

**Langzeit-Outcome der endovaskulären Rescue-Therapie bei verzögerten
zerebralen Ischämien nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Laura Victoria Vossen

aus

Aachen

Berichter: Prof. Dr. med. Gerrit Schubert

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Veldeman

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2025

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

Hinweise

Teile dieser Arbeit sind vorab unter dem Titel „**Intra-arterial Nimodipine for the Treatment of Refractory Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage**“, von Laura Victoria Vossen, Miriam Weiss, Walid Albanna, Catharina Conzen-Dilger, Henna Schulze-Steinen, Tobias Rossmann, Tobias Philip Schmidt, Anke Höllig, Martin Wiesmann, Hans Clusmann, Gerrit Alexander Schubert und Michael Veldeman, im Journal of NeuroInterventional Surgery am 16. Dezember 2023 vorveröffentlicht worden. (DOI: 10.1136/jnis-2023-021151)

Aufgrund einer besseren Lesbarkeit wird in der folgenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Grundlagen der Subarachnoidalblutung</i>	<i>1</i>
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	3
1.1.3	Pathophysiologie.....	4
1.1.3.1	Primäre Hirnschädigung.....	4
1.1.3.2	Sekundäre Hirnschädigung	5
1.1.4	Klinische Präsentation.....	6
1.1.5	Diagnostik	6
1.1.5.1	Native kraniale Computertomographie	7
1.1.5.2	Lumbalpunktion	8
1.1.5.3	CT-Angiographie und Digitale Subtraktionsangiographie	8
1.1.5.4	Stellenwert der Magnetresonanztomographie.....	9
1.1.5.5	Verlaufskontrollen und Screening Angehöriger	10
1.1.6	Therapie	10
1.1.6.1	Basismaßnahmen und supportive neuroprotektive Therapie	10
1.1.6.2	Endovaskuläre Verfahren und mikrochirurgisches Clipping	11
1.1.7	Komplikationen	13
1.1.7.1	Nachblutung und erhöhter Hirndruck.....	13
1.1.7.2	Hyponatriämie und weitere Komplikationen.....	14
1.1.8	Prognose, Outcome und gesellschaftliche Bedeutung	16
1.2	<i>Verzögerte zerebrale Ischämien.....</i>	<i>18</i>
1.2.1	Definition und klinische Anzeichen	18
1.2.2	Pathophysiologie.....	19
1.2.2.1	Vasospasmen, Mikrozirkulationsstörungen und Mikrothromben	19
1.2.2.2	Neuroinflammation.....	19
1.2.2.3	Exzitotoxizität und Störungen der Blut-Hirn-Schranke	20
1.2.2.4	Cortical Spreading Depolarisation.....	20
1.2.3	Diagnostik/Monitoring.....	21
1.2.3.1	Transkranieller Doppler-Ultraschall	21
1.2.3.2	Angiographie und CT-Untersuchung.....	22
1.2.3.3	Invasives Neuromonitoring	23
1.2.4	Therapie	24
1.2.4.1	L-Typ-Calciumkanalblocker Nimodipin.....	24
1.2.4.2	Eurolämisches induzierte Hypertension.....	25
1.2.4.3	Weitere medikamentöse Therapieversuche.....	26
1.2.4.4	Endovaskuläre Behandlung.....	26
2	Zielsetzung der Arbeit.....	29
3	Material und Methoden	30
3.1	<i>Studiendesign, Patientendaten und Ein- und Ausschlusskriterien.....</i>	<i>30</i>
3.2	<i>Klassifikationen</i>	<i>31</i>
3.3	<i>Behandlungsalgorithmus</i>	<i>32</i>
3.4	<i>Outcome-Parameter</i>	<i>34</i>

3.4.1	Primäre Endpunkte	34
3.4.2	Sekundäre Endpunkte	35
3.5	<i>Statistische Auswertung</i>	36
4	Ergebnisse	37
4.1	<i>Allgemeines Patientenkollektiv</i>	37
4.2	<i>Behandlung mit intraarteriellem Nimodipin</i>	38
4.3	<i>Outcome-Faktoren</i>	41
5	Diskussion	43
5.1	<i>Limitationen</i>	47
6	Zusammenfassung	49
	Literaturverzeichnis	51
	Anhang	60
	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	60
	<i>Auflistung eigener Publikationen</i>	61
	Danksagung	62
	Erklärung gemäß § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung	63
	Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung	64

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CBF	Cerebral Blood Flow
cCT	Kranielle Computertomographie
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
CSD	Cortical Spreading Depolarisations
CSW	Cerebral Salt Wasting Syndrome
CT-A	CT-Angiographie
CT-P	CT-Perfusionsbildgebung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DCI	Delayed Cerebral Ischemia
EBI	Early Brain Injury
ERT	Endovaskuläre Rescue-Therapie
GOS	Glasgow Outcome Scale
IAN	Intraarterielles Nimodipin
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICP	Intracranial Pressure
iHTN	Induzierte Hypertonie
IVH	Intraventrikular Hemorrhage
MRT-A	MRT-Angiographie
MTT	Mean Transit Time
SAB	Subarachnoidalblutung
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
TBA	Transluminale Ballonangioplastie
TCD	Transcranielle Dopplersonographie
TTD	Time To Drain
UKA	Uniklinik RWTH Aachen

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Subarachnoidalblutung

Eine Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine akute Einblutung in den äußeren Liquorraum des Gehirns. Die SAB stellt einen hämorrhagischen Apoplex dar und ist für ungefähr 5% aller Schlaganfälle verantwortlich (Wappler 2006).

Die SAB lässt sich in eine nicht-traumatische und eine traumatische Genese einteilen: Eine aneurysmatische SAB (aSAB), durch spontane Ruptur eines präformierten Aneurysmas, liegt in 85% der nicht-traumatischen Fälle vor. Handelt es sich um eine nicht-aneurysmatische SAB, können sonstige Gefäßmalformationen (ca. 5%), wie etwa durale arteriovenöse Fisteln oder arteriovenöse Malformationen, oder eine perimesenzepmale SAB (10%) ursächlich sein (Neifert et al. 2021; Sehba et al. 2012). Traumatische SAB entstehen meist im Rahmen mittel- bis schwergradiger Schädel-Hirn-Traumata.

In der vorliegenden Arbeit geht es ausschließlich um die aSAB und ihre Folgen, sodass die anderen Formen der SAB im Weiteren keine Erwähnung mehr finden werden.

1.1.1 Epidemiologie

Intrakranielle Aneurysmen treten in 1 - 2% der Bevölkerung weltweit auf (Brown & Broderick 2014; Lawton & Vates 2017). Die jährliche Rupturrate von Aneurysmen beträgt 1% (Rinkel 2008). Sind die Aneurysmen < 5mm, so liegt das jährliche Rupturrisiko bei nur 0,36% (Morita et al. 2012). Eine aSAB tritt mit einer Inzidenz von 9/100.000/Jahr auf (de Rooij et al. 2007; Neifert et al. 2021). Dabei ist die Häufigkeit des Auftretens regional sehr verschieden. Japan und Finnland liegen mit ihren regionalen Inzidenzen bspw. deutlich über den weltweiten Vergleichsinzidenzen – die genauen Ursachen für diese Unterschiede sind nicht bekannt. (de Rooij et al. 2007) Durch die stetige Verbesserung der bildgebenden Modalitäten steigt die Inzidenz der Detektion von intrakraniellen Aneurysmen weiter an.

Mit einem mittleren Alter von 40 - 60 Jahren betrifft die aSAB verhältnismäßig junge Patienten (Seule 2010). Mit zunehmendem Alter – v.a. bei Frauen über 55 Jahren – steigt die Inzidenz einer aSAB unabhängig von der geographischen Lage an. Das weibliche

Geschlecht ist grundsätzlich häufiger betroffen (3 w : 1 m). (Bijlenga et al. 2017;Etminan et al. 2019;Rieg 2017b)

Bei 76,8% aller aneurysmatischen Blutungen und bei 87,4% aller Aneurysmen liegen säk- kulare Aneurysmen vor (Spetzler et al. 2019). Je größer und komplexer ein Aneurysma konfiguriert ist, desto höher ist das Risiko einer Ruptur. Ebenso ist die Lokalisation des Aneurysmas von erheblicher Bedeutung, da Aneurysmen der hinteren Zirkulation im Vergleich zur vorderen Zirkulation häufiger zu Rupturen neigen (Rinkel 2008).

Die betroffenen Gefäße sind im Folgenden in absteigender Häufigkeit aufgeführt:

Arteria (A.) cerebri media (25%), A. communicans anterior (25%), A. communicans pos- terior (18%), A. basilaris (10%), A. pericallosa (5%), A. carotis interna (4%), A. choroidea (4%), A. ophthalmica (4%), A. vertebralis (3%) und A. cerebri posterior (2%) (Rieg 2017b).

Der PHASES-Score (Bijlenga et al. 2017;Greving et al. 2014), der sich aus der Aneurysma- Konfiguration und entsprechenden Risikofaktoren zusammensetzt, stellt einen klinischen Risiko- score dar, der die zu erwartende Rupturrate eines inzidentellen Aneurysmas innerhalb von fünf Jah- ren mit der zu erwartenden Mortalität und Mor- bidität durch eine prophylaktische Intervention gegenüberstellt (siehe **Tabelle 1**).

Ein ansteigender PHASES-Score korreliert statis- tisch signifikant mit einem ansteigenden Risiko ei- ner Aneurysma-Ruptur. Ab einem Score > 4 gelten Aneurysmen als high-risk und der Nutzen einer In- tervention überwiegt. Bei Patienten mit einem PHASES-Score < 4 sollte zunächst eine Verlaufsbe- obachtung angestrebt werden. (Bijlenga et al. 2017)

Tabelle 1: PHASES-Score modifiziert nach (Bijlenga et al. 2017;Greving et al. 2014).

Kriterien	Punkte
Population	
Nordamerikaner, Europäer (außer Finnen)	0
Japaner	3
Finnen	5
Hypertonie	
Nein	0
Ja	1
Alter	
< 70 Jahre	0
≥ 70 Jahre	1
Größe des Aneurysmas	
< 7,0 mm	0
7,0 – 9,9 mm	3
10,0 – 19,9 mm	6
≥ 20,0 mm	10
Frühere aSAB durch ein anderes Aneurysma	
Nein	0
Ja	1
Lokalisation des Aneurysmas	
A. carotis interna	0
A. cerebri media	2
A. cerebri anterior, A. communicans posterior, posterior Zirkulation	4

Die aSAB ist mit einer Mortalität von 35% insgesamt eine sehr bedrohliche Erkrankung, auf deren gesellschaftliche Bedeutung in Kapitel 1.1.8 näher eingegangen wird. (Neifert et al. 2021)

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Es wird postuliert, dass Aneurysmen durch hämodynamischen Stress an der Gefäßwand zwischen Verzweigungspunkten intrakranieller Arterien auftreten (Rhoton et al. 1979). Der hämodynamische Stress, ausgelöst z.B. durch erhöhten Blutdruck, vermehrte Scherkräfte oder eine Asymmetrie der Gefäße, die zu Verwirbelungen des Blutes führt, beeinflusst das Endothelium und resultiert u.a. durch entzündliche Prozesse in einer veränderten Stärke der Gefäßwand (Kataoka et al. 1999). Durch diese Gefäßwandschwäche kann es zu einer Aussackung kommen, dem Aneurysma. Die hirnversorgenden Gefäße an der Schädelbasis sind besonders häufig von einer Aneurysmabildung betroffen. Die Arterien der Schädelbasis bilden über einen Gefäßring einen Kollateralkreislauf. Dieser Circulus arteriosus cerebri (entspricht dem Circulus Willisii) ist in **Abbildung 1** dargestellt.

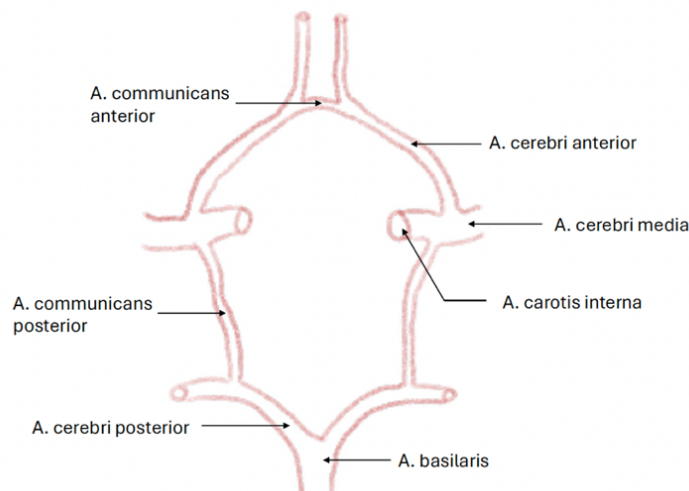


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri, auch Circulus Willisii. Modifiziert nach (Schünke et al. 2018).

Für die Entstehung eines Aneurysmas lassen sich grundsätzlich zwei Arten von Risikofaktoren unterscheiden – modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren:

Die nicht-modifizierbaren Risikofaktoren schließen das weibliche Geschlecht, das Alter, eine familiäre Prädisposition und bestimmte Erbkrankheiten mit ein, die die Qualität und damit die Festigkeit des Bindegewebes verändern. Zu diesen Erkrankungen gehören bspw. die polyzystische Nierenerkrankung, das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, das Marfan-Syndrom oder auch das Pseudoxanthoma elasticum (Ellamushi et al. 2001).

Modifizierbare und damit therapierbare Risikofaktoren umfassen v.a. die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, vorrangig den exzessiven Alkoholkonsum, Nikotin- und Drogenabusus, sowie die arterielle Hypertonie und Arteriosklerose, die zu einer verminderten Widerstandsfähigkeit der Gefäße gegen hämodynamischen Stress führen (Feigin et al. 2005; Rinkel et al. 1998). Vaskulitiden, die durch entzündliche Prozesse zu einer erhöhten Anfälligkeit der Gefäßwände gegenüber Scherstress führen, können die Aneurysmabildung ebenfalls begünstigen.

Obwohl eine SAB durch körperliche Anstrengung oder Stress, bspw. auch durch Defäkation oder Coitus, ausgelöst werden kann, ereignen sich die meisten Blutungen spontan in Ruhe bzw. während Tätigkeiten des täglichen Lebens (Lawton & Vates 2017). Das Rupturrisiko eines intrakraniellen Aneurysmas ist v.a. dann erhöht, wenn es zu Blutdruckspitzen kommt. Dies kann unter anderem während eines Valsalva-Manövers, körperlicher Anstrengung, eines Krampfanfalles oder unter einer Geburt passieren. Dennoch können viele Patienten keinen Auslöser benennen.

Die Ätiologie eines Aneurysmas ist komplex, sodass man davon ausgehen muss, dass eine Kombination aus strukturellen Veränderungen und erworbenen Risikofaktoren für das Auftreten von Aneurysmen verantwortlich ist.

1.1.3 Pathophysiologie

Nach Ruptur eines Aneurysmas gilt es zwei Phasen zu differenzieren. Zum einen kommt es durch den Blutungsaustritt in den Subarachnoidalraum zur primären Hirnschädigung (engl.: early brain injury; EBI). Zum anderen kann auf die EBI nach ungefähr drei Tagen eine sekundäre Hirnschädigung in Form von verzögerten zerebralen Ischämien (engl.: delayed cerebral ischemia; DCI) folgen.

1.1.3.1 Primäre Hirnschädigung

Die EBI setzt unmittelbar nach dem initialen Blutungsereignis ein und betrifft die ersten 72 Stunden. Arteriell Blut tritt als Pressstrahlblutung mit hohem Druck aus dem rupturierten Aneurysma in den Subarachnoidalraum aus und bricht zum Teil auch in die Hirnventrikel (intraventrikuläre Blutung; IVH) oder das angrenzende Hirnparenchym (intrazerebrale Blutung; ICB) ein. Dadurch kommt es zu einem plötzlichen starken

Hirndruckanstieg (engl.: intracranial pressure; ICP), den der Patient als stärkstes Kopfschmerzereignis wahrnimmt. Der zerebrale Blutfluss (engl.: cerebral blood flow; CBF) sowie der zerebrale Perfusionsdruck fallen ab, sodass es zu einer vorübergehenden globalen zerebralen Ischämie und zum Erliegen der zerebralen Autoregulation kommt, die sich als Verminderung des Bewusstseinsstatus zeigt. (Macdonald 2014) In manchen Fällen bleibt der ICP über das initiale Blutungsereignis hinaus deutlich erhöht. Ursächlich dafür können raumfordernde intrakranielle Hämatome oder akute Liquorzirkulationsstörungen sein, die das Hirnparenchym mechanisch einengen und zu einer direkten Schädigung des Hirngewebes führen. Auf die akute ischämische Phase folgt die Einleitung von Mechanismen des programmierten Zelltodes, der Apoptose von Nerven- und Endothelzellen, die zusätzlich auch inflammatorische Prozesse auslöst. Es kommt zu einer Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke (BHS), wodurch im Folgenden ein Hirnödem auftreten kann. Ein vasogenes Hirnödem entsteht als direkte Folge der BHS-Zerstörung, sekundär kann es durch den Zusammenbruch von Ionenkonzentrationen auch zu einem zytotoxischen Hirnödem kommen. (Cahill 2006) Das Vorliegen eines globalen Hirnödems ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität. Zudem ist es mit einer frühen metabolischen Beeinträchtigung des Hirnparenchyms und damit einhergehend mit einem schlechten neurologischen Outcome der Patienten assoziiert. (Claassen et al. 2002; Helbok et al. 2011)

Die zugrundeliegenden Prozesse der primären Hirnschädigung führen weiterhin zu einer Anregung des sympathischen Nervensystems, in dessen Folge es zu systemischen Komplikationen kommt. Dazu zählen bspw. ein neurogenes Lungenödem oder kardiale Beeinträchtigungen mit EKG-Veränderungen. (Macdonald 2014)

1.1.3.2 Sekundäre Hirnschädigung

Wie oben bereits beschrieben, kommt es nach einer SAB zu einer gestörten Autoregulation. Die Autoregulation steuert die Perfusion des Hirnparenchyms durch Regulierung der Gefäßweite der Arteriolen. Durch eine erhöhte Expression von Endothelin-1, einer vasokonstriktiv wirkenden Substanz, und gleichzeitig verminderter Freisetzung des Vasodilators Stickstoffmonoxid, resultiert eine Vasokonstriktion der Gefäße, insbesondere auf Ebene der Arteriolen. (Macdonald 2014) Das austretende Blut und dessen Abbauprodukte, z.B. Oxyhämoglobin, wirken zum Teil direkt spasmogen oder bilden reaktive Sauerstoffspezies, die neben der Inflammation und der Endothelschädigung durch

die SAB die Vasokonstriktion verstärken. (Macdonald 2014) In den betroffenen Bereichen entstehen Mikrozirkulationsstörungen und Mikrothromben. Das Ausmaß der zerebralen Autoregulationsstörung hängt von dem Ausmaß der Blutung ab und beeinflusst das Risiko für das spätere Auftreten von DCI (Macdonald 2014;Sehba et al. 2012).

DCI ist die gefürchtetste Komplikation nach einer aSAB, da die Mortalität deutlich erhöht und das Risiko für ein schlechtes klinisch-funktionelles Outcome verdoppelt wird (Macdonald 2014). In Kapitel 1.2 wird der Themenkomplex DCI als schwerwiegende Komplikation nach aSAB daher nochmal detailliert erläutert.

1.1.4 Klinische Präsentation

Für die SAB ist ein plötzlich einsetzender holozephaler Kopfschmerz mit höchster Intensität – der sog. Vernichtungskopfschmerz (engl.: thunderclap headache) – pathognomonisch. Zu den weiteren Leitsymptomen zählen Meningismus, Vigilanzstörungen bis hin zum Koma und vegetative Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Kreislauffunktionsstörungen. Zum Teil kann es bei größeren Aneurysmen auch zu spezifischen neurologischen Symptomen, wie bspw. einer Okulomotoriusparese, kommen. Weiterhin sind Paresen, Spastiken, Aphasien, epileptische Anfälle und weitere Hirnnervensymptome zu beobachten. Verhaltensauffälligkeiten im Sinne eines hirnorganischen Psychosyndroms sind ebenfalls möglich. (Claassen & Park 2022)

In 10 - 40% kommt es ungefähr zwei bis acht Tage vor der SAB bereits zu Kopfschmerzepisoden, die durch Warnblutungen (engl.: warning leak oder sentinel hemorrhages) hervorgerufen werden und häufig als Spannungskopfschmerz oder Migräne verkannt werden (Lawton & Vates 2017).

1.1.5 Diagnostik

Die Akuität und Schwere einer SAB macht bereits den Verdacht zu einem medizinischen Notfall, der eine sofortige Akuteinweisung mit weiterer Abklärung erfordert. Sobald Symptome der oben beschriebenen Klinik, insbesondere der Vernichtungskopfschmerz, vorliegen, ist eine unverzügliche radiologische Diagnostik unverzichtbar. Die bereits präklinische Schweregradbeurteilung einer SAB oder der Bewusstseinslage ermöglicht jederzeit eine Reevaluation des klinischen Status. Obwohl die Notfallvorstellung mit

Kopfschmerzen recht häufig erfolgt, liegt eine SAB nur bei ca. 1% aller Vorstellungen vor (Lawton & Vates 2017). Bei Patienten mit milderer Symptomatik führt dies in einigen Fällen zunächst zu einem Übersehen der SAB bzw. zu einer Fehldiagnose, bspw. als Spannungskopfschmerz oder Migräne. Es sollte keinesfalls dazu kommen, dass auch nur bei dem kleinsten Verdacht auf eine SAB eine zerebrale Bildgebung verzögert oder gar unterlassen wird, da eine initiale Fehldiagnose die Morbidität und Mortalität deutlich erhöht (Kowalski et al. 2004).

1.1.5.1 Native kranielle Computertomographie

Bei einem plötzlich einsetzenden neurologischen Defizit oder unklarer Bewusstseinsminderung gehört eine native kranielle Computertomographie (cCT) zur initialen Diagnostik und muss unverzüglich erfolgen (Neifert et al. 2021). Die native cCT ist ein sehr gutes und schnelles Verfahren zum Nachweis von intrakraniell Blut. Die Sensitivität beträgt während der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn mehr als 93% (Papanagiotou et al. 2011). Frisches subarachnoidales Blut stellt sich im äußeren Liquorraum hyperdens dar und es kommt häufig zum sog. Pentagon-Zeichen durch Ausfüllen der basalen Cisternen mit frischem Blut, siehe **Abbildung 2**. Durch die im Verlauf stattfindende Resorption des Blutes beträgt die Sensitivität einer cCT nach einer Woche nur noch 50% und ist nach drei Wochen meist nicht mehr nachweisbar (van Gijn & van Dongen 1982).



Abbildung 2: Native cCT einer aSAB mit Pentagon-Zeichen (schwarzer Pfeil). Anonymisierte Bilddaten der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.

Neben dem Ausmaß und der Verteilung der SAB kann die cCT auch zur Detektion weiterer Blutungskomplikationen oder zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen dienen. Neben Pressstrahlblutungen in das Hirnparenchym (ICB) oder einem Einbruch in das Ventrikelsystem (IVH) kann auch das Vorliegen einer akuten Liquorzirkulationsstörung (akuter Hydrozephalus) oder eines Hirnödems beurteilt werden, was unmittelbare therapeutische Konsequenzen nach sich zieht (Papanagiotou et al. 2011).

Durch die schnelle und meist relativ unkomplizierte Durchführbarkeit wird die cCT auch zur Verlaufskontrolle oder bei akuten neurologischen Verschlechterungen genutzt, um intrakranielle Veränderungen schnellstmöglich diagnostizieren zu können.

1.1.5.2 Lumbalpunktion

Eine Lumbalpunktion kann zur Diagnostik eines SAB-Verdachts herangezogen werden, sofern in der cCT kein Blutungsnachweis erfolgen konnte. Das kann bspw. der Fall sein, wenn die Blutungsmenge durch eine Sentinelblutung zu gering ist, um sie mittels einer cCT detektieren zu können. Ein erhöhter Eröffnungsdruck, erhöhte Erythrozytenzahlen in allen abgenommenen Gefäßen und eine Xanthochromie sind ausschlaggebende Faktoren, die den Verdacht auf eine SAB erhärten (Suarez et al. 2006).

Ein xanthochromer Liquor entsteht durch den Abbau von Erythrozyten im Liquorraum und lässt sich mittels Spektroskopie detektieren. Dieser Nachweis ist frühestens einige Stunden nach dem Blutungsereignis sinnvoll, da die Abbauprodukte, wie Hämoglobin, Methämoglobin und Bilirubin, zunächst eine gewisse Konzentration erreichen müssen, bis eine Verfärbung des Liquors sichtbar wird. Dieser zeitliche Abstand zum Symptombeginn ermöglicht es dann eine Xanthochromie von einer iatrogenen Blutung durch die Punktion (frisches Blut) abzugrenzen. (Czuczman et al. 2013) (Tumani et al. 2010) Der Nachweis von subarachnoidalem Blut gelingt durch eine Lumbalpunktion länger als mit einer nativen cCT, da die gelblich-rote Verfärbung des Liquors durch die Abbauprodukte auch noch nach einigen Tagen vorliegt, allerdings ist diese Methode wenig sensitiv (Tumani et al. 2010).

Eine Lumbalpunktion darf allerdings nur dann durchgeführt werden, wenn der ICP nicht erhöht ist, ansonsten besteht die Gefahr einer tonsillären Einklemmung.

1.1.5.3 CT-Angiographie und Digitale Subtraktionsangiographie

Gelingt der Blutungsnachweis, so ist die genaue Lokalisation der Blutungsquelle entscheidend, um die anschließende Therapie bestmöglich planen zu können. Heutzutage ist die CT-Angiographie (CT-A) eine gute Methode, die sich an die native cCT schnell und mit geringem Aufwand anschließen lässt. Eine CT-A kann Aneurysmen < 3 mm mit hoher Zuverlässigkeit erkennen (Yang et al. 2017).

Zur weiteren Abklärung erfolgt die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), da sie insbesondere für sehr kleine und noch unrupturierte/naive Aneurysmen durch die Möglichkeit drei-dimensionaler und rotierter Aufnahmen eine höhere Sensitivität bietet und

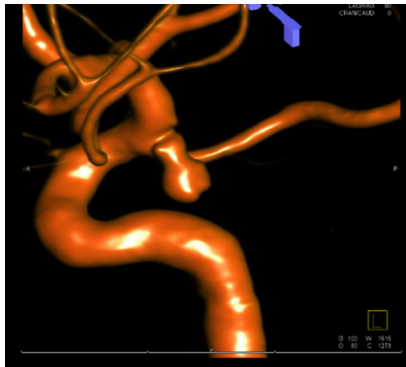


Abbildung 3: 3D-Rekonstruktion eines Aneurysmas. Anonymisierte Bilddaten aus der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.

somit der CT-A überlegen ist, siehe **Abbildung 3** (Yang et al. 2017). Die DSA sollte schnellstmöglich, auf jeden Fall innerhalb der ersten 72 Stunden, nach Symptombeginn erfolgen und dient der genauen Darstellung der intrakraniellen Gefäße – diese legt meist die Grundlage zur Therapieentscheidung. Die Möglichkeit der endovaskulären Versorgung eines blutenden Aneurysmas, die ggf. in der gleichen Sitzung durchgeführt werden kann, stellt einen weiteren Vorteil der

DSA dar. Bis zum heutigen Stand gilt die DSA deshalb als Goldstandard in der Diagnostik einer aSAB (Claassen & Park 2022; Lawton & Vates 2017; Neifert et al. 2021).

1.1.5.4 Stellenwert der Magnetresonanztomographie

Aufgrund der oftmals schlechteren Verfügbarkeit und der deutlich längeren Untersuchungsdauer hat die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) in der notfallmäßigen Diagnostik der aSAB einen geringen Stellenwert und wird höchstens für die Akutdiagnostik von schwangeren Patientinnen eingesetzt (Papanagiotou et al. 2011).

Dennoch ist die cMRT der cCT im subakuten und chronischen Stadium der SAB überlegen und daher insbesondere zur Diagnose chronischer SAB geeignet. Subarachnoidales Blut kann mittels cMRT noch bis über einen Monat nach Iktus festgestellt werden (Ogawa et al. 1995). Spezielle Sequenzen der cMRT können das Blut bzw. dessen Abbauprodukte noch länger detektieren. Dazu sind insbesondere die Fluid-attenuated-inversion-recovery-Sequenz (FLAIR), in der sich Blut hyperintens darstellt und die T₂*-gewichteten Sequenzen (Blut stellt sich hypointens dar) zu nennen. In der T₁-Sequenz stellen sich subarachnoidale Blutauflagerungen hyperintens dar. (Papanagiotou et al. 2011)

Des Weiteren ist bei fehlendem Aneurysma-Nachweis in der DSA eine cMRT zum Ausschluss eines bereits thrombosierten Aneurysmas und zur weiteren Differentialdiagnostik zu empfehlen.

1.1.5.5 Verlaufskontrollen und Screening Angehöriger

Gemäß Leitlinie (2012) werden nach Ausschaltung eines Aneurysmas regelmäßige angiographische Verlaufskontrollen empfohlen. Hierzu soll vorrangig eine MRT-Angiographie (MRT-A) eingesetzt werden, da diese im Vergleich zur DSA ebenfalls eine gute Gefäßdarstellung erlaubt, nicht invasiv ist und dabei zusätzlich auf Röntgenstrahlung verzichtet werden kann. Die Kontrollintervalle richten sich nach der möglichen Rezidivrate, abhängig von patientenspezifischen Risikofaktoren und Komorbiditäten. MRT-A-Kontrollen zur Erkennung von de-novo Aneurysmen werden nicht empfohlen.

Sofern keine familiäre Aneurysmakrankheit – definiert als zwei oder mehr Angehörige ersten Grades mit Aneurysmen oder Zustand nach aSAB – oder prädisponierende nicht-veränderbare Faktoren, wie entsprechende Erberkrankungen, vorliegen, ist kein Screening asymptomatischer Angehöriger empfohlen (Steinmetz 2012).

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Basismaßnahmen und supportive neuroprotektive Therapie

Das Hauptziel der Therapie nach SAB ist die Versorgung der Patienten auf einer spezialisierten neurochirurgischen Intensivstation mit besonderem Fokus auf der Neuroprotektion, also der Reduktion bzw. Vermeidung (weiterer) neurologischer Defizite. Ist die Aneurysmaausschaltung noch nicht erfolgt, gilt es jede weitere Druckerhöhung zu verhindern. Dazu zählen Unruhezustände durch Schmerzen oder Angst genauso wie pressorische Momente, sodass neben einer guten Analgesie und der Abschirmung der Patienten auch der Gebrauch von Antiemetika und Laxantien wichtig ist. Zudem hat der Patient Bettruhe zu halten. (Hoh et al. 2023)

Der Blutdruck sollte vor Versorgung des Aneurysmas einen mittleren arteriellen Blutdruck von 60 - 90 mmHg nicht übersteigen bzw. der systolische Blutdruckwert strikt unter 140 mmHg gehalten werden, da ansonsten das Rupturrisiko deutlich erhöht ist (Steinmetz 2012). Dennoch ist auch eine hypotensive Kreislagsituation zu vermeiden, da anderenfalls die zerebrale Perfusion kompromittiert werden kann (Neifert et al. 2021).

Im Sinne der Neuroprotektion wird empfohlen jederzeit eine stabile Kreislagsituation aufrechtzuerhalten und eine Normoglykämie, Normothermie und ausgeglichene Elektrolytverhältnisse, insbesondere eine Normonatriämie, einzuhalten. Zusätzlich sollte

nach erfolgter Versorgung aufgrund der Bettruhe eine Thromboseprophylaxe erfolgen. (Hoh et al. 2023;Treggiari et al. 2023)

Beim Auftreten von Komplikationen sind weitere therapeutische Maßnahmen zu ergreifen: Tritt ein akuter Hydrozephalus auf, wird schnellstmöglich eine externe Ventrikeldrainage angelegt, um den Liquorabfluss zu ermöglichen. Bei einem steigenden ICP wird zunächst eine konservative Hirndrucksenkung versucht. Diese umfasst die Sicherung der Vitalzeichen, eine Oberkörperhochlagerung, eine Vertiefung der Sedierung und ggf. die Gabe von Analgetika und osmotischen Diuretika, wie Mannitol. Gelingt es nicht den ICP ausreichend zu senken, so wird als Ultima Ratio eine notfallmäßige dekompressive Hemikraniektomie durchgeführt, siehe **Abbildung 4**.

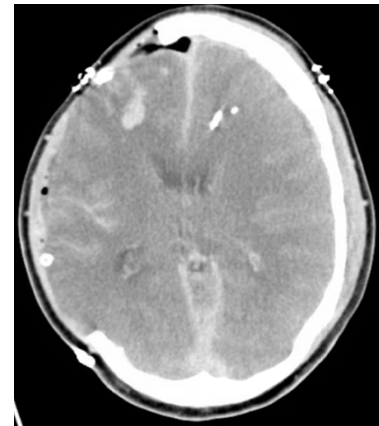


Abbildung 4: cCT nach dekompressiver Hemikraniektomie rechts. Anonymisiertes Bild aus der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.

Um zügig klinische Verschlechterungen und Komplikationen, wie z.B. eine neu aufgetretene Anisokorie bei sedierten Patienten, die u.a. auf eine Reblutung oder Ischämie hinweisen kann, erkennen zu können, ist es wichtig den neurologischen Zustand des Patienten regelmäßig klinisch zu reevaluieren.

1.1.6.2 Endovaskuläre Verfahren und mikrochirurgisches Clipping

Beim Coiling handelt es sich um ein endovaskuläres Verfahren, bei dem unter angiographischer Kontrolle ein Katheter bis zum Aneurysma vorgeschoben wird. Das Aneurysma wird dann mit Platinspiralen, den sog. Coils, ausgefüllt, bis eine möglichst vollständige Okklusion des Aneurysmas erzielt wird. In manchen Fällen ist es zusätzlich notwendig einen Stent im Trägergefäß zu platzieren. Für noch nicht rupturierte Aneurysmen, die durch eine komplexe Anatomie weder besonders gut für ein Clipping noch für ein Coiling zugänglich sind, eignet sich ein sog. flow-diverter stent. Der Stent wird endovaskulär vor die Mündung des Aneurysmas eingebracht und lenkt den Blutfluss vom Aneurysma weg, sodass eine Thrombosierung des Aneurysmas erfolgen kann (Briganti et al. 2015). Eine weitere Möglichkeit der endovaskulären Aneurysmaausschaltung ist die Woven EndoBridge. Mittels dieser Woven EndoBridge lassen sich insbesondere weithalsige

Bifukationsaneurysmen ausschalten. Durch das Einbringen eines Metallkörbchens kommt es durch Thrombosierung zum Erliegen der Aneurysmadurchblutung (Peterson et al. 2020).

Fällt die Entscheidung ein Aneurysma mikrochirurgisch zu clippen, erfolgt zunächst eine

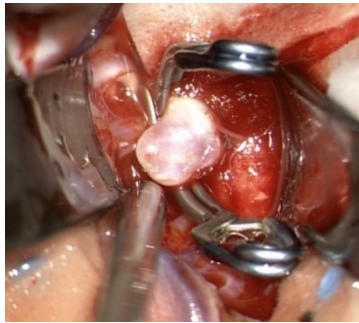


Abbildung 5: Intra-operatives Foto eines Aneurysma-Clippings mittels Titanclip. Foto aus der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik RWTH Aachen.

Kraniotomie mit anschließendem Aufsuchen des Aneurysmas und dem Setzen eines Titanclips auf den Aneurysmahals, siehe **Abbildung 5**. In den meisten Fällen gelingt so das vollständige Unterbrechen der Aneurysmaperfusion und das Aneurysma gilt als ausgeschaltet. Das operative Vorgehen beim Clipping ermöglicht es, neben der Aneurysmaausschaltung, auch weitere Pathologien zu behandeln. In der gleichen Operation können bspw. raumfordernde intrakranielle Blutungen ausgeräumt werden.

Mehrere Studien beschreiben eine längere Haltbarkeit und einen vollständigeren Verschluss durch das Clipping. Mit Coiling konnte hingegen ein besseres funktionelles Outcome (geringere Mortalität, weniger Krampfanfälle) nach einem Jahr erreicht werden, obwohl häufiger Nachblutungen auftraten. (Lawton & Vates 2017; Molyneux et al. 2009; Molyneux et al. 2005; Spetzler et al. 2019) Das erzielte selbstständige Leben der Patienten unterscheidet sich allerdings zwischen den beiden Verfahren nicht. Insgesamt bleibt die Mortalität der aSAB-Patienten lebenslang im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. (Molyneux et al. 2009)

Aufgrund der erhöhten Reperfuersionsrate nach dem Coiling, was vermutlich an einer Größenprogredienz des Aneurysmas oder einer Kompaktierung der Coils liegt, sollte besonders bei jüngeren Patienten aufgrund der besseren Haltbarkeit und der geringeren Nachblutungsrate ein Clipping in Erwägung gezogen werden. (Neifert et al. 2021). Zusätzlich dazu ist das Clipping dann bevorzugt zu wählen, wenn ein erhöhter ICP, fokale Defizite durch Hämatome oder eine schlechte angiographische Erreichbarkeit des Aneurysmas vorliegen. Bei schmalhalsigen Aneurysmen, insbesondere im hinteren Kreislauf, die ohne Stent zu versorgen sind, wird derzeit bspw. auf ein endovaskuläres Vorgehen optiert (Rieg 2017b).

Die finale Behandlungsmodalität wird in einem dafür spezialisierten, interdisziplinären Team aus Neuroradiologen und Neurochirurgen basierend auf den Aneurysma-Eigenschaften, wie Größe, Form und Lokalisation, und unter Einbeziehung des Patientenalters und entsprechender patientenspezifischer Komorbiditäten entschieden. Dabei ist es entscheidend, dass das Aneurysma ohne Beeinflussung seines Trägersgefäßes von der intrakraniellen Blutversorgung vollständig abgekoppelt werden kann. Sofern möglich, sollte dabei der Patientenwunsch berücksichtigt werden.

Egal für welches Verfahren sich schlussendlich entschieden wird, ist eine schnellstmögliche Aneurysmaausschaltung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn indiziert, damit die Versorgung vor dem möglichen Auftreten von Vasospasmen erfolgt ist (Neifert et al. 2021; Steinmetz 2012).

1.1.7 Komplikationen

Neben den systemischen Risiken, denen ein intensivmedizinisch betreuter Patient ausgesetzt ist, gibt es in der SAB-Therapie weitere zerebrale Komplikationen, die rechtzeitig erkannt und therapiert werden müssen, da sie das Outcome entscheidend beeinflussen. Dazu zählen sowohl akute Komplikationen, wie Nachblutungen, Liquorzirkulationsstörungen und Hirndrucksteigerungen, als auch späte Komplikationen wie eine Epilepsie und v.a. DCI.

1.1.7.1 Nachblutung und erhöhter Hirndruck

Der Hauptgrund, weswegen Patienten mit einem initial niedrigen Schweregrad sterben, ist eine Nachblutung (Hunt & Hess 1968). Bei 7 - 26% der Patienten werden Nachblutungen berichtet. Besonders häufig treten Nachblutungen innerhalb der ersten drei Tage auf. Grund dafür ist die endogene Thrombolyse, die den initialen Thrombus, der für den Stopp der Blutung in der akuten Phase sorgt, wieder auflöst und somit zu einer Nachblutung führt. (Neifert et al. 2021) Begünstigende Faktoren sind bspw. das Vorliegen einer arteriellen Hypertension bzw. eine Variabilität des systolischen Blutdrucks, ein schlechter neurologischer Zustand, größere Aneurysmen und das Vorliegen von ICH und / oder IVH.

In den ersten 24 Stunden beträgt das Risiko für eine Nachblutung 4 - 14%, bleibt aber bei nicht versorgten Aneurysmen für rund 30 Tage deutlich erhöht, weswegen ein

frühzeitiges Ausschalten nach Symptombeginn das Auftreten von Nachblutungen deutlich reduzieren kann (Lawton & Vates 2017;Seule 2010). Kommt es zu einer Nachblutung, haben die Patienten trotz adäquater Versorgung eine signifikant geringere Chance auf ein gutes klinisches Outcome (Neifert et al. 2021).

Bei 20 - 30% der Patienten entwickelt sich durch die subarachnoidalen und ggf. auch intraventrikulären Blutanteile ein akuter Hydrozephalus, dem entweder eine Resorptionsstörung (Hydrozephalus malresorptivus) oder ein Verschluss des Liquorabflusses (Hydrozephalus occlusus) zugrunde liegt. Insbesondere Patienten mit ausgeprägter SAB sind davon gehäuft betroffen. Bleibt eine Störung der Liquorresorption bestehen, so handelt es sich um einen chronischen Hydrozephalus (ca. 25 - 30% der Fälle), der durch einen ventrikuloperitonealen oder -atrialen Shunt zu versorgen ist. (Rieg 2017a;Seule 2010) Ein Hydrozephalus kann, genauso wie z.B. ein Hirnödem oder ausgeprägte intrakranielle Hämatomme, den Hirndruck erhöhen.

1.1.7.2 Hyponatriämie und weitere Komplikationen

Das postoperative bzw. postinterventionelle Ziel in der Behandlung von aSAB-Patienten auf der Intensivstation ist die Neuroprotektion zur Verhinderung weiterer neurologischer Defizite, sowie die schnellstmögliche Diagnostik und Therapie von auftretenden Komplikationen.

Eine besonders bedrohliche Störung des Elektrolythaushalts ist die Hyponatriämie, definiert als ein Serumnatrium $< 135 \text{ mmol/L}$, die bei bis zu einem Drittel der Patienten mit zerebralen Irritationen zu beobachten ist (Cui et al. 2019). Klinisch kann sich eine Hyponatriämie durch Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen manifestieren. Tritt die Hyponatriämie besonders schnell ein, so sind Krampfanfälle oder ein Hirnödem möglich.

Zu den häufigsten nicht iatrogenen Ursachen einer Hyponatriämie im Rahmen einer Hirnschädigung zählen mit 62% das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und in ca. 5% der Fälle das zerebrale Salzverlustsyndrom (engl.: cerebral salt wasting syndrome; CSW) (Cui et al. 2019;Sherlock et al. 2009).

Es konnte gezeigt werden, dass Hyponatriämien nach Hirnschädigung deutlich ausgeprägter sind als bei Patienten ohne Hirnschaden. Auffallend ist, dass nach Intervention des Aneurysmas mittels Clipping oder Coiling ein SIADH häufiger auftritt. Insgesamt ist die Hospitalisierung der Patienten signifikant verlängert. (Sherlock et al. 2006) Beiden Elektrolytstörungen ist gemein, dass die genaue Pathophysiologie für das Auftreten nach aSAB bis heute nicht vollständig verstanden ist (Deslarzes et al. 2009).

Beim SIADH sollte eine Flüssigkeitsrestriktion, ggf. mit unterstützendem Einsatz von Diuretika und / oder Vasopressin-Antagonisten, erfolgen. Das CSW hingegen sollte mit einer Flüssigkeits- und Natriumsubstitution und ggf. zusätzlicher Gabe von Mineralocorticoiden therapiert werden (Betjes & Koopmans 2000). Der Ausgleich der Natriumwerte sollte in jedem Fall langsam erfolgen (maximal 12 mmol/L/24h, besser sogar nur 6 - 8 mmol/L/24h), da es ansonsten zu einer zentralen pontinen Myelinolyse kommen kann (Seule 2010). Das Etablieren eines Monitorings des Natriumspiegels und eines gezielten Behandlungskonzepts stellen eine zügige Diagnosestellung und somit eine schnelle Therapieeinleitung sicher (Segatore 1993).

Im Rahmen der aSAB kann es weiterhin zu epileptischen Anfällen kommen (8 - 25%), was eine vorübergehende antiepileptische Therapie erfordert, das Outcome negativ beeinflusst und die Letalität erhöht (Rieg 2017a).

Das Auftreten einer Stresskardiomyopathie (auch atypische Tako-Tsubo-Kardiomyopathie; engl.: neurogenic stunned myocardium) nach akuter Hirnschädigung wird am ehesten durch eine Reizüberflutung durch das sympathische Nervensystem verursacht, die zu einer Dysfunktion des linken Ventrikels führt (Stoddard & Lynch-Smith 2021). Eine solche Stresskardiomyopathie kompromittiert die zerebrale Hämodynamik deutlich und stellt insbesondere bei simultan auftretenden Vasospasmen eine Herausforderung dar. Therapeutisch können symptomatisch inotrope Substanzen, wie Dobutamin oder Milrinone, eingesetzt werden (Kerro et al. 2017). Häufig sind betroffene Patienten länger intubiert und haben eine erhöhte Mortalität und Morbidität (Kerro et al. 2017)

Eine intraokuläre Blutung, das sog. Terson-Syndrom, tritt mit einer Inzidenz von 5 - 42% bei einer SAB auf und zeigt sich klinisch durch ein verschlechtertes Sehvermögen und

ggf. Zeichen erhöhten Hirndrucks. Durch eine fehlende standardisierte ophthalmologische Untersuchung, sowie der zum Teil schwierigen Beurteilbarkeit der aSAB-Patienten, ist das Terson-Syndrom deutlich unterdiagnostiziert und mit einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität assoziiert. (Aboulhosn et al. 2021)

1.1.8 Prognose, Outcome und gesellschaftliche Bedeutung

Die Morbidität und Letalität der aSAB sind sehr hoch. Initial versterben ungefähr 10%, häufig noch bevor ein Krankenhaus erreicht werden kann, weitere 35% der Patienten sterben innerhalb der ersten 30 Tage nach Symptombeginn (Feigin et al. 2005). Auch nach der akuten Phase versterben noch einige Patienten, sodass nach einem Jahr nur noch rund 50% der Patienten leben – von den überlebenden Patienten kann nur in der Hälfte der Fälle wieder ein eigenständiges Leben erlangt werden (Ciurea et al. 2013). Somit ist die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen stark eingeschränkt (Rieg 2017b; Rinkel & Algra 2011).

Die Einschätzung des Langzeit-Outcomes ist insbesondere wichtig, da die Erkrankung gehäuft in der 4. - 6. Lebensdekade und damit deutlich früher als andere Schlaganfallformen auftritt (Harrison et al. 2023). Genau in dieser Zeit befinden sich die meisten Menschen in einer der produktivsten Phasen ihres Lebens. Es ist somit nicht nur von individuellem Interesse des Patienten, dass die Funktionalität bestmöglich wiederhergestellt wird, sondern auch im gesamtgesellschaftlichen Kontext.

Die gesellschaftliche Bedeutung der aSAB ist enorm. Nur 5% aller Schlaganfälle fallen auf die aSAB zurück, dennoch ist der Verlust an potenziellen Lebensjahren ähnlich anderer Schlaganfallformen. Der Anteil verlorener Lebensjahre durch aSAB umfasst rund 30% (Steinmetz 2012). In den USA kostet die Krankenhausbehandlung eines aSAB-Patienten im Durchschnitt US-\$ 65.000, dazu kommen noch weitere Kosten, wie bspw. für die Rehabilitation, Pflege und andere Sozialmaßnahmen (Rinkel & Algra 2011). Im Vereinigten Königreich belaufen sich die jährlichen Kosten durch aSAB auf ca. £ 510 Millionen (Rinkel & Algra 2011). Vergleichbare Aussagen zur finanziellen Belastung durch aSAB in Deutschland zeigen, dass pro aSAB-Patient im ersten Jahr nach Iktus rund € 38.300 anfallen (Dodel et al. 2010). Kostensteigerungen kommen v.a. durch ein jüngeres Patientenalter, eine höhere Krankheitsschwere bei Aufnahme und ein schlechtes funktionelles

Outcome nach 12 Monaten zustande. Rund 92% der anfallenden Kosten werden in Deutschland durch die Krankenversicherungen getragen. (Dodel et al. 2010)

Laut Rinkel et al. (2011) stellt der initiale klinische Schweregrad den wichtigsten Prädiktor für das klinische Outcome der Patienten dar. Neben der körperlichen Rekonvaleszenz ist die kognitive Rehabilitation für die Patienten wichtig. Insbesondere durch anhaltende kognitive Beeinträchtigungen kommt es zu einem Verlust an Lebensqualität. Durch das Auftreten von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Stimmungsschwankungen, aber auch manifesten psychischen Veränderungen, v.a. depressiven Episoden und Angststörungen, ist es vielen aSAB-Patienten nicht mehr möglich, ihrem gewohnten Alltag nachzugehen. Obwohl sich diese kognitiven Dysfunktionen im Verlauf eines Jahres bessern sollen, berichten 50% der Patienten von einer Beschwerdepersistenz von über einem Jahr. Nur rund 30 % der Patienten können ihrer gewohnten Arbeit wieder uneingeschränkt nachgehen. (Claassen & Park 2022; Rinkel & Algra 2011)

1.2 Verzögerte zerebrale Ischämien

Haben Patienten die ersten Tage nach einer aSAB überlebt, besteht im weiteren Verlauf das Risiko für das Auftreten einer DCI. Bei ungefähr 30 - 50% aller Patienten tritt zwischen dem dritten und 14. Tag eine klinische Verschlechterung auf, die auf DCI zurückzuführen ist (Macdonald 2014; Vergouwen et al. 2010). Das Auftreten von DCI ist, nach der akuten Phase der aSAB, der entscheidendste Faktor für einen schweren Verlauf mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität und wird daher im Folgenden ausführlich behandelt.

1.2.1 Definition und klinische Anzeichen

Vergouwen et al. (2010) haben eine Definition für die klinische Verschlechterung durch DCI veröffentlicht, die seither hauptsächlich zur Diagnosestellung bzw. zur Beschreibung in der Forschung verwendet wird:

Das Auftreten von fokal-neurologischen Defiziten, wie einer Hemiparese, Aphasie, Apraxie, Hemianopsie, eines Neglects oder die Verschlechterung von mindestens zwei Punkten auf der GCS für mindestens eine Stunde sollte als DCI definiert werden. Es ist wichtig, dass diese Verschlechterung nicht direkt nach Aneurysmaverschluss auftritt. Darüber hinaus müssen alle sonstigen Gründe für die klinische Verschlechterung durch eine gründliche klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen und eine zerebrale Bildgebung ausgeschlossen werden – DCI stellt eine reine Ausschlussdiagnose dar.

Das Ausmaß, die Verteilung und die Persistenz des subarachnoidalen Blutes in der Bildgebung können einen Hinweis auf das spätere Auftreten von DCI geben. Ebenso wird das Risiko für DCI durch einen initial schlechten klinischen Status mit fortgeschrittener Bewusstseinsstörung und durch Nikotinkonsum des Patienten erhöht. Zusätzlich können das Vorliegen eines Diabetes mellitus, das Auftreten von SIRS (engl.: systemic inflammatory response syndrome) und weiteren Komplikationen, wie z.B. einer Hyperglykämie oder eines Hydrozephalus, begünstigend wirken. Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus scheint, genau wie das Alter und das Geschlecht des Patienten, eine eher untergeordnete Rolle einzunehmen. (Macdonald 2014)

DCI kann sich spontan zurückbilden oder zu einer DCI-bedingten Infarzierung des Hirnparenchyms führen, was das funktionelle Outcome der betroffenen Patienten erheblich negativ beeinflusst (Vergouwen et al. 2011).

1.2.2 Pathophysiologie

Bis heute ist die Pathophysiologie der DCI nicht vollständig verstanden, dennoch wird eine multifaktorielle Genese angenommen (Francoeur & Mayer 2016). Im Folgenden wird neben den bereits angesprochenen Vasospasmen auch auf weitere Mechanismen eingegangen, die mit dem Auftreten von DCI in Zusammenhang stehen (Budohoski et al. 2014).

1.2.2.1 Vasospasmen, Mikrozirkulationsstörungen und Mikrothromben

Wie in Kapitel 1.1.3.2 bereits beschrieben, kommt es im Rahmen der sekundären Hirnschädigung zu einer gestörten Autoregulation. Die dadurch entstehenden angiographischen Vasospasmen und Mikrozirkulationsstörungen begünstigen das Auftreten von DCI. Dennoch entwickelt nur ca. jeder zweite Patient mit Vasospasmen eine DCI. Entscheidend ist das Ausmaß der Spasmen, ebenso wie präexistente Kollateralkreisläufe, der Blutdruck und weitere Mechanismen, die an der Entstehung von DCI beteiligt sind. (Macdonald 2014)

In tierexperimentellen Studien konnte herausgefunden werden, dass der bloße Kontakt von Blut mit dem Hirnparenchym bereits mikrovaskuläre Vasokonstriktionen und Mikrothromben auslösen kann (Macdonald 2014). Nach einer SAB kommt es durch die Endothelschädigung und dem Wegfall der Stickstoffmonoxid-vermittelten Thrombozytenaggregationshemmung zu einer verstärkten Thrombusbildung. Weiterhin wurde festgestellt, dass sich Ratten nach einer induzierten SAB in einer Art hyperkoagulatorischen Phase befinden. Eine systemische Hyperkoagulation kann daher ebenfalls das Auftreten von Zirkulationsstörungen, Mikrothromben und -embolien begünstigen und somit zur Entstehung der DCI beitragen. (Macdonald 2014)

1.2.2.2 Neuroinflammation

Die Infiltration von verengten Gefäßen und Mikrothromben durch Immunzellen führt über die Ausschüttung von Zytokinen und der Aktivierung des Komplementsystems zu erhöhtem oxidativen Stress. Durch die aSAB wird Hämoglobin freigesetzt, was durch die Bildung von Sauerstoffradikalen zu einer Hirnschädigung beiträgt. Haptoglobin bindet das Hämoglobin und reduziert damit die toxische Wirkung auf das Hirnparenchym. Der Genotyp Hp 1-1 des Haptoglobins ist mit einer höheren antiinflammatorischen und

vasodilatatorischen Komponente assoziiert als die Genotypen Hp 2-1 und Hp 2-2, sodass man auch von einer genetischen Prädisposition für die Entstehung von DCI ausgehen kann. (Macdonald 2014)

1.2.2.3 Exzitotoxizität und Störungen der Blut-Hirn-Schranke

Eine Reizüberflutung aufgrund einer übermäßigen Freisetzung von Neurotransmittern, insbesondere des exzitatorischen Glutamats, führt zur Apoptose der Nervenzellen und wird als Exzitotoxizität bezeichnet. Durch anhaltend hohe Calciumkonzentrationen in der Postsynapse aufgrund der NMDA-Stimulation werden im Neuron vermehrt Enzyme, wie u.a. Proteasen, aktiviert, die Zellschäden hervorrufen und den programmierten Zelltod einleiten. (Macdonald 2014) Wie in Kapitel 1.1.3.1 bereits beschrieben, führen diese Mechanismen zur Entstehung einer Schrankenstörung und konsekutiv auch zu einem Hirnödem mit steigendem ICP.

Welche genauen Auswirkungen diese Schrankenstörung auf das Auftreten von Vasospasmen und DCI hat, ist bisher wenig untersucht. Dennoch wird vermutet, dass Entzündungszellen und Matrixbestandteile, die zunächst die BHS zerstören, im weiteren Verlauf auch helfen könnten das Hirngewebe zu reparieren (Macdonald 2014).

1.2.2.4 Cortical Spreading Depolarisation

Bei Cortical Spreading Depolarisations (CSD) handelt es sich um neuronale und gliale Depolarisationswellen, die durch erhöhte Kaliumwerte und verminderte Spiegel von Stickstoffmonoxid nach einer SAB ausgelöst werden können. Es kommt durch das ausgetretene Blut in die Fissuren und Sulci zu einem Zusammenbruch der Ionengradienten und dadurch zur Verschiebung des Ruhemembranpotenzials. Es resultiert ein Verlust der elektrischen Hirnaktivität (engl.: cortical spreading depression) und führt zur Schwellung von Neuronen sowie zur Verzerrung der Dendriten. Aufgrund erhöhter Calcium-Konzentrationen und der Aktivierung von Calcium-gesteuerten Kalium-Kanälen im Rahmen der CSD kommt es nach einer aSAB zu einer gegenläufigen neurovaskulären Reaktion. Auf die Depolarisation folgt eine Vasokonstriktion, anstatt der sonst üblichen Vasodilatation, sodass eine kortikale Hypoperfusion (engl.: cortical spreading ischemia) resultieren kann (Horst et al. 2023). CSD treten mit einer Inzidenz von über 70% auf und sind mit dem Auftreten von DCI assoziiert. Mittels subduraler Elektroden sind CSD ableitbar.

Experimente zeigen, dass CSD durch Nimodipin und NMDA-Rezeptorantagonisten inhibiert werden können (Macdonald 2014; Woitzik et al. 2012).

Es ist wahrscheinlich, dass angiographische Vasospasmen, CSD und cortical spreading ischemia sich gegenseitig verstärken, es aber noch einige weitere Faktoren gibt, die zur Entstehung von DCI beitragen. Eine Kombination von entsprechenden Therapieansätzen sollte daher weiter untersucht werden. (Horst et al. 2023)

1.2.3 Diagnostik/Monitoring

Um das Auftreten einer DCI frühzeitig erkennen zu können, gibt es mehrere diagnostische Verfahren, die jeweils verschiedene Vor- und Nachteile haben und somit auf die individuelle klinische Situation des Patienten abgestimmt werden können. Der Ausschluss von möglichen Differentialdiagnosen ist, wie oben bereits erwähnt, von entscheidender Bedeutung, da DCI eine reine Ausschlussdiagnose darstellt (Vergouwen et al. 2010). Zusätzlich ist die Diagnose bei vielen Patienten deutlich erschwert, da sie aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung zum Teil über mehrere Tage sediert und beatmet werden müssen, wodurch die klinische Beurteilung ihres neurologischen Status eine große Herausforderung darstellt (Hoh et al. 2023; Macdonald 2014).

1.2.3.1 Transkranieller Doppler-Ultraschall

Der transkranielle Doppler-Ultraschall (TCD) kann ebenfalls zur Diagnosestellung eines Vasospasmus herangezogen werden. Der TCD ermöglicht es, die Blutflussgeschwindigkeit bestimmter Hirngefäße zu messen. Wird ein Messwert von 120 cm/s überschritten, kann dies als Vasospasmus gewertet werden (Veldeman 2022). Zusätzlich kann man die Lindegaard-Ratio berechnen. Diese Ratio ergibt sich aus der Relation der mittleren Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media zu der mittleren Flussgeschwindigkeit der ipsilateralen A. cerebri interna. Der Verdacht auf das Vorliegen von vasospastischen Gefäßverengungen kann durch einen Wert > 3 untermauert werden (Samagh et al. 2019; Veldeman 2022).

Dieses Verfahren kann zur Verlaufskontrolle angewendet werden, ist nicht invasiv, nutzt keine ionisierende Strahlung und kann zudem bettseitig durchgeführt werden. Dennoch ist dieses Verfahren stark untersucherabhängig und zusätzlich kann nicht sicher

geschlussfolgert werden, dass die gemessene Gefäßverengung zur DCI oder zu DCI-bedingten Infarkten führt. Weiterhin hängt das Ergebnis von der Dicke des Schädelknochens im Schallfenster und den Blutdruckverhältnissen des Patienten ab.

1.2.3.2 Angiographie und CT-Untersuchung

Die Durchführung einer DSA zur Detektion und Darstellung von angiographischen Vasospasmen ist weiterhin der Goldstandard. Es ist zu betonen, dass angiographische Vasospasmen nur eine mögliche Komponente sind, die mit dem Auftreten von DCI assoziiert sein können, aber dennoch häufig asymptomatisch bleiben.

Die CT-A ist mittlerweile so genau geworden, dass sie die kathetergestützte Angiographie nach und nach ablösen wird. Die Kombination einer CT-A mit einer CT-Perfusion (CT-P), genauer gesagt mit der mittleren Durchflusszeit (engl.: mean transit time; MTT), erlaubt eine genaue Darstellung der angiographischen Vasospasmen (Macdonald 2014). Bei der MTT handelt es sich um die durchschnittliche Zeit (in Sekunden), in der Erythrozyten eines definierten Blutvolumens die kapilläre Zirkulation passieren. Berechnet wird die MTT als Quotient aus dem zerebralen Blutvolumen und CBF. In der grauen Substanz sollten 4 s und in der weißen Substanz 4,8 s nicht überschritten werden. (Copen et al. 2011;Ibaraki et al. 2007) Kommt es innerhalb des Zeitfensters für DCI zu einer klinischen Verschlechterung, zeigt eine erneute CT-P bei Patienten mit DCI eine signifikant höhere MTT ($> 5,0 - 6,4$ s) und einen reduzierten CBF ($< 25 - 40$ ml/100g/min) im Vergleich zu Patienten ohne DCI (Cremers et al. 2014).

Malinova et al. konnten zeigen, dass eine CT-P am dritten Tag nach stattgehabter aSAB eine zeitige und zuverlässige Identifizierung von DCI-gefährdeten Hirnarealen erlaubt. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen einer veränderten Durchlässigkeit der BHS im Rahmen der EBI und dem Auftreten von DCI, nicht allerdings mit dem klinischen Outcome der Patienten. (Malinova et al. 2016;Malinova et al. 2019)

Ebenso stellt die time to drain (TTD) einen hoch sensitiven Parameter für die Diagnostik von Vasospasmen in der CT-P dar. Zwischen der angiographischen Schwere der Vasospasmen und der TTD besteht im Vergleich zu den anderen Parametern der CT-P die beste Korrelation. (Othman et al. 2016)

Inzwischen konnten erste Cut-off-Werte für die DCI-Diagnostik in der CT-P definiert werden, hier sind bspw. der CBF $< 53,93$ ml/100ml/min, die MTT $> 4,25$ s, das zerebrale Blutvolumen (CBV) $< 3,14$ ml/100ml und die TTD $> 4,93$ s zu nennen, die als radiologische Surrogatparameter für eine relative Minderversorgung in Hirnarealen verstanden werden können. (Malinova et al. 2020). Zukünftig wird sich die prognostische Kraft dieser Parameter weiter zeigen.

1.2.3.3 Invasives Neuromonitoring

Das invasive Neuromonitoring ist eine innovative Möglichkeit, den Stoffwechsel des Hirnparenchyms zu überwachen und Änderungen schnell festzustellen. Über eine ins Hirnparenchym eingebrachte Sonde kann der lokale Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) gemessen werden. Studien zeigen, dass eine zerebrale Hypoxie ($p_aO_2 < 15$ mmHg) mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Ramakrishna et al. 2008). Dadurch, dass der zerebrale Blutfluss bei DCI vermindert ist und folglich die Sauerstoffversorgung des dahinterliegenden Parenchyms kompromittiert ist, kann die Messung des p_aO_2 einen Hinweis auf das Vorliegen von DCI liefern.

Eine weitere Möglichkeit des multimodalen Neuromonitorings ist die zerebrale Mikrodiagnostik. Um das Ausmaß eines sekundären Hirnschadens überwachen zu können, wird ein Mikrokatheter primär in den ipsilateralen Frontallappen implantiert, kann aber auch gezielt durch eine CT-P in das betroffene Gebiet eingesetzt werden. Durch diesen Mikrokatheter wird eine der Extrazellulärflüssigkeit identische Lösung perfundiert. An der Spitze des Katheters befindet sich eine semipermeable Membran, durch die niedermolekulare Substanzen diffundieren können. Die Metabolite des hirneigenen Stoffwechsels verteilen sich anschließend gleichmäßig auf die extrazelluläre Flüssigkeit und das Dialysat, sodass anhand der Konzentrationen im Dialysat auf den Stoffwechsel des Gehirns geschlossen werden kann. Zu diesen Metaboliten zählen u.a. Glukose, Laktat oder auch Pyruvat. Setzt man Laktat und Pyruvat ins Verhältnis, erhält man die Laktat-Pyruvat-Ratio. Dieses Verhältnis gibt Auskunft über die Sauerstoffversorgung des Hirns und kann somit auch zur Einschätzung einer eintretenden Hypoxie bzw. einer manifesten Ischämie genutzt werden. Ein großer Nachteil des Verfahrens ist, dass man die aufgeführten Stoffwechselinformationen nur lokal im Bereich des implantierten Katheters erhält. Zusätzlich sollte das Dialysat der ersten Stunde verworfen werden, da es durch die

Manipulationen am Hirngewebe während der Implantation verfälscht sein könnte. (Helbok et al. 2017;Veldeman 2022)

Dennoch führt das invasive Neuromonitoring zu einer reduzierten Strahlenbelastung für den Patienten, da weniger cCT notwendig werden. In einer kleinen Kohorte erreichten mehr Patienten ein gutes klinisches Outcome, da insgesamt durch frühzeitige Hinweise auf DCI eine geringere Rate an Infarzierungen zu beobachten war (Veldeman et al. 2021).

Erste Ergebnisse einer kleinen Kohorte zeigen außerdem, dass Nahinfrarot-Spektroskopie-Sensoren, die auf das Os frontale von komatösen aSAB-Patienten platziert wurden, durch die Detektion signifikant niedrigerer Werte, v.a. des totalen und oxygenierten Hämoglobins, bei von DCI betroffenen Patienten, Perfusionsdefizite nachweisen können (Willms et al. 2024). Zur Bestätigung der Ergebnisse sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

1.2.4 Therapie

Die Therapie einer DCI ist seit einigen Jahren Gegenstand der Forschung. Dennoch scheiterten bisher die meisten Medikamente und Maßnahmen daran, das Outcome der Patienten wesentlich zu verbessern.

1.2.4.1 L-Typ-Calciumkanalblocker Nimodipin

Der einzige Wirkstoff, der das Risiko für DCI reduziert und das neurologische Outcome verbessert, ist der L-Typ-Calciumkanalblocker Nimodipin aus der Gruppe der Dihydropyridine (Francoeur & Mayer 2016). Er führt über eine Blockade von spannungsabhängigen Calciumkanälen zu einer Vasodilatation. Durch die gute Liquorgängigkeit wird Nimodipin als Mittel der ersten Wahl in der Prophylaxe zerebraler Vasospasmen nach aSAB eingesetzt. Das Risiko für Vasospasmen wird durch die Gabe von Nimodipin um 34% reduziert. Darüber hinaus kann das Auftreten von einem schlechten Outcome statistisch signifikant um 40% reduziert werden. (Pickard et al. 1989) Leitliniengemäß wird daher bei jedem aSAB-Patienten empfohlen, 60 mg Nimodipin alle vier Stunden oral zu applizieren, da kaum Nebenwirkungen zu erwarten sind (Allen et al. 1983;Pickard et al. 1989). Ist eine orale Gabe nicht möglich, so kann auch eine intravenöse Gabe erfolgen (Steinmetz

2012). Die häufigste Nebenwirkung ist die Hypotension, sodass die Katecholamin-Therapie bei Gabe des Nimodipins entsprechend angepasst werden muss.

Nimodipin hat in Studien eine geringe Beeinflussung der Vasospasmen gezeigt, sodass die Effekte wahrscheinlich auf einer Kombination aus Inhibition der CSD, einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität und einem grundsätzlich neuroprotektiven Effekt beruhen (Macdonald 2014).

1.2.4.2 Eurolämisch induzierte Hypertension

Die Triple-H-Therapie, bestehend aus Hypertension, Hämodilution und Hypervolämie, wird nicht mehr empfohlen. Die HIMALAIA-Studie wurde aufgrund einer hohen Komplikationsrate durch einen recht aggressiven Algorithmus vorzeitig abgebrochen und scheiterte somit daran, die Evidenz für die induzierte Hypertension zu belegen (Gathier et al. 2018). Die Komplikationen durch die Hypervolämie, wie z.B. Lungenödeme, Pleuraergüsse oder Herzinsuffizienz, führten dazu, dass die Triple-H-Therapie durch das Konzept der eurolämisch induzierten Hypertension (iHTN) ersetzt wurde. Durch die Erhöhung des Blutdrucks, meist aufgrund der Applikation von Noradrenalin, kann einerseits ein erhöhter regionaler zerebraler Blutfluss erreicht werden. Andererseits belastet die induzierte Hypertension das Herz-Kreislauf-System enorm, sodass Schäden an Endorganen auftreten können. (Gathier et al. 2018; Veldeman 2022)

Abbildung 6 zeigt einen Fall von DCI, der auf iHTN refraktär war und zu ausgeprägten DCI-bedingten Infarkten führte.

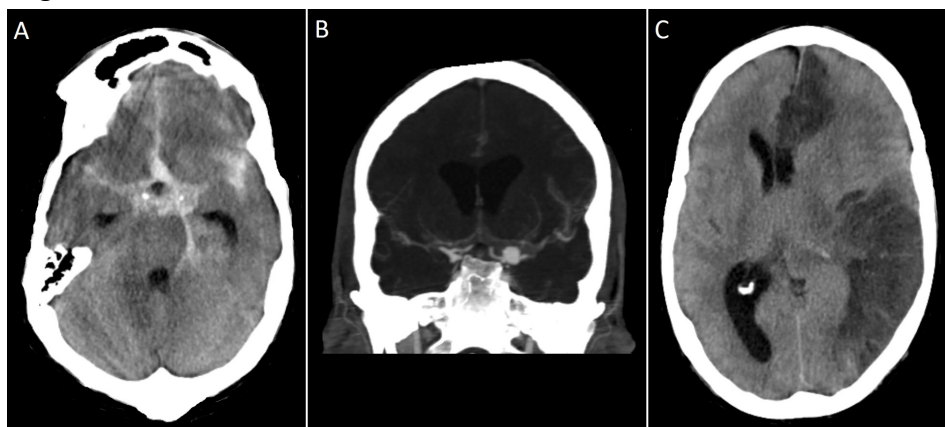


Abbildung 6: 52-jähriger männlicher Patient mit schweren, auf iHTN refraktären, DCI-bedingten Infarkten. **A:** aSAB Hunt & Hess Grad 3, Modified Fisher Grad 3; siehe 3.2. **B:** Das Aneurysma der A. carotis interna wurde gecoint. **C:** Es kam zu einer rechtsseitigen Hemiparese und Sprachdefiziten. iHTN wurde begonnen, dennoch kam es zu ausgeprägten linkshemisphärischen DCI-Infarkzierungen. Der Patient behielt nach einem Jahr weiterhin schwere Beeinträchtigungen. Anonymisierte Bilddaten der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.

1.2.4.3 Weitere medikamentöse Therapieversuche

Weitere Therapien, die bspw. die veränderte Blutgerinnung oder die Neuroinflammation beeinflussen sollten, zeigten in klinischen Studien keinen Benefit. Die Gabe von Statinen, ASS, Magnesium oder auch Cilostazol konnten das klinische Outcome der von DCI betroffenen Patienten nicht verbessern, sodass deren Applikation nicht mehr empfohlen wird. (Macdonald 2014)

Im vergangenen Jahrzehnt der aSAB-Forschung legte man große Hoffnungen insbesondere auf den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Clazosentan. Über die Blockade der Rezeptoren wird die Wirkung von Endothelin-1 gehemmt, so soll die vasokonstriktorische Wirkung des Endothelins reduziert werden. Durch eine Applikation von 5 mg Clazosentan pro Stunde konnte jedoch keine Reduktion von angiographischen Vasospasmen nach aSAB erreicht werden (Macdonald et al. 2011). Macdonald et. al. (2011) konnten in ihrem CONSCIOUS-2-Trial weder einen signifikanten Effekt bezogen auf die Mortalität noch auf die vasospasmus-assoziierte Morbidität und das funktionelle Outcome nachweisen. Auch die weiterführende Studie, wie der CONSCIOUS-3-Trial, bei der intravenös 15 mg Clazosentan pro Stunde nach endovaskulärer Versorgung appliziert wurde, zeigte keinen Effekt auf das Outcome (Macdonald et al. 2012).

1.2.4.4 Endovaskuläre Behandlung

Vasospasmen, die im Sinne einer DCI zu einer neurologischen Verschlechterung des Patienten führen und auf die oben aufgeführten Therapiemaßnahmen nicht ausreichend ansprechen, können in zweiter Linie endovaskulär behandelt werden. Bei dieser endovaskulären Rescue-Therapie (ERT) stehen zwei Methoden zur Auswahl, die einzeln oder in Kombination angewendet werden können (Veldeman 2022; Weiss et al. 2019):

Eine Möglichkeit, die Vasospasmen endovaskulär zu beheben, ist eine transluminale Ballonangioplastie (TBA), die hauptsächlich bei proximalen Vasospasmen eingesetzt wird. Es kann potenziell zu iatrogenen Dissektionen oder Perforationen kommen. Bei der intraarteriellen Spasmolyse wird über einen Mikrokatheter ein Vasodilatator, am ehesten Nimodipin, in die proximalen Arterien des Gehirns appliziert. Dadurch können sich distal gelegene diffuse Vasospasmen weiten. Nachteil dieser Methode ist, dass sie nur vorübergehend wirkt. Das Prinzip der kontinuierlichen intraarteriellen Spasmolyse

begegnet diesem Problem, indem der Mikrokatheter über mehrere Tage in den proximalen hirnversorgenden Arterien liegen bleibt und so dauerhaft Nimodipin appliziert werden kann. Der vasodilatatorische Effekt ist dementsprechend länger. Gleichzeitig erfordert diese Methode eine strenge Blutverdünnung, damit einer Thrombusbildung vorgebeugt wird. Der einliegende Katheter macht die Lagerungstherapie der intensivpflichtigen Patienten unmöglich und erhöht damit, zusätzlich zu der notwendigen anhaltend tiefen Sedierung, die Komplikationsrate. Dennoch trägt der in situ verbleibende Mikrokatheter im Gegensatz zu den wiederholten Bolusapplikationen von Nimodipin dazu bei, die Rekatheterisierungsrate, die damit verbundene Kontrastmittelapplikationen und die Belastung mit Röntgenstrahlen zu vermindern.

In einer Studie wurde gezeigt, dass eine kontinuierliche Nimodipin-Applikation (> 72 Stunden) sicher ist und in 83,3% zu einer anhaltenden effektiven Durchblutung führt (Weiss et al. 2019). Anhand des invasiven Neuromonitorings konnte festgestellt werden, dass die zerebrale Oxygenierung und der hirneigene Stoffwechsel durch die ERT verbessert werden kann (Albanna et al. 2017).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien, die langfristig ein verbessertes Outcome belegen konnten, sodass die ERT laut Leitlinie bei fehlendem Therapieansprechen zwar durchgeführt werden kann, aber bisher nicht empfohlen wird (Steinmetz 2012).

Abbildung 7 zeigt einen Fall, bei dem die Anwendung von intraarteriellem Nimodipin (IAN) bei Perfusionsdefiziten zu einem guten klinischen Outcome führte.

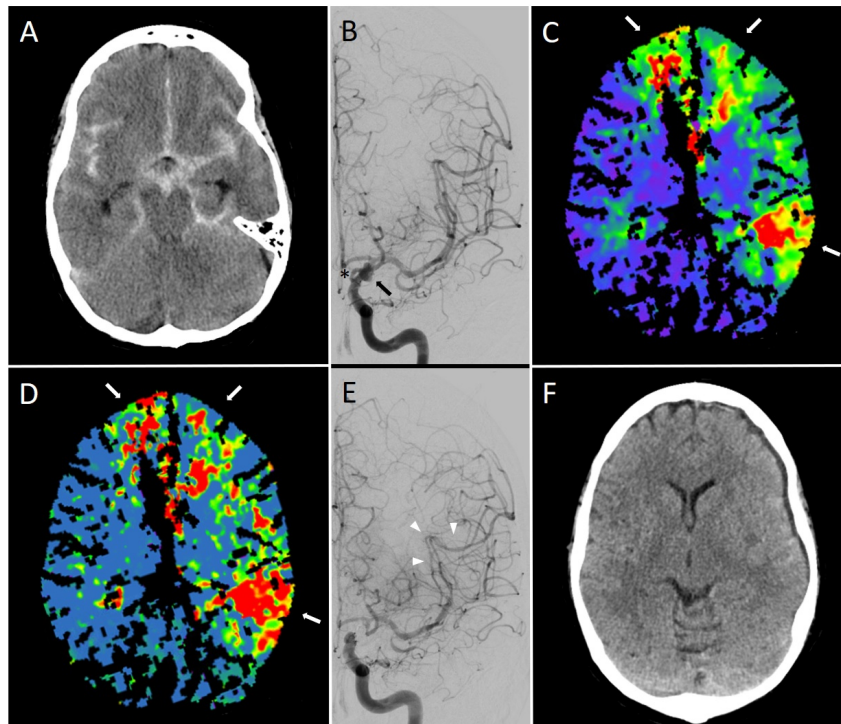


Abbildung 7: 53-jährige Patientin mit aSAB Hunt & Hess Grad 3, Modified Fisher Grad 3; siehe 3.2 (A). B: Das verursachende Aneurysma der A. communicans posterior (schwarzer Pfeil) wurde gecoint. C & D: CT-P zeigte eine erhöhte TTD und MTT in den Bereichen beider Aa. cerebri anteriores und der linken A. cerebri media (weiße Pfeile) – passend zur eingetretenen rechtsseitigen Hemiparese und Apraxie. iHTN wurde gestartet, es trat kein Effekt ein. E: Eine DSA am sechsten Tag zeigte diffuse Vasospasmen der A. cerebri media links (weiße Dreiecke). Ein Mikrokatheter wurde bis in die linke A. carotis interna vorgeschoben und IAN wurde über drei Tage durchgeführt. F: cCT bei Entlassung zeigte keine DCI-bedingten Infarkte. Die Patientin hatte nach einem Jahr ein gutes klinisches Outcome. Bilddaten anonymisiert aus der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.

2 Zielsetzung der Arbeit

Obwohl die Letalität der aSAB in den vergangenen Jahrzehnten durch ein verbessertes allgemeines Management gesunken ist, bleiben die Inzidenz und das Outcome weiterhin stabil (Rinkel & Algra 2011). DCI ist einer der führenden Faktoren für ein beeinträchtigtes funktionelles Outcome (Koopman et al. 2022).

Zurzeit stellen eine prophylaktische orale Nimodipin-Gabe und die iHTN die beiden nachgewiesenen effektiven Möglichkeiten in der DCI-Prophylaxe bzw. -Behandlung dar (Dankbaar et al. 2010; Dorhout Mees et al. 2007; Veldeman et al. 2016). Bei therapierefraktären Fällen kann inzwischen auch eine ERT eingesetzt werden. Je nach Ausprägung und Lokalisation der Vasospasmen kann entweder TBA oder IAN zur Anwendung kommen. Bisher wurde in Veröffentlichungen insbesondere über die angiographischen Ergebnisse, nicht aber über das funktionelle Outcome der Patienten, berichtet (Bashir et al. 2016; Bele et al. 2015; Hockel et al. 2016; Jabbarli et al. 2019; Kramer et al. 2022).

Diese Arbeit soll zu einem besseren Überblick über die ERT als Therapiemöglichkeit bei DCI nach aSAB beitragen und dabei konkret folgende Forschungsfrage beantworten:

Wie sicher und effektiv ist die Anwendung der endovaskulären Rescue-Therapie bei verzögerten zerebralen Ischämien nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung bezogen auf das Langzeit-Outcome der Patienten?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign, Patientendaten und Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Beobachtungsstudie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00030505). Die Datenerhebung erfolgte in zwei Schritten. Von 2014 bis 2020 wurden die Daten prospektiv als Teil einer bereits vorher registrierten Studie erhoben (NCT02142166) – eine Einverständniserklärung ist von jedem Patienten eingeholt worden. Alle Daten vor 2014 wurden retrospektiv anhand des Krankenhausinformationssystems des Uniklinik RWTH Aachen (UKA) gesammelt. Für die Datenerhebung wurde beide Male durch das Ethik-Komitee der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen positiv votiert (EK 14/062 und EK 22/371).

Es wurden alle aSAB-Patienten seit Einführung des IAN in den bestehenden DCI-Behandlungsalgorithmus des UKA evaluiert. Jeder Patient, der zwischen 2011 und 2020 aufgrund einer aSAB in das UKA aufgenommen wurde und bei Aufnahme älter als 18 Jahre war, wurde eingeschlossen, siehe **Abbildung 8**. Das rupturierte Aneurysma muss dabei entweder in einer cCT oder DSA nachgewiesen worden sein.

Patienten mit traumatischer SAB, einer SAB aufgrund von arterio-venösen Malformationen oder Pseudoaneurysmen wurden ausgeschlossen.

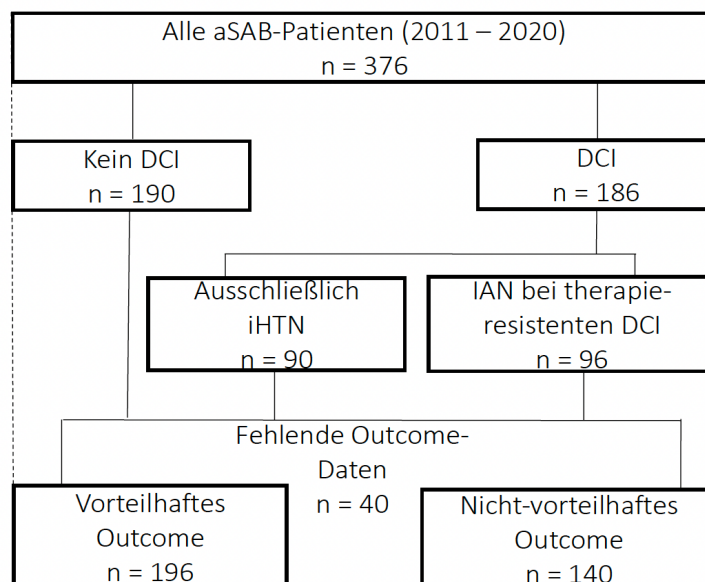


Abbildung 8: Überblick Einschlusskriterien – 376 eingeschlossene aSAB-Patienten. 96 der 186 DCI-Patienten waren therapie-refraktär auf iHTN und erhielten eine IAN. Modifiziert nach (Vossen et al. 2023).

3.2 Klassifikationen

Der klinische Schweregrad der aSAB wurde mittels der Klassifikation von Hunt & Hess bestimmt, siehe **Tabelle 2** (Hunt & Hess 1968).

Ein Grad von vier bis fünf nach Hunt & Hess wurde als schwere SAB gewertet.

Tabelle 2: Klassifikation modifiziert nach Hunt & Hess (1968).

Grad	Klinische Präsentation
1	Asymptomatischer Patient; leichte Kopfschmerzen und/oder Meningismus
2	Mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite, Hirnnervenausfälle möglich
3	Benommenheit, Verwirrtheit, mildes fokalneurologisches Defizit
4	Stuporöser Patient, mäßige bis starke Hemiparese, mögliche Anzeichen einer Dezerebration und vegetativer Störungen
5	Komatöser Patient, Dezerebrationszeichen, moribund

Die Modified Fisher Scale ist eine radiologische Schweregradeinteilung, die anhand einer nativen cCT das Auftreten von DCI signifikant besser vorhersagen kann als die langjährig verwendete Fisher-Scale, sodass sie in dieser Arbeit zur Klassifikation der aSAB genutzt wurde, siehe **Tabelle 3** (Fisher et al. 1980; Frontera et al. 2006).

Tabelle 3: Modified Fisher Scale nach (Frontera et al. 2006).

Grad	Befund im cCT
0	Keine SAB und keine intraventrikulären Blutansammlungen
1	Fokal oder diffus dünne SAB, keine intraventrikulären Blutansammlungen
2	Fokal oder diffus dünne SAB mit IVH
3	Fokal oder diffus dicke SAB, ohne IVH
4	Fokal oder diffus dicke SAB mit IVH

3.3 Behandlungsalgorithmus

Der Behandlungsalgorithmus nach aSAB im UKA wird im Folgenden zusammengefasst dargestellt (Albanna et al. 2017;Veldeman et al. 2021;Veldeman et al. 2020;Vossen et al. 2023;Weiss et al. 2019):

Nach Diagnosestellung einer aSAB werden die nachgewiesenen Aneurysmen im UKA innerhalb von 24 Stunden ausgeschaltet. Dazu wird entweder das neurochirurgische Clipping oder die endovaskuläre Embolisation gewählt. Für die Embolisation eignen sich sowohl das Coiling, das Einsetzen von flow diverter stents oder einer Woven EndoBridge. Alle Patienten werden auf einer speziellen neurochirurgischen Intensivstation für mindestens 14 Tage überwacht. Um den neurologischen Status der Patienten besser einschätzen zu können, erhalten alle Patienten nach Ausschaltung des Aneurysmas einen initialen Aufwachversuch. Sollte dieser nicht erfolgreich verlaufen, erhalten die weiterhin bewusstlosen Patienten seit 2014 ein invasives Neuromonitoring (siehe 1.9.2.2), sofern keine Kontraindikationen, wie bspw. Koagulopathien, schwere Hirnschäden oder eine absehbare hohe Mortalität, vorliegen. Bei dem invasiven Neuromonitoring wird der lokale Sauerstoffgehalt des Hirngewebes (PbtO₂) mithilfe einer eingebrachten Sonde gemessen und / oder eine zerebrale Mikrodialyse implementiert.

Bei neurologisch zu beurteilenden Patienten wurden die von Vergouwen et. al. (2010) definierten Kriterien für das Vorliegen von DCI angewendet (siehe 1.9.2.2). Bei bewusstlosen Patienten wurde DCI über TCD oder CT-P diagnostiziert. Weiterhin wurde die Diagnose durch das invasive Neuromonitoring untermauert. Dabei führten ein PbtO₂ < 20 mmHg oder eine metabolische Entgleisung, im Sinne einer Laktat-Pyruvat-Ratio > 40, zu einer Perfusionsbildgebung. Stellte sich ein Perfusionsdefizit mit Mismatch zwischen CBF und MTT dar, häufig auch einhergehend mit einer Zunahme der TTD, wurde die DCI-Diagnose gestellt.

Als first-line Therapie wurde Noradrenalin als Vasopressor gestartet bzw. erhöht, um eine induzierte Hypertonie von mindestens 180 mmHg zu erreichen (Veldeman et al. 2022). Eine wiederholte Bildgebung mit CT-P wurde bei therapierefraktären Fällen durchgeführt und leitet bei persistierendem Perfusions-Mismatch zur Möglichkeit einer endovaskulären Rescue-Therapie über, die ausschließlich nach interdisziplinärer Besprechung und individueller Abwägung des konkreten Patientenfalls eingesetzt wird. Für die

Durchführung der ERT erfolgten die Angiographien immer über die A. femoralis in einem biplanaren Angio-Suite (Artis Zee, Siemens Healthineers, München). Zunächst wurde eine vorläufige vier French Schleuse (Cordis™, Santa Clara, USA) in Seldinger-Technik eingebracht, dann durch eine 45 cm lange sechs French Duraschleuse ersetzt. Die Mikrokatheter für die IAN (Progreat™, Terumo, Tokyo, Japan; Rebar™, Medtronic, Minneapolis, USA; Prowler™, J&J, Brunswick, USA; Turbo Tracker; Boston Scientific, Marlborough, USA; Excelsior® SL-10®, Stryker Neurovascular, Fremont, USA oder Echeleon™ 10, Medtronic, Minneapolis, USA) wurden bis kurz vor den Pars petrosa einer oder beider Aa. carotis internae vorgeschoben. Während der Behandlung wird der Katheter kontinuierlich mit heparinisierter Kochsalz-Lösung gespült, um thromboembolische Ereignisse zu minimieren.

Je nach Notwendigkeit bzw. Ansprechen in der Angiographie oder der CT-P konnte die Dosis des applizierten Nimodipins bis auf 2 mg pro Stunde kumulativ gesteigert werden und die IAN entweder einmalig, einmal täglich oder kontinuierlich durchgeführt werden. Das Belassen des Mikrokatheters für eine kontinuierliche Spasmolyse obliegt dabei dem behandelnden Neurointerventionalist je nach Patientenfall und entsprechenden Komorbiditäten.

Sofern angiographisch hauptsächlich proximal Vasospasmen vorlagen, bestand weiterhin die Möglichkeit einer TBA. Hierfür wurde der arteriell-femorale Zugang durch das Einbringen einer sieben oder acht French großen Schleuse vergrößert und ein Gateway® Ballon-Katheter (Stryker, Fremont, USA), Maverick²™ Ballon-Katheter (Boston Scientific, Marlborough, USA) oder das Phenox pITA® Ballon-Katheter-Sortiment (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland) eingebracht. Der Durchmesser und die Länge des Ballonkatheters wurden entsprechend dem betroffenen Gefäß gewählt. Eine TBA wurde nur in Kombination mit einer IAN angewendet.

Entschied man sich für eine kontinuierliche IAN, wurde intravenöses Tirofiban (Aggrastat®, Correvia, Heathrow, United Kingdom) gewichtsadaptiert verabreicht, die Schleuse mit einliegendem Mikrokatheter inguinal angenäht und der Patient fortwährend bis zur Entfernung des Katheters sediert unter minimal-handling auf der neurochirurgischen Intensivstation betreut. Eine CT-P wurde routinemäßig 24 Stunden nach Therapiebeginn gefahren, welche dann in Abhängigkeit von der individuellen Entwicklung des Patienten,

bspw. aufgrund des Neuromonitorings oder dem Verlauf der Blutdruckkurve, und je nach weiteren eingesetzten Bildgebungsmodalitäten wiederholt wurde. Eine tägliche Reevaluation wurde durchgeführt. Sobald unter einer maximal reduzierten Nimodipin-Dosis keine Perfusionsdefizite mehr sichtbar waren, wurden die Mikrokatheter unter angiographischer Kontrolle entfernt, damit eventuell gebildete Thromben in gleicher Sitzung direkt erkannt und therapiert werden konnten. Die arterielle Punktionsstelle wurde abschließend durch manuelle Kompression oder durch Angio-Seal® (Terumo, Tokyo, Japan) verschlossen.

3.4 Outcome-Parameter

3.4.1 Primäre Endpunkte

Die World Federation of Neurosurgical Societies (1988) hat bereits Ende der 1980er-Jahre die Glasgow Outcome Scale (GOS) zur Klassifikation des Outcomes nach SAB vorgeschlagen. Die GOS erlaubt nach schwerer Hirnschädigung eine Skalierung der Genesung in fünf Grade, siehe **Tabelle 4** (Jennett & Bond 1975; Jennett et al. 1981).

Tabelle 4: Glasgow Outcome Scale modifiziert nach (Jennett et al. 1981).

Kategorie	Klassifikation	Erklärung
1	Tod	
2	Vegetativer Status	Spontanatmende Patienten, Augen z.T. spontan geöffnet; keine reproduzierbare Reaktion auf Ansprache.
3	Schwere Beeinträchtigung	Patienten sind bei Bewusstsein, benötigen bei Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Essen, Körperpflege, Organisation des Lebens) Hilfe von einer weiteren Person – dabei sind Personen sowohl als schwer beeinträchtigt einzustufen, wenn eine körperliche und / oder geistige Beeinträchtigung zu diesem Zustand führt.
4	Moderate Beeinträchtigung	Patienten sind in der Lage selbstständig zu leben und Aktivitäten des täglichen Lebens nachzukommen, dennoch ist z.T. das Berufs- oder Sozialleben aufgrund von körperlicher und / oder geistige Beeinträchtigung nicht bzw. nicht mehr wie gewohnt möglich.
5	Gute Erholung	Der Patient ist grundsätzlich in der Lage seinen normalen Aktivitäten nachzugehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine dichotomisierte GOS als Grundlage zur Quantifizierung des Langzeit-Outcomes, 12 Monate nach Iktus, herangezogen und als primärer Endpunkt definiert. Auf Basis der funktionellen Abhängigkeit der Patienten wurde eine GOS von vier oder fünf als vorteilhaft und eine GOS von eins bis drei als unvorteilhaft gewertet.

Die Daten wurden ab 2014 im Rahmen von regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen oder durch strukturierte telefonische Abfragen durch einen verblindeten Gutachter prospektiv gesammelt (Wilson et al. 1998). Bei den retrospektiv erarbeiteten Daten vor 2014 wurden die Informationen mithilfe des Krankenhausinformationssystems rekonstruiert.

Sofern vor Entlassung in der cCT oder in der cMRT ein zerebraler Infarkt sichtbar war, wurde dieser nach aktueller Definition als DCI-assoziierte Infarzierung gewertet. Wichtig dabei ist, dass die Infarzierung innerhalb von sechs Wochen nach aSAB bildmorphologisch festgehalten wurde, aber 24 bis 48 Stunden nach einer frühen Aneurysmaausschaltung nicht erkennbar war und nicht durch andere Ursachen zu erklären ist (Vergouwen et al. 2010).

3.4.2 Sekundäre Endpunkte

Die Inzidenz der DCI-assoziierten Infarkte, das Infarktvolumen (in ml, software-assistiert gemessen mit Brainlab, München) und die DCI-bedingte Mortalität (Entzug von technischer Kreislaufunterstützung wegen ausgeprägter zerebraler Infarzierung) wurden als sekundäre Endpunkte definiert.

Therapieassoziierte Komplikationen, wie bspw. Thromboembolien durch Thrombusbildungen an den Mikrokathetern oder Gefäßdissektionen, wurden festgehalten. Außerdem wurde die Beteiligung von Sprachzentren und / oder des primären Motorcortex durch triplanare CT-Rekonstruktion (Brainlab, München) bei Patienten mit DCI-bedingten Infarkten dokumentiert. Dabei wurden der posteriore Bereich des linken Gyrus temporalis superior, der linke Gyrus supramarginalis und der Pars opercularis und triangularis des linken Gyrus frontalis inferior (die beiden letzten bilden das Broca-Areal) standardmäßig als Sprachzentren definiert, da die Händigkeit der Patienten nicht durchgehend notiert war.

3.5 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mittels IBM SPSS Statistics 29 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde als zweiseitiges $p < 0,05$ definiert. Zur Adjustierung der einzelnen p-Werte bei multiplen Tests wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet. Mittelwert und Standardabweichung (angegeben als $\pm$) sind für alle normalverteilten deskriptiven Daten sowie Median und Interquartilsabstand (Q_1 bis Q_3) für alle nicht-normalverteilten Daten angegeben. Kategoriale Variablen werden als Verhältnisse dargestellt. Zur Testung auf Normalverteilung wurde mittels graphischer Darstellung (engl.: plotting) gearbeitet und der Shapiro-Wilk-Test verwendet, für nominale Daten wurde anschließend der Chi-Quadrat-Test gewählt. Für normalverteilte kontinuierliche Daten kam der t-Test und für nicht-normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Kontinuierliche Daten aus mehr als zwei Gruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test im Rahmen einer Varianzanalyse verglichen.

In einem logistischen Regressionsmodell wurden Faktoren, die mit dem Auftreten eines unvorteilhaften Outcomes assoziiert waren, bemessen. Erklärende Variablen wurden auf Basis von univariaten Ergebnissen mit einem p-Wert $< 0,10$ oder bei klinischer Relevanz angegeben. Nach dem Plotting wurde nach Ausreißern gesucht. Multikollinearität wurde unter Zuhilfenahme des Varianzinflationsfaktors mit einem Cut-off-Wert von 2,5 untersucht. Multivariabel-angepasste odds ratios wurden für unvorteilhaftes Outcome durch eine konditionale logistische Regression geschätzt. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha < 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen 2011 und 2020 wurden im UKA insgesamt 376 Patienten mit aSAB behandelt. Zum Aufnahmezeitpunkt lag das durchschnittliche Alter bei $55,7 \pm 13,0$ Jahren. Insgesamt 259 (68,9%) aller eingeschlossenen Patienten waren weiblich. 168 (44,7%) Patienten erhielten eine endovaskuläre Aneurysmaausschaltung, während 208 (55,3%) Patienten mittels Clipping versorgt wurden. DCI wurde in 186 (49,5%) Fällen diagnostiziert, davon sprachen 96 (25,5%) Patienten nicht auf iHTN an, sodass sie mit IAN therapiert wurden.

Die Patienten, die DCI erlitten, waren im Durchschnitt mit $54,1 \pm 12,4$ Jahren jünger (ohne DCI $57,2 \pm 13,5$ Jahre, $p = 0,023$), hatten häufiger Blutungen aus einem Aneurysma der anterioren Zirkulation und wurden mit schwereren Graden nach Hunt & Hess und Modified Fisher klassifiziert, siehe **Tabelle 5**.

Tabelle 5: Überblick über die Patienten- und Blutungsspezifika aller eingeschlossenen aSAB-Patienten unterteilt in Patienten mit und ohne DCI nach (Vossen et al. 2023). Signifikante Werte dick gedruckt. MW, Mittelwert; StA, Standardabweichung; H & H, Grad nach Hunt & Hess.

	Alle (n = 376)	kein DCI (n = 190)	DCI (n = 186)	p-Wert
Demographische Daten				
Alter (Jahre) - MW $\pm$ StA	55.7 $\pm$ 13.0	57.2 $\pm$ 13.5	54.1 $\pm$ 12.4	0.023
Geschlecht - w / m - Anzahl (%)	259 (68.9) / 117 (31.1)	124 (65.3) / 66 (34.7)	135 (72.6) / 51 (27.4)	0.125
Komorbiditäten - Anzahl (%)				
Arterielle Hypertonie	162 (43.3)	88 (46.3)	74 (39.8)	0.171
Nikotinabusus	130 (34.6)	66 (34.7)	64 (34.4)	0.887
Aneurysmalokalisation - Anzahl (%)				0.008
A. communicans ant.	112 (29.8)	45 (23.7)	67 (36.0)	
A. cerebri media	104 (27.7)	56 (29.5)	48 (25.8)	
A. carotis int. (inkl. A. communicans post.)	90 (23.9)	42 (22.1)	48 (25.8)	
A. basilaris	22 (5.9)	14 (7.4)	8 (4.3)	
andere	48 (12.8)	33 (17.4)	15 (8.1)	
anteriore Zirkulation	298 (79.3)	139 (73.2)	159 (85.5)	0.004
Max. Durchmesser (mm) - MW $\pm$ StA	7.5 $\pm$ 8.3	8.0 $\pm$ 11.1	7.1 $\pm$ 3.7	0.709
Aneurysmaverschluss - Anzahl (%)				
Clipping / endovaskuläre Versorgung	168 (44.7) / 208 (55.3)	90 (47.4) / 100 (52.6)	106 (57.0) / 80 (43.0)	0.523
Blutungsschwere				
Hunt & Hess Grad - Anzahl (%)				< 0.001
1	75 (19.9)	55 (28.9)	20 (10.8)	
2	83 (22.1)	46 (24.2)	37 (19.9)	
3	105 (27.9)	43 (22.6)	62 (33.3)	
4	62 (16.5)	20 (10.5)	42 (22.6)	
5	51 (13.6)	26 (13.7)	25 (13.4)	
Schwere SAB (H & H 4-5)	113 (30.1)	46 (24.2)	67 (36.0)	0.013
Modified Fisher Grad - Anzahl (%)				< 0.001
1	90 (23.9)	64 (33.7)	26 (14.0)	
2	48 (12.8)	26 (13.7)	22 (11.8)	
3	115 (30.6)	56 (29.5)	59 (31.7)	
4	123 (32.7)	44 (23.2)	79 (42.5)	
ICB - Anzahl (%)	145 (38.6)	62 (32.6)	83 (44.6)	0.017
Akuter Hydrozephalus - Anzahl (%)	251 (66.8)	108 (56.8)	143 (76.9)	< 0.001

4.2 Behandlung mit intraarteriellem Nimodipin

Es gab keine Unterschiede hinsichtlich des Alters oder der Geschlechterverteilung bei den Patienten, die mit DCI aufgrund einer vorherigen Therapierefraktärität eine IAN benötigten. IAN wurde seltener bei sehr schweren aSAB eingesetzt, lediglich fünf Patienten mit einem Hunt & Hess von 5 wurden spasmolysiert.

Tabelle 6: Überblick der Patienten- und Blutungsspezifika aller DCI-Patienten, unterteilt in Patienten mit und ohne erhaltene IAN-Behandlung nach (Vossen et al. 2023). Signifikante Werte dick gedruckt. MW, Mittelwert; StA, Standardabweichung; H & H, Grad nach Hunt & Hess.

	Alle mit DCI (n = 186)	Ohne IAN (n = 90)	IAN (n = 96)	p-Wert
Demographische Daten				
Alter (Jahre) - MW $\pm$ StA	54.1 $\pm$ 12.4	55.6 $\pm$ 14.2	52.8 $\pm$ 10.3	0.124
Geschlecht - w / m - Anzahl (%)	135 (72.6) / 51 (27.4)	70 (77.8) / 20 (22.2)	65 (67.7) / 31 (32.3)	0.124
Komorbiditäten - Anzahl (%)				
Arterielle Hypertonie	74 (39.8)	39 (43.3)	35 (36.5)	0.338
Nikotinabusus	64 (34.4)	29 (32.2)	35 (36.5)	0.543
Aneurysmalokalisation - Anzahl (%)				0.427
A. communicans ant.	67 (36.0)	31 (34.4)	36 (37.5)	
A. cerebri media	48 (25.8)	24 (26.7)	24 (25.0)	
A. carotis int. (inkl. A. communicans post.)	48(25.8)	24 (26.7)	24 (25.0)	
A. basilaris	8 (4.3)	6 (6.7)	2 (2.1)	
andere	15 (8.1)	5 (5.6)	10 (10.4)	
anteriore Zirkulation	159 (85.5)	72 (80.0)	87 (90.6)	0.040
Max. Durchmesser (mm) - MW $\pm$ StA	7.1 $\pm$ 3.7	7.5 $\pm$ 3.6	6.6 $\pm$ 3.7	0.035
Aneurysmaverschluss - Anzahl (%)				
Clipping / endovaskuläre Versorgung	106 (57.0) / 80 (43.0)	38 (42.2.4) / 52 (57.8)	42 (43.8) / 54 (56.3)	0.718
Blutungsschwere				
Hunt & Hess Grad - Anzahl (%)				0.018
1	20 (10.8)	9 (10.0)	11 (11.5)	
2	37 (19.9)	17 (18.9)	20 (20.8)	
3	62 (33.3)	25 (27.8)	37 (38.5)	
4	42 (22.6)	19 (21.1)	23 (24.0)	
5	25 (13.4)	20 (22.2)	5 (5.2)	
Schwere SAB (H & H 4-5)	67 (36.0)	39 (43.3)	28 (29.2)	
Modified Fisher Grad - Anzahl (%)				0.307
1	26 (14.0)	10 (11.1)	16 (16.7)	
2	22 (11.8)	13 (14.4)	9 (9.4)	
3	59 (31.7)	25 (27.8)	34 (35.4)	
4	79 (42.5)	42 (46.7)	37 (38.5)	
ICB - Anzahl (%)	83 (44.6)	45 (50.0)	38 (39.6)	0.153
Akuter Hydrozephalus - Anzahl (%)	143 (76.9)	66 (73.3)	77 (80.2)	0.266

Bei 38 Patienten (39,6%) wurde kontinuierliches IAN, bei 33 (34,4%) einmaliges IAN und bei 25 (26%) repetitive Einmalgaben angewendet. Vor der IAN erhielten 18 Patienten (18,8%) zusätzlich TBA. Von den insgesamt 96 Patienten, die mit IAN behandelt wurden, lag bei 28 (29,2%) Patienten eine schwere aSAB vor. Bei 44 Patienten (45,8%) entwickelte sich trotz der IAN-Behandlung ein DCI-assoziierter Infarkt. Dabei betrug das durchschnittliche Infarktvolumen 116,6 ml (Interquartilsabstand 51,6 ml bis 245,7 ml). Der primäre Motorcortex und die Sprachzentren waren bei jeweils 10 Patienten (10,4%) betroffen. Beidseitige DCI-bedingte Infarzierungen sind bei 31 (32,3%) Patienten aufgetreten. Bei vier Patienten davon waren die Aneurysmen im Bereich der A. communicans anterior lokalisiert, alle anderen hatten keine Aneurysmen im Bereich der Mittellinie. Eine technische Kreislaufunterstützung wurde bei elf Patienten, die zuvor IAN erhalten haben, aufgrund von ausgeprägten zerebralen Infarkten, beendet – siehe **Tabelle 6**.

Die Ein-Jahres-Outcome-Daten fehlen für zwölf Patienten (12,5%). Nach einem Jahr waren 26 Patienten (30,0%) verstorben, vier (4,8%) befanden sich in einem vegetativen Stadium und 40 Patienten (47,6%) konnten ein vorteilhaftes Outcome, definiert als eine GOS von vier bis fünf, erreichen.

Das Infarktvolumen unterschied sich zwischen der kontinuierlichen, der repetitiven oder der Einmalanwendung des IAN nicht. Die niedrigste Rate an DCI-assozierten Infarkten konnte bei den mit kontinuierlicher IAN behandelten 13 Patienten (34,2%) beobachtet werden. In der gesamten IAN-Kohorte erlitten 44 Patienten (45,8%) eine DCI-bedingte Infarzierung ($p = 0,023$).

Komplikationen, die auf die Behandlung mit IAN zurückzuführen waren, wurden bei insgesamt neun Patienten (9,4%) festgestellt. Es kam in einem Fall zur Dissektion der A. carotis interna, in zwei Fällen ist die A. femoralis disseziert – alle drei Dissektionen mussten mittels Stents versorgt werden. Drei Patienten erlitten einen thromboembolischen Schlaganfall, bei zwei Patienten ist es zur Thrombusbildung an dem einliegenden Mikrokatheter gekommen und ein Patient erlitt während der Spasmolyse eine hämorrhagische Transformation des DCI-bedingten Infarktes. Beide Dissektionen der A. femoralis sind bei repetitiv angewendeter IAN aufgetreten. Zu der Dissektion der A. carotis interna kam es bei der kontinuierlichen IAN, siehe **Tabelle 7**.

Tabelle 7: Vergleich der verschiedenen IAN-Modalitäten und Überblick der behandlungsspezifischen Eckpunkte, Komplikationen und das Ein-Jahres-Outcome der Patienten nach IAN. Modifiziert nach (Vossen et al. 2023). Signifikante Werte dick gedruckt. *: korrigiert für die fehlenden Outcome-Daten. MW, Mittelwert; StA, Standardabweichung; H & H, Grad nach Hunt & Hess.

	Alle mit IAN (n = 96)	Einmalanwendung IAN (n = 33)	Repetitive IAN (n = 25)	Kontinuierliche IAN (n = 38)	p-Wert
Demographische Daten					
Alter (Jahre) - MW ± StA	52.8 ± 10.3	52.2 ± 12.6	51.8 ± 8.9	54.0 ± 9.0	0.572
Geschlecht - w / m - Anzahl (%)	65 (67.7) / 31 (32.3)	25 (75.8) / 8 (24.2)	16 (64.0) / 9 (36.0)	24 (63.2) / 4 (10.5)	0.474
Blutungsschwere					
Hunt & Hess Grad - Anzahl (%)					0.970
1	11 (11.5)	3 (9.1)	4 (16.0)	4 (10.5)	
2	20 (20.8)	8 (24.2)	5 (20.0)	7 (18.4)	
3	37 (38.5)	12 (36.4)	9 (36.0)	16 (42.1)	
4	23 (24.0)	8 (24.2)	5 (20.0)	10 (26.3)	
5	5 (5.2)	2 (6.1)	2 (8.0)	1 (2.6)	
Schwere SAB (H & H 4-5)	28 (29.2)	10 (30.3)	7 (28.0)	11 (28.9)	0.981
Art der IAN-Anwendung					
Einmalanwendung - Anzahl (%)	33 (34.4)	n/a	n/a	n/a	
Repetitive Anwendung - Anzahl (%)	25 (26.0)	n/a	n/a	n/a	
Anzahl der Anwendungen - Median (Q1 to Q3)	n/a	n/a	3.0 (2.0 to 3.0)	n/a	
Kontinuierliche Anwendung - Anzahl (%)	38 (39.6)	n/a	n/a	n/a	
Dauer der kont. Anwendung (Tage) - Median (Q1 to Q3)	2.5 (0 to 8)	n/a	n/a	n/a	
Vorherige TBA - Anzahl (%)	18 (18.8)	n/a	n/a	n/a	
Komplikationen durch IAN - Anzahl (%)					
Thrombusformation am Katheter	2 (2.1)	0	1 (4.0)	1 (2.6)	0.547
Zerebrale Gefäßdissektion	1 (1.0)	0	0	1 (2.6)	0.462
Femorale Gefäßdissektion	2 (2.1)	0	2 (8.0)	0	0.055
Ischämischer Apoplex	3 (3.1)	1 (3.0)	0	0	0.501
Hämorrhagische Transformation des Apoplex	1 (1.0)	1 (3.0)	0	0	0.381
Radiologisches Outcome					
DCI-bedingte Infarzierungen - Anzahl (%)	44 (45.8)	14 (42.4)	17 (68.0)	13 (34.2)	0.023
Infarkt volumen (ml) - Median (Q1 to Q3)	116.6 (51.6 to 245.7)	154.3 (55.9 to 357.4)	116.6 (52.9 to 212.8)	88.0 (33.0 - 218.4)	0.768
Bilaterale Infarkte - Anzahl (%)	31 (32.3)	7 (21.2)	9 (36.0)	15 (39.5)	0.517
Sprachareale betroffen - Anzahl (%)	10 (10.4)	3 (9.1)	3 (12.0)	4 (10.5)	0.700
Motorkortex betroffen - Anzahl (%)	24 (25.0)	9 (27.3)	9 (36.0)	6 (15.8)	0.313
Funktionelles Outcome					
GOS 12 Monate nach Iktus - Anzahl (%)*					0.253
Gute Erholung	21 (25.0)	8 (27.6)	2 (9.1)	10 (30.3)	
Moderate Beeinträchtigung	19 (22.6)	2 (6.9)	3 (13.6)	9 (27.3)	
Schwere Beeinträchtigung	14 (16.7)	3 (10.3)	5 (22.7)	6 (18.2)	
Vegativer Status	4 (4.7)	7 (24.1)	2 (9.1)	0 (0)	
Tod	26 (31.0)	9 (31.0)	10 (45.5)	8 (24.2)	
Vorteilhaftes Outcome (GOS 4-5) - Anzahl (%)*	40 (47.6)	10 (34.5)	5 (22.7)	19 (57.6)	0.062
DCI-bezogene Mortalität - Anzahl (%)	11 (11.5)	3 (9.1)	3 (12.0)	5 (13.2)	0.482
Fehlende Outcome-Daten - Anzahl (%)	12 (12.5)	4 (12.1)	3 (12.0)	5 (13.2)	0.988

Die Verteilung der Grade nach GOS für alle aSAB-Patienten und die IAN-Untergruppe sind in **Abbildung 9** dargestellt.

Dichotomisierte Glasgow Outcome Skala - 12 Monate nach Iktus

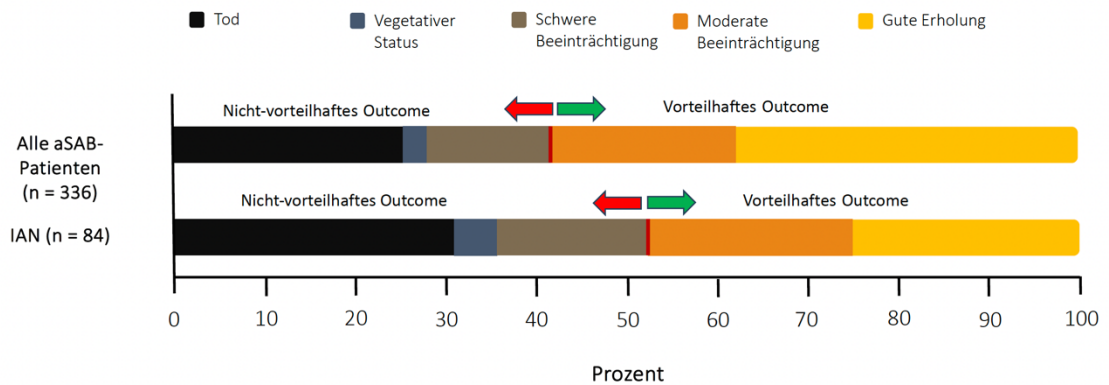


Abbildung 9: Dichotomisierte GOS 12 Monate nach Iktus. Es lagen Ein-Jahres-Outcome-Daten von 336 aSAB-Patienten vor (fehlende Daten bei 40 Patienten). 96 Patienten erhielten eine IAN, davon lagen für 84 Patienten Outcome-Daten vor. 47,6% dieser schwer-betroffenen Patienten erreichten innerhalb eines Jahres wieder eine funktionelle Unabhängigkeit bzw. ein vorteilhaftes Outcome. Modifiziert nach (Vossen et al. 2023).

4.3 Outcome-Faktoren

Ein-Jahres-Outcome-Daten waren für insgesamt 336 Patienten verfügbar, davon erreichten 198 (58,9%) ein vorteilhaftes Outcome innerhalb des ersten Jahres. Über ein binomial logistisches Regressionsmodell wurde nach Faktoren gesucht, die das Outcome negativ beeinflussen. Univariate Analysen zeigten, dass Alter, vorbestehender arterieller Hypertonus, der Grad nach Hunt & Hess und Modified Fisher, das Auftreten von DCI, DCI-bedingte Infarkte, die Anwendung von IAN und ein Vorliegen von intrazerebralen Blutungen oder eines akuten Liquoraufstaus als Kovariaten in einem multivariaten Modell berücksichtigt werden müssen. Da sich die Skala nach Hunt & Hess und die nach Modified Fisher ebenso kollinear verhalten wie die Modified Fisher Skala und ein Hydrozephalus, konnte ausschließlich eine dichotomisierte Skala nach Hunt & Hess in dem Modell berücksichtigt werden. IAN wurde als Kovariate ausgeschlossen, da es nur bei Patienten mit DCI angewendet wurde und somit keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Alle weiteren oben genannten Faktoren wurden als Kovariaten in das Vorhersagemodell integriert. Das logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant $\chi^2(5) = 106,273$, $p < 0,001$. Durch das Modell konnten 36,6% (Nagelkerke R^2) der Varianz bei dem unvorteilhaften Outcome erklärt werden. Insgesamt 73,5% aller Fälle wurden richtig durch das Modell eingeordnet. Nach Anwenden einer Bonferroni-Korrektur wurde

das Signifikanzniveau (α) auf 0,025 korrigiert. Bis auf einen präexistenten Hypertonus waren alle oben genannten vermuteten Faktoren statistisch signifikant mit einem unvorteilhaften Outcome assoziiert – dabei stellt eine schwere aSAB den größten Risikofaktor für ein unvorteilhaftes Ein-Jahres-Outcome dar (angepasste odds ratio 7,670, 95% KI 4,285 bis 13,730; $p = < 0,001$), siehe **Tabelle 8**.

Tabelle 8: Uni- und multivariate Analyse der Faktoren, die das Ein-Jahres-Outcome, gemessen an der dichotomisierten GOS, beeinflusst haben; nach (Vossen et al. 2023). Signifikante Werte dick gedruckt. MW, Mittelwert; StA, Standardabweichung; H & H, Grad nach Hunt & Hess.

	Alle Patienten mit Ein-Jahres-Outcome-Daten (n = 336)	Vorteilhaftes Outcome (n = 198)	Unvorteilhaftes Outcome (n = 138)	OR	95% KI	p-Wert	aOR	95% KI	p-Wert
Demographische Daten									
Alter (Jahre) - MW $\pm$ StA	54.8 $\pm$ 12.8	52.7 $\pm$ 12.0	57.9 $\pm$ 13.4	1.033	1.015 to 1.052	<0.001	1.038	1.015 to 1.062	<0.001
Geschlecht - w / m - Anzahl (%)	236 (70.2) / 100 (29.8)	133 (67.2) / 65 (32.8)	103 (74.6) / 35 (25.4)	0.695	0.428 to 1.129	0.142			
Komorbiditäten - Anzahl (%)									
Arterielle Hypertonie	142 (42.3)	75 (37.9)	67 (48.6)	1.548	0.996 to 2.404	0.052	1.636	0.943 to 2.838	0.080
Nikotinabusus	122 (36.3)	67 (33.8)	45 (32.6)	0.946	0.596 to 1.501	0.814			
Aneurysmalokalisation - Anzahl (%)									
A. communicans ant.	100 (29.8)	62 (31.3)	38 (27.5)						
A. cerebri media	97 (28.9)	48 (24.2)	49 (35.5)						
A. carotis int. (inkl. A. communicans post.)	82 (24.4)	54 (27.3)	28 (20.3)						
A. basilaris	20 (6.0)	12 (6.1)	8 (5.8)						
andere	37 (11.0)	22 (11.1)	15 (10.9)						
anteriore Zirkulation	266 (79.4)	153 (77.3)	113 (81.9)	1.385	0.797 to 2.405	0.248			
Max. Durchmesser (mm) - MW $\pm$ StA	7.6 $\pm$ 8.7	7.1 $\pm$ 4.0	8.4 $\pm$ 12.8	1.022	0.983 to 1.064	0.274			
Aneurysmaverschluss - Anzahl (%)									
Clipping / endovaskuläre Versorgung	144 (42.9) / 187 (55.7)	86 (43.4) / 112 (56.6)	58 (42.0) / 75 (54.4)	1.007	0.647 to 1.569	0.975			
Blutungsschwere									
Hunt & Hess Grad - Anzahl (%)				2.586	2.059 to 3.247	<0.001			
1	64 (19.0)	55 (27.8)	9 (6.5)						
2	71 (21.1)	60 (30.3)	11 (8.0)						
3	97 (28.9)	57 (28.8)	40 (29.0)						
4	57 (17.0)	17 (8.6)	40 (29.0)						
5	47 (14.0)	9 (4.5)	38 (27.5)						
Schwere SAB (H & H 4-5)	104 (31.0)	26 (13.1)	78 (56.5)	8.600	5.050 to 14.645	<0.001	7.670	4.285 to 13.730	<0.001
Modified Fisher Grad - Anzahl (%)				2.190	1.747 to 2.745	<0.001			
1	83 (24.7)	73 (36.9)	10 (7.2)						
2	47 (14.0)	37 (18.7)	10 (7.2)						
3	97 (28.9)	42 (21.2)	55 (39.9)						
4	109 (32.4)	46 (23.2)	63 (45.7)						
ICB - Anzahl (%)	132 (39.3)	56 (28.3)	76 (55.1)	3.108	1.970 to 4.905	<0.001	1.865	1.094 to 3.180	0.022
Akuter Hydrozephalus - Anzahl (%)	224 (66.7)	112 (56.6)	112 (81.2)	3.308	1.984 to 5.513	<0.001			
DCI Behandlung									
DCI - Anzahl (%)	169 (49.7)	82 (41.4)	87 (63.0)	2.413	1.544 to 3.772	<0.001	2.397	1.403 to 4.095	0.001
IAN - Anzahl (%)	84 (25.0)	41 (20.7)	43 (31.2)	1.733	1.053 to 2.852	0.030			
Einmalanwendung - Anzahl (%)	29 (8.6)	16 (8.1)	13 (9.4)	0.677	0.274 to 1.672	0.398			
Repetitive Anwendung - Anzahl (%)	22 (6.5)	6 (3.0)	16 (11.6)	3.457	1.193 to 10.019	0.022			
Kontinuierliche Anwendung - Anzahl (%)	84 (25.0)	41 (20.7)	43 (31.2)	0.559	0.231 to 1.355	0.198			
DCI-bedingte Infarzierung - Anzahl (%)	83 (24.7)	21 (10.6)	62 (44.9)	6.876	3.915 to 12.075	<0.001			

5 Diskussion

In den 1980er-Jahren wurde das erste Mal eine aktive medikamentöse Vasodilatation von angiographisch verengten mittelgroßen bis großen Arterien beschrieben (Böker et al. 1985; Grotenhuis et al. 1984). Durch die stetige Weiterentwicklung von Thrombozytenaggregationshemmern und flexiblen Mikrokathetern wurde die endovaskuläre Vasospasmus-Therapie besser und sicherer anwendbar.

Die radiologische Lösung von angiographischen Vasospasmen nach intraarterieller Spasmolyse wurde bereits eingehend berichtet, die Effekte bezogen auf das funktionelle Outcome der Patienten hingegen kaum (Bashir et al. 2016; Bele et al. 2015; Hockel et al. 2016; Jabbarli et al. 2019; Kramer et al. 2022).

Bele et al. (2015) veröffentlichten ihre Erfahrungen mit IAN bei 21 Patienten und konnten einen Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe ohne IAN ziehen. Es zeigte sich eine niedrigere Inzidenz für zerebrale Infarkte in der IAN-Kohorte. Die Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe wurden nicht offen dargelegt und die Kohorte lässt eine Auswahl besonders schwer betroffener Patienten vermuten, sodass es sich am ehesten um eine nicht konsekutive Stichprobe handelt. Goel et al. (2016) verglichen 39 aSAB-Patienten, die eine IAN erhielten mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 14 Patienten. In 92,3% der mit IAN behandelten Patienten konnte eine zügige Auflösung der Vasospasmen in der Angiographie gesehen werden. Dennoch erwies sich das Outcome beider Gruppen nach drei Monaten als vergleichbar, was die Autoren zu dem Schluss führte, dass IAN keinen zusätzlichen Vorteil bringe.

Bisher sind durchgehend effektive Präventionsmaßnahmen und Therapiemöglichkeiten für DCI in klinischen Studien schwierig zu untersuchen, da sie häufiger in therapeutischen Sackgassen enden – so bspw. auch die randomisierte HIMALAIA-Studie (Gathier et al. 2018). Nachdem diese Studie die Effektivität von iHTN in CT-P nicht belegen konnte, wurde die Sicherheit der Anwendung hinterfragt. Die Studie wurde darüber hinaus aufgrund von gehäuften systemischen Komplikationen abgebrochen. Es wird u.a. vermutet, dass ein zu niedrig gewählter Schwellenwert für den iHTN-Einsatz vorliegt. Bis zum heutigen Stand gibt es daher keine Evidenz aus kontrollierten Studien, die die hämodynamische Unterstützung zur Verbesserung des CBF und zur Prophylaxe der DCI-

bedingten Infarkte belegt. Lediglich in Beobachtungsstudien schien die Hypertension effektiver zu sein als Hämodilution oder Hypervolämie (Dankbaar et al. 2010).

Die Einführung von IAN in einen Behandlungsalgorithmus führt im Grundsatz zu gegensätzlichen Behandlungszielen. Während einerseits der zerebrale Perfusionsdruck durch Noradrenalin als Vasopressor erhöht werden soll, wird andererseits eine vasodilatierende Substanz infundiert. Der Stellenwert der iHTN wurde durch die enttäuschenden Ergebnisse der HIMALAIA-Studie bereits unterminiert. Der Einsatz von IAN konnte bei einem kleinen Patientenkollektiv positive Ergebnisse in Bezug auf die Oxygenierung des Hirngewebes und den Metabolismus zeigen (Weiss et al. 2019). Zusätzlich konnte durch Weiss et al. (2022) gezeigt werden, dass die Priorisierung von IAN über iHTN für therapieresistente DCI-Fälle von Vorteil sein kann.

Die neuroprotektiven Effekte, die Nimodipin zugesprochen werden, basieren nicht direkt auf einer Lösung der Vasospasmen, sondern zeigen ein grundsätzlich verbessertes klinisches Outcome der Patienten bei oraler Applikation, unabhängig davon, ob angiographische Vasospasmen vorliegen oder nicht (Allen et al. 1983; Pickard et al. 1989). Intraarteriell appliziertes Nimodipin hingegen hat eine spasmolytische Wirkung. Papaverine, Verapamil, Milrinon und Nicardipin wurden ebenfalls zur Spasmolyse eingesetzt (Hejčl et al. 2017; Hosmann et al. 2018; Liu et al. 2016). Dennoch wurde Nimodipin als Mittel der Wahl etabliert, da es nachweislich das Outcome verbessert und langfristig zu guten radiologischen Ergebnissen führt. Es gibt eine große Bandbreite an Behandlungsalgorithmen. Unterschiede sind v.a. im Hinblick auf die verwendeten Vasodilatoren, die Dosis, den Zeitpunkt des Einsatzes, die Indikation, die Dauer und die diagnostische Bestätigung der Wirksamkeit zu erkennen. Ohne weiterführende Studien wird es schwierig, einen Goldstandard in der DCI-Behandlung festzulegen. (Hollingworth et al. 2015)

Daten des Ein-Jahres-Outcome lagen in der vorliegenden Arbeit für insgesamt 336 Patienten vor, von denen 58,9% ein vorteilhaftes Outcome, 12 Monate nach Iktus, erreichen konnten. Das Outcome wurde statistisch signifikant durch ein höheres Alter, die Schwere der aSAB, das Auftreten von DCI und DCI-bedingten Infarkten, ebenso wie das Auftreten von intrazerebralen Blutungen oder einem akuten Liquoraufstau negativ

beeinflusst. Ein präexistenter arterieller Hypertonus ließ sich nicht als Risikofaktor für ein schlechtes Outcome bestätigen. Der Schweregrad der aSAB stellt den größten Risikofaktor für ein unvorteilhaftes Outcome dar. Es ist somit wichtig, dass insbesondere schwer betroffene aSAB-Patienten, ebenso wie auch ältere Patienten und DCI-Patienten, hinsichtlich weiterer auftretender Komplikationen beobachtet und diese möglichst früh therapiert werden.

IAN wurde bei einer Gruppe mit schwerem therapierefraktären DCI als letzte Behandlungsoption eingesetzt, dennoch erreichten knapp die Hälfte dieser schwer betroffenen Patienten innerhalb eines Jahres wieder eine funktionelle Unabhängigkeit. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass es hinsichtlich des Alters oder der Geschlechterverteilung keine Unterschiede zwischen den DCI-Patienten gab, die eine IAN benötigten. Ebenso unterschied sich das Infarktvolumen zwischen den verschiedenen IAN-Anwendungen, kontinuierlich, repetitiv oder Einmalanwendung, nicht. Die niedrigste DCI-assoziierte Infarzierungsrate zeigte sich bei der kontinuierlichen IAN-Anwendung.

Die vorliegende deskriptive Arbeit zeigt, dass IAN mit einer niedrigen Rate an interventionsbedingten Komplikationen assoziiert ist, obwohl der zusätzliche Bedarf an Vasopressoren erhöht war. In lediglich 9,4% konnten die Komplikationen, wie bspw. Dissektionen, Thrombenbildungen oder hämorrhagische Infarkttransformationen, auf die durchgeführte IAN zurückgeführt werden.

Kieninger et al. (2018) untersuchten eine Gruppe mit 28 aSAB-Patienten, von denen 17 Patienten ein vorteilhaftes Outcome nach sechs Monaten hatten. Es erfolgte eine kontinuierliche Nimodipin-Infusion über durchschnittlich ca. zehn Tage. Die Rate an systemischen Komplikationen war bei der längeren kontinuierlichen Nimodipin-Gabe zum Teil signifikant erhöht. Es kam z.B. zu kardialen Zwischenfällen, akutem Nierenversagen, bakteriellen Infektionen, gastrointestinalen Motilitätsstörungen und erhöhtem ICP. Es ist nicht sicher festzustellen, ob es einen Kausalzusammenhang zwischen diesen Komplikationen und der IAN-Anwendung als solche gibt. DCI-Patienten, die einer IAN-Behandlung zugeführt werden müssen, sind in der Regel deutlich schwerer betroffen, meist länger invasiv beatmet und dadurch ungeachtet der IAN-Anwendung grundsätzlich anfälliger für allgemeine intensivmedizinische Komplikationen. Insgesamt ist ein

spezialisiertes Team auf einer neurochirurgischen Intensivstation von großer Relevanz in der Betreuung von Patienten unter IAN-Therapie.

Die Studie von Jabbarli et al. (2019) hat die Daten aus zwei Kliniken hinsichtlich ihres IAN-Einsatzes zur DCI-Behandlung verglichen und analysiert. Die Klinik, die einen früheren und häufigeren IAN-Einsatz anwendet, ohne zunächst weniger invasive Maßnahmen auszuschöpfen, zeigte ein funktionell besseres Outcome der Patienten innerhalb von sechs Monaten. Im Gegensatz dazu zeigten Kapapa et al. (2021) bei 65 aSAB-Patienten, die mit kontinuierlichem IAN behandelt wurden, eine Rate von 67% an unerwünschten Ereignissen bzw. Komplikationen. Es kam zu systemischen Problemen, wie vermehrten Myokardinfarkten oder pulmonalen Dysfunktionen, ebenso wie behandlungsspezifischen Komplikationen im Sinne von Thrombusbildungen, Thromboembolien und intrazerebralen Hämorrhagien. (Kapapa et al. 2021)

In der bis dato einzigen kontrolliert randomisierten Studie von Yindeedej et al. (2022) wurden 68 aSAB-Patienten in zwei Gruppen randomisiert, 36 Patienten erhielten eine intraarterielle Spasmolyse mit Nimodipin. Bei neurologisch beurteilbaren, wachen Patienten wurde ein gutes klinisches Ansprechen über einen kurzen Beobachtungszeitraum beschrieben. Da weder die angewendeten DCI-Kriterien, noch die IAN-Indikationen in der Veröffentlichung klar genannt werden, ist die Allgemeingültigkeit dieser Arbeit deutlich geschwächt.

Aufgrund von Veränderungen in der DCI-Definition und den Behandlungsmöglichkeiten in den vergangenen Jahren, konnte der initial geplante Vergleich der hier analysierten IAN-Kohorte mit einer retrospektiven historischen Kohorte vor Implementierung des IAN in den Behandlungsalgorithmus nicht umgesetzt werden.

Eine grundsätzliche Überlegenheit der zusätzlichen Anwendung der ERT bei dem Vorliegen von DCI bezogen auf das Langzeit-Outcome der Patienten im Vergleich zu der bisher üblichen Kombination aus prophylaktischer Nimodipin-Gabe und iHTN konnte in dieser Arbeit nicht hinreichend belegt werden. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten und eine präzise Indikationsstellung sind somit vor IAN-Applikation weiterhin obligat.

In der hier vorliegenden, bisher einer der größten IAN-Kohorten, konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer ERT ein vertretbares Risikoprofil hat und es in weniger als 10% zu therapieassoziierten Komplikationen kam. Weiterhin ist zu bedenken, dass die Therapieentscheidung zugunsten der invasiven IAN meist bei schwer betroffenen Patienten als letzte Behandlungsmöglichkeit gewählt wurde und dennoch haben rund die Hälfte der mit IAN behandelten Patienten ein gutes funktionelles Outcome erreichen können.

Diese Arbeit legt daher die Vermutung nahe, dass die Anwendung der ERT mittels IAN eine risikoarme Therapiemöglichkeit für besonders schwer betroffene DCI-Patienten mit zuvor therapieresistentem Verlauf ist (siehe Forschungsfrage; Kapitel 2).

Um diese Hinweise belegen und darüber hinaus genau differenzieren zu können, zu welchem Zeitpunkt und für welche Patienten die ERT am effektivsten ist, sind weitere Studien essenziell. Durch prospektive, randomisierte Studien könnte es in Zukunft zu aktualisierten Behandlungsempfehlungen in der DCI-Therapie kommen und somit langfristig das Outcome der betroffenen Patienten verbessert werden.

5.1 Limitationen

Die erste Limitation dieser Studie ist durch das Fehlen einer Kontrollgruppe bedingt. Initial war es geplant die IAN-Kohorte mit einer älteren Kontrollgruppe, vor Einführung des IAN in den Behandlungsalgorithmus des UKA, zu vergleichen. Sowohl durch eine Erweiterung der DCI-Definition und verbesserte Therapiemöglichkeiten im Laufe der Zeit, als auch durch die Schwierigkeit auf induzierte Hypertension refraktäres DCI aus dem Krankenhausinformationssystem retrospektiv zu rekonstruieren, musste dieser Vergleich fallen gelassen werden.

Eine Stichprobenverzerrung (engl.: selection bias) tritt zum einen bei dem direkten Vergleich eines mit IAN behandelten Patienten zu einem nicht mit IAN behandelten Patienten auf, da man davon ausgehen kann, dass ein Patient mit Bedarf an IAN einen deutlich schwereren DCI-Verlauf hatte. Zum anderen ist der Vergleich zwischen den drei verschiedenen IAN-Modalitäten, kontinuierliche, wiederholte oder Einmalanwendung, ebenfalls nicht von einem selection bias freizusprechen, da Patienten, die nur eine

Einmalanwendung erhalten haben, einen deutlich milderen Verlauf vermuten lassen als Patienten mit dem Bedarf einer wiederholten oder kontinuierlichen IAN.

Weiterhin führt die lange Beobachtungszeit dazu, dass sich an dem generellen Management und der Therapie von aSAB-Patienten einige Änderungen ergeben haben, die nicht klar zu identifizieren sind bzw. dahingehend zu korrigieren waren. Die längere Anwendung einer Therapie führt neben dem Wissenszuwachs auch zu einer stetigen Verbesserung. Im Fall der IAN-Anwendung wurden daher über die Zeit vermehrt Patienten mit einer kontinuierlichen IAN behandelt.

Die Einführung des invasiven Neuromonitorings im Jahre 2014 stellt eine klar erkennbare Veränderung im Behandlungsalgorithmus dar. Bestimmte, als Warnsignale definierbare, Parameter erlauben ein deutlich früheres und selektives Ergreifen weiterer Maßnahmen bei Verdacht auf DCI (Veldeman et al. 2020). Es ermöglicht bspw. einen gezielteren Einsatz einer Perfusionsbildgebung und reduziert die Strahlenbelastung für die Patienten und die Abhängigkeit von TCD-Untersuchungen, welche sehr untersucherabhängig sind.

DCI kann durch die Erweiterung der Definition und zusätzlich durch radiologisch / metabolische Surrogatparameter im invasiven Neuromonitoring früher erkannt werden, weswegen die erhöhte Rate an DCI nach 2014 relativ im Bezug zu der Möglichkeit einer deutlich früheren Diagnosestellung zu sehen ist.

6 Zusammenfassung

Die aSAB ist eine im Vergleich zu anderen Schlaganfallformen besonders schwerwiegende Erkrankung, da sie mit einem deutlich jüngeren Erkrankungsalter und durch ihre hohe Letalität zu einem großen Verlust an produktiven Lebensjahren führt. Das funktionelle Outcome der Patienten kann darüber hinaus zusätzlich durch das Auftreten von DCI deutlich negativ beeinflusst werden.

Für die DCI-Therapie wird derzeit leitliniengemäß lediglich die prophylaktische Nimodipin-Applikation und die iHTN empfohlen. Die Evidenz des ERT-Einsatzes ist aktuell Gegenstand der Forschung und wird zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht empfohlen. Der vorliegenden Arbeit liegt eine der größten verfügbaren IAN-Kohorten zugrunde, die sich mit dem klinischen Langzeit-Outcome nach ERT bei DCI beschäftigt.

Die intraarterielle Spasmolyse mit Nimodipin war mit einer niedrigen Rate an spezifischen therapiebedingten Komplikationen assoziiert, insbesondere bei einer kontinuierlichen IAN-Anwendung. Obwohl es sich um eine Kohorte mit schwer betroffenen aSAB-Patienten handelt, konnte knapp die Hälfte aller mit IAN behandelten Patienten ein unabhängiges Leben innerhalb eines Jahres wiedererlangen. Da ein Vergleich zu einer Kontroll-Kohorte nicht umzusetzen war, ist eine weiterhin sorgfältige Auswahl der Patienten und eine präzise Indikationsstellung vor IAN-Applikation obligat. Das Outcome wurde maßgeblich negativ durch die Ausprägung der aSAB und dem Auftreten von DCI beeinflusst, weiterhin spielte das Alter eine signifikante Rolle.

In Zukunft sollten die oben genannten Ergebnisse im Rahmen prospektiver, randomisierter Studien überprüft werden, um so die Überlegenheit hinsichtlich der Effektivität und Therapiesicherheit der ERT im DCI-Behandlungsalgorithmus gegenüber der prophylaktischen Nimodipin-Therapie in Kombination mit iHTN weitergehend bestätigen zu können. Aktualisierte DCI-Therapieempfehlungen könnten dann das klinische Outcome der betroffenen Patienten langfristig verbessern.

Literaturverzeichnis

- Aboulhosn, R., Raju, B., Jumah, F., Majmundar, N., Prenner, J., Matin, T., Roychowdhury, S., Singla, A., Khandelwal, P., Nanda, A., Gupta, G.: Terson's syndrome, the current concepts and management strategies: A review of literature. *Clin Neurol Neurosurg* (2021) 210: 107008, 10.1016/j.clineuro.2021.107008
- Albanna, W., Weiss, M., Müller, M., Brockmann, M.A., Rieg, A., Conzen, C., Clusmann, H., Höllig, A., Schubert, G.A.: Endovascular Rescue Therapies for Refractory Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Evaluation Study Using Multimodal, Continuous Event Neuromonitoring. *Neurosurgery* (2017) 80: 942-949, 10.1093/neuros/nyw132
- Allen, G.S., Ahn, H.S., Preziosi, T.J., Battye, R., Boone, S.C., Boone, S.C., Chou, S.N., Kelly, D.L., Weir, B.K., Crabbe, R.A., Lavik, P.J., Rosenbloom, S.B., Dorsey, F.C., Ingram, C.R., Mellits, D.E., Bertsch, L.A., Boisvert, D.P., Hundley, M.B., Johnson, R.K., Strom, J.A., Transou, C.R.: Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* (1983) 308: 619-624, 10.1056/nejm198303173081103
- Bashir, A., Andresen, M., Bartek, J., Jr., Cortsen, M., Eskesen, V., Wagner, A.: Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome. *Neuroradiol J* (2016) 29: 72-81, 10.1177/1971400915626429
- Bele, S., Proescholdt, M.A., Hochreiter, A., Schuierer, G., Scheitzach, J., Wendl, C., Kieninger, M., Schneiker, A., Bründl, E., Schödel, P., Schebesch, K.M., Brawanski, A.: Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results. *Acta Neurochir (Wien)* (2015) 157: 2041-2050, 10.1007/s00701-015-2597-z
- Betjes, M.G., Koopmans, R.P.: [Hyponatremia in acute intracranial disorders: cerebral salt wasting]. *Ned Tijdschr Geneesk* (2000) 144: 553-556
- Bijlenga, P., Gondar, R., Schilling, S., Morel, S., Hirsch, S., Cuony, J., Corniola, M.-V., Perren, F., Rüfenacht, D., Schaller, K.: PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm. *Stroke* (2017) 48: 2105-2112 (<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.117.017391>), doi:10.1161/STROKEAHA.117.017391
- Böker, D.K., Solymosi, L., Wassmann, H.: Immediate postangiographic intraarterial treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine. Report on 3 cases. *Neurochirurgia (Stuttg)* (1985) 28 Suppl 1: 118-120, 10.1055/s-2008-1054116
- Briganti, F., Leone, G., Marseglia, M., Mariniello, G., Caranci, F., Brunetti, A., Maiuri, F.: Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J* (2015) 28: 365-375, 10.1177/1971400915602803
- Brown, R.D., Jr., Broderick, J.P.: Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* (2014) 13: 393-404, 10.1016/s1474-4422(14)70015-8
- Budohoski, K.P., Guilfoyle, M., Helmy, A., Huuskonen, T., Czosnyka, M., Kirollos, R., Menon, D.K., Pickard, J.D., Kirkpatrick, P.J.: The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2014) 85: 1343-1353, 10.1136/jnnp-2014-307711

- Cahill, W.J.C.J.H.Z., J.H.: Mechanism of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2006) 26:
- Ciurea, A.V., Palade, C., Voinescu, D., Nica, D.A.: Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *J Med Life* (2013) 6: 120-125
- Claassen, J., Carhuapoma, J.R., Kreiter, K.T., Du, E.Y., Connolly, E.S., Mayer, S.A.: Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* (2002) 33: 1225-1232, 10.1161/01.str.0000015624.29071.1f
- Claassen, J., Park, S.: Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* (2022) 400: 846-862, 10.1016/s0140-6736(22)00938-2
- Copen, W.A., Schaefer, P.W., Wu, O.: MR perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* (2011) 21: 259-283, x, 10.1016/j.nic.2011.02.007
- Cremers, C.H., van der Schaaf, I.C., Wensink, E., Greving, J.P., Rinkel, G.J., Velthuis, B.K., Vergouwen, M.D.: CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* (2014) 34: 200-207, 10.1038/jcbfm.2013.208
- Cui, H., He, G., Yang, S., Lv, Y., Jiang, Z., Gang, X., Wang, G.: Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci* (2019) 13: 1170, 10.3389/fnins.2019.01170
- Czuczman, A.D., Thomas, L.E., Boulanger, A.B., Peak, D.A., Senecal, E.L., Brown, D.F., Marill, K.A.: Interpreting red blood cells in lumbar puncture: distinguishing true subarachnoid hemorrhage from traumatic tap. *Acad Emerg Med* (2013) 20: 247-256, 10.1111/acem.12095
- Dankbaar, J.W., Slooter, A.J., Rinkel, G.J., Schaaf, I.C.: Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care* (2010) 14: R23, 10.1186/cc8886
- de Rooij, N.K., Linn, F.H., van der Plas, J.A., Algra, A., Rinkel, G.J.: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2007) 78: 1365-1372, 10.1136/jnnp.2007.117655
- Deslarzes, T., Turini, P., Friolet, R., Meier, P.: [Cerebral salt wasting syndrome versus SIADH]. *Rev Med Suisse* (2009) 5: 2281-2284
- Dodel, R., Winter, Y., Ringel, F., Spottke, A., Gharevi, N., Müller, I., Klockgether, T., Schramm, J., Urbach, H., Meyer, B.: Cost of illness in subarachnoid hemorrhage: a German longitudinal study. *Stroke* (2010) 41: 2918-2923, 10.1161/strokeaha.110.586826
- Dorhout Mees, S.M., Rinkel, G.J., Feigin, V.L., Algra, A., van den Bergh, W.M., Vermeulen, M., van Gijn, J.: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* (2007) 2007: Cd000277, 10.1002/14651858.CD000277.pub3
- Ellamushi, H.E., Grieve, J.P., Jäger, H.R., Kitchen, N.D.: Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg* (2001) 94: 728-732, 10.3171/jns.2001.94.5.0728
- Etminan, N., Chang, H.S., Hackenberg, K., de Rooij, N.K., Vergouwen, M.D.I., Rinkel, G.J.E., Algra, A.: 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 Neurol* (2019) 76: 588-597, 10.1001/jamaneurol.2019.0006

- Feigin, V.L., Rinkel, G.J., Lawes, C.M., Algra, A., Bennett, D.A., van Gijn, J., Anderson, C.S.: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* (2005) 36: 2773-2780, 10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8
- Fisher, C.M., Kistler, J.P., Davis, J.M.: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* (1980) 6: 1-9, 10.1227/00006123-198001000-00001
- Francoeur, C.L., Mayer, S.A.: Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* (2016) 20: 277, 10.1186/s13054-016-1447-6
- Frontera, J.A., Claassen, J., Schmidt, J.M., Wartenberg, K.E., Temes, R., Connolly, E.S., Jr., MacDonald, R.L., Mayer, S.A.: Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* (2006) 59: 21-27; discussion 21-27, 10.1227/01.Neu.0000218821.34014.1b
- Gathier, C.S., Bergh, W.M.v.d., Jagt, M.v.d., Verweij, B.H., Dankbaar, J.W., Müller, M.C., Oldenbeuving, A.W., Rinkel, G.J.E., Slooter, A.J.C., Algra, A., Kesecioglu, J., Schaaf, I.C.v.d., Dammers, R., Dippel, D.W.J., Dirven, C.M.F., Kooten, F.v., Lugt, A.v.d., Coert, B.A., Horn, J., Vandertop, W.P., Beute, G.N., Pol, B.v.d., Roks, G., Rooij, W.J.J.v., Sluzewski, M.: Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* (2018) 49: 76-83 (<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.117.017956>), doi:10.1161/STROKEAHA.117.017956
- Goel, R., Aggarwal, A., Salunke, P., Kumar, A., Chhabra, R.: Is intra arterial nimodipine really beneficial in vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *Br J Neurosurg* (2016) 30: 407-410, 10.3109/02688697.2016.1161172
- Greving, J.P., Wermer, M.J., Brown, R.D., Jr., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., Ishibashi, T., Torner, J.C., Nakayama, T., Rinkel, G.J., Algra, A.: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* (2014) 13: 59-66, 10.1016/s1474-4422(13)70263-1
- Grotenhuis, J.A., Bettag, W., Fiebach, B.J., Dabir, K.: Intracarotid slow bolus injection of nimodipine during angiography for treatment of cerebral vasospasm after SAH. A preliminary report. *J Neurosurg* (1984) 61: 231-240, 10.3171/jns.1984.61.2.0231
- Harrison, C.H., Taquet, M., Harrison, P.J., Watkinson, P.J., Rowland, M.J.: Sex and age effects on risk of non-traumatic subarachnoid hemorrhage: Retrospective cohort study of 124,234 cases using electronic health records. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (2023) 32: 107196 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305723002197>), <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107196>
- Hejčl, A., Cihlář, F., Smolka, V., Vachata, P., Bartoš, R., Procházka, J., Cihlář, J., Sameš, M.: Chemical angioplasty with spasmolytics for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* (2017) 159: 713-720, 10.1007/s00701-017-3104-5
- Helbok, R., Ko, S.B., Schmidt, J.M., Kurtz, P., Fernandez, L., Choi, H.A., Connolly, E.S., Lee, K., Badjatia, N., Mayer, S.A., Claassen, J.: Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* (2011) 42: 1534-1539, 10.1161/strokeaha.110.604488

- Helbok, R., Kofler, M., Schiefecker, A.J., Gaasch, M., Rass, V., Pfausler, B., Beer, R., Schmutzhard, E.: Clinical Use of Cerebral Microdialysis in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage—State of the Art. *Frontiers in Neurology* (2017) 8: (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00565), 10.3389/fneur.2017.00565
- Hockel, K., Diedler, J., Steiner, J., Birkenhauer, U., Danz, S., Ernemann, U., Schuhmann, M.U.: Long-Term, Continuous Intra-Arterial Nimodipine Treatment of Severe Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* (2016) 88: 104-112, 10.1016/j.wneu.2015.11.081
- 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., Welch, B.G.: 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (2023) 54: e314-e370 (https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0000000000000436), doi:10.1161/STR.0000000000000436
- Hollingworth, M., Chen, P.R., Goddard, A.J., Coulthard, A., Söderman, M., Bulsara, K.R.: Results of an International Survey on the Investigation and Endovascular Management of Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *World Neurosurg* (2015) 83: 1120-1126.e1121, 10.1016/j.wneu.2015.01.036
- Horst, V., Kola, V., Lemale, C.L., Major, S., Winkler, M.K.L., Hecht, N., Santos, E., Platz, J., Sakowitz, O.W., Vatter, H., Dohmen, C., Scheel, M., Vajkoczy, P., Hartings, J.A., Woitzik, J., Martus, P., Dreier, J.P.: Spreading depolarization and angiographic spasm are separate mediators of delayed infarcts. *Brain Commun* (2023) 5: fcad080, 10.1093/braincomms/fcad080
- Hosmann, A., Rauscher, S., Wang, W.T., Dodier, P., Bavinski, G., Knosp, E., Gruber, A.: Intra-Arterial Papaverine-Hydrochloride and Transluminal Balloon Angioplasty for Neurointerventional Management of Delayed-Onset Post-Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Vasospasm. *World Neurosurg* (2018) 119: e301-e312, 10.1016/j.wneu.2018.07.138
- Hunt, W.E., Hess, R.M.: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* (1968) 28: 14-20, 10.3171/jns.1968.28.1.0014
- Ibaraki, M., Ito, H., Shimosegawa, E., Toyoshima, H., Ishigame, K., Takahashi, K., Kanno, I., Miura, S.: Cerebral vascular mean transit time in healthy humans: a comparative study with PET and dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* (2007) 27: 404-413, 10.1038/sj.jcbfm.9600337
- Jabbarli, R., Pierscianek, D., Rölz, R., Darkwah Oppong, M., Kaier, K., Shah, M., Taschner, C., Mönninghoff, C., Urbach, H., Beck, J., Sure, U., Forsting, M.: Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. *Neurology* (2019) 93: e458-e466, 10.1212/wnl.00000000000007862
- Jennett, B., Bond, M.: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* (1975) 1: 480-484, 10.1016/s0140-6736(75)92830-5
- Jennett, B., Snoek, J., Bond, M.R., Brooks, N.: Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1981) 44: 285-293, 10.1136/jnnp.44.4.285

- Kapapa, T., König, R., Mayer, B., Braun, M., Schmitz, B., Müller, S., Schick, J., Wirtz, C.R., Pala, A.: Adverse Events and Complications in Continuous Intra-arterial Nimodipine Infusion Therapy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol* (2021) 12: 812898, 10.3389/fneur.2021.812898
- Kataoka, K., Taneda, M., Asai, T., Kinoshita, A., Ito, M., Kuroda, R.: Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* (1999) 30: 1396-1401, 10.1161/01.str.30.7.1396
- Kerro, A., Woods, T., Chang, J.J.: Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* (2017) 38: 27-34, 10.1016/j.jcrc.2016.10.010
- Kieninger, M., Flessa, J., Lindenberg, N., Bele, S., Redel, A., Schneiker, A., Schuierer, G., Wendl, C., Graf, B., Silbereisen, V.: Side Effects of Long-Term Continuous Intra-arterial Nimodipine Infusion in Patients with Severe Refractory Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* (2018) 28: 65-76, 10.1007/s12028-017-0428-1
- Koopman, I., van Wijngaarden, P.B., Rinkel, G.J.E., Vergouwen, M.D.I.: Devastating delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* (2022) 13: 1016111, 10.3389/fneur.2022.1016111
- Kowalski, R.G., Claassen, J., Kreiter, K.T., Bates, J.E., Ostapkovich, N.D., Connolly, E.S., Mayer, S.A.: Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Jama* (2004) 291: 866-869, 10.1001/jama.291.7.866
- Kramer, A., Selbach, M., Kerz, T., Neulen, A., Brockmann, M.A., Ringel, F., Brockmann, C.: Continuous Intraarterial Nimodipine Infusion for the Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective, Single-Center Cohort Trial. *Front Neurol* (2022) 13: 829938, 10.3389/fneur.2022.829938
- Lawton, M.T., Vates, G.E.: Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* (2017) 377: 257-266, 10.1056/NEJMcp1605827
- Liu, Y.-f., Qiu, H.-C., Su, J., Jiang, W.-J.: Drug treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage following aneurysms. *Chinese Neurosurgical Journal* (2016) 2: 4 (<https://doi.org/10.1186/s41016-016-0023-x>), 10.1186/s41016-016-0023-x
- Macdonald, R.L.: Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* (2014) 10: 44-58, 10.1038/nrneurol.2013.246
- Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., Vajkoczy, P., Wanke, I., Bach, D., Frey, A., Marr, A., Roux, S., Kassell, N.: Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* (2011) 10: 618-625, 10.1016/s1474-4422(11)70108-9
- Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., Vajkoczy, P., Wanke, I., Bach, D., Frey, A., Nowbakht, P., Roux, S., Kassell, N.: Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke* (2012) 43: 1463-1469, 10.1161/strokeaha.111.648980
- Malinova, V., Dolatowski, K., Schramm, P., Moerer, O., Rohde, V., Mielke, D.: Early whole-brain CT perfusion for detection of patients at risk for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* (2016) 125: 128-136, 10.3171/2015.6.Jns15720

- Malinova, V., Iliev, B., Tsogkas, I., Rohde, V., Psychogios, M.N., Mielke, D.: Assessment of tissue permeability by early CT perfusion as a surrogate parameter for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* (2019) 133: 808-813, 10.3171/2019.5.Jns19765
- Malinova, V., Tsogkas, I., Behme, D., Rohde, V., Psychogios, M.N., Mielke, D.: Defining cutoff values for early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage by CT perfusion. *Neurosurg Rev* (2020) 43: 581-587, 10.1007/s10143-019-01082-8
- Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., Rischmiller, J.: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* (2009) 8: 427-433, 10.1016/s1474-4422(09)70080-8
- Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Yu, L.M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J.A., Sandercock, P.: 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* (2005) 366: 809-817, 10.1016/s0140-6736(05)67214-5
- Morita, A., Kirino, T., Hashi, K., Aoki, N., Fukuhara, S., Hashimoto, N., Nakayama, T., Sakai, M., Teramoto, A., Tominari, S., Yoshimoto, T.: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* (2012) 366: 2474-2482, 10.1056/NEJMoa1113260
- Neifert, S.N., Chapman, E.K., Martini, M.L., Shuman, W.H., Schupper, A.J., Oermann, E.K., Mocco, J., Macdonald, R.L.: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res* (2021) 12: 428-446, 10.1007/s12975-020-00867-0
- Ogawa, T., Inugami, A., Fujita, H., Hatazawa, J., Shimosegawa, E., Noguchi, K., Okudera, T., Kanno, I., Uemura, K., Suzuki, A., et al.: MR diagnosis of subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: comparison with CT. *AJR Am J Roentgenol* (1995) 165: 1257-1262, 10.2214/ajr.165.5.7572514
- Othman, A.E., Afat, S., Nikoubashman, O., Müller, M., Schubert, G.A., Bier, G., Brockmann, M.A., Wiesmann, M., Brockmann, C.: Volume perfusion CT imaging of cerebral vasospasm: diagnostic performance of different perfusion maps. *Neuroradiology* (2016) 58: 787-792 (<https://doi.org/10.1007/s00234-016-1695-9>), 10.1007/s00234-016-1695-9
- Papanagiotou, P., Roth, C., Körner, H., Reith, W.: [Diagnostic imaging of subarachnoid hemorrhage]. *Radiologe* (2011) 51: 100-105, 10.1007/s00117-010-2049-y
- Peterson, J., Goyal, N., Arthur, A.S., Fiorella, D.: Technical aspects of web device in aneurysm treatment. *J Neurointerv Surg* (2020) 12: 924, 10.1136/neurintsurg-2019-015748
- 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., Richards, P., et al.: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj* (1989) 298: 636-642, 10.1136/bmj.298.6674.636
- Ramakrishna, R., Stiefel, M., Udoetuk, J., Spiotta, A., Levine, J.M., Kofke, W.A., Zager, E., Yang, W., Leroux, P.: Brain oxygen tension and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* (2008) 109: 1075-1082, 10.3171/jns.2008.109.12.1075

- Rhoton, A.L., Jr., Saeki, N., Perlmutter, D., Zeal, A.: Microsurgical anatomy of common aneurysm sites. Clin Neurosurg (1979) 26: 248-306, 10.1093/neurosurgery/26.cn_suppl_1.248
- Rieg, A.D.C., M.; Schälte, G.; Rossaint, R.; Schubert, G.A.; Marx, G.; Schulze-Steinen, H.: Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update - Teil II. Anästhesie & Intensivmedizin (2017a) 58:
- Rieg, A.D.C., M.; Schälte, G.; Rossaint, R.; Schubert, G.A.; Marx, G.; Schulze-Steinen, H.: Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update Teil I. Anästhesie & Intensivmedizin (2017b) 58:
- Rinkel, G.J.: Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. J Neuroradiol (2008) 35: 99-103, 10.1016/j.neurad.2007.11.004
- Rinkel, G.J., Algra, A.: Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet Neurol (2011) 10: 349-356, 10.1016/s1474-4422(11)70017-5
- Rinkel, G.J., Djibuti, M., Algra, A., van Gijn, J.: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. Stroke (1998) 29: 251-256, 10.1161/01.str.29.1.251
- Samagh, N., Bhagat, H., Jangra, K.: Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. J Anaesthesiol Clin Pharmacol (2019) 35: 12-18, 10.4103/joacp.JOACP_192_17
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K.: Prometheus Lernatlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie (2018) Georg Thieme Verlag, 10.1055/b-006-149644
- Segatore, M.: Hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosci Nurs (1993) 25: 92-99, 10.1097/01376517-199304000-00005
- Sehba, F.A., Hou, J., Pluta, R.M., Zhang, J.H.: The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Prog Neurobiol (2012) 97: 14-37, 10.1016/j.pneurobio.2012.02.003
- Seule, M.A.S., M.N.; Cadosch, D.; Fournier, J-Y.; Lussmann, R.; Hildebrandt, G.; Gautschi, O.P.: Aneurysmatische Subarachnoidalblutung - Diagnostik und Therapie zerebraler und systemischer Komplikationen. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin & Schmerztherapie (2010) 45: 8-16
- Sherlock, M., O'Sullivan, E., Agha, A., Behan, L.A., Owens, D., Finucane, F., Rawluk, D., Tormey, W., Thompson, C.J.: Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. Postgrad Med J (2009) 85: 171-175, 10.1136/pgmj.2008.072819
- Sherlock, M., O'Sullivan, E., Agha, A., Behan, L.A., Rawluk, D., Brennan, P., Tormey, W., Thompson, C.J.: The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol (Oxf) (2006) 64: 250-254, 10.1111/j.1365-2265.2006.02432.x
- Spetzler, R.F., McDougall, C.G., Zabramski, J.M., Albuquerque, F.C., Hills, N.K., Nakaji, P., Karis, J.P., Wallace, R.C.: Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. J Neurosurg (2019) 132: 771-776, 10.3171/2018.8.Jns181846
- Steinmetz, H.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Vaskuläre Erkrankungen - SAB (2012)
- Stoddard, A., Lynch-Smith, D.: Neurogenic Stunned Myocardium: A Review. AACN Adv Crit Care (2021) 32: 275-282, 10.4037/aacnacc22021250

- Suarez, J.I., Tarr, R.W., Selman, W.R.: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* (2006) 354: 387-396, 10.1056/NEJMra052732
- Treggiari, M.M., Rabinstein, A.A., Busl, K.M., Caylor, M.M., Citerio, G., Deem, S., Diring, M., Fox, E., Livesay, S., Sheth, K.N., Suarez, J.I., Tjoumakaris, S.: Guidelines for the Neurocritical Care Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* (2023) 39: 1-28, 10.1007/s12028-023-01713-5
- Tumani, H., Petzold, A., Wick, M., Kühn, H.J., Uhr, M., Otto, M., Regeniter, A., Brettschneider, J.: Liquordiagnostik bei CT-negativer Subarachnoidalblutung. *Der Nervenarzt* (2010) 81: 973-979 (<https://doi.org/10.1007/s00115-010-2997-5>), 10.1007/s00115-010-2997-5
- van Gijn, J., van Dongen, K.J.: The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology* (1982) 23: 153-156, 10.1007/bf00347559
- Veldeman, M., Albanna, W., Weiss, M., Conzen, C., Schmidt, T.P., Clusmann, H., Schulze-Steinen, H., Nikoubashman, O., Temel, Y., Schubert, G.A.: Treatment of Delayed Cerebral Ischemia in Good-Grade Subarachnoid Hemorrhage: Any Role for Invasive Neuromonitoring? *Neurocrit Care* (2021) 35: 172-183, 10.1007/s12028-020-01169-x
- Veldeman, M., Albanna, W., Weiss, M., Conzen, C., Schmidt, T.P., Schulze-Steinen, H., Wiesmann, M., Clusmann, H., Schubert, G.A.: Invasive neuromonitoring with an extended definition of delayed cerebral ischemia is associated with improved outcome after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* (2020) 134: 1527-1534, 10.3171/2020.3.Jns20375
- Veldeman, M., Höllig, A., Clusmann, H., Stevanovic, A., Rossaint, R., Coburn, M.: Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Br J Anaesth* (2016) 117: 17-40, 10.1093/bja/aew095
- Veldeman, M., Weiss, M., Albanna, W., Nikoubashman, O., Schulze-Steinen, H., Clusmann, H., Hoellig, A., Schubert, G.A.: Incremental Versus Immediate Induction of Hypertension in the Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* (2022) 36: 702-714, 10.1007/s12028-022-01466-7
- Veldeman, M.H., A.: Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung. Thieme - Intensivmedizin up2date (2022):
- Vergouwen, M.D., Ilodigwe, D., Macdonald, R.L.: Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and - independent effects. *Stroke* (2011) 42: 924-929, 10.1161/strokeaha.110.597914
- Vergouwen, M.D., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G.J., Wijdicks, E.F., Muizelaar, J.P., Mendelow, A.D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K.G., Macdonald, R.L., Diring, M.N., Broderick, J.P., Dreier, J.P., Roos, Y.B.: Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* (2010) 41: 2391-2395, 10.1161/strokeaha.110.589275
- Vossen, L.V., Weiss, M., Albanna, W., Conzen-Dilger, C., Schulze-Steinen, H., Rossmann, T., Schmidt, T.P., Höllig, A., Wiesmann, M., Clusmann, H., Schubert, G.A., Veldeman, M.: Intra-arterial nimodipine for the treatment of refractory delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg* (2023), 10.1136/jnis-2023-021151

- Wappler, F.e.a.: Anästhesie und Begleiterkrankungen - Präoperatives Management des kranken Patienten. Thieme - Anästhesie und Begleiterkrankungen (2006): 304, DOI: 10.1055/b-0034-13221
- 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., Schubert, G.A.: Intraarterial Nimodipine Versus Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia: A Modified Treatment Protocol. Stroke (2022) 53: 2607-2616, 10.1161/strokeaha.121.038216
- Weiss, M., Conzen, C., Mueller, M., Wiesmann, M., Clusmann, H., Albanna, W., Schubert, G.A.: Endovascular Rescue Treatment for Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Is Safe and Effective. Front Neurol (2019) 10: 136, 10.3389/fneur.2019.00136
- WFNS-Report: Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale (1988)
- Willms, J.F., Boss, J.M., Huo, S., Wolf, S., Westphal, L.P., Bögli, S.Y., Inauen, C., Baumann, D., Fröhlich, J., Keller, E.: Intraparenchymal near-infrared spectroscopy for detection of delayed cerebral ischemia in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosci Methods (2024) 406: 110113, 10.1016/j.jneumeth.2024.110113
- Wilson, J.T., Pettigrew, L.E., Teasdale, G.M.: Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. J Neurotrauma (1998) 15: 573-585, 10.1089/neu.1998.15.573
- Woitzik, J., Dreier, J.P., Hecht, N., Fiss, I., Sandow, N., Major, S., Winkler, M., Dahlem, Y.A., Manville, J., Diepers, M., Muench, E., Kasuya, H., Schmiedek, P., Vajkoczy, P.: Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab (2012) 32: 203-212, 10.1038/jcbfm.2011.169
- Yang, Z.L., Ni, Q.Q., Schoepf, U.J., De Cecco, C.N., Lin, H., Duguay, T.M., Zhou, C.S., Zhao, Y.E., Lu, G.M., Zhang, L.J.: Small Intracranial Aneurysms: Diagnostic Accuracy of CT Angiography. Radiology (2017) 285: 941-952, 10.1148/radiol.2017162290
- Yindeedeej, V., Nimmannitya, P., Noiphithak, R., Punyarat, P., Tantongtip, D.: Clinical Outcome in Cerebral Vasospasm Patients Treated with and without Intra-Arterial Nimodipine Infusion. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg (2022) 83: 420-426, 10.1055/s-0041-1735860

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri, auch Circulus Willisii. Modifiziert nach (Schünke et al. 2018).....	3
Abbildung 2: Native cCT einer aSAB mit Pentagon-Zeichen (schwarzer Pfeil). Anonymisierte Bilddaten der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen....	7
Abbildung 3: 3D-Rekonstruktion eines Aneurysmas. Anonymisierte Bilddaten aus der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.....	9
Abbildung 4: cCT nach dekompressiver Hemikraniektomie rechts. Anonymisiertes Bild aus der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.	11
Abbildung 5: Intra-operatives Foto eines Aneurysma-Clippings mittels Titanclip. Foto aus der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik RWTH Aachen.	12
Abbildung 6: 52-jähriger männlicher Patient mit schweren, auf iHTN refraktären, DCI-bedingten Infarkten. A: aSAB Hunt & Hess Grad 3, Modified Fisher Grad 3; siehe 3.2. B: Das Aneurysma der A. carotis interna wurde gecoint. C: Es kam zu einer rechtsseitigen Hemiparese und Sprachdefiziten. iHTN wurde begonnen, dennoch kam es zu ausgeprägten linkshemisphärischen DCI-Infarzierungen. Der Patient behielt nach einem Jahr weiterhin schwere Beeinträchtigungen. Anonymisierte Bilddaten der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.	25
Abbildung 7: 53-jährige Patientin mit aSAB Hunt & Hess Grad 3, Modified Fisher Grad 3; siehe 3.2 (A). B: Das verursachende Aneurysma der A. communicans posterior (schwarzer Pfeil) wurde gecoint. C & D: CT-P zeigte eine erhöhte TTD und MTT in den Bereichen beider Aa. cerebri anteriores und der linken A. cerebri media (weiße Pfeile) – passend zur eingetretenen rechtsseitigen Hemiparese und Apraxie. iHTN wurde gestartet, es trat kein Effekt ein. E: Eine DSA am sechsten Tag zeigte diffuse Vasospasmen der A. cerebri media links (weiße Dreiecke). Ein Mikrokatheter wurde bis in die linke A. carotis interna vorgeschoben und IAN wurde über drei Tage durchgeführt. F: cCT bei Entlassung zeigte keine DCI-bedingten Infarkte. Die Patientin hatte nach einem Jahr ein gutes klinisches Outcome. Bilddaten anonymisiert aus der Klinik für Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen.	28
Abbildung 8: Überblick Einschlusskriterien – 376 eingeschlossene aSAB-Patienten. 96 der 186 DCI-Patienten waren therapie-refraktär auf iHTN und erhielten eine IAN. Modifiziert nach (Vossen et al. 2023).	30
Abbildung 9: Dichotomisierte GOS 12 Monate nach Iktus. Es lagen Ein-Jahres-Outcome-Daten von 336 aSAB-Patienten vor (fehlende Daten bei 40 Patienten). 96 Patienten erhielten eine IAN, davon lagen für 84 Patienten Outcome-Daten vor. 47,6% dieser schwer-betroffenen Patienten erreichten innerhalb eines Jahres wieder eine funktionelle Unabhängigkeit bzw. ein vorteilhaftes Outcome. Modifiziert nach (Vossen et al. 2023).	41

Auflistung eigener Publikationen

1. **Intra-arterial Nimodipine for the Treatment of Refractory Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage** von **Laura Victoria Vossen**, Miriam Weiss, Walid Albanna, Catharina Conzen-Dilger, Henna Schulze-Steinen, Tobias Rossmann, Tobias Philip Schmidt, Anke Höllig, Martin Wiesmann, Hans Clusmann, Gerrit Alexander Schubert und Michael Veldeman; **Journal of NeuroInterventional Surgery**; 16. Dezember **2023** (DOI: 10.1136/jnis-2023-021151)
2. **Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage – Location, Distribution Patterns, Infarct Load, and Effect on Outcome** von Michael Veldeman, MD, PhD; Tobias Rossmann, MD; Roel Haeren, MD, PhD; **Laura V. Vossen, MD cand.**; Miriam Weiss, MD; Catharina Conzen, MD; Jari O. Siironen, MD, PhD; Miikka Korja, MD, PhD; Tobias P. Schmidt, MD, MHBA; Anke Höllig, MD, MHBA; Jyri J. Virta, MD, PhD, Jarno Satopää, MD, PhD; Teemu Loustarinen, MD, PhD; martin Wiesmann, MD; Hans Clusmann, MD; Mika Niemela, MD, PhD; and Rahul Raj, MD, PhD; **Neurology**; 01. Juli **2024** (DOI: 10.1212/WNL.0000000000209607)

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. med. Gerrit Schubert für seine Unterstützung, seine Expertise und seine vielen hilfreichen Anmerkungen bedanken.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Hans Clusmann für die Möglichkeit in seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Einen besonderen Dank möchte ich PD Dr. med. Michael Veldeman für seine immer sehr gute Betreuung aussprechen. Vielen lieben Dank für deine Zeit, deine tatkräftige Unterstützung, deine zahlreichen Erklärungen, vor allem auch für deine Mühe und Geduld. Es war mir eine Freude mit dir zusammen zu arbeiten und von dir lernen zu dürfen.

An alle weiteren Koautoren des Papers „Intra-arterial nimodipine for the treatment of refractory delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage“ einen großen Dank für die Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Freunden – ganz besonders bei Anna, Mona und Natalie – für ihren Beistand, ihre Anregungen und für das Korrekturlesen von Herzen bedanken.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner Familie. Ohne eure Unterstützung und ohne euren Glauben an mich, hätte ich meine Doktorarbeit nicht so gut meistern können. Vielen herzlichen Dank, dass ihr mir jederzeit den Rücken freigehalten habt, mich bedingungslos unterstützt und immer für mich da seid. Ein besonderer Dank für das unzählige Korrekturlesen, für all eure Anmerkungen und Bestärkungen gilt meiner Schwester Luisa und meiner Mutter.

Danke!

Erklärung gemäß § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten in der **Klinik für Neurochirurgie** des Universitätsklinikums Aachen hinterlegt sind.

Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, **Laura Victoria Vossen**, an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation **„Langzeit-Outcome der endovaskulären Rescue-Therapie bei verzögerten zerebralen Ischämien nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung“** dargestellten Ergebnisse erhoben habe:

Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind.

	Laura V. Vossen	PD Dr. med. Michael Veldeman	Dr. med. Miriam Weiss	PD Dr. med. Walid Albanna	Dr. med. Catharina Conzen-Dilger	Henna Schulze-Steinen	Dr. med. Tobias Rossmann	Dr. med. Tobias P. Schmidt	PD Dr. med. Anke Höllig	Prof. Dr. med. Martin Wiesmann	Prof. Dr. med. Hans Clusmann	Prof. Dr. med. Gerrit A. Schubert	Summe (%)
Studienüberwachung		50								10	10	30	100
Studiendesign/Konzeption		80										20	100
Datenerhebung klinisches Outcome	70	5	5	5	5		5	5					100
Erhebung Patientendaten (v.a. retrospektiv)	65	5	5	5	5		5	5				5	100
Datenauswertung	50	50											100
Statistische Auswertung	40	60											100
Bereitstellung von Materialien						50				50			100
Interpretation der Datenauswertung	30	20								15	15	20	100

Unterschrift Doktorandin
(Laura Victoria Vossen)

Als Betreuer der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Laura Victoria Vossen.

Unterschrift Doktorvater
(Prof. Dr. med. Gerrit A. Schubert)