríguez de Castro, F., Rodríguez Gallego, C., Esen, F., Orhun, G., Ergin Ozcan, P., Senturk, E., Ugur Yilmaz, C., Orhan, N., Arican, N., Kaya, M., Kucukerden, M., Giris, M., Akcan, U., Bilgic Gazioglu, S., Tuzun, E., Riff, R., Naamani, O., Douvdevani, A., Takegawa, R., Yoshida, H., Hirose, T., Yamamoto, N., Hagiya, H., Ojima, M., Akeda, Y., Tasaki, O., Tomono, K., Shimazu, T., Ono, S., Kubo, T., Suda, S., Ueno, T., Ikeda, T., Ogura, H., Takahashi, H., Kang, J., Nakamura, Y., Kojima, T., Izutani, Y., Taniguchi, T., O, M., Dinter, C., Lotz, J., Eilers, B., Wissmann, C., Lott, R., Meili, M. M., Schuetz, P. S., Hawa, H., Sharshir, M., Aburageila, M., Salahuddin, N., Chantziara, V., Georgiou, S., Tsimogianni, A., Alexandropoulos, P., Vassi, A., Lagiou, F., Valtá, M., Micha, G., Chinou, E., Michaloudis, G., Kodaira, A., Imaizumi, H., La Torre-Prados, M. V. de, La Garcia-De Torre, A., Enguix-Armada, A., Puerto-Morlan, A., Perez-Valero, V., Garcia-Alcantara, A., Bolton, N., Dudziak, J., Bonney, S., Tridente, A., Nee, P., Nicolaes, G., Wiewel, M., Schultz, M., Wildhagen, K., Horn, J., Schrijver, R., van der Poll, T., Reutelingsperger, C., Pillai, S., Davies, G., Mills, G., Aubrey, R., Morris, K., Williams, P., Evans, P., Gayat, E. G., Struck, J., Cariou, A., Deye, N., Guidet, B., Jabert, S., Launay, J., Legrand, M., Léone, M., Resche-Rigon, M., Vicaut, E., Vieillard-Baron, A., Mebazaa, A., Arnold, R., Capan, M., Linder, A., Akesson, P., Popescu, M., Tomescu, D., Sprung, C. L., Calderon Morales, R., Munteanu, G., Orenbuch-Harroch, E., Levin, P., Kasdan, H., Reiter, A., Volker, T., Himmel, Y., Cohen, Y., Meissonnier, J., Girard, L., Rebeaud, F., Herrmann, I., Delwarde, B., Peronnet, E., Cerrato, E., Venet, F., Lepape, A., Rimmelé, T., Monneret, G., Textoris, J., Beloborodova, N., Moroz, V., Osipov, A., Bedova, A., Sarshor, Y., Pautova, A., Sergeev, A., Chernevskaya, E., Odermatt, J., Bolliger, R., Hersberger, L., Ottiger, M., Christ-Crain, M., Mueller, B., Schuetz, P., Sharma, N. K., Tashima, A. K., Brunialti, M. K., Machado, F. R., Assuncao, M., Rigato, O., Salomao, R., Cajander, S. C., Rasmussen, G., Tina, E., Söderquist, B., Källman, J., Strålin, K., Lange, A. L., Sundén-Cullberg, J. S., Magnuson, A. M., Hultgren, O. H., van der Geest, P., Mohseni, M., Linssen, J., Jonge, R. de, Duran, S., Groeneveld, J., Miller, R., Lopansri, B. K., McHugh, L. C., Seldon, A., Burke, J. P., Johnston, J., Reece-Anthony, R., Bond, A., Molokhia, A., Mcgrath, C., Nsutebu, E., Bank Pedersen, P., Pilsgaard Henriksen, D., Mikkelsen, S., Touborg Lassen, A., Tincu, R., Cobilinski, C.,

Ghiorghiu, Z., Macovei, R., Wiewel, M. A., Harmon, M. B., van Vught, L. A., Scicluna, B. P., Hoogendijk, A. J., Zwinderman, A. H., Cremer, O. L., Bonten, M. J., Schultz, M. J., Juffermans, N. P., Wiersinga, W. J., Eren, G., Tekdos, Y., Dogan, M., Acicbe, O., Kaya, E., Hergunsel, O., Alsolamy, S., Ghamdi, G., Alswaidan, L., Alharbi, S., Alenezi, F., Arabi, Y., Heaton, J., Boyce, A., Nolan, L., Dukoff-Gordon, A., Dean, A., Mann Ben Yehudah, T., Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D., Haas, C., Dennler, U., Reinhart, K., Suntornlohanakul, O., Khwannimit, B., Breckenridge, F., Puxty, A., Szturz, P., Folwarczny, P., Svancara, J., Kula, R., Sevcik, P., Caneva, L., Casazza, A., Bellazzi, E., Marra, S., Pagani, L., Vetere, M., Vanzino, R., Ciprandi, D., Preda, R., Boschi, R., Carnevale, L., Lopez, V., Aguilar Arzapalo, M., Barradas, L., Escalante, A., Gongora, J., Cetina, M., Adamik, B., Jakubczyk, D., Kübler, A., Radford, A., Lee, T., Singer, J., Boyd, J., Fineberg, D., Williams, M., Russell, J., Scarlatescu, E., Droc, G., Arama, S., Müller, M., Straat, M., Zeerleder, S. S., Fuchs, C. F., Scheer, C. S., Wauschkuhn, S. W., Vollmer, M. V., Meissner, K. M., Kuhn, S. K., Hahnenkamp, K. H., Rehberg, S. R., Gründling, M. G., Hamaguchi, S., Gómez-Sánchez, E., Heredia-Rodríguez, M., Álvarez-Fuente, E., Lorenzo-López, M., Gómez-Pesquera, E., Aragón-Camino, M., Liu-Zhu, P., Sánchez-López, A., Hernández-Lozano, A., Peláez-Jareño, M. T., Tamayo, E., Thomas-Rüddel, D. O., Adora, V., Kar, A., Chakraborty, A., Roy, S., Bandyopadhyay, A., Das, M., BenYehudah, G., Salim, M., Kumar, N., Arabi, L., Burger, T., Lephart, P., Toth-martin, E., Valencia, C., Hammami, N., Blot, S., Vincent, J. L., Lambert, M. L., Brunke, J., Riemann, T., Roschke, I., Nimitvilai, S., Jintanapramote, K., Jarupongprapa, S., Adukauskienė, D., Valanciene, D., Bose, G., Lostarakos, V., Carr, B., Khedher, S., Maaoui, A., Ezzamouri, A., Salem, M., Chen, J., Cranendonk, D. R., Day, M., Penrice, G., Roy, K., Robertson, P., Godbole, G., Jones, B., Booth, M., Donaldson, L., Kawano, Y., Ishikura, H., Al-Dorzi, H., Almutairi, M., Alhamadi, B., Crizaldo Toledo, A., Khan, R., Al Raiy, B., Talaie, H., van Oers, J. A., Harts, A., Nieuwkoop, E., Vos, P., Boussarsar, Y., Boutouta, F., Kamoun, S., Mezghani, I., Koubaji, S., Ben Souissi, A., Riahi, A., Mebazaa, M. S., Giamarellos-Bourboulis, E., Tziolos, N., Routsis, C., Katsenos, C., Tsangaris, I., Pneumatikos, I., Vlachogiannis, G., Theodorou, V., Prekates, A., Antypa, E., Koulouras, V., Kapravelos, N., Gogos, C., Antoniadou, E., Mandragos, K., Armaganidis, A., Robles Caballero, A. R., Civantos, B., Figueira, J. C., López, J., Silva-Pinto, A., Ceia, F., Sarmento, A., Santos, L., Almekhlafi, G., Sakr, Y., Baharoon, S., Aldawood, A., Matroud, A., Alchin, J., Al Johani, S., Balkhy, H., Yousif, S. Y., Alotabi, B. O., Alsaawi, A. S., Ang, J., Curran, M. D., Enoch, D., Navapurkar, V., Morris, A., Sharvill, R., Astin, J., Patel, J., Kruger, C., O'Neal, J., Rhodes, H., Jancik, J., François, B., Laterre, P. F., Eggimann, P., Torres, A., Sánchez, M., Dequin, P. F., Bassi, G. L., Chastre, J., Jafri, H. S., Ben Romdhane, M., Douira, Z., Bousselmi, M., Vakalos, A., Avramidis, V., Craven, T. H., Wojcik, G., Kefala, K., McCoubrey, J., Reilly, J., Paterson, R., Inverarity, D., Laurenson, I., Walsh, T. S., Mongodi, S., Bouhemad, B., Orlando, A., Stella, A., Via, G., Iotti, G., Braschi, A., Mojoli, F., Haliloglu, M., Bilgili, B., Kasapoglu, U., Sayan, I., Süzer Aslan, M., Yalcin, A., Cinel, I., Ellis, H. E., Bauchmuller, K., Miller, D., Temple, A., Luyt, C. E., Singer, M., Nassar, Y., Ayad, M. S., Trifi, A., Abdellatif, S., Daly, F., Nasri, R., Ben Lakhal, S., Gul, F., Kuzovlev, A., Shabanov, A., Polovnikov, S., Kadrichu, N., Dang, T., Corkery, K., Challoner, P., Bassi, G. L., Aguilera, E., Chiurazzi, C., Travierso, C., Motos, A., Fernandez, L., Amaro, R., Senussi, T., Idone, F., Bobi, J., Rigol, M., Hodiamont, C. J., Janssen, J. M., Bouman, C. S., Mathôt, R. A., Jong, M. D. de, van Hest, R. M., Payne, L., Fraser, G. L., Tudor, B., Lahner, M., Roth, G., Krenn, C., Jault, P., Gabard, J., Leclerc, T., Jennes, S., Que, Y., Rousseau, A., Ravat, F., Eissa, A., Al-Harbi, S., Aldabbagh, T., Abdellatif, S., Paramba, F., Purayil, N., Naushad, V., Mohammad, O., Negi, V., Chandra, P., Kleinsasser, A., Witz, M. R., Buchner-Doeven, J. F., Tuij-de Boer, A. M., Goslings, J. C., van Hezel, M., Boing, A., van Bruggen, R., Juffermans, N., Markopoulou, D., Venetsanou, K., Kaldis, V., Koutete, D., Chroni, D., Alamanos, I., Koch, L., Walter, E., Maekawa, K., Hayakawa, M., Kushimoto, S., Shiraishi, A., Kato, H., Sasaki, J., Matauoka, T., Uejima, T., Morimura, N., Hagiwara, A., Takeda, M., Tarabrin, O., Shcherbakow, S., Gavrychenko, D., Mazurenko, G., Ivanova, V., Chystikov, O., Plourde, C., Lessard, J., Chauny, J.,

Daoust, R., Kropman, L., het Panhuis, L. in, Konings, J., Huskens, D., Schurgers, E., Roest, M., Laat, B. de, Lance, M., Durila, M., Lukas, P., Astraverkhava, M., Jonas, J., Budnik, I., Shenkman, B., Hayami, H., Koide, Y., Goto, T., Iqbal, R., Alhamdi, Y., Venugopal, N., Abrams, S., Downey, C., Toh, C. H., Welters, I. D., Bombay, V. B., Chauny, J. M., Daoust, R. D., Lessard, J. L., Marquis, M. M., Paquet, J. P., Siemens, K., Sangaran, D., Hunt, B. J., Durward, A., Nyman, A., Murdoch, I. A., Tibby, S. M., Ampatzidou, F., Moisidou, D., Dalampini, E., Nastou, M., Vasilarou, E., Kalaizi, V., Chatzikostenoglou, H., Drossos, G., Spadaro, S., Fogagnolo, A., Fiore, T., Schiavi, A., Fontana, V., Taccone, F., Volta, C., Chochliourou, E., Volakli, E., Violaki, A., Samkinidou, E., Evlavis, G., Panagiotidou, V., Sdougka, M., Mothukuri, R., Battle, C., Guy, K., Wijesuriya, J., Keogh, S., Docherty, A., O'Donnell, R., Brunskill, S., Trivella, M., Doree, C., Holst, L., Parker, M., Gregersen, M., Almeida, J., Walsh, T., Stanworth, S., Moravcova, S., Mansell, J., Rogers, A., Smith, R. A., Hamilton-Davies, C., Omar, A., Allam, M., Bilala, O., Kindawi, A., Ewila, H., Malamas, A., Ferreira, G., Caldas, J., Fukushima, J., Osawa, E. A., Arita, E., Camara, L., Zeferino, S., Jardim, J., Gaioto, F., Dallan, L., Jatene, F. B., Kalil Filho, R., Galas, F., Hajjar, L. A., Mitaka, C., Ohnuma, T., Murayama, T., Kunitomo, F., Nagashima, M., Takei, T., Tomita, M., Mahmoud, K., Hanoura, S., Sudarsanan, S., Sivadasan, P., Othamn, H., Shouman, Y., Singh, R., Al Khulaifi, A., Mandel, I., Mikheev, S., Suhodolo, I., Kiselev, V., Svirko, Y., Podoksenov, Y., Jenkins, S. A., Griffin, R., Tovar Doncel, M. S., Lima, A., Aldecoa, C., Ince, C., Taha, A., Shafie, A., Mostafa, M., Syed, N., Hon, H., Righetti, F., Colombaroli, E., Castellano, G., Hravnak, M., Chen, L. C., Dubrawski, A. D., Clermont, G. C., Pinsky, M. R., Gonzalez, S., Macias, D., Acosta, J., Jimenez, P., Loza, A., Lesmes, A., Lucena, F., Leon, C., Bastide, M., Richecoeur, J., Frenoy, E., Lemaire, C., Sauneuf, B., Tamion, F., Nseir, S., Du Cheyron, D., Dupont, H., Maizel, J., Shaban, M., Kolko, R., AlHussain, A., Mercado, P., Kontar, L., Titeca, D., Brazier, F., Riviere, A., Joris, M., Soupison, T., Cagny, B. de, Slama, M., Wagner, J., Körner, A., Kubik, M., Kluge, S., Reuter, D., Saugel, B., Tran, T., Bels, D. de, Cudia, A., Strachinaru, M., Ghottignies, P., Devriendt, J., Pierrakos, C., Martínez González, Ó., Blancas, R., Luján, J., Ballesteros, D., Martínez Díaz, C., Núñez, A., Martín Parra, C., López Matamala, B., Alonso Fernández, M., Chana, M., Huber, W., Eckmann, M., Elkmann, F., Gruber, A., Klein, I., Schmid, R. M., Lahmer, T., Moller, P. W., Sondergaard, S., Jakob, S. M., Takala, J., Berger, D., Bastoni, D., Aya, H., Toscani, L., Pigozzi, L., Rhodes, A., Cecconi, M., Ostrowska, C., Abbas, A., Mellinghoff, J., Ryan, C., Dawson, D., Cronhjort, M., Wall, O., Nyberg, E., Zeng, R., Svensen, C., Mårtensson, J., Joelsson-Alm, E., Parenti, N., Palazzi, C., Amidei, L. A., Borrelli, F. B., Campanale, S. C., Tagliazucchi, F. T., Sedoni, G. S., Lucchesi, D. L., Carella, E. C., Luciani, A. L., Mackovic, M., Maric, N., Bakula, M., Grounds, R. M., Fletcher, N., Avard, B., Zhang, P., Mezidi, M., Charbit, J., Ould-Chikh, M., Deras, P., Maury, C., Martinez, O., Capdevila, X., Hou, P., Linde-Zwirble, W. Z., Douglas, I. D., Shapiro, N. S., Ben Aicha, Y., Laribi, B., Jeribi, B., Pereira, C., Marinho, R., Antunes, R., Marinho, A., Crivits, M., Raes, M., Decruyenaere, J., Hoste, E., Bagin, V., Rudnov, V., Savitsky, A., Astafyeva, M., Korobko, I., Vein, V., Kampmeier, T., Arnemann, P., Hessler, M., Wald, A., Bockbreder, K., Morelli, A., van Aken, H., Rehberg, S., Ertmer, C., Reddy, S., Bailey, M., Beasley, R., Bellomo, R., Mackle, D., Psirides, A., Young, P., Venkatesh, H., Ramachandran, S., Basu, A., Nair, H., Egan, S., Bates, J., Oliveira, S., Rangel Neto, N. R., Reis, F. Q., Lee, C. P., Lin, X. L., Choong, C., Eu, K. M., Sim, W. Y., Tee, K. S., Pau, J., Abisheganaden, J., Maas, K., Geus, H. de, Lafuente, E., Moura, J., Doris, T. E., Monkhouse, D., Shipley, T., Kardasz, S., Gonzalez, I., Stads, S., Groeneveld, A. J., Elsayed, I., Ward, N., Raithatha, A., Steuber, A., Pelletier, C., Schroeder, S., Michael, E., Slowinski, T., Kindgen-Milles, D., Ghabina, S., Turani, F., Belli, A., Busatti, S., Baretin, G., Candidi, F., Gargano, F., Barchetta, R., Falco, M., Demirkiran, O., Kosuk, M., Bozbay, S., Weber, V., Hartmann, J., Harm, S., Linsberger, I., Eichhorn, T., Valicek, G., Miestinger, G., Hoermann, C., Faenza, S., Ricci, D., Mancini, E., Gemelli, C., Cuoghi, A., Magnani, S., Atti, M., Laddomada, T., Doronzio, A., Balicco, B., Gruda, M. C., O'Sullivan, P., Dan, V. P., Guliasvili, T., Scheirer, A., Golobish, T. D., Capponi, V. J., Chan, P. P.,

Kogelmann, K., Drüner, M., Jarczak, D., Belli, A. B., Martni, S. M., Cotticelli, V. C., Mounajergi, F., Morimoto, S., Hussain, I., Nadeem, A., Ghorab, K., Maghrabi, K., Kloesel, S. K., Goldfuss, C., Stieglitz, A., Stieglitz, A. S., Krstevska, L., Albuszies, G., Jimmy, G., Izawa, J., Iwami, T., Uchino, S., Takinami, M., Kitamura, T., Kawamura, T., Powell-Tuck, J. G., Crichton, S., Raimundo, M., Camporota, L., Wyncoll, D., Ostermann, M., Hana, A., Geus, H. R. de, Aydogdu, M., Boyaci, N., Yuksel, S., Gursel, G., Cayci Sivri, A. B., Meza-Márquez, J., Nava-López, J., Carrillo-Esper, R., Dardashti, A., Grubb, A., Wetzstein, M., Peters, E., Njimi, H., Pickkers, P., Waraich, M., Doyle, J., Samuels, T., Forni, L., Desai, N., Baumber, R., Gunning, P., Sell, A., Lin, S., Torrence, H., O'Dwyer, M., Kirwan, C., Prowle, J., Kim, T., O'Connor, M. E., Hewson, R. W., Kirwan, C. J., Pearse, R. M., Maksoud, M., Uzundere, O., Memis, D., Ýnal, M., Gultekin, A., Turan, N., Aydin, M. A., Basar, H., Sencan, I., Kapuagasi, A., Ozturk, M., Uzundurukan, Z., Gokmen, D., Ozcan, A., Kaymak, C., Artemenko, V. A., Budnyuk, A., Pugh, R., Bhandari, S., Mauri, T., Turrini, C., Langer, T., Taccone, P., Volta, C. A., Marengi, C., Gattinoni, L., Pesenti, A., Sweeney, L., O'Sullivan, A., Kelly, P., Mukeria, E., MacLoughlin, R., Pfeffer, M., Thomas, J. T., Bregman, G. B., Karp, G. K., Kishinevsky, E. K., Stavi, D. S., Adi, N. A., Poropat, T., Knafelj, R., Llopart, E., Batlle, M., Haro, C. de, Mesquida, J., Artigas, A., Pavlovic, D., Lewerentz, L., Spassov, A., Schneider, R., Smet, S. de, Raedt, S. de, Derom, E., Depuydt, P., Oeyen, S., Benoit, D., Gobatto, A., Besen, B., Tierno, P., Melro, L., Mendes, P., Cadamuro, F., Park, M., Malbouisson, L. M., Civantos, B. C., Lopez, J. L., Robles, A., Figueira, J., Yus, S., Garcia, A., Oglinda, A., Ciobanu, G., Oglinda, C., Schirca, L., Sertinean, T., Lupu, V., Wolny, M., Pagano, A., Numis, F., Visone, G., Saldamarco, L., Russo, T., Porta, G., Paladino, F., Bell, C., Liu, J., Debacker, J., Lee, C., Tamberg, E., Campbell, V., Mehta, S., Kara, Ý., Ýýldýrým, F., Zerman, A., Güllü, Z., Boyacı, N., Basarıyık Aydoğan, B., Gaygýsýz, Ü., Gönderen, K., Arýk, G., Turkoglu, M., Aygencel, G., Ülger, Z., Isýkdogan, Z., Özdedeoğlu, Ö., Badoglu, M., Gaygýsýz, U., Kongpolprom, N., Sittipunt, C., Eden, A., Kokhanovsky, Y., Bursztein – De Myttenaere, S., Pizov, R., Neilans, L., MacIntyre, N., Radosevich, M., Wanta, B., Meyer, T., Smischney, N., Brown, D., Diedrich, D., Fuller, A., McLindon, P., Sim, K., Shoaier, M., Noeam, K., Mahrous, A., Matsa, R., Ali, A., Dridi, C., Haddad, F., Pérez-Calatayud, A., Zepeda-Mendoza, A., Diaz-Carrillo, M., Arch-Tirado, E., Carbognin, S., Pelacani, L., Zannoni, F., Agnoli, A., Gagliardi, G., Cho, R., Adams, A., Lunos, S., Ambur, S., Shapiro, R., Prekker, M., Thijssen, M., Janssen, L., Foudraïne, N., Voscopoulos, C. J., Freeman, J., George, E., Eversole, D., Muttini, S., Bigi, R., Villani, G., Patroniti, N., Williams, G., Waldmann, A., Böhm, S., Windisch, W., Strassmann, S., Karagiannidis, C., Karagiannidis, C. K., Waldmann, A. W., Böhm, S. B., Windisch, W. W., Persson, P., Lundin, S., Stenqvist, O., Serra, C. S., Pagano, A. P., Masarone, M. M., Rinaldi, L. R., Amelia, A. A., Fascione, M. F., Adinolfi, L. A., Ruggiero, E. R., Asota, F., O'Rourke, K., Ranjan, S., Morgan, P., DeBacker, J. W., O'Neill, L., Munshi, L., Burry, L., Fan, E., Poo, S., Mahendran, K., Fowles, J., Gerrard, C., Vuylsteke, A., Loveridge, R., Chaddock, C., Patel, S., Kakar, V., Willars, C., Hurst, T., Park, C., Best, T., Vercueil, A., Auzinger, G., Borgman, A., Proudfoot, A. G., Grins, E., Emiley, K. E., Schuitema, J., Fitch, S. J., Marco, G., Sturgill, J., Dickinson, M. G., Strueber, M., Khaghani, A., Wilton, P., Jovinge, S. M., Sampson, C., Harris-Fox, S., Cove, M. E., Vu, L. H., Sen, A., Federspiel, W. J., Kellum, J. A., Mazo Torre, C., Riera, J., Ramirez, S., Borgatta, B., Lagunes, L., Rello, J., Kuzovlev, A. K., Goloubev, A., Nenchuk, S., Karavana, V., Glynos, C., Asimakos, A., Pappas, K., Vrettou, C., Magkou, M., Ischaki, E., Stathopoulos, G., Zakynthinos, S., Kozhevnikova, I., Dalla Corte, F., Grasso, S., Casolari, P., Caramori, G., Andrianjafarinoa, T., Randriamandrato, T., Rajaonera, T., El-Dash, S., Costa, E. L. V., Tucci, M. R., Leleu, F., Bacari-Risal, G., Amato, M., El Dash, S., Remington, Fischer, A., Squire, S., Boichat, M., Honzawa, H., Yasuda, H., Adati, T., Suzuki, S., Horibe, M., Sasaki, M., Sanui, M., Daniel, J., Miranda, H., Milinis, K., Cooper, M., Williams, G. R., McCarron, E., Simants, S., Patanwala, I., Welters, I., Su, Y., Fernández Villanueva, J., Fernández Garda, R., López Lago, A., Rodríguez Ruiz, E., Hernández Vaquero, R., Tomé Martínez de Rituerto, S., Varo Pérez, E., Lefel,

N., Schaap, F., Bergmans, D., Olde Damink, S., van de Poll, M., Tizard, K., Lister, C., Poole, L., Ringaitiene, D., Gineityte, D., Vicka, V., Norkiene, I., Sipylaite, J., O'Loughlin, A., Maraj, V., Dowling, J., Velasco, M. B., Dalcomune, D. M., Dias, E. B., Fernandes, S. L., Oshima, T., Graf, S., Heidegger, C., Genton, L., Karsegard, V., Dupertuis, Y., Pichard, C., Friedli, N., Stanga, Z., Vandersteen, L., Stessel, B., Evers, S., van Assche, A., Jamaer, L., Dubois, J., Castro, H., Valente, J., Martins, P., Casteloos, P., Magalhaes, C., Cabral, S., Santos, M., Oliveira, B., Salgueiro, A., Duarte, S., Castro, S., Melo, M., Gray, S., Maipang, K., Bhurayanontachai, R., Grädel, L. G., Schütz, P., Langlois, P., Manzanares, W., Lemieux, M., Elke, G., Bloos, F., Heyland, D., Aramendi, I., Babo, N., Hoshino, M., Haraguchi, Y., Kajiwara, S., Mitsuhashi, T., Tsubata, T., Aida, M., Rattanapraphat, T., Kongkamol, C., Xavier, B., Koutsogiannidis, C., Moschopoulou, M., Taskin, G., Çakir, M., Güler, A. K., Taskin, A., Öcal, N., Özer, S., Yamanel, L., Wong, J. M., Fitton, C., Anwar, S., Stacey, S., Aggou, M., Fyntanidou, B., Patsatzakis, S., Oloktsidou, E., Lolakos, K., Papapostolou, E., Grosomanidis, V., Gaudry, S., Desailly, V., Pasquier, P., Brun, P. B., Tesnieres, A. T., Ricard, J. D., Dreyfuss, D., Mignon, A., White, J. C., Stilwell, A., Friedlaender, G., Peters, M., Stipulante, S., Delfosse, A., af Donneau, Ghuysen, A., Feldmann, C., Freitag, D., Dersch, W., Iqrsusi, M., Eschbach, D., Steinfeldt, T., Wulf, H., Wiesmann, T., Cholkraisuwat, J., Beitland, S., Nakstad, E., Stær-Jensen, H., Drægni, T., Andersen, G., Jacobsen, D., Brunborg, C., Waldum-Grevbo, B., Sunde, K., Hoyland, K., Pandit, D., Hayakawa, K., Kotzampassi, K., Loukipoudi, L., Doumaki, E., Admiraal, M. M., van Assen, M., van Putten, M. J., Tjepkema-Cloostermans, M., van Rootselaar, A. F., Ragusa, F., Marudi, A., Baroni, S., Gaspari, A., Bertellini, E., Abdullah, T., Abdel Monem, S., Alcorn, S., McNeill, S., Russell, S., Eertmans, W., Genbrugge, C., Meex, I., Dens, J., Jans, F., Deyne, C. de, Burns, R., Patarchi, A., Spina, T., Tanaka, H., Otani, N., Ode, S., Ishimatsu, S., Cho, J., Moon, J. B., Park, C. W., Ohk, T. G., Shin, M. C., Won, M. H., Dakova, S., Ramsheva, Z., Ramshev, K., Ozcan, P. E., Sencer, S., Ulusoy, C., Fallenius, M., Skrifvars, M. B., Reinikainen, M., Bendel, S., Raj, R., Abu-Habsa, M., Hymers, C., Borowska, A., Sivadhas, H., Sahiba, S., Perkins, S., Rubio, J., Rubio, J. A., Sierra, R., English, S., Chasse, M., Turgeon, A., Lauzier, F., Griesdale, D., Garland, A., Fergusson, D., Zarychanski, R., Tinmouth, A., van Walraven, C., Montroy, K., Ziegler, J., Dupont Chouinard, R., Carignan, R., Dhaliwal, A., Lum, C., Sinclair, J., Pagliarello, G., McIntyre, L., Groza, T., Moreau, N., Castanares-Zapatero, D., Hantson, P., Carbonara, M., Ortolano, F., Zoerle, T., Magnoni, S., Pifferi, S., Conte, V., Stocchetti, N., Carteron, L., Suys, T., Patet, C., Quintard, H., Oddo, M., Spatenkova, V., Pokorna, E., Suchomel, P., Ebert, N., Bylinski, T., Hawthorne, C., Shaw, M., Piper, I., Kinsella, J., Kink, A. K., Rätsep, I. R., Boutin, A., Moore, L., Lacroix, J., Lessard-Bonaventure, P., Turgeon, A. F., Green, R., Erdogan, M., Butler, M., Desjardins, P., Fergusson, D. A., Goncalves, B., Vidal, B., Valdez, C., Rodrigues, A. C., Miguez, L., Moralez, G., Hong, T., Kutz, A., Hausfater, P., Amin, D., Struja, T., Haubitz, S., Huber, A., Brown, T., Collinson, J., Pritchett, C., Slade, T., Le Guen, M., Hellings, S., Ramsaran, R., Alsheikhly, A., Abe, T., Kanapeckaite, L., Bahl, R., Russell, M. Q., Real, K. J., Lyon, R. M., Oveland, N. P., Penketh, J., Mcdonald, M., Kelly, F., Alfafi, M., Almutairi, W., Alotaibi, B., van den Berg, A. E., Schriel, Y., Dawson, L., Meynaar, I. A., Silva, D., Fernandes, S., Gouveia, J., Santos Silva, J., Foley, J., Kaskovagheorgescu, A., Evoy, D., Cronin, J., Ryan, J., Huck, M., Hoffmann, C., Renner, J., Laitselart, P., Donat, N., Cirodde, A., Schaal, J. V., Masson, Y., Nau, A., Howarth, O., Davenport, K., Jeanrenaud, P., Raftery, S., MacTavish, P., Devine, H., McPeake, J., Daniel, M., Quasim, T., Alrabiee, S., Alrashid, A., Gundogan, O., Bor, C., Akýn Korhan, E., Demirag, K., Uyar, M., Frame, F., Ashton, C., Bergstrom Niska, L., Dilokpattanamongkol, P., Suansanae, T., Suthisisang, C., Morakul, S., Karnjanarachata, C., Tangsujaritvijit, V., Mahmood, S., Al Thani, H., Almenyar, A., Morton, S. E., Chiew, Y. S., Pretty, C., Chase, J. G., Shaw, G. M., Kordis, P., Grover, V., Kuchyn, I., Bielka, K., Aidoni, Z., Stavrou, G., Skourtis, C., Lee, S. D., Williams, K., Weltes, I. D., Berhane, S., Arrowsmith, C., Peters, C., Robert, S., Panerai, R. B., Robinson, T. G., Borg-Seng-Shu, E., Lima Oliveira, M. de, Mian, N. C., Nogueira, R.,

- Zeferino, S. P., Jacobsen Teixeira, M., Killeen, P., McPhail, M., Bernal, W., Maggs, J., Wendon, J., Hughes, T., Taniguchi, L. U., Siqueira, E. M., Vieira Jr, J. M., Azevedo, L. C., Ahmad, A. N., Helme, E., Hadfield, S., Shak, J., Senver, C., Howard-Griffin, R., Wacharasint, P., Fuengfoo, P., Sukcharoen, N., Rangsin, R., Sbiti-Rohr, D., Na, H., Song, S., Lee, S., Jeong, E., Lee, K., Zoumpelouli, E., Volakli, E. A., Chrysohoidou, V., Charisopoulou, K., Kotzapanagiotou, E., Manavidou, K., Stathi, Z., AlGhamdi, B., Marashly, Q., Zaza, K., Khurshid, M., Ali, Z., Malgapo, M., Jamil, M., Shafquat, A., Shoukri, M., Hijazi, M., Rocha, F. A., Ebecken, K., Rabello, L. S., Lima, M. F., Hatum, R., Marco, F. V. de, Alves, A., Pinto, J. E., Godoy, M., Brasil, P. E., Bozza, F. A., Salluh, J. I., Soares, M., Krinsley, J., Kang, G., Perry, J., Hines, H., Wilkinson, K. M., Tordoff, C., Sloan, B., Bellamy, M. C., Moreira, E., Verga, F., Barbato, M., Burghi, G., Silva, U. V., Torelly, A. P., Kahn, J. M., Angus, D. C., Knibel, M. F., Marshall, R., Gilpin, T., Mota, D., Loureiro, B., Dias, J., Afonso, O., Coelho, F., Martins, A., Faria, F., Al Orainni, H., AlEid, F., Tlaygeh, H., Itani, A., Hejazi, A., Messika, J., Guillo, S., Pasquet, B., Dubief, E., Tubach, F., James, K., Temblett, P., Davies, L., Lynch, C., Pereira, S., Cavaco, S., Fernandes, J., Moreira, I., Almeida, E., Seabra Pereira, F., Malheiro, M., Cardoso, F., Aragão, I., Cardoso, T., Fister, M., Muraray Govind, P., Brahmananda Reddy, N., Pratheema, R., Arul, E. D., Devachandran, J., Chin-Yee, N., D'Egidio, G., Thavorn, K., Kyeremanteng, K., Murchison, A. G., Swalwell, K., Mandeville, J., Stott, D., Guerreiro, I., Goossens, C., Marques, M. B., Derde, S., Vander Perre, S., Dufour, T., Thiessen, S. E., Güiza, F., Janssens, T., Hermans, G., Vanhorebeek, I., Bock, K. de, van den Berghe, G., Langouche, L., Miles, B., Madden, S., Weiler, M., Marques, P., Rodrigues, C., Boeira, M., Brenner, K., Leães, C., Machado, A., Townsend, R., Andrade, J., Kishore, R., Fenlon, C., Fiks, T., Ruijter, A., Te Raa, M., Spronk, P., Docherty, P., Dickson, J., Moltchanova, E., Scarrot, C., Hall, T., Ngu, W. C., Jack, J. M., Pavli, A., Gee, X., Akin Korhan, E., Shirazy, M., Fayed, A., Gupta, S., Kaushal, A., Dewan, S., Varma, A., Ghosh, E., Yang, L., Eshelman, L., Lord, B., Carlson, E., Broderick, R., Ramos, J., Forte, D., Yang, F., Feeney, J., Wilkinson, K., Shuker, K., Faulds, M., Bryden, D., England, L., Matheson, A., Gaynor, J., Peroni, B., Daglius-Dias, R., Miranda, L., Cohen, C., Carvalho, C., Velasco, I., Kelly, J. M., Neill, A., Rubenfeld, G., Masson, N., Min, A., Boezeman, E., Hofhuis, J., Hovingh, A., Vries, R. de, Cabral-Campello, G., van Mol, M., Nijkamp, M., Kompanje, E., Ostrowski, P., Kiss, K., Köves, B., Csernus, V., Molnár, Z., Hoydonckx, Y., Vanwing, S., Medo, V., Galvez, R., Miranda, J. P., Stone, C., Wigmore, T., Arunan, Y., Wheeler, A., Wong, Y., Poi, C., Gu, C., Molmy, P., van Grunderbeeck, N., Nigeon, O., Lemyze, M., Thevenin, D., Mallat, J., Correa, M., Carvalho, R. T., Fernandez, A., McBride, C., Koonthalloor, E., Walsh, C., Webber, A., Ashe, M., Smith, K., Dimitriadou, M., Mantzafleri, P., Vrani, O., Arbouti, A., Varsami, T., Bollen, J. A., van Smaalen, T. C., Jongh, W. C. de, Hoopen, M. M. ten, Ysebaert, D., van Heurn, L. W., van Mook, W. N., Des Roze Ordons, A., Couillard, P., Doig, C., van Keer, R. V., Deschepper, R. D., Francke, A. F., Huyghens, L. H., Bilsen, J. B., Nyamaizi, B., Dalrymple, C., Dobru, A., Marrinan, E., Ankuli, A., Struthers, R., Crawford, R., Morelli, P., Degiovanangelo, M., Lemos, F., Martinez, V., Cabrera, J., Rutten, A., van Ieperen, S., Geer, S. de, van Vugt, M., Der Kinderen, E., Giannini, A., Miccinesi, G., Marchesi, T., and Prandi, E. 2016. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Critical care (London, England)* 20, Suppl 2, 94.
- [20] Bautista, M., Burger, R., Anderson, I. A., and Mathew, R. K. 2023. ASPECT Score and Its Application to Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: a Case-Control Study. *Translational stroke research* 14, 1, 94–99.
- [21] Bele, S., Proescholdt, M. A., Hochreiter, A., Schuierer, G., Scheitzach, J., Wendl, C., Kieninger, M., Schneiker, A., Bründl, E., Schödel, P., Schebesch, K.-M., and Brawanski, A. 2015. Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results. *Acta neurochirurgica* 157, 12, 2041–2050.
- [22] Blackburn, S. L., Babi, M. A., Grande, A. W., Choudhri, O. A., Hauck, E. F., Kellner, C. P., Giordano, M. C., Lad, S. P., and McCabe, A. R. 2025. Prospective Trial of

- Cerebrospinal Fluid Filtration After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage via Lumbar Catheter Extension (PILLAR-XT). *Neurocritical care* 43, 3, 934–946.
- [23] Bombardieri, A. M., Seners, P., Wouters, A., Zamarud, A., Mlynash, M., Yuen, N., Albers, G. W., Sussman, E. S., Pulli, B., Lansberg, M. G., Steinberg, G. K., and Heit, J. J. 2024. Advancing diagnostic precision of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The potential for a vasospasm index score on perfusion imaging to detect vasospasm. *European journal of radiology* 178, 111578.
- [24] Bork, K., Wurm, F., Haller, H., Strauss, C., Scheller, C., Gnanapragassam, V. S., and Horstkorte, R. 2015. Neuroprotective and neuroregenerative effects of nimodipine in a model system of neuronal differentiation and neurite outgrowth. *Molecules (Basel, Switzerland)* 20, 1, 1003–1013.
- [25] Caylor, M. M. and Macdonald, R. L. 2024. Pharmacological Prevention of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical care* 40, 1, 159–169.
- [26] Caylor, M. M. and Macdonald, R. L. 2024. Pharmacological Prevention of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical care* 40, 1, 159–169.
- [27] Chalet, F.-X., Briasoulis, O., Manalastas, E. J., Talbot, D. A., Thompson, J. C., and Macdonald, R. L. 2023. Clinical Burden of Angiographic Vasospasm and Its Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Neurology and therapy* 12, 2, 371–390.
- [28] Chandra, R. V., Maingard, J., Slater, L.-A., Cheung, N. K., Lai, L. T., Gall, S. L., Thrift, A. G., and Phan, T. G. 2021. A Meta-Analysis of Rupture Risk for Intracranial Aneurysms 10 mm or Less in Size Selected for Conservative Management Without Repair. *Frontiers in neurology* 12, 743023.
- [29] Chang, J. J., Triano, M., Corbin, M. J., Desale, S., Liu, A.-H., Felbaum, D. R., Mai, J. C., Armonda, R. A., and Aulisi, E. F. 2020. Transcranial Doppler velocity and associations with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid Hemorrhage. *Journal of the neurological sciences* 415, 116934.
- [30] Charidimou, A., Boulouis, G., Pasi, M., Auriel, E., van Etten, E. S., Haley, K., Ayres, A., Schwab, K. M., Martinez-Ramirez, S., Goldstein, J. N., Rosand, J., Viswanathan, A., Greenberg, S. M., and Gurol, M. E. 2017. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology* 88, 12, 1157–1164.
- [31] Chen, H. Y., Elmer, J., Zafar, S. F., Ghanta, M., Moura Junior, V., Rosenthal, E. S., Gilmore, E. J., Hirsch, L. J., Zaveri, H. P., Sheth, K. N., Petersen, N. H., Westover, M. B., and Kim, J. A. 2022. Combining Transcranial Doppler and EEG Data to Predict Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology* 98, 5, e459-e469.
- [32] Chikh, K., Tonon, D., Triglia, T., Lagier, D., Buisson, A., Alessi, M.-C., Defoort, C., Benatia, S., Velly, L. J., Bruder, N., and Martin, J.-C. 2024. Early Metabolic Disruption and Predictive Biomarkers of Delayed-Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of proteome research* 23, 1, 316–328.
- [33] Chousterman, B., Leclère, B., Morisson, L., Eude, Y., Gayat, E., Mebazaa, A., and Cinotti, R. 2023. A network meta-analysis of therapeutic and prophylactic management of vasospasm on aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcomes. *Frontiers in neurology* 14, 1217719.
- [34] Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., Connolly, E. S., and Mayer, S. A. 2001. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 32, 9, 2012–2020.
- [35] Da Silva, I. R. F., Gomes, J. A., Wachsman, A., Freitas, G. R. de, and Provencio, J. J. 2017. Hematologic counts as predictors of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of critical care* 37, 126–129.
- [36] Darkwah Oppong, M., Iannaccone, A., Gembruch, O., Pierscianek, D., Chihi, M., Dammann, P., Köninger, A., Müller, O., Forsting, M., Sure, U., and Jabbarli, R. 2018.

- Vasospasm-related complications after subarachnoid hemorrhage: the role of patients' age and sex. *Acta neurochirurgica* 160, 7, 1393–1400.
- [37] Darkwah Oppong, M., Steinwasser, L., Rieß, C., Wrede, K. H., Dinger, T. F., Ahmadipour, Y., Dammann, P., Rauschenbach, L., Gümüs, M., Deuschl, C., Sure, U., and Jabbarli, R. 2022. Blood pressure and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Scientific reports* 12, 1, 8006.
- [38] Detmer, F. J., Lückehe, D., Mut, F., Slawski, M., Hirsch, S., Bijlenga, P., Voigt, G. von, and Cebal, J. R. 2020. Comparison of statistical learning approaches for cerebral aneurysm rupture assessment. *International journal of computer assisted radiology and surgery* 15, 1, 141–150.
- [39] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2025): Leitlinie Subarachnoidalblutung (SAB), S2k-Leitlinie. AWMF-Register Nr. 030-073. Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-073.html> (abgerufen am 05.01.2026).
- [40] Dodd, W. S., Dayton, O., Lucke-Wold, B., Reitano, C., Sorrentino, Z., and Busl, K. M. 2023. Decrease in cortical vein opacification predicts outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurointerventional surgery* 15, 11, 1105–1110.
- [41] Dong, L., Zhou, Y., Wang, M., Yang, C., Yuan, Q., and Fang, X. 2019. Whole-brain CT perfusion on admission predicts delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *European journal of radiology* 116, 165–173.
- [42] Dorhout Mees, S. M., Algra, A., Vandertop, W. P., van Kooten, F., Kuijsten, H. A. J. M., Boiten, J., van Oostenbrugge, R. J., Al-Shahi Salman, R., Lavados, P. M., Rinkel, G. J. E., and van den Bergh, W. M. 2012. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 380, 9836, 44–49.
- [43] Dorhout Mees, S. M., Algra, A., Wong, G. K. C., Poon, W. S., Bradford, C. M., Saver, J. L., Starkman, S., Rinkel, G. J. E., van den Bergh, W. M., van Kooten, F., Dirven, C. M., van Gijn, J., Vermeulen, M., Rinkel, G. J. E., Boet, R., Chan, M. T. V., Gin, T., Ng, S. C. P., Zee, B. C. Y., Al-Shahi Salman, R., Boiten, J., Kuijsten, H., Lavados, P. M., van Oostenbrugge, R. J., Vandertop, W. P., Finfer, S., O'Connor, A., Yarad, E., Firth, R., McCallister, R., Harrington, T., Steinfort, B., Faulder, K., Assaad, N., Morgan, M., Starkman, S., Eckstein, M., Stratton, S. J., Pratt, F. D., Hamilton, S., Conwit, R., Liebeskind, D. S., Sung, G., Kramer, I., Moreau, G., Goldweber, R., and Sanossian, N. 2015. Early Magnesium Treatment After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke* 46, 11, 3190–3193.
- [44] Dreier, J. P., Major, S., Lemale, C. L., Kola, V., Reiffurth, C., Schoknecht, K., Hecht, N., Hartings, J. A., and Woitzik, J. 2019. Correlates of Spreading Depolarization, Spreading Depression, and Negative Ultraslow Potential in Epidural Versus Subdural Electrocorticography. *Frontiers in neuroscience* 13, 373.
- [45] Ducruet, A. F., Hickman, Z. L., Zacharia, B. E., Narula, R., Grobelny, B. T., Gorski, J., and Connolly, E. S. 2010. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurgical review* 33, 1, 37–46.
- [46] Engert, L. C., Mullington, J. M., and Haack, M. 2023. Prolonged experimental sleep disturbance affects the inflammatory resolution pathways in healthy humans. *Brain, behavior, and immunity* 113, 12–20.
- [47] Enriquez-Marulanda, A., Salem, M. M., Ravindran, K., Ascanio, L. C., Maragos, G. A., Gomez-Paz, S., Alturki, A. Y., Ogilvy, C. S., Thomas, A. J., and Moore, J. 2019. Effect of Premorbid Antiplatelet Medication Use on Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Propensity Score-matched Study. *Cureus* 11, 9, e5603.
- [48] Etminan, N., Chang, H.-S., Hackenberg, K., Rooij, N. K. de, Vergouwen, M. D. I., Rinkel, G. J. E., and Algra, A. 2019. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology* 76, 5, 588–597.
- [49] Etminan, N. and Rinkel, G. J. 2016. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nature reviews. Neurology* 12, 12, 699–713.

- [50] Etminan, N., Sousa, D. A. de, Tiseo, C., Bourcier, R., Desal, H., Lindgren, A., Koivisto, T., Netuka, D., Peschillo, S., Lémeret, S., Lal, A., Di Vergouwen, M., and Rinkel, G. J. 2022. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *European stroke journal* 7, 3, V.
- [51] Feigin, V. L., Lawes, C. M. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L., and Parag, V. 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet. Neurology* 8, 4, 355–369.
- [52] Ferguson, S. and Macdonald, R. L. 2007. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 60, 4, 658-67; discussion 667.
- [53] Fisher, C. M., Kistler, J. P., and Davis, J. M. 1980. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6, 1, 1–9.
- [54] Francoeur, C. L., Lauzier, F., Brassard, P., and Turgeon, A. F. 2022. Near Infrared Spectroscopy for Poor Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-A Concise Review. *Frontiers in neurology* 13, 874393.
- [55] Francoeur, C. L. and Mayer, S. A. 2016. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical care (London, England)* 20, 1, 277.
- [56] Geraghty, J. R. and Testai, F. D. 2017. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Current atherosclerosis reports* 19, 12, 50.
- [57] Greving, J. P., Wermer, M. J. H., Brown, R. D., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., Ishibashi, T., Torner, J. C., Nakayama, T., Rinkel, G. J. E., and Algra, A. 2014. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet. Neurology* 13, 1, 59–66.
- [58] Hakim, M., Kawnayn, G., Hassan, M. S., Uddin, M. N., Hasan, M., and Huq, M. R. 2024. Transcranial Doppler in the Detection of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Cureus* 16, 6, e61569.
- [59] Hao, G., Chu, G., Pan, P., Han, Y., Ai, Y., Shi, Z., and Liang, G. 2022. Clinical effectiveness of nimodipine for the prevention of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology* 13, 982498.
- [60] Harsan. 2019. Basic Endovascular Technique for Aneurysm Coiling. In *Neurovascular Surgery. Surgical Approaches for Neurovascular Diseases*, J. July, Ed. Springer, Singapore, 79–84. DOI=10.1007/978-981-10-8950-3_10.
- [61] Heit, J. J., Wintermark, M., Martin, B. W., Zhu, G., Marks, M. P., Zaharchuk, G., Dodd, R. L., Do, H. M., Steinberg, G. K., Lansberg, M. G., Albers, G. W., and Federau, C. 2018. Reduced Intravoxel Incoherent Motion Microvascular Perfusion Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Vasospasm After Aneurysm Rupture. *Stroke* 49, 3, 741–745.
- [62] Helbok, R., Kofler, M., Schiefecker, A. J., Gaasch, M., Rass, V., Pfausler, B., Beer, R., and Schmutzhard, E. 2017. Clinical Use of Cerebral Microdialysis in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-State of the Art. *Frontiers in neurology* 8, 565.
- [63] Henkes, H., Brew, S., Miloslavski, E., Fischer, S., Tavorovski, I., and Kühne, D. 2003. The Underlying Mechanisms of Endovascular Exclusion of Intracranial Aneurysms by Coils. How Important is Electrothrombosis? *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 9, 2, 127–140.
- [64] Hernández-Durán, S., Mielke, D., Rohde, V., and Malinova, V. 2019. Does Nimodipine Interruption due to High Catecholamine Doses Lead to a Greater Incidence of Delayed Cerebral Ischemia in the Setting of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? *World neurosurgery* 132, e834-e840.
- [65] Hockel, K., Diedler, J., Steiner, J., Birkenhauer, U., Danz, S., Ernemann, U., and Schuhmann, M. U. 2016. Long-Term, Continuous Intra-Arterial Nimodipine Treatment of Severe Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery* 88, 104–112.

- [66] Hoh, B. L., Ko, N. U., Amin-Hanjani, S., Chou, S. H.-Y., Cruz-Flores, S., Dangayach, N. S., Derdeyn, C. P., Du, R., Hänggi, D., Hetts, S. W., Ifejika, N. L., Johnson, R., Keigher, K. M., Leslie-Mazwi, T. M., Lucke-Wold, B., Rabinstein, A. A., Robicsek, S. A., Stapleton, C. J., Suarez, J. I., Tjoumakaris, S. I., and Welch, B. G. 2023. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 54, 7, e314-e370.
- [67] Hohmann, U., Ghadban, C., Hohmann, T., Kleine, J., Schmidt, M., Scheller, C., Strauss, C., and Dehghani, F. 2022. Nimodipine Exerts Time-Dependent Neuroprotective Effect after Excitotoxic Damage in Organotypic Slice Cultures. *International journal of molecular sciences* 23, 6.
- [68] Hostettler, I. C., Sebök, M., Ambler, G., Muroi, C., Prömmel, P., Neidert, M. C., Richter, J. K., Pangalu, A., Regli, L., and Germans, M. R. 2020. Validation and Optimization of Barrow Neurological Institute Score in Prediction of Adverse Events and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage-Creation of the HATCH (Hemorrhage, Age, Treatment, Clinical State, Hydrocephalus) Score. *Neurosurgery* 88, 1, 96–105.
- [69] Hunt, W. E. and Hess, R. M. 1968. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery* 28, 1, 14–20.
- [70] Ikram, A., Javaid, M. A., Ortega-Gutierrez, S., Selim, M., Kelangi, S., Anwar, S. M. H., Torbey, M. T., and Divani, A. A. 2021. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 30, 11, 106064.
- [71] Inagawa, T., Shibukawa, M., and Hidaka, T. 2018. A Comparison of Computed Tomography-Based Scales with and without Consideration of the Presence or Absence of Intraventricular Hemorrhage in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery* 114, e926-e937.
- [72] Kanno, S. and Thomas, S. V. 2009. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocritical care* 11, 1, 120–129.
- [73] Kawakita, F., Kanamaru, H., Asada, R., Suzuki, Y., Nampei, M., Nakajima, H., Oinaka, H., and Suzuki, H. 2022. Roles of glutamate in brain injuries after subarachnoid hemorrhage. *Histology and histopathology* 37, 11, 1041–1051.
- [74] Keuskamp, J., Murali, R., and Chao, K. H. 2008. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 108, 3, 458–463.
- [75] Kim, Y., Kim, A., Williams, J. D., Withington, C., Tefera, E., Gizaw, S., Felbaum, D. R., Mai, J. C., Liu, A.-H., Armonda, R. A., and Chang, J. J. 2025. Transcranial Doppler Arterial Pressure Gradient Is Associated With Delayed Infarction After Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 35, 1, e70010.
- [76] Kirkpatrick, P. J., Turner, C. L., Smith, C., Hutchinson, P. J., and Murray, G. D. 2014. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet. Neurology* 13, 7, 666–675.
- [77] Koenig, M. A. 2012. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 18, 3, 579–597.
- [78] Koyanagi, M., Fukuda, H., Lo, B., Uezato, M., Kurosaki, Y., Sadamasa, N., Handa, A., Chin, M., and Yamagata, S. 2018. Effect of intrathecal milrinone injection via lumbar catheter on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 128, 3, 717–722.
- [79] Kramer, A., Selbach, M., Kerz, T., Neulen, A., Brockmann, M. A., Ringel, F., and Brockmann, C. 2022. Continuous Intraarterial Nimodipine Infusion for the Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective, Single-Center Cohort Trial. *Frontiers in neurology* 13, 829938.
- [80] Kramer, A., Selbach, M., Kerz, T., Neulen, A., Brockmann, M. A., Ringel, F., and Brockmann, C. 2022. Continuous Intraarterial Nimodipine Infusion for the Treatment of

- Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective, Single-Center Cohort Trial. *Frontiers in neurology* 13, 829938.
- [81] Kurz, E., Fassl, V., Brockmann, C., Schulze, A., Kalasauskas, D., Ringel, F., and Neulen, A. 2025. Correction: Evaluation of the SOFA score as a tool to predict DCI-associated infarctions after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in medicine* 12, 1661506.
- [82] Labeyrie, M.-A., Simonato, D., Gargalas, S., Morisson, L., Cortese, J., Ganau, M., Fuschi, M., Patel, J., Froelich, S., Gaugain, S., Chousterman, B., and Houdart, E. 2021. Intensive therapies of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a propensity-matched comparison of different center-driven strategies. *Acta neurochirurgica* 163, 10, 2723–2731.
- [83] Larsen, C. C. and Astrup, J. 2013. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World neurosurgery* 79, 2, 307–312.
- [84] Lauzier, D. C., Jayaraman, K., Yuan, J. Y., Diwan, D., Vellimana, A. K., Osburn, J. W., Chatterjee, A. R., Athiraman, U., Dhar, R., and Zipfel, G. J. 2023. Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Mechanisms. *Stroke* 54, 5, 1426–1440.
- [85] Lawton, M. T. and Vates, G. E. 2017. Subarachnoid Hemorrhage. *The New England journal of medicine* 377, 3, 257–266.
- [86] Lee, S. U., Hong, E. P., Kim, B. J., Kim, S.-E., and Jeon, J. P. 2018. Delayed Cerebral Ischemia and Vasospasm After Spontaneous Angiogram-Negative Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Meta-Analysis. *World neurosurgery* 115, e558-e569.
- [87] Li, H., Pan, R., Wang, H., Rong, X., Yin, Z., Milgrom, D. P., Shi, X., Tang, Y., and Peng, Y. 2013. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 44, 1, 29–37.
- [88] Li, K., Khan, D., Fischer, I., Hänggi, D., Cornelius, J. F., and Muhammad, S. 2024. CLR (C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio) Served as a Promising Predictive Biomarker for Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH): A Retrospective Cohort Study. *Journal of clinical medicine* 13, 4.
- [89] Li, K., Khan, D., Fischer, I., and Muhammad, S. 2024. Systemic C-Reactive Protein Predicts Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Observational Study. *World neurosurgery* 191, e186-e205.
- [90] Li, X., Zeng, L., Lu, X., Chen, K., Yu, M., Wang, B., and Zhao, M. 2023. Early Brain Injury and Neuroprotective Treatment after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Literature Review. *Brain sciences* 13, 7.
- [91] Lin, J., Liu, H., Jiang, J., Jia, C., Zhang, B., and Gao, X. 2017. Clinical evidence of efficacy of simvastatin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *The Journal of international medical research* 45, 6, 2128–2138.
- [92] Lindgren, A., Di Vergouwen, M., van der Schaaf, I., Algra, A., Wermer, M., Clarke, M. J., and Rinkel, G. J. 2018. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews* 8, 8, CD003085.
- [93] Lolli, V. E., Guenego, A., Sadeghi, N., Jodaitis, L., Lubicz, B., Taccone, F. S., and Gouvea Bogossian, E. 2024. CT perfusion imaging in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. State of the art. *Frontiers in radiology* 4, 1445676.
- [94] Lovelock, C. E., Rinkel, G. J. E., and Rothwell, P. M. 2010. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 74, 19, 1494–1501.
- [95] Lu, S., Chen, T. T., and Zhang, J. K. 2024. Nimodipine ameliorates cognitive dysfunction and neurological injury after subarachnoid hemorrhage in rats by upregulating microRNA-31-5p targeting hypoxia-inducible factor 1 subunit alpha inhibitor. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 75, 6.

- [96] Ma, L., Yao, L., Zhang, Z., and Hao, B. 2025. Nimodipine ameliorates subarachnoid hemorrhage-induced neuroinflammation and injury by protecting mitochondrial function and regulating autophagy. *Human cell* 38, 2, 46.
- [97] Macdonald, R. L. 2001. Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta neurochirurgica. Supplement* 77, 7–11.
- [98] Macdonald, R. L. 2014. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nature reviews. Neurology* 10, 1, 44–58.
- [99] Macdonald, R. L., Hänggi, D., Ko, N. U., Darsaut, T. E., Carlson, A. P., Wong, G. K., Etminan, N., Mayer, S. A., Aldrich, E. F., Diringer, M. N., Ng, D., Strange, P., Bleck, T., Grubb, R., and Suarez, J. I. 2020. NEWTON-2 Cisternal (Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage): A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Safety Study of Intracisternal EG-1962 in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 88, 1, E13-E26.
- [100] Macdonald, R. L. and Schweizer, T. A. 2017. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)* 389, 10069, 655–666.
- [101] Mackey, J., Khoury, J. C., Alwell, K., Moomaw, C. J., Kissela, B. M., Flaherty, M. L., Adeoye, O., Woo, D., Ferioli, S., La Los Rios Rosa, F. de, Martini, S., Khatri, P., Broderick, J. P., Zuccarello, M., and Kleindorfer, D. 2016. Stable incidence but declining case-fatality rates of subarachnoid hemorrhage in a population. *Neurology* 87, 21, 2192–2197.
- [102] Malinova, V., Schatlo, B., Voit, M., Suntheim, P., Rohde, V., and Mielke, D. 2018. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 129, 1, 84–90.
- [103] Marques, I. P., Albuquerque, C. R. C. de, Souza, N. V. d. O., Andrade, J. B. C. de, Silva, G. S., and Kurtz, P. 2025. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a narrative review. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 83, 6, 1–14.
- [104] Maruhashi, T. and Higashi, Y. 2021. An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Expert opinion on pharmacotherapy* 22, 12, 1601–1614.
- [105] Maxin, A. J., Kush, S., Gulek, B. G., Winston, G. M., Chae, J., Shaibani, R., McGrath, L. B., Abecassis, I. J., and Levitt, M. R. 2024. Smartphone pupillometry for detection of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 33, 10, 107922.
- [106] Mayer, T. E., Dichgans, M., Straube, A., Birnbaum, T., Müller-Schunk, S., Hamann, G. F., and Schulte-Altdorneburg, G. 2008. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovascular and interventional radiology* 31, 6, 1200–1204.
- [107] Mehra, A., Gomez, F., Bischof, H., Diedrich, D., and Laudanski, K. 2023. Cortical Spreading Depolarization and Delayed Cerebral Ischemia; Rethinking Secondary Neurological Injury in Subarachnoid Hemorrhage. *International journal of molecular sciences* 24, 12.
- [108] Mohny, N., Williamson, C. A., Rothman, E., Ball, R., Sheehan, K. M., Pandey, A. S., Fletcher, J. J., Jacobs, T. L., Thompson, B. G., and Rajajee, V. 2018. A Propensity Score Analysis of the Impact of Dexamethasone Use on Delayed Cerebral Ischemia and Poor Functional Outcomes After Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery* 109, e655-e661.
- [109] Molyneux, A. J., Kerr, R. S. C., Yu, L.-M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., and Sandercock, P. 2005. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet (London, England)* 366, 9488, 809–817.

- [110] Muniz, C. F., Shenoy, A. V., O'Connor, K. L., Bechek, S. C., Boyle, E. J., Guanci, M. M., Tehan, T. M., Zafar, S. F., Cole, A. J., Patel, A. B., Westover, M. B., and Rosenthal, E. S. 2016. Clinical Development and Implementation of an Institutional Guideline for Prospective EEG Monitoring and Reporting of Delayed Cerebral Ischemia. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 33, 3, 217–226.
- [111] Musmar, B., Orscelik, A., Roy, J. M., Khoury, J. V. M. E., Adeeb, N., Tjoumakaris, S. I., Gooch, M. R., Notarianni, C., Guthikonda, B., Morcos, J., Rosenwasser, R. H., and Jabbour, P. 2025. Efficacy and safety of balloon Angioplasty and Intra-Arterial calcium channel blockers in the management of Cerebral Vasospasm: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical review* 48, 1, 742.
- [112] Nahed, B. V., Bydon, M., Ozturk, A. K., Bilguvar, K., Bayrakli, F., and Gunel, M. 2007. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 60, 2, 213-25; discussion 225-6.
- [113] Naidech, A. M., Shaibani, A., Garg, R. K., Duran, I. M., Liebling, S. M., Bassin, S. L., Bendok, B. R., Bernstein, R. A., Batjer, H. H., and Alberts, M. J. 2010. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care* 13, 3, 313–320.
- [114] Nakajima, H., Kawakita, F., Oinaka, H., Suzuki, Y., Nampei, M., Kitano, Y., Nishikawa, H., Fujimoto, M., Miura, Y., Yasuda, R., Toma, N., and Suzuki, H. 2023. Plasma SPARC Elevation in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 20, 3, 779–788.
- [115] Narayan, V., Pendharkar, H., Devi, B. I., Bhat, D. I., and Shukla, D. P. 2018. Aggressive management of vasospasm with direct intra-arterial nimodipine therapy. *Neurology India* 66, 2, 416–422.
- [116] Neifert, S. N., Chapman, E. K., Martini, M. L., Shuman, W. H., Schupper, A. J., Oermann, E. K., Mocco, J., and Macdonald, R. L. 2021. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Translational stroke research* 12, 3, 428–446.
- [117] Neifert, S. N., Chapman, E. K., Martini, M. L., Shuman, W. H., Schupper, A. J., Oermann, E. K., Mocco, J., and Macdonald, R. L. 2021. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Translational stroke research* 12, 3, 428–446.
- [118] Neulen, A., Kunzelmann, S., Kosterhon, M., Pantel, T., Stein, M., Berres, M., Ringel, F., Brockmann, M. A., Brockmann, C., and Kantelhardt, S. R. 2020. Automated Grading of Cerebral Vasospasm to Standardize Computed Tomography Angiography Examinations After Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in neurology* 11.
- [119] Neulen, A., Pantel, T., König, J., Brockmann, M. A., Ringel, F., and Kantelhardt, S. R. 2021. Comparison of Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score and PHASES Score in Subarachnoid Hemorrhage Patients With Multiple Intracranial Aneurysms. *Frontiers in neurology* 12, 616497.
- [120] Neulen, A., Prokesch, E., Stein, M., König, J., and Giese, A. 2016. Image-guided transcranial Doppler sonography for monitoring of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurology and neurosurgery* 145, 14–18.
- [121] Neulen, A., Stein, M., Pantel, T., Berres, M., Brockmann, C., Giese, A., and Kantelhardt, S. R. 2020. Image-Guided Transcranial Doppler Ultrasound for Monitoring Posthemorrhagic Vasospasms of Infratentorial Arteries: A Feasibility Study. *World neurosurgery* 134, 284–291.
- [122] Neumaier, F., Weiss, M., Veldeman, M., Kotliar, K., Wiesmann, M., Schulze-Steinen, H., Höllig, A., Clusmann, H., Schubert, G. A., and Albanna, W. 2021. Changes in endogenous daytime melatonin levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - Preliminary findings from an observational cohort study. *Clinical neurology and neurosurgery* 208, 106870.
- [123] Neumann, A., Schacht, H., and Schramm, P. 2024. Neuroradiologische Diagnostik und Therapie von zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 196, 11, 1125–1133.

- [124] Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H. H., Rooij, N. K. de, and Rinkel, G. J. E. 2009. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet. Neurology* 8, 7, 635–642.
- [125] Nishikawa, Y., Yamada, S., Uchida, M., Yamanaka, T., Hayashi, Y., Katano, H., Tanikawa, M., Iwama, T., Iihara, K., Morioka, M., and Mase, M. 2023. Japanese nationwide questionnaire survey on delayed cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in neurology* 14, 1296995.
- [126] 2008. Operative Neuromodulation Vol. 2: Neural Networks Surgery (Acta Neurochirurgica Supplementum), Supplement 97/2. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 29, 4, e21-e21.
- [127] Ott, S., Jedlicka, S., Wolf, S., Peter, M., Pudenz, C., Merker, P., Schürer, L., and Lumenta, C. B. 2014. Continuous Selective Intra-Arterial Application of Nimodipine in Refractory Cerebral Vasospasm due to Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *BioMed research international* 2014.
- [128] Pantel, T., Neulen, A., Mader, M. M.-D., Kurz, E., Piffko, A., Fassl, V., Westphal, M., Gempt, J., Ringel, F., and Czorlich, P. 2023. Impact of pre-hospital handling and initial time to cranial computed tomography on outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with out-of-hospital sudden cardiac arrest-a retrospective bi-centric study. *Frontiers in cardiovascular medicine* 10, 1209939.
- [129] Passier, P. E. C. A., Visser-Meily, J. M. A., Rinkel, G. J. E., Lindeman, E., and Post, M. W. M. 2013. Determinants of health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 22, 5, 1027–1043.
- [130] Patel, A. S., Griessenauer, C. J., Gupta, R., Adeeb, N., Foreman, P. M., Shallwani, H., Moore, J. M., Harrigan, M. R., Siddiqui, A. H., Ogilvy, C. S., and Thomas, A. J. 2017. Safety and Efficacy of Noncompliant Balloon Angioplasty for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm: A Multicenter Study. *World neurosurgery* 98, 189–197.
- [131] Picetti, E., Bouzat, P., Bader, M. K., Citerio, G., Helbok, R., Horn, J., Macdonald, R. L., McCredie, V., Meyfroidt, G., Righy, C., Robba, C., Sharma, D., Smith, W. S., Suarez, J. I., Udy, A., Wolf, S., and Taccone, F. S. 2024. A Survey on Monitoring and Management of Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: The Mantra Study. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 36, 3, 258–265.
- [132] Pickard, J. D., Murray, G. D., Illingworth, R., Shaw, M. D., Teasdale, G. M., Foy, P. M., Humphrey, P. R., Lang, D. A., Nelson, R., and Richards, P. 1989. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 298, 6674, 636–642.
- [133] Pierot, L. and Wakhloo, A. K. 2013. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status. *Stroke* 44, 7, 2046–2054.
- [134] Rasmussen, R., Bache, S., Stavngaard, T., and Møller, K. 2019. Plasma Levels of IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, VCAM-1, IFN γ , and TNF α are not Associated with Delayed Cerebral Ischemia, Cerebral Vasospasm, or Clinical Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery* 128, e1131-e1136.
- [135] Reder, S. R., Lückerrath, S., Neulen, A., Beiser, K. U., Grauhan, N. F., Othman, A. E., Brockmann, M. A., Brockmann, C., and Kronfeld, A. 2023. DSA-Based 2D Perfusion Measurements in Delayed Cerebral Ischemia to Estimate the Clinical Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Technical Feasibility Study. *Journal of clinical medicine* 12, 12.
- [136] 1988. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *Journal of neurosurgery* 68, 6, 985–986.
- [137] 1988. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *Journal of neurosurgery* 68, 6, 985–986.

- [138] Rigante, L., van Lieshout, J. H., Vergouwen, M. D. I., van Griensven, C. H. S., Vart, P., van der Loo, L., Vries, J. de, Vinke, R. S., Etminan, N., Aquarius, R., Gruber, A., Mocco, J., Welch, B. G., Menovsky, T., Klijn, C. J. M., Bartels, R. H. M. A., Germans, M. R., Hänggi, D., and Boogaarts, H. D. 2022. Time trends in the risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurgical focus* 52, 3, E2.
- [139] Rinkel, G. J., Djibuti, M., Algra, A., and van Gijn, J. 1998. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29, 1, 251–256.
- [140] Roelz, R., Schubach, F., Coenen, V. A., Jenkner, C., Scheiwe, C., Grauvogel, J., Niesen, W.-D., Urbach, H., Taschner, C., Seufert, J., Kätzler, J., Beck, J., and Reinacher, P. C. 2021. Stereotactic cisternal lavage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage with urokinase and nimodipine for the prevention of secondary brain injury (SPLASH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 22, 1, 285.
- [141] Ruigrok, Y. M., Rinkel, G. J. E., Chang, H.-S., Hackenberg, K. A. M., Etminan, N., and Veldink, J. H. 2024. Analysis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a multistep process. *European journal of neurology* 31, 2, e16118.
- [142] Sabri, M., Lass, E., and Macdonald, R. L. 2013. Early brain injury: a common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia. *Stroke research and treatment* 2013, 394036.
- [143] Said, M., Gümüş, M., Herten, A., Dinger, T. F., Chihi, M., Darkwah Oppong, M., Deuschl, C., Wrede, K. H., Kleinschnitz, C., Sure, U., and Jabbarli, R. 2021. Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score (SEBES) as a radiographic marker of clinically relevant intracranial hypertension and unfavorable outcome after subarachnoid hemorrhage. *European journal of neurology* 28, 12, 4051–4059.
- [144] Said, M., Odensass, S., Gümüş, M., Rodemerk, J., Chihi, M., Rauschenbach, L., Dinger, T. F., Darkwah Oppong, M., Dammann, P., Wrede, K. H., Sure, U., and Jabbarli, R. 2023. Comparing radiographic scores for prediction of complications and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Which performs best? *European journal of neurology* 30, 3, 659–670.
- [145] Sanchez, S., Miller, J. M., and Samaniego, E. A. 2024. Clinical Scales in Aneurysm Rupture Prediction. *SVIN* 4, 1.
- [146] Scherschinski, L., Catapano, J. S., Karahalios, K., Koester, S. W., Benner, D., Winkler, E. A., Graffeo, C. S., Srinivasan, V. M., Jha, R. M., Jadhav, A. P., Ducruet, A. F., Albuquerque, F. C., and Lawton, M. T. 2022. Electroencephalography for detection of vasospasm and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis and systematic review. *Neurosurgical focus* 52, 3, E3.
- [147] Schievink, W. I. 1997. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40, 4, 651-62; discussion 662-3.
- [148] Schievink, W. I. and Wijdicks, E. F. 1997. Pretruncal subarachnoid hemorrhage: an anatomically correct description of the perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 28, 12, 2572.
- [149] Schmidt, T. P., Weiss, M., Hoellig, A., Nikoubashman, O., Schulze-Steinen, H., Albanna, W., Clusmann, H., Schubert, G. A., and Veldeman, M. 2022. Revisiting the Timeline of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Toward a Temporal Risk Profile. *Neurocritical care* 37, 3, 735–743.
- [150] Sehba, F. A., Hou, J., Pluta, R. M., and Zhang, J. H. 2012. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Progress in neurobiology* 97, 1, 14–37.
- [151] Shah, V. A., Gonzalez, L. F., and Suarez, J. I. 2023. Therapies for Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical care* 39, 1, 36–50.
- [152] Simon, M. and Grote, A. 2021. Interleukin 6 and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Narrative Review. *International journal of molecular sciences* 22, 8.
- [153] Skrifvars, M. B. and Parr, M. J. 2012. Incidence, predisposing factors, management and survival following cardiac arrest due to subarachnoid haemorrhage: a review of the literature. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 20, 75.

- [154] Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C., Hills, N. K., Russin, J. J., Partovi, S., Nakaji, P., and Wallace, R. C. 2015. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *Journal of neurosurgery* 123, 3, 609–617.
- [155] Steiger, H.-J., Ensner, R., Anderegg, L., Remonda, L., Berberat, J., and Marbacher, S. 2022. Hemodynamic response and clinical outcome following intravenous milrinone plus norepinephrine-based hyperdynamic hypertensive therapy in patients suffering secondary cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochirurgica* 164, 3, 811–821.
- [156] Suzuki, H. 2015. What is early brain injury? *Translational stroke research* 6, 1, 1–3.
- [157] Tallarico, R. T., Pizzi, M. A., and Freeman, W. D. 2018. Investigational drugs for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Expert opinion on investigational drugs* 27, 4, 313–324.
- [158] Tan, J., Zhu, H., Zeng, Y., Li, J., Zhao, Y., and Li, M. 2024. Therapeutic Potential of Natural Compounds in Subarachnoid Haemorrhage. *Neuroscience* 546, 118–142.
- [159] Teasdale, G. and Jennett, B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)* 2, 7872, 81–84.
- [160] Teranishi, K., Goto, M., Sunohara, T., Koyanagi, M., Takeda, J., Fukumitsu, R., Fukui, N., Takano, Y., Nakajima, K., Naramoto, Y., Yamamoto, Y., Nishii, R., Kawade, S., Takamatsu, T., Tokuda, M., Tomita, H., Yoshimoto, M., Imamura, H., Sakai, N., and Ohta, T. 2024. Bacterial Meningitis Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Association with Cerebral Vasospasm. *Neurologia medico-chirurgica* 64, 9, 339–346.
- [161] Thompson, J. C., Chalet, F.-X., Manalastas, E. J., Hawkins, N., Sarri, G., and Talbot, D. A. 2022. Economic and Humanistic Burden of Cerebral Vasospasm and Its Related Complications after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Literature Review. *Neurology and therapy* 11, 2, 597–620.
- [162] Umekawa, M. and Yoshikawa, G. 2023. Impact of ventriculo-cisternal irrigation on prevention of delayed cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center retrospective study and literature review. *Neurosurgical review* 47, 1, 6.
- [163] van der Harst, J. J., Elting, J. W. J., Hijlkema, J., Veeger, N. J. G. M., van Donkelaar, C. E., van Dijk, J. M. C., and Uyttenboogaart, M. 2024. Diagnostic value of transcranial doppler to predict delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : To predict delayed cerebral ischemia. *Acta neurochirurgica* 166, 1, 278.
- [164] van der Schaaf, I. C., Ruigrok, Y. M., Rinkel, G. J. E., Algra, A., and van Gijn, J. 2002. Study design and outcome measures in studies on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 33, 8, 2043–2046.
- [165] van Gijn, J., Kerr, R. S., and Rinkel, G. J. E. 2007. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)* 369, 9558, 306–318.
- [166] van Lieshout, J. H., Dibué-Adjei, M., Cornelius, J. F., Sloty, P. J., Schneider, T., Restin, T., Boogaarts, H. D., Steiger, H.-J., Petridis, A. K., and Kamp, M. A. 2018. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgical review* 41, 4, 917–930.
- [167] Vatter, H., Güresir, E., König, R., Durner, G., Kalff, R., Schuss, P., Mayer, T. E., Konczalla, J., Hattingen, E., Seifert, V., and Berkefeld, J. 2022. Invasive Diagnostic and Therapeutic Management of Cerebral VasoSpasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (IMCVS)-A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine* 11, 20.
- [168] Veldeman, M., Höllig, A., Clusmann, H., Stevanovic, A., Rossaint, R., and Coburn, M. 2016. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *British journal of anaesthesia* 117, 1, 17–40.
- [169] Vergouwen, M. D. I., Vermeulen, M., and Roos, Y. B. W. E. M. 2006. Effect of nimodipine on outcome in patients with traumatic subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *The Lancet. Neurology* 5, 12, 1029–1032.

- [170] Vlak, M. H. M., Rinkel, G. J. E., Greebe, P., and Algra, A. 2013. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke* 44, 4, 984–987.
- [171] Wanderer, S., Grüter, B. E., Strange, F., Sivanrupan, S., Di Santo, S., Widmer, H. R., Fandino, J., Marbacher, S., and Anderegg, L. 2020. The Role of Sartans in the Treatment of Stroke and Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review of Preclinical and Clinical Studies. *Brain sciences* 10, 3.
- [172] Weiland, J., Beez, A., Westermaier, T., Kunze, E., Sirén, A.-L., and Lilla, N. 2021. Neuroprotective Strategies in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH). *International journal of molecular sciences* 22, 11.
- [173] Weiss, M., Albanna, W., Conzen-Dilger, C., Kastenholz, N., Seyfried, K., Ridwan, H., Wiesmann, M., Veldeman, M., Schmidt, T. P., Megjhani, M., Schulze-Steinen, H., Clusmann, H., Aries, M. J. H., Park, S., and Schubert, G. A. 2022. Intraarterial Nimodipine Versus Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia: A Modified Treatment Protocol. *Stroke* 53, 8, 2607–2616.
- [174] Wenz, F., Ziebart, A., Hackenberg, K. A. M., Rinkel, G. J. E., Etminan, N., and Abdulazim, A. 2024. Primary decompressive craniectomy in patients with large intracerebral hematomas due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochirurgica* 166, 1, 332.
- [175] White, P. M. and Wardlaw, J. 2003. Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet (London, England)* 362, 9378, 90–91.
- [176] Whittle, C., Hollingworth, M. A., Dulhanty, L., and Patel, H. C. 2023. What are the predictors of delayed cerebral ischaemia (DCI) after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? An up-to-date systematic review. *Acta neurochirurgica* 165, 12, 3643–3650.
- [177] Wiebers, D. O., Whisnant, J. P., Huston, J., Meissner, I., Brown, R. D., Piepgras, D. G., Forbes, G. S., Thielen, K., Nichols, D., O’Fallon, W. M., Peacock, J., Jaeger, L., Kassell, N. F., Kongable-Beckman, G. L., and Torner, J. C. 2003. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet (London, England)* 362, 9378, 103–110.
- [178] Wipplinger, C., Cattaneo, A., Wipplinger, T. M., Lamllari, K., Semmler, F., Geske, C., Messinger, J., Nickl, V., Beez, A., Ernestus, R.-I., Pham, M., Westermaier, T., Weiland, J., Stetter, C., and Kunze, E. 2023. Serum concentration-guided intravenous magnesium sulfate administration for neuroprotection in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective evaluation of a 12-year single-center experience. *Neurosurgical review* 46, 1, 256.
- [179] Wolf, S., Mielke, D., Barner, C., Malinova, V., Kerz, T., Wostrack, M., Czorlich, P., Salih, F., Engel, D. C., Ehlert, A., Staykov, D., Alturki, A. Y., Sure, U., Bardutzky, J., Schroeder, H. W. S., Schürer, L., Beck, J., Juratli, T. A., Fritsch, M., Lemcke, J., Pohrt, A., Meyer, B., Schwab, S., Rohde, V., and Vajkoczy, P. 2023. Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 80, 8, 833–842.
- [180] Xiao, Z. K., Wang, B., Liu, J. H., Yang, Y. B., Jie, N., Mao, X. Y., Gong, X. Y., Liu, A. H., and Duan, Y. H. 2024. Risk Factors for the Development of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World neurosurgery* 193, 427–446.
- [181] Yi, H. J., Shin, D.-S., and Kim, B.-T. 2022. Elevated blood viscosity is associated with delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 31, 12, 106732.
- [182] Young, J. B., Singh, T. D., Rabinstein, A. A., and Fugate, J. E. 2016. SSRI/SNRI Use is Not Associated with Increased Risk of Delayed Cerebral Ischemia After aSAH. *Neurocritical care* 24, 2, 197–201.
- [183] Zeineddine, H. A., Honarpisheh, P., McBride, D., Pandit, P. K. T., Dienel, A., Hong, S.-H., Grotta, J., and Blackburn, S. 2022. Targeting Hemoglobin to Reduce Delayed

- Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Translational stroke research* 13, 5, 725–735.
- [184] Zheng, H., Guo, X., Huang, X., Xiong, Y., Gao, W., Ke, C., Chen, C., Pan, Z., Ye, L., Wang, L., Hu, W., and Zheng, F. 2023. Effect of magnesium sulfate on cerebral vasospasm in the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology* 14, 1249369.

8 Anhang

8.1 Ergänzende Tabellen

Tabelle 3 A-C: DCI-assoziierte Infarkte sowie klinische Patientenoutcomes zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung und nach 6 Monaten. Darstellung anhand der jeweiligen Subgruppen niedriger und höherer Blutungs-Schweregrade sowie erfolgter und nicht erfolgter endovaskulärer Vasospasmustherapie.

		2011-2015	2016-2020	
Alle Patienten	DCI	20 (13.8 %)	19 (12.9 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	125 (86.2 %)	128 (87.1 %)	
H&H 1-3	DCI	10 (9.4 %)	9 (9.6 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	96 (90.6 %)	85 (90.4 %)	
H&H 4-5	DCI	10 (25.6 %)	10 (18.9 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	29 (74.4 %)	43 (81.1 %)	
Alle Patienten, ET	DCI	13 (36.1 %)	12 (23.5 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	23 (63.9 %)	39 (76.5 %)	
H&H 1-3, ET	DCI	7 (29.2 %)	6 (18.8 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	17 (70.8 %)	26 (81.2 %)	
H&H 4-5, ET	DCI	6 (50 %)	6 (31.6 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	6 (50 %)	13 (68.4 %)	
Alle Patienten, keine ET	DCI	7 (6.4 %)	7 (7.3 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	102 (93.6 %)	89 (92.7 %)	
H&H 1-3, Ø ET	DCI	3 (3.7 %)	3 (4.8 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	79 (96.3 %)	59 (95.2 %)	
H&H 4-5, Ø ET	DCI	4 (14.8 %)	4 (11.8 %)	<i>n.g.</i>
	Ø DCI	23 (85.2 %)	30 (88.2 %)	

Tabelle 3 A: Gewichtete Population – DCI-assoziierte Infarkte

DCI - DCI-assoziierte Infarkte; ET – endovaskuläre Vasospasmustherapie; Ø DCI – keine DCI

		2011-2015	2016-2020	
Alle Patienten	mRS 0-2	44 (30.3 %)	54 (36.7 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	101 (69.7 %)	93 (63.3 %)	
H&H 1-3	mRS 0-2	42 (39.6 %)	46 (48.9 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	64 (60.4 %)	48 (51.1 %)	
H&H 4-5	mRS 0-2	2 (5.1 %)	9 (17.0 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	37 (94.9 %)	44 (83.0 %)	
Alle Patienten, ET	mRS 0-2	4 (11.1 %)	12 (23.5 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	32 (88.9 %)	39 (76.5 %)	
H&H 1-3, ET	mRS 0-2	4 (16.7 %)	10 (31.3 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	20 (83.3 %)	22 (68.8 %)	
H&H 4-5, ET	mRS 0-2	0 (0.0 %)	2 (10.5 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	12 (100.0 %)	17 (89.5 %)	
Alle Patienten, keine ET	mRS 0-2	38 (34.9 %)	42 (43.8 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	71 (65.1 %)	54 (56.2 %)	
H&H 1-3, Ø ET	mRS 0-2	38 (46.3 %)	36 (58.1 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	44 (53.7 %)	26 (41.9 %)	
H&H 4-5, Ø ET	mRS 0-2	2 (7.4 %)	6 (17.6 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	25 (92.6 %)	28 (82.4 %)	

Tabelle 3 B: Outcome bei Krankenhausentlassung

ET – endovaskuläre Vasospasmustherapie; mRS – modifizierte Rankin Skala

		2011-2015	2016-2020	
Alle Patienten	mRS 0-2	57 (46.7 %)	74 (60.7 %)	*
	mRS 3-6	65 (53.3 %)	48 (39.3 %)	<i>p</i> = 0.0397
H&H 1-3	mRS 0-2	51 (56.0 %)	61 (78.2 %)	*
	mRS 3-6	40 (44.0 %)	17 (21.8 %)	<i>p</i> = 0.0032
H&H 4-5	mRS 0-2	6 (19.4 %)	13 (29.5 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	25 (80.6 %)	31 (70.5 %)	
Alle Patienten, ET	mRS 0-2	11 (36.7 %)	29 (63.0 %)	*
	mRS 3-6	19 (63.3 %)	17 (37.0 %)	<i>p</i> = 0.0345
H&H 1-3, ET	mRS 0-2	8 (40.0 %)	21 (77.8 %)	*
	mRS 3-6	12 (60.0 %)	6 (22.2 %)	<i>p</i> = 0.0146
H&H 4-5, ET	mRS 0-2	3 (30.0 %)	3 (15.8 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	7 (70.0 %)	12 (63.2 %)	
Alle Patienten, keine ET	mRS 0-2	46 (50.0 %)	46 (60.5 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	46 (50.0 %)	30 (39.5 %)	
H&H 1-3 Ø ET	mRS 0-2	43 (60.6 %)	40 (78.4 %)	*
	mRS 3-6	28 (39.4 %)	11 (21.6 %)	<i>p</i> = 0.0489
H&H 4-5, Ø ET	mRS 0-2	3 (14.3 %)	6 (24.0 %)	<i>n.g.</i>
	mRS 3-6	18 (85.7 %)	19 (76.0 %)	

Tabelle 3 C: Outcome nach 6 Monaten

ET – endovaskuläre Vasospasmustherapie; mRS – modifizierte Rankin Skala

* *p* < 0.05

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich aufrichtig bei allen bedanken, die mich im Rahmen dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Allen voran gilt Herrn PD Dr. med. A. Neulen mein besonderer Dank für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu dürfen.

Neben dem initialen Öffnen der Tür zur Neurochirurgie bin ich ihm für seine kontinuierlich exzellente Betreuung, die mühevollen und stets konstruktive Korrekturen sowie die verlässliche Unterstützung während des gesamten Dissertationsvorhabens dankbar. Über dieses Projekt hinaus wurde Herr Neulen für mich durch gleichermaßen lehrreiche wie inspirierende Erläuterungen sowie wertvolle oberärztliche Ratschläge zu einem prägenden Mentor, der meine Begeisterung für das Fach nachhaltig förderte.

Frau Dr. med. E. Kurz sowie allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für den Zusammenhalt. Besonders hervorheben möchte ich die ausgezeichnete, kollegiale Kooperation mit der Neuroradiologie. Frau Prof. Dr. med. C. Brockmann danke ich ausdrücklich für die fachkundige bildmorphologische Auswertung und ihre wertvollen Anregungen.

Für die kompetente statistische Beratung im Rahmen dieser Arbeit sowie der begleitenden Publikationen und Präsentationen danke ich Frau Dr. A. Nedwed. Herrn S. Kindel gilt mein Dank für seine zuverlässige, graphische Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie meinen tiefen Dank für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und der sich anschließenden Weiterbildungszeit aussprechen.

10 Eigene Publikationen

10.1 Originalarbeiten im Rahmen dieser Promotion

Kurz E, Fassl V, Schulze A, Kalasauskas D, Ringel F, Neulen A. ICCTUS score - Inspiration, Circulation and Consciousness predicting the Threat for an Unfavorable Outcome after SAH. *Front Med (Lausanne)*. 2026 Jan 26;13:1743482. doi: 10.3389/fmed.2026.1743482. PMID: 41669349. PMCID: PMC12883730.

Neulen A, Fassl V, Kurz E, Kramer A, Nedwed AS, Brockmann MA, Ringel F, Brockmann C. Clinical outcomes in spontaneous subarachnoid hemorrhage after introduction of continuous intra-arterial vasospasmolysis for treatment of refractory delayed cerebral ischemia. *Front Neurol*. 2025 Dec 3;16:1636083. doi: 10.3389/fneur.2025.1636083. PMID: 41414989; PMCID: PMC12709924.

Kurz E, Fassl V, Brockmann C, Schulze A, Kalasauskas D, Ringel F, Neulen A. Evaluation of the SOFA score as a tool to predict DCI-associated infarctions after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jun 23;12:1580643. doi: 10.3389/fmed.2025.1580643. PMID: 40625360; PMCID: PMC12229995.

Pantel T, Neulen A, Mader MM-C, Kurz E, Piffko A, Fassl V, et al. Impact of pre-hospital handling and initial time to cranial computed tomography on outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with out-of-hospital sudden cardiac arrest—a retrospective bi-centric study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1209939.

Pantel T, Neulen A, Mader M, Kurz E, Fassl V, Westphal M, Ringel F, Czorlich P. Lay-cardiopulmonary resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients—a retrospective multi-centric study. *Res Sq*. doi:10.21203/rs.3.rs-1690030/v1. PPR:PPR501589. 2022.

10.2 Weitere Originalarbeiten

Fassl V, Sebök M, Fierstra J. Surgical management of ruptured intracranial arachnoid cysts in young adults: the role of subduroperitoneal shunt placement. *Interdiscip Neurosurg*. 2025;40:102023.

Pantel T, Neulen A, Mader MM-C, Kurz E, Piffko A, Fassl V, et al. Impact of pre-hospital handling and initial time to cranial computed tomography on outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with out-of-hospital sudden cardiac arrest—a retrospective bi-centric study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1209939.

Schmidt L, Fassl V, Erhardt L. et al. Moderne Behandlung von Kraniosynostosen. *Monatsschr Kinderheilkd* (2023). <https://doi.org/10.1007/s00112-022-01683-6>

Fassl V, Ellermann L, Reichelt G, Pape P, Blecher C, Hoffmann C, et al. Endoskopische Behandlung der sagittalen Nahtsynostose—eine kritische Analyse aktueller Managementstrategien. *Dtsch Med Wochenschr*. 2022;147(15):e83–e89.

Fassl V, Ellermann L, Reichelt G, Pape P, Blecher C, Hoffmann C, et al. Endoscopic treatment of sagittal suture synostosis—a critical analysis of current management strategies. *Neurosurg Rev*. 2022;45(4):2533–2546.

10.2.1 Abstracts

Ottenhausen M, Fassl V, Ringel F. Towards a more structured approach to evaluate suspected shunt independency in children with hydrocephalus—a single center analysis. *Brain Spine*. 2023;3(Suppl 1):102256.

Ottenhausen M, Fassl V, Ringel F. Abdominal pseudocysts—a cause of peripheral dysfunction in ventriculoperitoneal shunts in children. *Brain Spine*. 2023;3:101894.

Ottenhausen M, Heider J, Al-Butmeh S. The combination of virtual surgical planning and the use of a mixed reality viewer and patient-specific 3D-models for patient consultation in complex craniofacial cases. *Brain Spine*. 2021;1:100675.

10.3 Kongressbeiträge

Fassl V, Kurz E, Kramer A, Brockmann C, Brockmann MA, Ringel F, Neulen A. Outcome after spontaneous subarachnoid haemorrhage before and after introduction of continuous intra-arterial vasospasmolysis (incl. longtime-outcome and final analysis). Vortrag, 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 03.06.2025, Hannover, Germany

Fassl V, Kurz E, Kramer A, Brockmann C, Brockmann MA, Ringel F, Neulen A. Outcome after spontaneous subarachnoid haemorrhage before and after introduction of continuous intra-arterial vasospasmolysis (incl. longtime-outcome and final analysis). ePoster, Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin - 42. Jahrestagung der DGNI und DSG (ANIM), 30.01.2025, Berlin, Germany

Ottenhausen M, Pollok J, Meller A, Fassl V, Ringel F. Towards a more structured approach to Evaluate Shunt Independency in Children with Hydrocephalus- A Single Center Analysis. ePoster, EANS2023, Barcelona, Spain (EANS), 24.-28.09.2023)

Ottenhausen M, Fassl V, Ringel F. Abdominal pseudocysts – a cause of peripheral shunt dysfunction in ventriculoperitoneal shunts in children. speech, EANS2023, Barcelona, Spain (EANS), 24.-28.09.2023)

Ottenhausen M, Pollok J, Meller A, Fassl V, Ringel F. Towards a more structured approach to Evaluate Suspected Shunt Independency in Children with Hydrocephalus- A Single Center Analysis. ePoster, 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 26.06.2023, Stuttgart, Germany

Ottenhausen M, Fassl V, Ringel F. Abdominal pseudocysts – a cause of peripheral shunt dysfunction in ventriculoperitoneal shunts in children. ePoster, 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 26.06.2023, Stuttgart, Germany

Fassl V, Kurz E, Kramer A, Brockmann C, Brockmann MA, Ringel F, Neulen A. Outcome after spontaneous subarachnoid haemorrhage before and after introduction of continuous intra-arterial vasospasmolysis, ePoster, Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin - 40. Jahrestagung der DGNI und DSG (ANIM), 20.01.2023, Berlin, Germany

Fassl V, Kurz E, Kramer A, Brockmann C, Brockmann MA, Ringel F, Neulen A. Outcome after spontaneous subarachnoid haemorrhage before and after introduction of continuous

intra-arterial vasospasmolysis, Vortrag, 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 30.05.2022, Köln, Germany

