

Einfluss zerebraler Vasospasmen und interventioneller Therapien auf das Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung: eine retrospektive Kohortenanalyse

Dominik Valentin Trost

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Thorsten Kessler

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Boeckh-Behrens
2. apl. Prof. Dr. Maria Wostrack

Die Dissertation wurde am 24.02.2025 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.08.2025 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Abstract.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Intrakranielle Aneurysmen.....	1
1.2 Subarachnoidalblutungen	2
1.3 Symptomatik.....	3
1.4 Diagnostik.....	5
1.5 Therapie	6
1.5.1 Basismaßnahmen	6
1.5.2 Operative Therapie.....	7
1.5.3 Endovaskuläre Therapie	7
1.5.4 Vergleich der Methoden	8
1.6 Komplikationen	9
1.6.1 Rezidivblutungen.....	9
1.6.2 Early Brain Injury	10
1.6.3 Hydrozephalus	11
1.6.4 Zerebrale Vasospasmen	13
1.6.5 Delayed Cerebral Ischemia	17
1.7 Outcome	17
2 Fragestellung und Zielsetzung.....	19
3 Material und Methoden	20
3.1 Subgruppendifferenzierung	20
3.2 Datenerhebung.....	21
3.2.1 Klinische Aufnahmedokumentation	22
3.2.2 Klinische Verlaufsdokumentation	23
3.2.3 Vasospasmen und Vasospasmolyse	23
3.3 Radiologische Daten	24
3.3.1 Computertomografie.....	24
3.3.2 Digitale Subtraktionsangiografie.....	26

3.4	Outcome	28
3.5	Statistische Auswertung	28
4	Ergebnisse	30
4.1	Gesamtkohorte	30
4.1.1	Blutungsausmaß und klinisches Erscheinungsbild	30
4.1.2	Aneurysmakonfiguration und -lokalisierung	32
4.1.3	Klinischer Verlauf	33
4.1.4	Outcome	33
4.2	Analyse der Subkollektive	35
4.3	Vasospasmus-Patienten	42
4.4	Vasospastische Infarkte	48
4.5	Outcome	52
4.5.1	Mortalität	54
4.5.2	Outcome bei Entlassung	56
4.5.3	Outcome bei Follow-up	58
5	Diskussion	62
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
5.2	Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur	63
5.3	Limitationen der Studie	67
6	Fazit	69
	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung	85
	Anhang	86
	Publikationen	88

Zusammenfassung

Intrakranielle Aneurysmen führen bei Ruptur zu einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, die schwerwiegende neurologische Einschränkungen zur Folge haben kann sowie häufig mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Ein erheblicher Teil der schlechten klinischen Verläufe ist auf zerebrale Vasospasmen zurückzuführen. Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie ist es, Risikofaktoren für die Entstehung von Vasospasmen und vasospastischen Infarkten zu identifizieren sowie den Einfluss interventioneller Therapien auf das funktionelle Outcome zu untersuchen.

Die Studie analysiert 853 Patienten, die zwischen 2006 und 2020 am Klinikum rechts der Isar der TU München mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt wurden. Mittels detaillierter klinischer und bildgebender Datenerhebung werden Subgruppen hinsichtlich des Auftretens und der Behandlung von Vasospasmen differenziert. Ein besonderer Fokus liegt auf der Rolle der Konfiguration und Lokalisation von Aneurysmen, dem Effekt von interventioneller Vasospasmolyse und deren Auswirkungen auf das akute sowie langfristige Outcome.

Die Ergebnisse zeigen, dass jüngere sowie weibliche Patienten nach Clipping ein erhöhtes Risiko für Vasospasmen tragen im Vergleich zu Patienten nach Coiling. Bei Patienten mit Vasospasmen wiederum trägt Coiling zu einem erhöhten Risiko von vasospastischen Infarkten bei. Die endovaskuläre Vasospasmolyse verbesserte in ausgewählten Fällen die funktionelle Prognose, blieb in ihrer Wirksamkeit jedoch häufig begrenzt.

Die Studie betont die Notwendigkeit engmaschiger Überwachung der Risikogruppen sowie individualisierter Therapiekonzepte, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen und die Prognose zu verbessern.

Abstract

Ruptured intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage can result in severe neurological disabilities which often are associated with high morbidity and mortality. Cerebral vasospasms and delayed cerebral ischemia are known but still poorly understood complications which often lead to poor clinical outcome. This retrospective cohort study aims to identify risk factors for vasospasms and vasospastic infarctions and evaluate the impact of interventional therapies on functional outcome.

This study analyzes 853 patients treated at TUM University Hospital for aneurysmal subarachnoid hemorrhage between 2006 and 2020. Detailed clinical and radiographic data is used to differentiate subgroups based on the occurrence and management of vasospasms. Particular attention is given to aneurysm configuration and localization, the effect of interventional vasospasmolysis and its impact on both acute and long-term outcome.

The results demonstrate that young female patients after aneurysm clipping are at a higher risk for vasospasms compared to patients after aneurysm coiling. Vasospastic patients after coiling on the other hand are at a higher risk for vasospastic infarctions compared to patients after clipping. Endovascular vasospasmolysis showed potential for improving functional outcome in selected cases but had limited overall effectiveness.

This study highlights the necessity of intensive monitoring of patients at risk and individualized therapeutic approaches to detect complications at an early stage and improve prognosis.

Abkürzungsverzeichnis

ACA	A. cererbi anterior
AcomA	A. communicans anterior
ACI	A. carotis interna
aOR	adjustiertes Odds Ratio
BA	A. basilaris
BNI	Barrow Neurological Institute
BMT	Best Medical Treatment
CT	Computertomografie
CTA	computertomografische Angiografie
CVS	zerebraler Vasospasmus
DCI	Delayed Cerebral Ischemia
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
EBI	Early Brain Injury
ESL	endovaskuläre Vasospasmolyse
EVD	externe Ventrikeldrainage
FND	fokal-neurologisches Defizit
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HH	Hunt & Hess
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
MCA	A. cerebri media
MRA	magnetresonanztomografische Angiografie
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	arithmetischer Mittelwert
MWU	Mann-Whitney-U-Test
OR	Odds Ratio
p.o.	per os
PCA	A. cerebri posterior
PcomA	A. communicans posterior
PTA	perkutane transluminale Angioplastie

SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
UIA	unrupturiertes intrakranielles Aneurysma
VA	A. vertebralis
VP-Shunt	ventrikulo-peritonealer Shunt
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erweiterte Liquorräume mit Blutspiegeln in den Ventrikelhinterhörnern (eigene Darstellung)	12
Abbildung 2: Angiografische Darstellung multipler Vasospasmen der linken A. cerebri media (eigene Darstellung)	14
Abbildung 3: Studiendesign	21
Abbildung 4: BNI-Klassifikation in der nativen CT (eigene Darstellung)	25
Abbildung 5: Vermessungs-Schema (eigene Darstellung)	26
Abbildung 6: Konfigurationstypen sakkulärer Aneurysmen (eigene Darstellung)	27
Abbildung 7: Beobachtete Vasospasmen nach Lokalisation und Behandlungsmethode (angepasst nach Schwarting et al. (2024))	41
Abbildung 8: Vorhersage für CVS nach Lokalisation und Behandlungsmethode (angepasst nach Schwarting et al. (2024))	42
Abbildung 9: Entwicklung fokale-neurologischer Defizite nach endovaskulärer Vasospasmolyse	47
Abbildung 10: Häufigkeit von Vasospasmen verschiedener Gefäße	49
Abbildung 11: Modified Rankin Scale bei Entlassung	53
Abbildung 12: Glasgow Outcome Scale bei Entlassung	53
Abbildung 13: Modified Rankin Scale nach sechs Monaten	59
Abbildung 14: Glasgow Outcome Scale nach sechs Monaten	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade einer SAB, angepasst nach Hunt und Hess (1968) und World Federation of Neurological Surgeons Committee (1988).....	4
Tabelle 2: modified Rankin Scale, angepasst nach van Swieten et al. (1988)	22
Tabelle 3: Fisher-Score, angepasst nach Fisher et al. (1980)	24
Tabelle 4: BNI-Score, angepasst nach Wilson et al. (2012)	24
Tabelle 5: Glasgow Outcome Scale, angepasst nach Jennett und Bond (1975).....	28
Tabelle 6: Demografie und Risikoprofil der Gesamtkohorte	30
Tabelle 7: Klinische und radiologische Scores der Gesamtkohorte bei Aufnahme ...	31
Tabelle 8: Aneurysmakonfiguration der Gesamtkohorte.....	32
Tabelle 9: Outcome der Gesamtkohorte bei Entlassung	33
Tabelle 10: Outcome der Gesamtkohorte nach sechs Monaten.....	34
Tabelle 11: Baseline-Charakteristika der Subkollektive	35
Tabelle 12: Klinische und radiologische Scores der Subkollektive bei Aufnahme.....	37
Tabelle 13: Aneurysmakonfiguration der Subkollektive	38
Tabelle 14: Multivariates Vorhersagemodell für Vasospasmen, unadjustiert	39
Tabelle 15: Multivariates Vorhersagemodell für Vasospasmen, schrittweise adjustiert für Alter, Geschlecht, Lokalisation und Hunt&Hess-Score	40
Tabelle 16: Baseline-Charakteristika des Subkollektivs CVS	43
Tabelle 17: Klinische und radiologische Scores des Subkollektivs CVS bei Aufnahme	45
Tabelle 18: Aneurysma-Konfigurationen des Subkollektivs CVS	46
Tabelle 19: Multivariate Analyse der interventionellen Vasospasmolyse	48

Tabelle 20: Häufigkeit von Vasospasmen verschiedener Gefäße	49
Tabelle 21: Aneurysma-Konfiguration in Abhängigkeit vasospastischer Infarkte	50
Tabelle 22: Multivariate Analyse der vasospastischen Infarkte	51
Tabelle 23: Outcome des Subkollektivs CVS bei Entlassung.....	52
Tabelle 24: Aneurysma-Konfiguration in Abhängigkeit von der Mortalität	54
Tabelle 25: Multivariate Analyse der Mortalität.....	55
Tabelle 26: Multivariate Analyse der Outcome-Parameter bei Entlassung.....	57
Tabelle 27: Outcome des Subkollektivs CVS nach sechs Monaten	58
Tabelle 28: Multivariate Analyse der Outcome-Parameter nach sechs Monaten	61

1 Einleitung

Schlaganfälle zählen in Deutschland und anderen westlichen Industrienationen zu den häufigsten Ursachen für neurologische Defizite und substantielle funktionelle Einschränkungen. Neben dem embolischen Verschluss einer Hirnarterie und damit der ischämischen Unterversorgung von Hirnarealen können in circa 5 % der Fälle auch Blutungen aus einem rupturierten Hirnaneurysma für einen Schlaganfall verantwortlich sein (de Rooij et al., 2007).

1.1 Intrakranielle Aneurysmen

Als Aneurysma wird eine lokal begrenzte Aussackung von Arterien bezeichnet, das prinzipiell an jeder Stelle des Körpers vorkommen kann. Klinisch relevante Aneurysmen können sich unter anderem an der Aorta, den Koronararterien und den hirnversorgenden Gefäßen bilden.

Pathophysiologisch handelt es sich um Aussackungen der Blutgefäßwand mit Beteiligung aller Wandschichten infolge einer meist erworbenen Wandschwäche, die durch hohen hämodynamischen Stress, Atherosklerose oder Vaskulopathien verursacht werden (Timperman et al., 1995). Prädispositionsstellen der basalen Hirnarterien sind Bifurkationen (beispielsweise die Aufteilung der A. carotis interna und der A. communicans posterior, die Bifurkation der A. cerebri media sowie die Spitze der A. basilaris) und große Gefäße mit kleinem Kurvenradius, beispielsweise im Bereich des Carotis-Siphons (Weaver & Fisher, 1994). In 90 % der Fälle ist dabei der vordere Kreislauf des Circulus arteriosus Willisii im Stromgebiet der A. carotis interna betroffen (Steiner et al., 2013). Je nach Studientyp und der untersuchten Population variiert die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen zwischen 0,4 und 6,0 % (Rinkel et al., 1998).

Die genaue Pathophysiologie zur Entstehung und Ruptur von Aneurysmen ist trotz intensiver Forschung noch immer nicht ausreichend geklärt. Kataoka et al. (1999) beschreiben in ihrer Studie einen Prozess des Remodelings, bei dem durch entzündliche Veränderungen in der Gefäßwand, Proliferation von glatten Muskelzellen und Infiltration von Makrophagen und Leukozyten in die Tunica media die Gefäßwand insgesamt strukturell geschwächt wird. Im Verlauf kann diese der pulsatischen Druckbelastung bei Blutdruckspitzen nicht mehr standhalten und rupturiert.

Prinzipiell lassen sich Aneurysmen in unterschiedliche Kategorien einteilen. Bei zufällig im Rahmen von Bildgebungsmethoden entdeckten unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen (UIA) spricht man von inzidentellen Aneurysmen, sofern diese keine neurologischen Beschwerden verursachen. Hat ein UIA eine bestimmte Größe erreicht, so können beispielsweise bei enger anatomischer Nachbarschaft zu einem Nerv Drucksymptome erzeugt werden (Kretschmer & Schmidt, 2017). Lassen sich diese unspezifischen Symptome (z.B. Kopfschmerz oder Augenbewegungsstörungen) auf das Aneurysma zurückführen, so handelt es sich um ein symptomatisches Aneurysma.

Ein Teil dieser Aneurysmen rupturiert im Verlauf und ist von mehreren Faktoren abhängig. Das Risiko einer Ruptur liegt bei 1,5 % pro Jahr, für kleine Aneurysmen < 10 mm ist das jährliche Rupturrisiko mit 0,7 % etwas geringer (Rinkel et al., 1998). Das Rupturrisiko kann mithilfe des sogenannten PHASES-Scores berechnet werden und orientiert sich unter anderem an Alter, Aneurysma-Größe und -Lokalisation, früheren Rupturen und Vorerkrankungen (Greving et al., 2014). Patienten über 60 Jahren tragen hierbei ein doppelt so hohes Risiko für eine Ruptur, ebenso konnte bei Frauen ein 1,6-fach erhöhtes Rupturrisiko beobachtet werden (Wermer et al., 2007).

1.2 Subarachnoidalblutungen

Bei einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) handelt es sich um eine Blutung aus einem rupturierten Aneurysma der Hirnbasisarterien in den Subarachnoidalraum zwischen Dura mater und Pia mater, welcher physiologischerweise mit Liquor gefüllt ist (van Gijn et al., 2007).

Die klinische Relevanz der SAB wird bei einer weltweiten Inzidenz von jährlich neun Fällen pro 100 000 Einwohnern deutlich (de Rooij et al., 2007), in Europa gibt es durchschnittlich ca. 36 000 Fälle pro Jahr und ist die Ursache für etwa 3 % aller Schlaganfälle (Sudlow & Warlow, 1997).

Zu den modifizierbaren Risikofaktoren für eine spontane SAB zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Nikotin- und Alkoholabusus sowie der Konsum von Kokain (Broderick et al., 2003; Feigin et al., 2005). Bei Kombination von Nikotinabusus mit arterieller Hypertonie ist das Risiko auf das Achtfache erhöht (Vlak et al., 2013).

1.3 Symptomatik

Bei den meisten Patienten äußert sich ein rupturiertes Aneurysma als akut einsetzender Kopfschmerz stärkster Intensität, auch als „Vernichtungskopfschmerz“ oder „Donnerschlagkopfschmerz“ bezeichnet (Bassi et al., 1991).

In zwei Drittel der Fälle sind diese Kopfschmerzen von Bewusstseinseintrübungen oder fokale-neurologischen Defiziten wie Sprach-, Seh-, Sensibilitäts- und motorische Störungen begleitet (Linn et al., 1998). Weitere Symptome können Meningismus, vegetative Entgleisungen, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Amnesie oder Verwirrung sein (Biller et al., 1988; Fontanarosa, 1989). Abhängig vom Ausmaß der Blutung und den Begleitkomplikationen können sich Patienten von asymptomatisch bis komatös präsentieren. Hunt und Hess entwickelten basierend auf der klinischen Symptomatik eine Graduierung mit fünf Schweregraden zur Einschätzung des operativen Risikos, der Nachblutungsrate und der Mortalität (Hunt & Hess, 1968). Anhand dieser Einteilung wurde lange Zeit die Operationsdringlichkeit festgelegt.

Aufgrund verbesserter Behandlungsmöglichkeiten und der Etablierung endovaskulärer Optionen hat diese Einteilung nach Hunt & Hess (HH) zur Therapieplanung an Stellenwert verloren. Da jedoch der initiale klinische Schweregrad weiterhin ein valider Prädiktor für die Prognose ist, wird diese Klassifikation noch heute verwendet. Allerdings zeigt sich, dass die ungenaue Definition der einzelnen Grade zu einer hohen Interrater-Variabilität führt (Lindsay et al., 1982). Als Alternative hat die World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) eine Klassifikation entwickelt, für die neben dem Vorhandensein von fokale-neurologischen Defiziten auch der Glasgow Coma Scale (GCS) für die Prognose herangezogen wird (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Schweregrade einer SAB, angepasst nach Hunt und Hess (1968) und World Federation of Neurological Surgeons Committee (1988)

	Grad	Definition nach HH	Definition nach WFNS
low-grade SAB	1	Asymptomatisch oder leichter Kopfschmerz und/oder leichter Meningismus	GCS 15
	2	Mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, möglich: Hirnnervenausfälle	GCS 13 – 14; fokalneurologisches Defizit nicht vorhanden
	3	Somnolenz und/oder Verwirrtheit und/oder leichte fokalneurologischen Ausfälle	GCS 13 – 14; fokalneurologisches Defizit vorhanden
high-grade SAB	4	Sopor,mäßige bis schwere fokalneurologische Ausfälle, vegetative Störungen	GCS 7 – 12
	5	Koma, Zeichen der Einklemmung	GCS 3 – 6

In Studien konnte gezeigt werden, dass trotz verbesserter diagnostischer Möglichkeiten, operativen und interventionellen Methoden sowie intensivmedizinischem Management sowohl ein hoher Grad der HH-Skala als auch der WFNS-Skala mit einem schlechten Outcome und einer hohen Mortalität assoziiert ist (Lin et al., 2019; Oshiro et al., 1997).

Mehrere Tage vor der eigentlichen Ruptur zeigt sich bei einigen Patienten eine sogenannte „Warnblutung“, die ebenfalls als plötzlicher, aber selbstlimitierender Kopfschmerz ungeklärter Ursache auftritt (Gillingham, 1967; Jakobsson et al., 1996). In 40 bis 60 % der Fälle geht eine Warnblutung der eigentlichen Aneurysma-Ruptur voraus (Juvela, 1992). Aufgrund der geringen Spezifität dieses Symptoms werden diese oft nicht als Warnzeichen erkannt. Erst nach Aufnahme erinnern sich viele Patienten an eine vorangegangene Kopfschmerz-Episode im Abstand mehrerer Tage vor dem Blutungsereignis (Polmear, 2003).

Patienten mit einer Warnblutung sind einem zehnfach höheren Risiko einer frühen Nachblutung ausgesetzt (Beck et al., 2006). Das Auftreten von Kopfschmerzen – sowohl bei einer Warnblutung als auch bei der eigentlichen Ruptur – ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Lin et al., 2019).

1.4 Diagnostik

Seit vielen Jahrzehnten bildet die Computertomografie (CT) den Goldstandard der bildgebenden Diagnostik zum Nachweis einer SAB (Steiner et al., 2013). Subarachnoidales Blut imponiert als hyperdense Raumforderung, welches sich bevorzugt in der interhemisphärischen Fissur oder der Sylvischen Fissur sammelt (Vermeulen & van Gijn, 1990). In einer Studie von Cortnum et al. (2010) errechnen die Autoren für die CT eine Sensitivität sowie Spezifität von jeweils annähernd 100 % in den ersten fünf Tagen nach dem Blutungsereignis. Aus diesem Grund wird bei einem klinischen Verdacht auf eine SAB die sofortige Durchführung einer kranialen CT-Bildgebung empfohlen (Steiner et al., 2013). Ab dem sechsten Tag sinkt die Sensitivität aufgrund von Resorptions- und Umverteilungsvorgängen des subarachnoidalen Bluts kontinuierlich (Connolly et al., 2012).

Zur Detektion von Aneurysmen bei einer SAB mit typischer Klinik wird zunächst die kontrastmittelgestützte CT-Angiografie (CTA) eingesetzt. Jedoch ist bei kleinen Aneurysmen unter 3 mm oder komplexen Konfigurationen und Gefäßarchitekturen eingeschränkt (Romijn et al., 2008).

Zum Nachweis eines Aneurysmas als primäre Blutungsursache und zur Evaluation möglicher Behandlungsoptionen ist die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) Goldstandard (Steiner et al., 2013). Diese bietet durch die selektive Kontrastierung einzelner Gefäße einen besonders hohen Kontrast und somit eine höhere Auflösung des zerebralen Gefäßsystems sowie potenzieller Gefäßanomalien. Die Invasivität des Verfahrens der ist dabei mit einer Komplikationsrate von 0,3 % sehr niedrig (Fifi et al., 2009).

Die Magnetresonanztomografie (MRT) spielt bei der Akutdiagnostik aufgrund der Kosten- und Zeitintensivität sowie der geringeren Verfügbarkeit eine untergeordnete Rolle (van Gijn & Rinkel, 2001). In den Wochen nach einer SAB und als diagnostisches Mittel zum Follow-up nach Aneurysma-Versorgung ist die MRT die Modalität der Wahl, auch wenn durch Metallartefakte die Darstellungsqualität eingeschränkt sein kann (Vermeulen & van Gijn, 1990). Zusätzlich bietet die MRT-gestützte Angiografie (MRA) eine nicht-invasive Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung nicht-behandelter und behandelter Aneurysmen.

1.5 Therapie

Nach initialer Ruptur eines Aneurysmas verschließt sich dieses meist durch physiologische Gerinnungsprozesse selbstständig. Jedoch ist dieser primäre Verschluss nur unzureichend und es besteht die Gefahr einer erneuten Ruptur und Blutung aus dem Aneurysma, der sogenannten Rezidiv- oder Nachblutung (Kataoka et al., 1999). Das Vermeiden einer Rezidivblutung bei gleichzeitig aufrechterhaltener zerebraler Perfusion gilt als primäres therapeutisches Ziel bis zur definitiven Aneurysmaversorgung mittels operativer oder endovaskulärer Techniken.

1.5.1 Basismaßnahmen

Die Überwachung und klinische Stabilisierung des Patienten stellen eine erste wichtige therapeutische Säule dar. Dazu gehört das Anstreben von Normoglykämie, Normonatriämie, Normovolämie, und Normothermie als Prinzipien der Neuroprotektion. Im Gegensatz zur Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls konnte in randomisierten Studien kein positiver Effekt von milder Hypothermie während der Aneurysma-Operation gezeigt werden (Todd et al., 2005).

Allgemein wird eine 30°-Oberkörperhochlagerung und strikte Bettruhe empfohlen. Ein systolischer Blutdruck von über 180 mmHg sollte medikamentös auf einen mittleren arteriellen Blutdruck von circa 90 mmHg gesenkt werden, da ein höherer Blutdruck frühe Nachblutungen begünstigt (Steiner et al., 2013). Ein zu niedriger Blutdruck hingegen gefährdet die Aufrechterhaltung der zerebralen Perfusion (Wijdicks et al., 1990). Die Gabe von Antiemetika oder Laxantien sollte in Betracht gezogen werden, da pressorische Manöver wie Emesis oder forcierte Defäkation zu Blutdruckspitzen führen können. Eine effektive Analgesie sowie die prophylaktische Gabe von Nimodipin (siehe Abschnitt 1.6.4) ist in den meisten Fällen zur Blutdruckkontrolle ausreichend.

Auf eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva sollte verzichtet werden, da sie vermehrt zu Komplikationen führen und das Outcome verschlechtern (Rosengart et al., 2007). Jedoch wird die Gabe von Antikonvulsiva bei Patienten nach einem epileptischen Anfall empfohlen, ebenso wie das Fortführen bereits begonnener antiepileptischer Medikation bei bekannter Epilepsie (Connolly et al., 2012).

Die Gabe von niedermolekularen Heparinen zur Thromboseprophylaxe sollte frühestens unmittelbar nach endovaskulärem Verschluss beziehungsweise zwölf Stunden

nach operativem Verschluss des Aneurysmas begonnen werden, um wiederholte intrakranielle Blutungen zu vermeiden (Siironen et al., 2003). Stattdessen sollten bis zur Aneurysmaversorgung Kompressionsstrümpfe oder intermittierende pneumatische Wadenkompressionen Anwendung finden (Steiner et al., 2013).

1.5.2 Operative Therapie

Das primäre Ziel einer Notfallbehandlung ist neben der symptomatischen Behandlung der Verschluss des rupturierten Aneurysma, um eine erneute Ruptur und damit verbundenen Komplikationen zu vermeiden (Biller et al., 1988). Je nach Lokalisation des Aneurysmas, individueller Gefäßarchitektur und Komorbiditäten bieten sich verschiedene Behandlungsmöglichkeiten an.

In den späten 1930er-Jahren gelang es zum ersten Mal, ein Aneurysma operativ mittels eines Silber-Clips aus der Zirkulation auszuschalten (Dandy, 1938). Seither hat sich das grundsätzliche Prinzip des Verfahrens kaum verändert, wenngleich verschiedene Verbesserungen bei Diagnostik, Mikrochirurgie, verwendeten Materialien und perioperativem Management die Komplikationsrate kontinuierlich gesenkt hat (Lee et al., 2022).

Wichtig für die Operationsplanung ist eine detaillierte Darstellung der Gefäßanatomie mittels CTA. Der Verschluss des Aneurysmas wird durch das Setzen eines oder mehrerer Titan-Clips am Aneurysmahals gewährleistet (Zhao et al., 2018).

1.5.3 Endovaskuläre Therapie

Die ersten endovaskulären Ansätze der Aneurysma-Okklusion zeigten sich bereits in den 1960er-Jahren, unter anderem mithilfe magnetisch steuerbarer Mikrokatheter, in Wachs eingebettete Metallspiralen oder endovaskulärer Ballonokklusion (Frei et al., 1966). Jedoch waren viele der Methoden mit hohen Komplikationsraten verbunden und führten letztlich aufgrund fehlender Anpassung an die individuelle Aneurysma-Geometrie nur zu einem unzureichenden Verschluss des Aneurysmas und infolgedessen häufig zu einer erneuten Ruptur (Guglielmi, 2007).

Guglielmi et al. (1991) entwickelten basierend auf den bisherigen Erfahrungen Platinspiralen, die sich aufgrund ihrer Flexibilität leicht in das Aneurysma einbringen und bei Bedarf wieder zurückziehen lassen. Bei zufriedenstellender Position werden die Spiralen – auch Coils genannt – durch elektrischen Strom vom Katheter abgelöst. So

werden je nach Größe des Aneurysmas mehrere Coils in das Lumen eingebracht, um eine Thrombosierung des Aneurysmas zu induzieren. Auf diese Weise kann das Aneurysma im Vergleich zur Ballonokklusion deutlich dichter bei gleichzeitig geringerem Druck auf die fragile Aneurysmawand ausgekleidet werden (Guglielmi, 2007).

1.5.4 Vergleich der Methoden

Da sich die neurochirurgischen und endovaskulären Methoden in den letzten Jahrzehnten als routinemäßige Behandlungsoptionen etabliert haben, wurden randomisierte prospektive Multicenter-Studien durchgeführt, um die jeweiligen Methoden zu evaluieren. Zwei große Studien sind hierbei hervorzuheben: die BRAT-Studie (The Barrow Ruptured Aneurysm Trial) von Spetzler et al. (2013) und die ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) von Molyneux et al. (2002). Nach einem Beobachtungszeitraum von jeweils zehn Jahren zeigte sich eine höhere Überlebensrate und ein besseres funktionelles Outcome bei Patienten mit endovaskulärer Behandlung im Vergleich zur Clipping-Gruppe, bei einem nur minimal erhöhten Nachblutungsrisiko und damit verbundener Nachbehandlung in der Coiling-Gruppe. Insgesamt überwiegen die Vorteile einer endovaskulären Behandlung so stark, dass die Rekrutierung neuer Patienten der ISAT-Studie nach einer zwischenzeitlichen Analyse gestoppt wurde. Es wurde jedoch auch deutlich, dass aufgrund von Komplikationen oder frustrierender Behandlung öfter von einer endovaskulären zu einer neurochirurgischen Methode gewechselt wurde als andersherum. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, weiterhin die Expertise in neurochirurgischen Verfahren beizubehalten oder auszubauen (Macdonald, 2015).

So zeigt sich beispielsweise bei rupturierten Aneurysmen der A. cerebri media (MCA) nach Clipping, bei unrupturierten Aneurysmen (UIA) der MCA jedoch nach Coiling ein tendenziell besseres Outcome (Zijlstra et al., 2016). Ebenso ist das Clipping von UIA der MCA mit einer geringeren Nachblutungsrate im Vergleich zu Coiling assoziiert (Xin et al., 2019). Rupturierte MCA-Aneurysmen können neben einer SAB auch eine Hirnparenchymlutung zur Folge haben, die wiederum zu einem schlechten Outcome führt (Zijlstra et al., 2018). So bietet eine operative Behandlung neben des Aneurysma-Verschlusses die Möglichkeit des Ausräumens dieser Hämatome (Rinne et al., 1996).

Auf der anderen Seite profitieren Patienten in einem schlechten klinischen Zustand stärker von einer endovaskulären Behandlung, da diese beispielsweise während einer

Reanimation oder der Vasospasmus-Phase (siehe Kapitel 1.6.4) durchgeführt werden kann. Ebenso profitieren ältere Patienten vom Coiling, da eine potenzielle Reperfusion des Aneurysmas im späteren Verlauf aufgrund des hohen Lebensalters vernachlässigt werden kann. Im Bereich der hinteren Zirkulation werden Aneurysmen der A. basilaris (BA) aufgrund der anatomischen Lage bevorzugt endovaskulär verschlossen (Lusseveld et al., 2002).

Heutzutage wird im interdisziplinären Konsens individuell je nach Zustand des Patienten, Größe und Lokalisation des Aneurysmas entschieden werden, ob der Patient einer neurochirurgischen oder interventionellen Behandlung unterzogen wird (Steiner et al., 2013).

1.6 Komplikationen

Trotz erfolgreicher endovaskulärer oder neurochirurgischer Aneurysmaversorgung können nach dem eigentlichen Blutungsereignis eine Reihe von Komplikationen auftreten. Diese Komplikationen können in zwei Kategorien eingeteilt werden: Komplikationen, die vom Aneurysma selbst ausgehen und Komplikationen, die vom bereits ausgetretenen Blut im Subarachnoidalraum ausgehen.

1.6.1 Rezidivblutungen

Unter Rezidivblutungen versteht man eine erneute Blutung aus dem primär rupturierten Aneurysma. Ursache der Rezidivblutung ist neben mechanischer beziehungsweise hämodynamischer Belastung die körpereigene Fibrinolyse des Primärthrombus im rupturierten Aneurysma (Biller et al., 1988). Das Risiko einer Nachblutung ohne Aneurysmaversorgung liegt in den ersten Stunden bei 15 %, innerhalb des ersten Monats bei 33 % und innerhalb der ersten sechs Monate bei 50 %, während die Mortalität zwischen 50 % und 80 % beträgt (Biller et al., 1988; Weaver & Fisher, 1994). Ein Häufigkeitsgipfel von Nachblutungen findet sich am ersten Tag der Ruptur, hierbei treten in den ersten sechs Stunden 87 % aller Nachblutungen auf (Fujii et al., 1996). Das Auftreten von Nachblutungen ist zudem mit einem deutlich schlechteren klinischen Outcome assoziiert (Lord et al., 2012).

Durch die interventionelle oder neurochirurgische Versorgung des Aneurysmas kann das kumulative Risiko einer Rezidivblutung im langfristigen Verlauf auf 2,2 % (Coiling) beziehungsweise 0,6 % (Clipping) reduziert werden (Molyneux et al., 2015). Das

erhöhte Risiko nach Coiling im Vergleich zu Clipping lässt sich durch die Kompaktierung des Coilpakets und einer daraus resultierenden Reperfusion des Aneurysmas erklären, während nach neurochirurgischer Behandlung das Aneurysma durch Clips langfristig stabil aus der Zirkulation abgeklemmt ist.

Zur Vermeidung von Nachblutungen wurde als konservativer Ansatz der Einsatz von Antifibrinolytika diskutiert. Eine große Meta-Analyse von Baharoglu et al. (2013) zeigte jedoch, dass Antifibrinolytika zu keinem verbesserten langfristigen Outcome führen. In einer anderen Studie führte der Einsatz von Antifibrinolytika sogar zu einem schlechteren Outcome aufgrund gehäufte zerebraler Ischämien (Roos et al., 2003).

1.6.2 Early Brain Injury

Die pathophysiologischen Mechanismen in den ersten 72 Stunden nach dem akuten Blutungsereignis werden in der Literatur als Early Brain Injury (EBI) bezeichnet (Rass & Helbok, 2019). Das Konzept der EBI wurde erstmals durch Kusaka et al. (2004) beschrieben. In den letzten Jahren konnte zunehmend gezeigt werden, dass in dieser ersten Phase unterschiedliche Prozesse ablaufen, die den klinischen Zustand und auch das langfristige Outcome entscheidend beeinflussen können, jedoch sind die vollständigen pathophysiologischen Zusammenhänge weiterhin nicht vollständig geklärt (Lauzier et al., 2023).

Zu Beginn führt eine Blutung in den Subarachnoidalraum aufgrund des Masseeffekts zu einem sofortigen Anstieg des intrakraniellen Drucks, der wiederum bei gleichbleibendem Blutdruck zu einem Abfall der zerebralen Perfusion führt. Dies beeinträchtigt die Autoregulation des zerebralen Blutdrucks, sodass es zu einer transienten globalen Ischämie kommen kann (Gaasch et al., 2018). Durch die Ischämie kommt es zu einer vorübergehenden Hämolyse, die zusammen mit der herabgesetzten Stickstoffoxid-Verfügbarkeit über eine Aktivierung von Thrombozyten zu Mikrozirkulationsstörungen führt (Fujii et al., 2013).

Die globale Ischämie begünstigt neben Elektrolytverschiebungen und oxidativem Stress den Untergang von Neuronen, der eine Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und damit die Bildung eines zytotoxischen Ödems zur Folge hat. Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke werden dadurch geschädigt und das zytotoxische Hirnödem wird zusätzlich um eine vasogene Komponente erweitert (Weimer et al., 2017).

Geschädigte Endothelzellen haben ebenfalls einen prothrombotischen Effekt (Fujii et al., 2013).

Darüber hinaus aktiviert subarachnoidales und intrazerebrales Blut Mikrogliazellen und triggert damit eine zusätzliche proinflammatorische Reaktion mit Ausschüttung von Interleukin 1 β , Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor α (Fassbender et al., 2001; Fujii et al., 2013). Diese inflammatorischen Zytokine erhöhen zusätzlich die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und tragen somit zur weiteren Ödembildung bei (Chen et al., 2015).

Weitere Phänomene sind kortikale Depolarisationen: diese werden unter anderem durch die hämolytisch bedingte hohe Konzentration an extrazellulärem Kalium getriggert und führen zu einer Verschiebung der Elektrolytkonzentrationen vor allem von Kalium, Natrium und Calcium (Dodd et al., 2021). Zur Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase kommt es nun durch ATP-abhängige Ionenpumpen zu einem gesteigerten Energiebedarf (Dreier et al., 2009). Dieses Missverhältnis zwischen vermehrten Metabolismus und gleichzeitig verringerter Perfusion verstärkt die neuronale Apoptose.

1.6.3 Hydrozephalus

Eine weitere schwerwiegende Komplikation nach einer SAB ist die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung beziehungsweise Hydrozephalus. Dieser tritt bei ca. 20 % aller Patienten in der akuten Phase und bei 10 % der Patienten in der chronischen Phase auf und ist als Erweiterung der inneren Ventrikelräume über die altersabhängige 95%-Perzentile definiert (Heros, 1989).

In der akuten Phase präsentiert sich häufig die obstruktive Form des Hydrozephalus, da die Liquorzirkulation durch den Masseeffekt des Bluts im Subarachnoidalraum und in den Ventrikeln blockiert wird (siehe Abbildung 1) sowie eine Resorption des Liquors durch die Arachnoidalzotten verhindert wird (Chen et al., 2017). Bei der chronischen Phase wird als Ursache eine zusätzliche Inflammation und Fibrosierung der Arachnoidalzotten vermutet, die die Resorption zusätzlich einschränkt. (Chen et al., 2017).



Abbildung 1: Erweiterte Liquorräume mit Blutspiegeln in den Ventrikelhinterhörnern (eigene Darstellung)

Eine Erweiterung der inneren Ventrikelräume und der damit verbundene Anstieg des intrakraniellen Drucks führt häufig zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen (Weaver & Fisher, 1994). Ein Drittel der Patienten zeigt hingegen keine Symptome; bei circa der Hälfte der symptomatischen Patienten bilden sich die neurologischen Störungen selbstständig zurück (Heros, 1989).

Die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) bietet eine Möglichkeit zur invasiven Messung des ICP sowie zur Ableitung von Blut und Liquor aus dem Subarachnoidalraum und den Ventrikeln (siehe hyperdense Struktur im linken Ventrikel in Abbildung 1) (Kusske et al., 1973). Bei einem zu raschen Absenken des ICP besteht wiederum eine erhöhte Gefahr für eine Rezidivblutung (Hasan et al., 1989).

Mit Auslassversuchen durch Abklemmen der EVD kann überprüft werden, ob es zu einem weiteren Aufstau von Liquor kommt (progredienter Hydrozephalus) und ob langfristig die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt) in Betracht gezogen werden muss (Chen et al., 2017). Die Anlage einer EVD oder eines VP-Shunt

ist mit einer Verbesserung des Outcomes assoziiert, ohne die Rate an Nachblutungen zu erhöhen (Ransom et al., 2007).

1.6.4 Zerebrale Vasospasmen

Zerebrale Vasospasmen (CVS) sind reflektorische Verengungen der hirnversorgenden Arterien (siehe weiße Pfeile in Abbildung 2) und treten bei 50 bis 70 % aller Patienten mit einer SAB typischerweise innerhalb von sieben bis zehn Tagen nach Blutungsereignis auf (Connolly et al., 2012). Sie bilden sich meist spontan nach bis zu 21 Tagen selbstständig zurück. Die Ätiologie hinter Vasospasmen ist noch nicht vollständig geklärt, es wird die Ausschüttung vasoaktiver Substanzen durch das extravasale Blut im Subarachnoidalraum vermutet, ebenso wie ein direkter vasokonstriktorischer Effekt von Oxyhämoglobin auf der abluminalen Seite der Gefäße (Weir et al., 1999). Dies führt zu einer Engstellung und damit zu einer Flussbeschleunigung in diesen Gefäßen. Darüber hinaus wird der Verlust der Autoregulation des zerebralen Blutdrucks als Ursache für Makro- und Mikrozirkulationsstörungen und einer der Hauptfaktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit einer DCI angeführt (Budohoski et al., 2013; Tomasello & Conti, 2015). Jüngere Patienten sowie Frauen sind häufiger von Vasospasmen betroffen (Charpentier et al., 1999).

Die Menge des sichtbaren Blutes in der kranialen CT-Bildgebung in den basalen Zisternen und Ventrikeln ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Auftreten von Vasospasmen (Fisher et al., 1980). Weitere Risikofaktoren sind ein schlechter neurologischer Zustand bei Aufnahme, Rauchen und arterielle Hypertonie (Dusick & Gonzalez, 2013; Weir et al., 1998).



Abbildung 2: Angiografische Darstellung multipler Vasospasmen der linken A. cerebri media (eigene Darstellung)

Als symptomatische CVS sind Vasospasmen definiert, die zu neurologischen Ausfällen führen, welche sich auf keine andere Begleitkomplikationen wie Hydrozephalus, Ischämie oder metabolische Veränderungen zurückführen lassen (Weir et al., 1999). Die Ausprägung angiografisch nachweisbarer CVS korreliert allgemein mit dem Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigungen (van Gijn & Rinkel, 2001). Jedoch gibt es einige Patienten, die trotz starker angiografischer Vasospasmen nicht symptomatisch werden, sowie Patienten mit nur mittelgradigen Spasmen, die wiederum starke neurologische Ausfälle und Infarkte entwickeln (Dusick & Gonzalez, 2013).

Angiografisch nachweisbare CVS sind signifikant mit dem Auftreten vasospastischer Infarkte assoziiert, ebenso korreliert der Schweregrad der CVS mit dem Schweregrad der Infarkte (Crowley et al., 2011). Vasospastische Infarkte sind als neu aufgetretene Infarzierungen des Hirngewebes definiert, die erst 24 bis 48 Stunden nach Aneurysmaverschluss auftreten und keine anderen Ursachen für den Infarkt wie

periprozedurale Komplikationen, erhöhter Hirndruck oder Herniationen identifiziert werden konnten (Neifert et al., 2021).

Vasospasmen und die damit einhergehende Hypoperfusion des Hirnparenchyms kann eine Ursache für die Delayed Cerebral Ischemia (DCI) sein. Jedoch kann aufgrund unterschiedlicher Definition und Verwendung der Begriffe nur unscharf zwischen dem klinisch apparenten symptomatischen Vasospasmus und der DCI unterschieden werden, da beide Begriffe neurologische Ausfälle mit verzögertem Auftreten beschreiben (Vergouwen et al., 2010).

Eine medikamentöse CVS-Prophylaxe ist ein zentraler Bestandteil aktueller Studien. Für den Endothelin-1-Antagonisten Clazosentan konnte eine dosisabhängige Reduktion der Inzidenz von Vasospasmen beobachtet werden, jedoch ohne signifikante Verbesserung des neurologischen Outcomes (Macdonald et al., 2008). Einer Cochrane-Analyse zufolge zeigt der Calcium-Antagonist Nimodipin unter oraler Gabe eine Reduktion ischämischer Defizite sowie eine Verbesserung des Outcomes, andere Calcium-Antagonisten hatten hingegen keinen signifikanten Effekt (Dorhout Mees et al., 2007). Obwohl diese Analyse hauptsächlich auf einer Studie basiert (Pickard et al., 1989), so wird die Gabe von Nimodipin 60 mg p.o. alle vier Stunden für drei Wochen in den Leitlinien empfohlen (Steiner et al., 2013).

Tritt ein Vasospasmus auf, so wird durch Anheben des Blutdrucks bis zur Normotension versucht, den zerebralen Blutfluss und damit den Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten. Die frühere Empfehlung zur sogenannten Triple-H-Therapie (Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution) wird von den Leitlinien aufgrund höherer kardiopulmonaler Risiken nicht mehr empfohlen (Steiner et al., 2013).

Zeigen sich manifeste neurologische Ausfälle, hohe Flussgeschwindigkeiten im TCD, oder sind in der kranialen Bildgebung infarzierte Areale erkennbar, so sollte eine endovaskuläre Behandlung der Vasospasmen mittels intraarterieller Vasospasmolyse in Betracht gezogen werden. Zubkov et al. (1984) zeigten in ihrer Studie, dass sich verengte Gefäße nach einer SAB durch perkutane transluminale Ballon-Angioplastie (PTA) weiten ließen. Seither hat sich diese Technik besonders bei Vasospasmen in proximalen Gefäßabschnitten etabliert (Mindea et al., 2006). In weiter distalen Abschnitten ist die PTA hingegen erschwert, ebenso bringt sie ein erhöhtes Rupturrisiko von noch vorhandenen Aneurysmen mit sich (Weiss et al., 2019).

Eine Alternative bietet die intraarterielle Injektion von Vasodilatoren, die über einen Mikrokatheter gezielt in das betroffene Gefäß eingebracht werden können. Kaku et al. (1992) konnten über diesen Applikationsweg einen Großteil ihrer Patienten mit dem selektiven Calciumkanalblocker Papaverin behandeln. Seither wurden verschiedene Pharmaka im Rahmen von Studien untersucht, jedoch zeigte sich für keinen Wirkstoff eine statistisch signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes. Biondi et al. (2004) konnten mit intraarterieller Applikation von Nimodipin die Inzidenz von Vasospasmen verringern und das Outcome verbessern. Nimodipin scheint zusätzlich durch die Blockade des Calciumstroms einen neuroprotektiven Effekt zu haben (Findlay et al., 1991).

Seither wurden mehrere kleinere Studien mit heterogenen Therapieschemata durchgeführt, in denen Patienten mit interventioneller Spasmolyse zwar eine Verbesserung des Outcomes zeigen, aber dennoch in ihrer Funktionalität massiv eingeschränkt sind (Sokolowski et al., 2018; Venkatraman et al., 2018). In manchen Studien konnte zwar ein Rückgang angiografischer Vasospasmen beobachtet werden, jedoch kein besseres Outcome als mit rein medikamentöser Spasmolyse (Bashir et al., 2016; Goel et al., 2016). Dessen ungeachtet wird der intraarterielle Einsatz von selektiven Vasodilatoren wie Nimodipin in ausgewählten Fällen in den amerikanischen Leitlinien empfohlen (Connolly et al., 2012), in den europäischen Leitlinien findet sich hingegen keine Empfehlung (Steiner et al., 2013).

Eine interventionelle Behandlung der Vasospasmen sollte so früh wie möglich nach Erkennen symptomatischer CVS angestrebt werden, um das langfristige Outcome zu verbessern (Jabbarli et al., 2019; Rosenwasser et al., 1999). Für die Indikationsstellung zur Vasospasmolyse und Verlaufsbeobachtung sollte in regelmäßigen Abständen eine transkranielle Dopplersonografie (TCD) durchgeführt werden (Connolly et al., 2012). Die TCD bildet eine schnelle und nicht-invasive Möglichkeit, erhöhte Flussgeschwindigkeiten der basalen Hirnarterien zu erkennen; Geschwindigkeiten von >200 cm/s im Gebiet der MCA haben einen hohen prädiktiven Wert für den angiografischen Nachweis von Vasospasmen (Mills et al., 2013). Ebenso wird durch diese Methode eine objektive Beurteilung der Vasospasmen ermöglicht, da insbesondere bei Patienten mit einer high-grade SAB ein Erkennen neu aufgetretener neurologischer Symptome aufgrund des schlechten Vigilanzzustandes erschwert ist (Dusick & Gonzalez, 2013).

1.6.5 Delayed Cerebral Ischemia

Die Delayed Cerebral Ischemia (DCI) ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit einer SAB und tritt bei circa 30 % auf, meist zwischen dem vierten und zehnten Tag nach initialer Blutung (Roos et al., 2000). DCI ist definiert als das Auftreten neuer fokale-neurologischer Defizite oder Bewusstseinsstörungen im Sinne eines Abfalls des Glasgow Coma Scale (GCS) um zwei Punkte, welche sich nicht auf andere Ursachen wie beispielsweise im Rahmen einer postoperativen Komplikation oder als Folge von Liquorzirkulationsstörungen zurückführen lassen (Vergouwen et al., 2010). Die klinischen Symptome können sich hierbei langsam progredient oder auch fluktuierend und reversibel präsentieren. Ähnlich wie die EBI versucht das Konzept der DCI mehrere unterschiedliche klinische Auswirkungen zu beschreiben, jedoch ist die Ätiologie dieser Veränderungen nicht hinreichend geklärt.

Teilweise lassen sich die klinischen Defizite und Bewusstseinsstörungen auf die Verengung von zerebralen Gefäßen (sogenannten Vasospasmen, siehe Abschnitt 1.6.4) zurückführen. Aufgrund der zeitlichen Assoziation von Vasospasmen und klinischen Defiziten wurden diese anfänglich als alleiniger Grund für eine DCI angeführt (Hijdra et al., 1986). Im Laufe der Jahrzehnte wurde allerdings beobachtet, dass Vasospasmen auch ohne nachfolgender DCI auftreten, ebenso kann sich eine DCI ohne den angiografischen Nachweis von Vasospasmen entwickeln (Vergouwen et al., 2010). Diese Beobachtung führte verstärkt zu der Annahme, dass die DCI ebenso wie die EBI ein multifaktorieller Prozess mit unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgängen ist. Ähnlich wie bei der EBI sind bei der Entwicklung von DCI inflammatorische Prozesse über die Aktivierung von Mikrogliazellen sowie kortikale Depolarisationen beteiligt (Dodd et al., 2021).

1.7 Outcome

Rupturierte intrakranielle Aneurysmen sind trotz Verbesserungen in Diagnostik, Therapie und Management eine schwerwiegende Erkrankung, die für die Betroffenen zu starken Einschränkungen führen kann. Die Ruptur eines kranialen Aneurysmas ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Bereits 12 % der Patienten mit einer aneurysmatischen SAB versterben, bevor sie ein Krankenhaus erreichen (Huang & van Gelder, 2002). Von den restlichen Patienten verstirbt ein Drittel noch im stationären Umfeld,

ein Drittel überlebt die Ruptur mit zurückbleibenden, teils schweren neurologischen Defiziten und nur ein Drittel erreicht den Zustand völliger Genesung (Hop et al., 1997).

Nach einer schweren SAB erreichen nur knapp 40 % eine funktionelle Unabhängigkeit im Verlauf (Ironsides et al., 2019). Bei zwei Drittel der Patienten sind die initiale Blutung oder eine Nachblutung die Ursache für ein schlechtes Outcome (Roos et al., 2000). Weitere Prädiktoren sind ein hohes Alter, ein hoher WFNS-Grad, die Notwendigkeit einer EVD sowie das Auftreten von DCI (Galea et al., 2017; Stienen et al., 2018). Die Prävention von DCI beispielsweise mittels frühzeitiger Nimodipin-Gabe ist mitunter eine der wichtigsten Optionen zur Reduktion von Morbidität und Mortalität nach einer SAB (Dayyani et al., 2022; Jabbarli et al., 2019; Neifert et al., 2021).

Die Mortalität einer aneurysmatischen SAB ist in den letzten Jahrzehnten um 17 % gesunken (Nieuwkamp et al., 2009). Die dennoch hohe Rate an funktionell eingeschränkten Patienten im langfristigen Verlauf trotz adäquater Aneurysmaversorgung unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Erkennung und Management von Komplikationen.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Ein erheblicher Anteil der Morbidität und Mortalität einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung lässt sich nach dem akuten Blutungsereignis den zerebralen Vasospasmen und daraus resultierend ischämischen Hirnschäden im Rahmen der DCI zuschreiben (Frontera et al., 2009). Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnte durch Verbesserungen des Managements von CVS und DCI das Outcome betroffener Patienten zwar verbessert werden, jedoch bleiben CVS die Hauptursache klinischer Verschlechterung und langfristiger Beeinträchtigungen nach einer SAB (Neifert et al., 2021).

Als Ziel der vorliegenden Arbeit sollen daher folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Welche Patientengruppen sind prädisponiert für die Entwicklung zerebraler Vasospasmen oder vasospastischer Infarkte und bedürfen deshalb intensiverer Überwachung und Therapie?
- Welche Rolle spielen die Geometrie und Konfiguration der Aneurysmen für die Entwicklung zerebraler Vasospasmen und vasospastischer Infarkte?
- Wie beeinflussen zerebrale Vasospasmen und vasospastische Infarkte das Outcome?
- Trägt eine interventionelle Vasospasmolyse zur Verbesserung des unmittelbaren und langfristigen Outcomes bei?

3 Material und Methoden

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie, bei der Patienten nach den folgenden Einschlusskriterien gescreent wurden (vergleiche Studiendesign auf Abbildung 3):

- Aufnahme mit akuter, atraumatischer SAB im Zeitraum vom 01. Januar 2006 bis 31. März 2020
- Nachweis des Aneurysmas mittels CTA oder DSA

Ausgeschlossen wurden anschließend alle Patienten mit folgenden Kriterien:

- Nichtaneurysmatische Gefäßmissbildungen (z.B. mykotische Aneurysmen oder arteriovenöse Malformationen) als Blutungsursache
- Vorbehandlung des Aneurysmas in einem auswärtigen Krankenhaus

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar genehmigt (186/20S).

3.1 Subgruppendifferenzierung

Alle Patienten wurden anschließend hinsichtlich des Auftretens eines zerebralen Vasospasmus (CVS) differenziert, der als das Auftreten mindestens einer der folgenden Kriterien definiert wurde:

- Neu aufgetretenes fokal-neurologisches Defizit (FND)
- Blutflussgeschwindigkeit ≥ 200 cm/s in der A. carotis interna, A. cerebri media oder A. cerebri anterior in der transkraniellen Dopplersonografie (TCD)

Zuletzt wurden Patienten mit CVS differenziert, die eine endovaskuläre interventionelle Spasmolyse erhielten (vergleiche Abbildung 3).

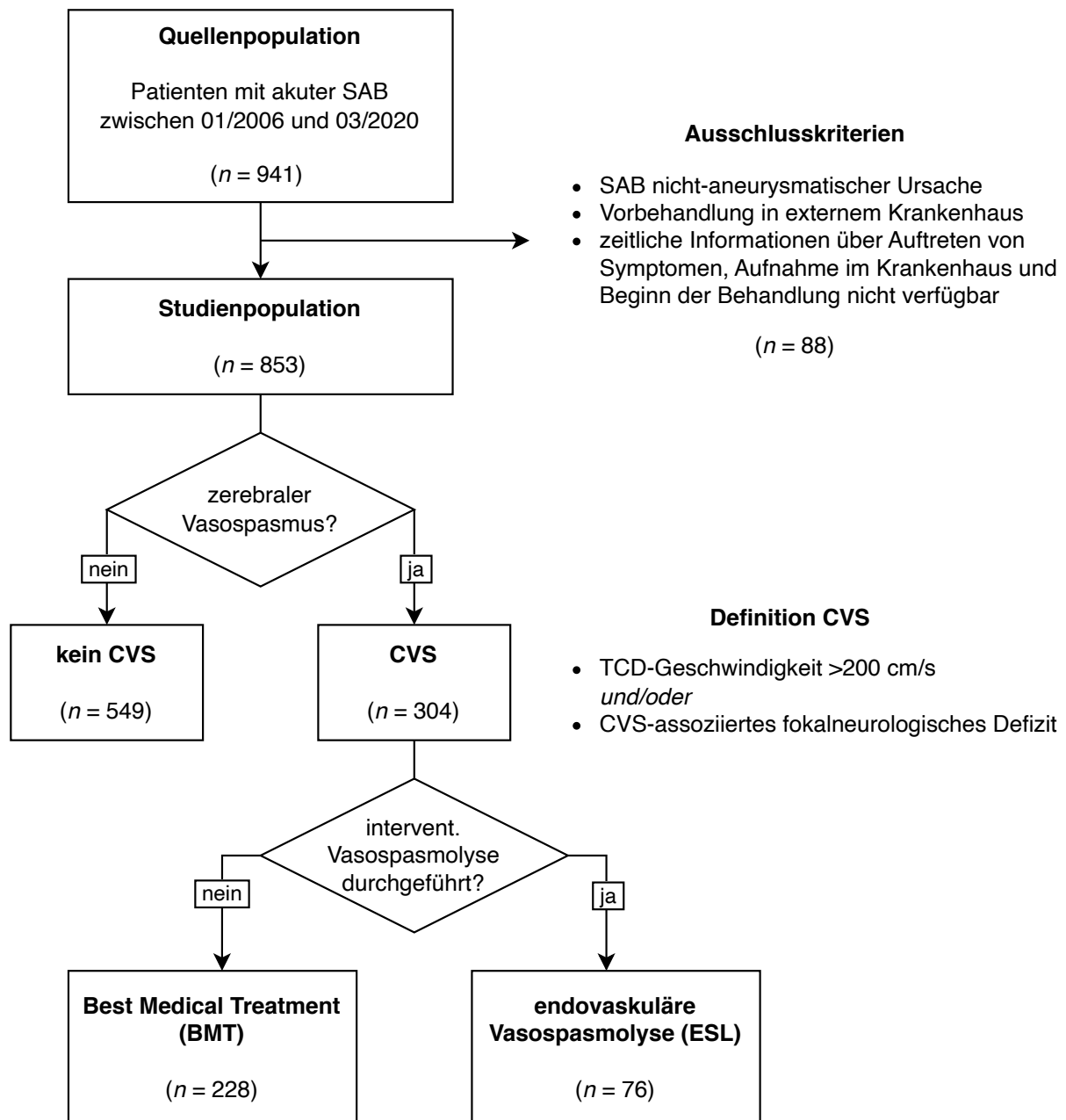


Abbildung 3: Studiendesign

3.2 Datenerhebung

Für alle Patienten wurden demografische, klinische und bildgebende Daten aus den folgenden Kategorien erhoben:

- Demografie, Vorerkrankungen und Risikofaktoren
- Blutungsausmaß
- Aneurysmakonfiguration und -lokalisation
- Klinischer Verlauf

- Vasospasmen
- Outcome

Informationen über Demografie, Risikofaktoren oder Vorerkrankungen wurden aus dem Krankenhausinformationssystem anhand von Vorbefunden oder mittels Fremdanamnese erfasst.

3.2.1 Klinische Aufnahmedokumentation

Bei Aufnahme der Patienten wurde der neurologische Status mittels Glasgow Coma Scale (GCS) nach Teasdale und Jennett (1974), der Behinderungsgrad anhand des modified Rankin Scale (mRS) nach van Swieten et al. (1988) (siehe Tabelle 2), neu aufgetretene fokale-neurologische Defizite (FND) sowie weitere unspezifische Symptome (beispielsweise Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit oder Synkope) erfasst. Bei Zuverlegungen aus einem anderen Krankenhaus wurden diese Informationen aus dem Verlegungsbericht übernommen.

Tabelle 2: modified Rankin Scale, angepasst nach van Swieten et al. (1988)

Punktwert	Behinderungsgrad	Beschreibung
0	Keine Behinderung, keine Symptomatik	Eigenständige Versorgung
1	Keine signifikante Behinderung trotz Symptomatik	Eigenständige Versorgung
2	Leichte Behinderung	Fast selbstständige Versorgung; Hilfe in einzelnen Bereichen notwendig
3	Mäßige Behinderung	Weitgehend selbstständige Versorgung; Hilfe in mehreren Bereichen notwendig
4	Schwere Behinderung	Keine selbstständige Versorgung möglich; Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens notwendig; Gehen nur mit Unterstützung
5	Sehr schwere Behinderung	Ständige Hilfe und Überwachung notwendig; Bettlägerigkeit; Inkontinenz
6	Tod	–

Die Zeitpunkte für Beginn des Kopfschmerzereignisses, stationäre Aufnahme im erst-aufnehmenden sowie behandelnden Krankenhaus, Beginn und Ende der Intervention beziehungsweise Operation wurden minutengenau erfasst. Das klinische Ausmaß der

SAB wurde nach den Klassifikationen Hunt&Hess (HH) nach Hunt und Hess (1968) und der World Federation of Neurological Surgeons Committee (1988) (WFNS) bewertet.

3.2.2 Klinische Verlaufsdokumentation

Während des stationären Aufenthaltes wurden neu aufgetretene Symptome, Komplikationen sowie erforderliche Prozeduren kontinuierlich erfasst:

- Prozeduren: Coiling, Clipping, dekompressive Kraniektomie, externe Ventrikeldrainage (EVD), Lumbaldrainage (LD), ventrikulo-peritonealer Shunt (VP-Shunt)
- Blutungsassoziierte Komplikationen: Hydrozephalus, intraventrikuläre Blutung, intrazerebrale Blutung, Nachblutung
- Vasospasmus-assoziierte Komplikationen: Vasospasmus, neu aufgetretene FND, Infarkte
- Periprozedurale Komplikationen: Perforation, Ruptur, Thrombose, Dissektion, Infektion, Aneurysma spurium

Eine ausführliche Auflistung aller erhobenen Variablen findet sich in Tabelle A im Anhang.

3.2.3 Vasospasmen und Vasospasmolyse

Während des intensivmedizinischen Aufenthalts wurde alle zwölf Stunden oder unmittelbar bei neu aufgetretenen Kopfschmerzen oder fokale-neurologischen Defiziten die Flussgeschwindigkeit der A. carotis interna, A. cerebri media und A. cerebri anterior mittels transkranieller Doppleruntersuchung (TCD) gemessen.

Sofern keine Kontraindikationen vorlagen, erhielten alle Patienten zusätzlich zur Einstellung eines mittleren arteriellen Blutdruckziels von 100 mmHg leitliniengerecht Nimodipin 60 mg p.o. alle vier Stunden zur Prävention ischämischer Hirnschäden durch Vasospasmen (Steiner et al., 2013).

Im Falle von Vasospasmen wurde der mittlere arterielle Blutdruck auf 100 bis 140 mmHg angehoben, um einen zerebralen Perfusionsdruck von mehr als 80 mmHg zu erreichen. Zeigten sich trotz konservativer Therapie weiterhin Vasospasmen, so

wurde eine kraniale Bildgebung mittels CT-Angiografie oder CT-Perfusion durchgeführt, um den Einsatz einer interventionellen Vasospasmolyse zu evaluieren.

3.3 Radiologische Daten

Die Erfassung und Auswertung radiologischer Daten erfolgte an einer PACS-Workstation mit der Anwendung Sectra Workstation IDS7 Ver. 22.2 (Sectra AB, Linköping, Schweden).

3.3.1 Computertomografie

Native kraniale CT-Bildgebungen (Philips Ingenuity 128 CT, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) wurden hinsichtlich der Ausdehnung der subarachnoidalen Blutanteile, des Auftretens von Parenchyminfarzierungen und hydrozephalem Aufstau ausgewertet und durch neuroradiologische Fachärzte validiert. Die subarachnoidale Blutmenge wurde anhand der Fisher-Klassifikation nach Fisher et al. (1980) (siehe Tabelle 3) sowie nach der Klassifikation des Barrow Neurological Institute (BNI) unter Wilson et al. (2012) eingeteilt (siehe Tabelle 4 und Abbildung 4).

Tabelle 3: Fisher-Score, angepasst nach Fisher et al. (1980)

Grad	Menge des sichtbaren Blutes im CT
1	Kein Blut im Subarachnoidalraum oder Ventrikel
2	Diffuse Subarachnoidalblutung oder dünne Blutauflagerungen in den basalen Zisternen mit weniger als 1 mm Dicke
3	Umschriebene Clots und/oder Blutauflagerungen in den basalen Zisternen mit mehr als 1 mm Dicke
4	Diffuse Subarachnoidalblutung jeglicher Dicke mit intrazerebraler oder intraventrikulärer Blutung

Tabelle 4: BNI-Score, angepasst nach Wilson et al. (2012)

Grad	Menge des sichtbaren Blutes im CT
1	Kein Blut in der Sylvischen Fissur
2	≤ 5,0 mm breiter Saum in der Sylvischen Fissur
3	5,0 bis 10,0 mm breiter Saum in der Sylvischen Fissur
4	10,0 bis 15,0 mm breiter Saum in der Sylvischen Fissur
5	> 15,0 mm breiter Saum in der Sylvischen Fissur

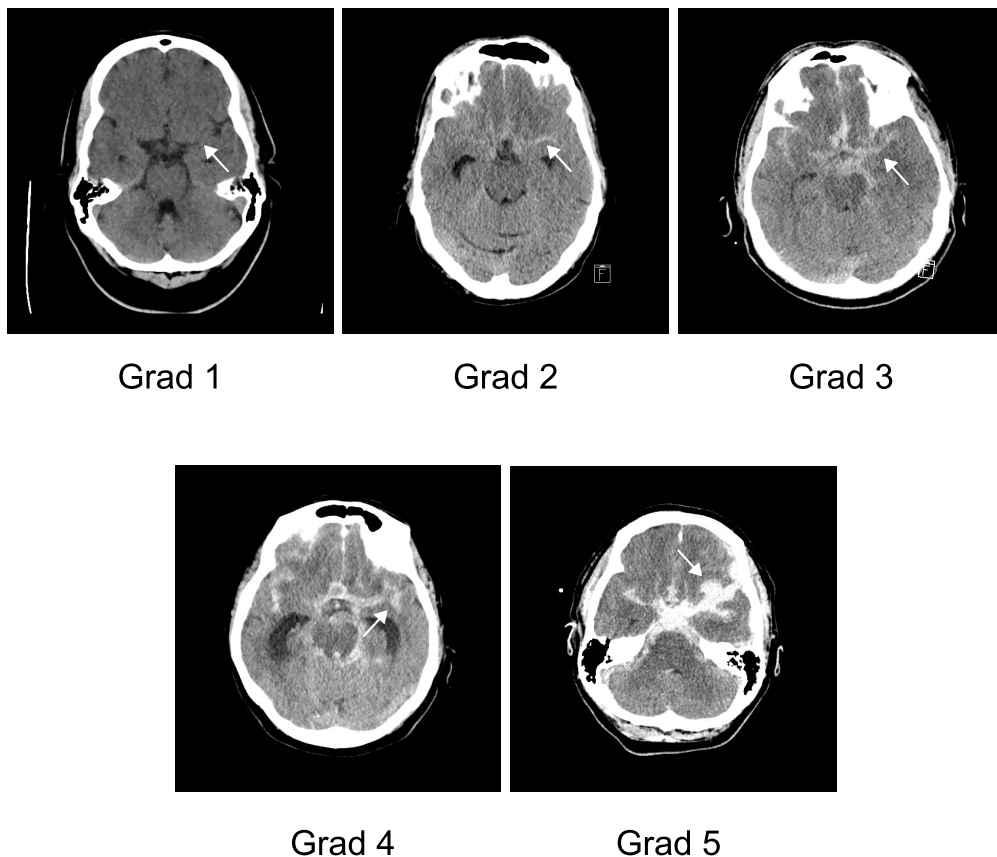


Abbildung 4: BNI-Klassifikation in der nativen CT (eigene Darstellung)

Als Nachblutungen wurde eine wiederkehrende Blutung in unmittelbarer räumlicher Nähe des Aneurysmas definiert.

Infarzierungen wurden anhand ihres Verteilungsmusters von erfahrenen Neuroradiologen hinsichtlich ihrer Ätiologie bewertet. Als vasospastische Infarkte wurden dabei alle Infarkte gewertet, die nach mindestens 24 Stunden nach Aneurysmaverschluss aufgetreten sind, einem größeren Gefäßterritorium zuzuordnen waren und keiner anderen Ursache, wie beispielsweise periprozedurale Komplikationen, einer mechanischen Stenose durch einen Gefäßclip, gesteigertem Hirndruck oder Herniationen, zugeordnet werden konnten. Zusätzliche, klinisch relevante Auffälligkeiten wurden als Freitext für spätere Auswertungen dokumentiert.

Ergänzend zur Nativbildgebung wurden die hirnzuführenden intrakraniellen Gefäße mittels kontrastmittelgestützter CT-Angiografie in arterieller Phase dargestellt.

3.3.2 Digitale Subtraktionsangiografie

Zur genauen Darstellung des Aneurysmas und der Gefäßarchitektur wurde bei allen Patienten eine digitale Subtraktionsangiografie (DSA) an einer biplanaren Angiografieranlage (Philips Azurion 7 Neuro Suite, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt.

Die Aneurysmen wurden in der 3D-Rotationsangiografie (3DRA) vermessen. Stand eine 3DRA nicht zur Verfügung, so wurde die Zielaufnahme beziehungsweise Arbeitsprojektion zur Vermessung verwendet. Diese Ansichten bieten eine ideale Projektion an, in der das Aneurysma in seiner vollen Ausdehnung dargestellt wird. Ebenso ist der Hals des Aneurysmas in dieser Projektion gut einsehbar.

Als Maße wurden die maximale Ausdehnung in jeglicher Dimension, der Halsdurchmesser, die Höhe orthogonal zum Hals und der Durchmesser des Fundus als größte Ausbuchtung erfasst (siehe Abbildung 5).

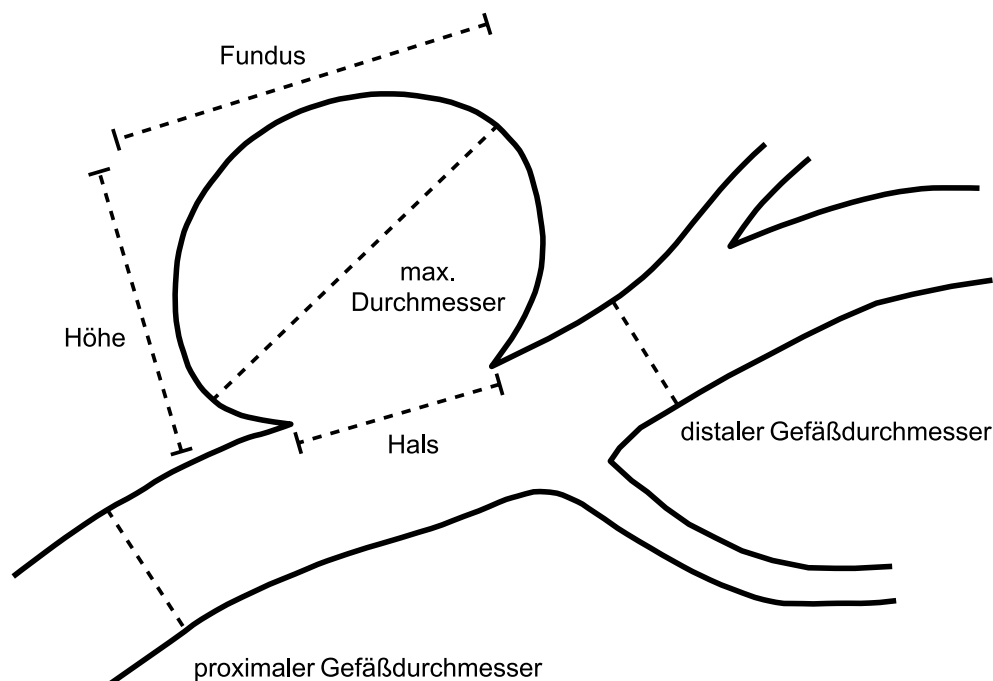


Abbildung 5: Vermessungs-Schema (eigene Darstellung)

Der Durchmesser des jeweiligen Trägergefäßes wurde im Abstand des einfachen Halsdurchmessers jeweils vor und hinter dem Aneurysmahals gemessen. Bei

Aneurysmen an Bi- oder Trifurkationen wurde jeweils der Gefäßdurchmesser des größten Gefäßes ermittelt.

Zur Unterscheidung von schmalbasigen und breitbasigen Aneurysmen wurden jeweils die Höhe und der Fundus-Durchmesser in das Verhältnis zum Hals gesetzt. Als breitbasige Aneurysmen wurden solche definiert, die ein Fundus-zu-Hals-Verhältnis von maximal 2 oder eine Halsweite von mindestens 4 mm aufweisen (Mascitelli et al., 2019).

Die Aneurysmen wurden in fünf verschiedene Konfigurationen eingeteilt, vier sakkuläre Konfigurationstypen (vergleiche Abbildung 6) und einen fusiformen Konfigurationstyp.

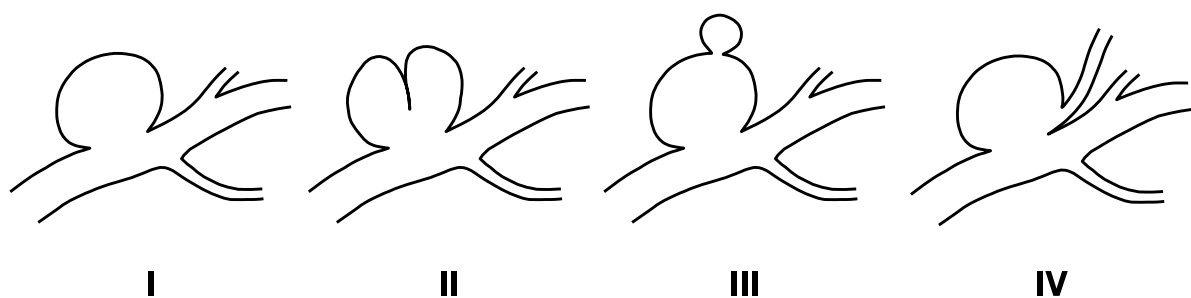


Abbildung 6: Konfigurationstypen sakkulärer Aneurysmen (eigene Darstellung)

Typ I repräsentiert eine normale Aneurysmakonfiguration, es finden sich ein Hals und ein Fundus. Typ II beschreibt ein mehrhalsiges Aneurysma beziehungsweise ein mehrfach lobuliertes Aneurysma, dessen Einziehungen mehr als die Hälfte der Höhe des Aneurysmas betragen. Unter Typ III werden alle Aneurysmen erfasst, die kleine Tochteraneurysmen tragen. Diese werden häufig auch als Nasen, *blebs*, Aussackungen oder Ausbuchtungen aus dem Hauptaneurysma beschrieben. Beim Typ IV handelt es sich um Aneurysmen, aus dessen Basis oder Fundus ein weiteres Gefäß entspringt oder am Abgang von weiteren Arterien aus dem versorgenden Gefäß liegen.

Nach Screening für Vasospasmen in der TCD wurden bei erhöhten Flussgeschwindigkeiten die Vasospasmen in der DSA bestätigt. Wir definierten die angiografischen Vasospasmen als sichtbare Verminderung des Gefäßdurchmessers im Vergleich zu Vor-
aufnahmen oder einer verzögerten Perfusion des nachgeschalteten Stromgebietes.

Für die Analyse werteten wir TCD-Geschwindigkeiten von 200 cm/s oder mehr sowie das Neuauftreten von fokal-neurologischen Defiziten als Vasospasmen.

Bei dem Vorliegen von behandlungsbedürftigen Vasospasmen wurde der Zeitpunkt des ersten Auftretens, die Art der interventionellen Vasospasmolyse (Ballon-Angioplastie, Stent-Implantation oder medikamentöse Vasospasmolyse mit Nimodipin) und die Anzahl der notwendigen Behandlungen dokumentiert.

3.4 Outcome

Das Outcome der Patienten wurde postinterventionell mittels mRS, Glasgow Outcome Scale (GOS) nach Jennett und Bond (1975) (siehe Tabelle 5) bestimmt, mögliche FND erfasst und abschließend bei Entlassung erneut beurteilt.

Tabelle 5: Glasgow Outcome Scale, angepasst nach Jennett und Bond (1975)

Punktwert	Behinderungsgrad	Beschreibung
1	Tod	Schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiedererlangen des Bewusstseins
2	Persistierender vegetativer Zustand	Schwerste Schädigung mit andauerndem Zustand von Reaktionslosigkeit und Fehlen höherer Geistesfunktionen
3	Schwere Behinderung	Schwere Schädigung mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit im täglichen Leben
4	Mäßige Behinderung	Keine Abhängigkeit von Hilfsmitteln im Alltag, Arbeitstätigkeit in speziellen Einrichtungen möglich
5	Geringe Behinderung	Leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten

Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurde mindestens ein Follow-up nach sechs Monaten durchgeführt und der GOS, mRS, FND und sonstige Symptome erneut erfasst. Ebenso wurde ein eventuelles Wiedererlangen der Arbeitsfähigkeit vermerkt. Die funktionelle Unabhängigkeit wurde als mRS zwischen 0 und 2 sowie einem GOS von 4 und 5 definiert.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte mit SPSS 26 und SPSS 29 (IBM Corporation, Armonk NY, USA), STATA 15 (StataCorp LLC, College Station TX, USA) und PRISM (GraphPad Software Inc., San Diego CA, USA) .

Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben, kontinuierliche Variablen als arithmetischer Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) für normalverteilte Daten und als Median mit Interquartilsabstand für nicht-normalverteilte Daten.

Metrische Daten wurden mithilfe des t-Tests sowie des Spearman-Rho-Koeffizienten in den verschiedenen Kategorien analysiert und ordinale Daten mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Nominale Daten wurden mithilfe von Chi-Quadrat-Tests untersucht und Odds Ratios (OR) berechnet. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt und die OR mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Der klinische Zustand nach GOS und mRS wurde bei unabhängigen Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Als primäre Endpunkte wurden die Mortalität sowie das Auftreten vasospastischer Infarkte definiert. Sekundäre Endpunkte waren das Vorhandensein von FND bei Entlassung, die funktionelle Abhängigkeit bei Entlassung (GOS 1 bis 3 und bei Follow-up sowie Arbeitsfähigkeit bei Follow-up).

Für die multivariate Analyse wurde ein logistisches Regressionsmodell mit intervenieller Vasospasmolyse sowie den Variablen Alter, der Methode der Behandlung (Coiling vs. Clipping), dem Auftreten von CVS in den ersten 72 Stunden (ultra-early CVS), der maximalen Flussgeschwindigkeit im TCD, sowie allen Aufnahmescores (GCS, mRS, H&H, WFNS, Fisher, BNI) und Komplikationen (dekompressive Kraniektomie, intraventrikuläre Blutung, intrazerebrale Blutung, Nachblutung, Hydrozephalus, VP-Shunt, EVD, vasospastische Infarkte) gebildet. Es wurden die adjustierten Odds Ratios (aOR) mit den jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen aufgeführt.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 941 Patienten mit einer SAB im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aufgenommen, von denen 853 Patienten den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen.

4.1 Gesamtkohorte

Eine Übersicht der Gesamtkohorte ist in Tabelle 6 dargestellt. Das mittlere Alter der Gesamtkohorte lag bei $57,3 \pm 14,3$ Jahren (Range 18 bis 93 Jahre), zwei Drittel (66,6 %) der Patienten waren weiblich.

Tabelle 6: Demografie und Risikoprofil der Gesamtkohorte

		Gesamtkohorte (n = 853)	
		n	%/(SD)
Demografie	Alter (Jahre)	57,3	($\pm 14,3$)
	Weiblich	568	66,6
	Männlich	285	33,3
Vorerkrankungen/ Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie	310	36,3
	Hypercholesterinämie	29	3,4
	Diabetes mellitus	40	4,7
	Myokardinfarkt	8	0,9
	Nikotinabusus	105	12,3
	Alkoholabusus	35	4,1
	Familienanamnese	10	1,2

4.1.1 Blutungsausmaß und klinisches Erscheinungsbild

Bei Aufnahme präsentierte sich knapp ein Viertel der Patienten in einem komatösen Zustand mit einem GCS von 3 Punkten (208 Patienten, 24,4 %). Circa die Hälfte der Patienten war durch die SAB klinisch stark beeinträchtigt (high-grade SAB), gemessen am Hunt&Hess-Score (H&H 3 bis 5; 52,9 %) und WFNS-Score (WFNS 3 bis 5; 49,1 %). Die genauen Daten finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Klinische und radiologische Scores der Gesamtkohorte bei Aufnahme

			Gesamtkohorte (n = 853)	
			n	%
Glasgow Coma Scale	3		208	24,4
	4 bis 15		645	75,6
modified Rankin Scale	0		1	0,1
	1	Funktionell unabhängig	101	11,9
	2		237	27,9
	3		108	12,7
	4	Funktionell abhängig	112	13,2
	5		289	34,1
Hunt&Hess-Score	1	Low-grade SAB	116	13,6
	2		286	33,5
	3		185	21,7
	4	High-grade SAB	152	17,8
	5		114	13,4
WFNS-Score	1	Low-grade SAB	322	37,7
	2		112	13,1
	3		69	8,1
	4	High-grade SAB	111	13,0
	5		239	28,0
Fisher-Score	1		31	3,9
	2		80	10,0
	3		662	82,3
	4		31	3,9
BNI-Score	1		40	5,0
	2		218	27,1
	3		377	46,9
	4		132	16,4
	5		36	4,5

4.1.2 Aneurysmakonfiguration und -lokalisation

Die durchschnittliche Größe der Aneurysmen betrug im maximalen Durchmesser $7,3 \pm 4,4$ mm, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen Männern ($7,8 \pm 5,1$ mm) und Frauen ($7,1 \pm 3,9$ mm) festzustellen war (t-Test, $p < 0,05$). Ein Großteil der Aneurysmen war im vorderen Kreislauf des Circulus arteriosus Willisii zu finden (83,9 %), dort bevorzugt im Bereich der A. communicans anterior (34,0 %). Die Details der Gesamtkohorte sind in Tabelle 8 dargestellt. Bei 247 Patienten (29,0 %) fanden sich multiple Aneurysmen.

Tabelle 8: Aneurysmakonfiguration der Gesamtkohorte

		Gesamtkohorte (n = 853)	
		n	%/(SD)
Geometrie	Max. Aneurysma-Durchmesser (mm)	7,3	($\pm 4,4$)
	Höhe (mm)	6,0	($\pm 3,7$)
	Hals (mm)	3,2	($\pm 1,5$)
	Fundus (mm)	5,4	($\pm 3,4$)
Konfiguration	Sakkulär Typ I (einhalsig)	699	81,9
	Sakkulär Typ II (mehrhalsig)	11	1,3
	Sakkulär Typ III (mit Tochteraneurysma)	43	5,0
	Sakkulär Typ IV (mit Gefäßabgang)	39	4,6
	Fusiform	19	2,2
	Unklar/Sonstiges	40	4,7
Lokalisation	A. carotis interna	79	9,3
	A. cerebri anterior	43	5,0
	A. communicans anterior	290	34,0
	A. cerebri media	201	23,6
	A. communicans posterior	103	12,1
	A. basilaris	67	7,9
	Weitere Gefäße der hinteren Strombahn	70	8,2

4.1.3 Klinischer Verlauf

Zur definitiven Aneurysmaversorgung wurden bei 541 Patienten (63,4 %) das Aneurysma interventionell mittels Coiling versorgt, in 312 Fällen (36,6 %) neurochirurgisch geclept. Bei interventioneller Versorgung der Aneurysmen waren bei 70 Patienten (12,9 %) das Coiling frustan, bei neurochirurgischer Versorgung bei 15 Patienten (4,8 %) das Clipping frustan.

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes entwickelten 304 der 853 Patienten (35,6 %) zerebrale Vasospasmen (CVS) nach der in Abschnitt 3.2.3 festgelegten Definition.

4.1.4 Outcome

Aus der Gesamtkohorte verstarben 118 Patienten (13,8 %) im stationären Aufenthalt. Bei Entlassung waren 401 Patienten (47,0 %) im Rahmen einer selbstständigen Versorgung gemessen am modified Rankin Scale (mRS 0 bis 2) funktionell unabhängig, bei 495 Patienten (58,0 %) bestand eine schwache Behinderung nach dem Glasgow Outcome Scale (GOS 4 bis 5) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Outcome der Gesamtkohorte bei Entlassung

			Gesamtkohorte (n = 853)	
Outcome bei Entlassung			n	%
modified Rankin Scale	0		47	5,5
	1	Funktionell unabhängig	185	21,7
	2		169	19,8
	3		100	11,7
	4	Funktionell abhängig	109	12,8
	5		125	14,7
	6	Verstorben	118	13,8
Glasgow Outcome Scale	1	Verstorben	118	13,8
	2		103	12,1
	3	Starke Behinderung	137	16,1
	4		140	16,4
	5	Schwache Behinderung	355	41,6

Bis zum Follow-up nach sechs Monaten waren weitere fünf Patienten (0,6 %) verstorben. Bei Follow-up wurden 677 Patienten auf ihr funktionelles Outcome hin untersucht. Hier zeigte sich eine funktionelle Unabhängigkeit nach mRS bei 409 Patienten (60,0 %), eine schwache Behinderung nach GOS bei 456 Patienten (67,4 %). Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Outcome der Gesamtkohorte nach sechs Monaten

Outcome nach 6 Monaten			Gesamtkohorte (n = 677)	
			n	%
modified Rankin Scale	0		111	16,3
	1	Funktionell unabhängig	176	25,8
	2		122	17,9
	3		46	6,8
	4	Funktionell abhängig	48	7,0
	5		55	8,1
	6	Verstorben	123	18,2
Glasgow Outcome Scale	1	Verstorben	123	18,2
	2		31	4,6
	3	Starke Behinderung	67	9,9
	4		63	9,3
	5	Schwache Behinderung	393	58,1

Die Arbeitsfähigkeit wurde bei 296 Patienten (43,7 %) nach sechs Monaten wieder erreicht.

4.2 Analyse der Subkollektive

Die weiteren Analysen beziehen sich auf die Subkollektive der Patienten mit und ohne Vasospasmen (CVS). Die Baseline-Charakteristika des Subkollektivs CVS finden sich in Tabelle 11.

Tabelle 11: Baseline-Charakteristika der Subkollektive

		CVS (n = 304)		kein CVS (n = 549)		p-Wert
		n	%/(SD)	n	%/(SD)	
Demo- graphie	Alter (Jahre)	53,7	(± 12,8)	59,3	(± 14,7)	0,001^t
	Weiblich	218	71,7	350	63,8	0,018^c
	Männlich	86	28,3	199	36,2	
Vorerkrankungen/ Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie	103	33,9	207	37,7	0,266 ^c
	Hypercholesterinämie	9	3,0	20	3,6	0,598 ^c
	Diabetes mellitus	9	3,0	31	5,6	0,076 ^c
	Myokardinfarkt	2	0,7	6	1,1	0,528 ^c
	Nikotinabusus	36	11,8	69	12,6	0,757 ^c
	Alkoholabusus	20	6,6	15	2,7	0,007^c
	Familienanamnese	5	1,6	5	0,9	0,340 ^c
Ver- sorg.	Coiling	174	57,2	367	66,8	0,005^c
	Clipping	130	42,8	182	33,2	
Blutungs- ausmaß	Intraventrikuläre Blutung	154	51,7	265	51,3	0,908 ^c
	Intrazerebrale Blutung	87	29,2	113	21,8	0,018^c
	Nachblutung	14	4,6	14	2,6	0,107 ^c
	Hydrozephalus	180	59,2	230	41,9	0,001^c
Manage- ment	Dekompressive Kraniektomie	66	21,7	56	10,2	0,001^c
	EVD	230	75,7	342	62,3	0,001^c
	VP-Shunt	94	30,9	117	21,3	0,002^c
Out- come	Mortalität	34	11,2	84	15,3	0,095 ^c
	Infarkt (vasospastisch)	54	17,8	31	5,6	0,001^c

^t t-Test

^c Chi²-Test

Es finden sich signifikante Unterschiede des mittleren Alters: das Kollektiv mit Vasospasmen ($53,7 \pm 12,8$ Jahre) ist signifikant jünger als das Kollektiv ohne Vasospasmen ($59,3 \pm 14,7$ Jahre, t-Test, $p < 0,001$). Außerdem finden sich im Kollektiv CVS ein höherer Anteil weiblicher Patientinnen (71,7 % vs. 63,8 %, χ^2 -Test, $p < 0,05$). Betrachtet man die Vorerkrankungen und Risikofaktoren, so zeigen Patienten mit Alkoholabusus ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Vasospasmen (OR 2,51 (1,26 – 4,97), $p < 0,01$). Patienten mit Vasospasmen werden häufiger einem operativen Clipping als einem interventionellen Coiling unterzogen. Dieser Unterschied erweist sich als signifikant (OR 1,52 (1,14 – 2,04), $p < 0,01$). Das Ausmaß der Blutung und die damit verbundenen Komplikationen sind in den beiden Kollektiven mit und ohne Vasospasmus unterschiedlich groß. So haben Patienten mit CVS signifikant häufiger eine intrazerebrale Blutung (OR 1,48 (1,07 – 2,05), $p < 0,05$) und einen Hydrozephalus (OR 2,01 (1,51 – 2,68), $p < 0,001$). Daraus resultierend wurden bei Patienten mit CVS mehr dekompressive Kraniektomien (OR 2,44 (1,65 – 3,59), $p < 0,001$), extraventrikuläre Ventrikeldrainagen (EVD) (OR 1,88 (1,37 – 2,57), $p < 0,001$) und VP-Shunts (OR 1,65 (1,20 – 2,27), $p < 0,01$) durchgeführt. Hinsichtlich der Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten nachgewiesen werden, jedoch traten vasospastische Infarkte in der CVS-Kohorte häufiger auf (OR 3,61 (2,26 – 5,76), $p < 0,001$).

Patienten mit Vasospasmen sind bei Aufnahme klinisch signifikant stärker beeinträchtigt als Patienten ohne Vasospasmen (vergleiche Tabelle 12). Dies spiegelt sich in den Parametern modified Rankin Scale (mRS, $p < 0,001$), Hunt&Hess-Grad ($p < 0,05$) und WFNS-Grad ($p < 0,05$) wider.

Tabelle 12: Klinische und radiologische Scores der Subkollektive bei Aufnahme

		CVS (n = 304)		kein CVS (n = 549)		p-Wert
		n	%	n	%	
GCS	3	76	25,0	132	24,0	0,755 ^C
	4 bis 15	228	75,0	417	76,0	
mRS	0	0	0,0	1	0,2	0,001 ^M
	1	30	9,9	71	13,1	
	2	68	22,4	169	31,1	
	3	43	14,1	65	11,9	
	4	41	13,5	71	13,1	
	5	122	40,1	167	30,7	
Hunt&Hess	1	31	10,2	85	15,5	0,042 ^M
	2	101	33,2	185	33,7	
	3	66	21,7	119	21,7	
	4	64	21,1	88	16,0	
	5	42	13,8	72	13,1	
WFNS	1	93	30,6	229	41,7	0,047 ^M
	2	50	16,4	62	11,3	
	3	31	10,2	38	6,9	
	4	43	14,1	68	12,4	
	5	87	28,6	152	27,7	
Fisher	1	8	2,7	23	4,5	0,046 ^M
	2	20	6,7	60	11,9	
	3	261	87,6	401	79,2	
	4	9	3,0	22	4,3	
BNI	1	11	3,7	29	5,7	0,010 ^M
	2	66	22,1	152	30,1	
	3	153	51,3	224	44,4	
	4	53	17,8	79	15,6	
	5	15	5,0	21	4,2	

^C Chi²-Test^M Mann-Whitney-U-Test

Die Geometrie der Aneurysmen zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Subkollektiven mit und ohne Vasospasmen (siehe Tabelle 13). Die Daten zeigen, dass Patienten mit Vasospasmen einen geringeren Halsdurchmesser aufweisen (3,1 vs. 3,3 mm, t-Test, $p < 0,05$). Die anderen Parameter wie maximaler Durchmesser, Höhe und Fundus weisen ebenfalls kleinere Maße in der Patientengruppe mit Vasospasmen auf, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 13: Aneurysmakonfiguration der Subkollektive

		CVS (n = 304)		kein CVS (n = 549)		p-Wert
		n	%/(SD)	n	%/(SD)	
Geometrie	Max. Aneurysma-Durchmesser (mm)	7,1	(± 3,6)	7,4	(± 4,7)	0,272 ^t
	Höhe (mm)	5,7	(± 3,2)	6,2	(± 4,0)	0,141 ^t
	Hals (mm)	3,1	(± 1,3)	3,3	(± 1,7)	0,012^t
	Fundus (mm)	5,1	(± 2,9)	5,6	(± 3,6)	0,058 ^t
Konfiguration	Sakkulär Typ I (einhalsig)	244	85,3	455	86,3	0,155 ^C
	Sakkulär Typ II (mehrhalsig)	7	2,4	4	0,8	
	Sakkulär Typ III (mit Tochteraneurysma)	14	4,9	29	5,5	
	Sakkulär Typ IV (mit Gefäßabgang)	17	5,9	22	4,2	
	Fusiform	4	1,4	15	2,8	
	Unklar/Sonstiges	18	22,0	24	4,4	
Lokalisation	A. carotis interna	31	10,2	48	8,7	0,005^C
	A. cerebri anterior	12	3,9	31	5,6	
	A. communicans anterior	86	28,3	204	37,2	
	A. cerebri media	93	30,6	108	19,7	
	A. communicans posterior	45	14,8	58	10,6	
	A. basilaris	17	5,6	50	9,1	
	Weitere Gefäße der hinteren Strombahn	15	4,9	40	7,3	

^t t-Test

^C Chi²-Test

Weitere Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven zeigen sich in Bezug auf die Aneurysma-Lokalisation: bei Patienten mit CVS befinden sich Aneurysmen häufiger im Versorgungsgebiet der A. cerebri media und weniger häufig im Bereich der A. communicans anterior als bei Patienten ohne CVS (Chi²-Test, $p < 0,01$).

In der unadjustierten multivariaten Analyse zeigen sich das Alter, Geschlecht sowie die etablierten Scores Hunt&Hess, Fisher und BNI als signifikant für die Vorhersage von Vasospasmen. Ebenso sind Patienten mit intrazerebraler Blutung, nach dekompressiver Kraniektomie sowie Patienten mit EVD mit einem erhöhten Auftreten von Vasospasmen assoziiert (siehe Tabelle 14). Es zeigt sich, dass Patienten nach einer chirurgischen Aneurysmaversorgung ein ca. 1,5-fach höheres Risiko tragen, im Verlauf Vasospasmen zu entwickeln.

Tabelle 14: Multivariates Vorhersagemodell für Vasospasmen, unadjustiert

	CVS	
	OR (95%KI)	p-Wert
Alter	0,97 (0,96 – 0,98)	0,001
Männlich vs. Weiblich	0,69 (0,51 – 0,94)	0,019
Hunt&Hess-Score	1,17 (1,04 – 1,31)	0,007
GCS bei Aufnahme	0,97 (0,95 – 1,00)	0,067
WFNS-Score	1,08 (0,99 – 1,17)	0,087
Fisher-Score	1,33 (1,00 – 1,78)	0,050
BNI-Score	1,22 (1,04 – 1,43)	0,015
Intraventrikuläre Blutung	1,02 (0,76 – 1,35)	0,908
Intrazerebrale Blutung	1,48 (1,07 – 2,05)	0,019
Clipping vs. Coiling	1,52 (1,14 – 2,04)	0,004
Dekompressive Kraniektomie	2,44 (1,65 – 3,59)	0,001
EVD	1,88 (1,37 – 2,57)	0,001

Nach schrittweiser Adjustierung des multivariaten Vorhersagemodells für Alter, Geschlecht, Aneurysma-Lokalisation und Hunt&Hess-Score verbleiben der BNI-Score, dekompressive Kraniektomie sowie EVD als signifikante Prädiktoren für Vasospasmen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Multivariates Vorhersagemodell für Vasospasmen, schrittweise adjustiert für Alter, Geschlecht, Lokalisation und Hunt&Hess-Score

Adjustiert für	Alter		Alter, Geschlecht	
	aOR (95%KI)	p-Wert	aOR (95%KI)	p-Wert
Männlich vs. Weiblich	0,60 (0,44 – 0,82)	0,001	*	*
Hunt&Hess-Score	1,10 (1,04 – 1,31)	0,007	1,17 (1,04 – 1,31)	0,007
GCS bei Aufnahme	0,96 (0,93 – 0,98)	0,007	0,96 (0,93 – 0,99)	0,007
WFNS-Score	1,13 (1,02 – 1,23)	0,007	1,13 (1,03 – 1,23)	0,007
Fisher-Score	1,50 (1,11 – 2,01)	0,008	1,49 (1,11 – 2,00)	0,009
BNI-Score	1,33 (1,13 – 1,58)	0,001	1,35 (1,14 – 1,61)	0,001
Intraventrikuläre Blutung	1,15 (0,85 – 1,55)	0,340	1,18 (1,88 – 1,59)	0,269
Intrazerebrale Blutung	1,56 (1,12 – 2,17)	0,009	1,56 (1,11 – 2,18)	0,010
Clipping vs. Coiling	1,47 (1,10 – 1,98)	0,009	1,49 (1,11 – 2,00)	0,008
Dekompressive Kraniektomie	2,23 (1,50 – 3,32)	0,001	2,27 (1,52 – 3,38)	0,001
EVD	2,27 (1,64 – 3,15)	0,001	2,28 (1,64 – 3,17)	0,001

Adjustiert für	Alter, Geschlecht, Lokalisation		Alter, Geschlecht, Lokalisation, H&H	
	aOR (95%KI)	p-Wert	aOR (95%KI)	p-Wert
Männlich vs. Weiblich		*	*	*
Hunt&Hess-Score	1,18 (1,04- 1,31)	0,004	*	*
GCS bei Aufnahme	0,95 (0,93 – 0,98)	0,005	0,98 (0,93 – 1,02)	0,294
WFNS-Score	1,13 (1,04 – 1,24)	0,005	1,06 (0,92 – 1,22)	0,399
Fisher-Score	1,44 (1,07 – 1,94)	0,017	1,29 (0,94 – 1,77)	0,120
BNI-Score	1,38 (1,16 – 1,65)	0,001	1,33 (1,11 – 1,59)	0,002
Intraventrikuläre Blutung	1,27 (0,94 – 1,73)	0,119	1,15 (0,83 – 1,58)	0,407
Intrazerebrale Blutung	1,43 (1,00 – 2,03)	0,045	1,29 (0,89 – 1,86)	0,369
Clipping vs. Coiling	1,24 (0,88 – 1,75)	0,223	1,22 (0,86 – 1,72)	0,273
Dekompressive Kraniektomie	2,04 (1,35 – 3,06)	0,001	1,93 (1,22 – 3,04)	0,005
EVD	2,36 (1,69 – 3,31)	0,001	2,22 (1,50 – 3,29)	0,001

Die Methode des Aneurysma-Verschlusses ist nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ein signifikanter Vorhersageparameter für Vasospasmen (aOR 1,49 (1,11 – 2,00), $p = 0,008$). Nach Adjustierung für die Lokalisation verliert die Methode Clipping vs. Coiling seine signifikante Vorhersagekraft (aOR 1,24 (0,88 – 1,75), $p = 0,223$).

Ein Vergleich des Risikos für Vasospasmen in Abhängigkeit von Clipping bzw. Coiling aufgeteilt nach Aneurysma-Lokalisation zeigt, dass Aneurysmen der ICA, AcomA und MCA häufiger nach Clipping auftreten, bei Aneurysmen der ACA sowie der hinteren Zirkulation jedoch nach Coiling (vergleiche Abbildung 7).

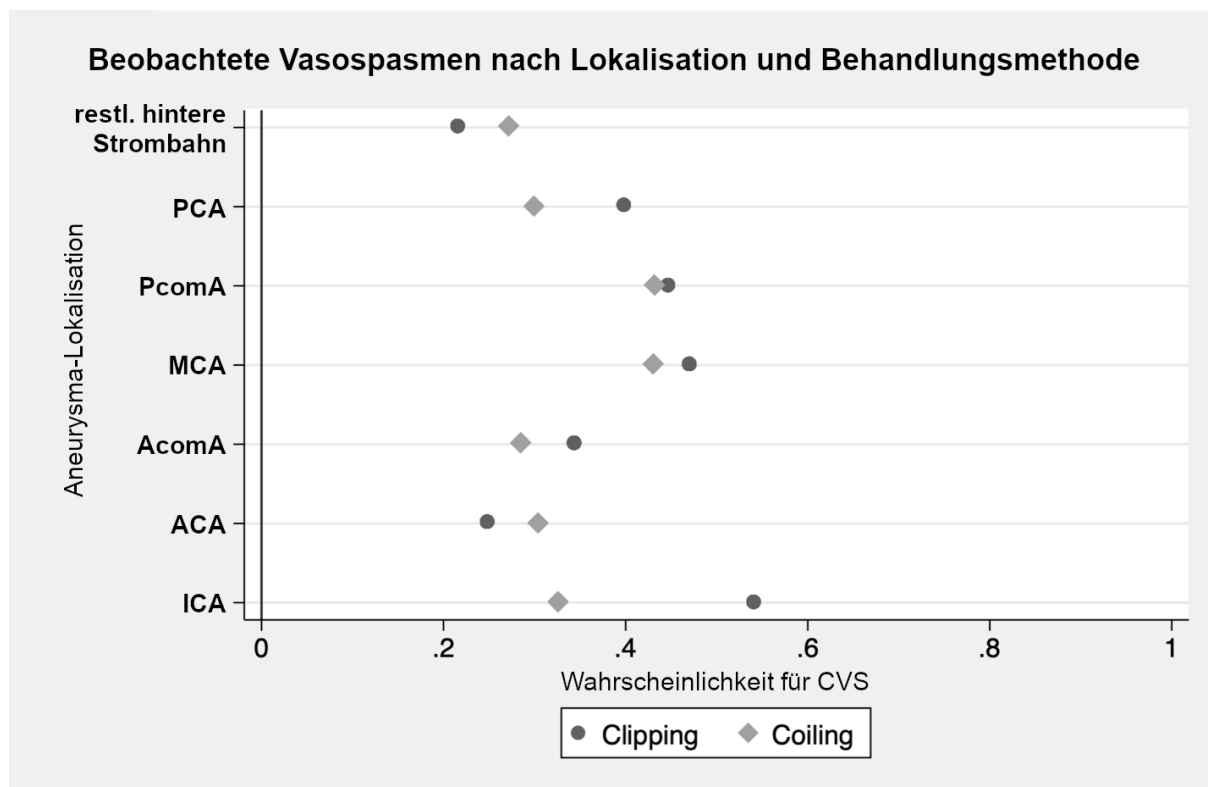


Abbildung 7: Beobachtete Vasospasmen nach Lokalisation und Behandlungsmethode (angepasst nach Schwarting et al. (2024))

Adjustiert man dieses Modell nach Alter, Geschlecht und H&H-Score, so zeigt sich ein generell erhöhtes Risiko für Vasospasmen nach Clipping unabhängig von der Lokalisation des Aneurysmas, jedoch ohne signifikante Vorhersagekraft (vergleiche Abbildung 8).

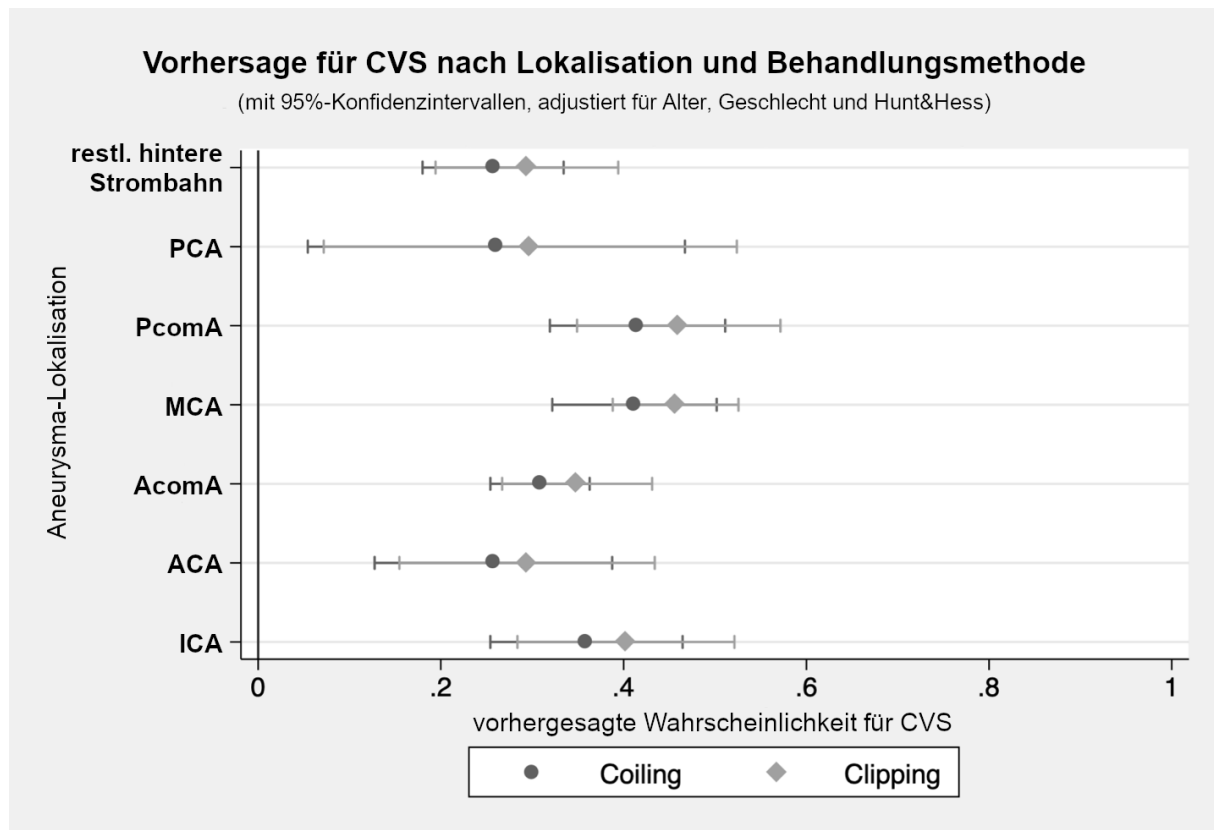


Abbildung 8: Vorhersage für CVS nach Lokalisation und Behandlungsmethode (angepasst nach Schwarting et al. (2024))

4.3 Vasospasmus-Patienten

Die anschließenden Analysen der Studie beziehen sich auf die beiden Subgruppen innerhalb des Subkollektivs CVS. In dieser Patientengruppe mit Vasospasmen wurden 76 von 304 Patienten (25,0 %) zusätzlich mittels endovaskulärer Vasospasmolyse (ESL) behandelt, während die restlichen 228 Patienten (75,0 %) rein konservativ behandelt wurden (Best Medical Treatment, BMT). Die Baseline-Charakteristika dieser beiden Subgruppen finden sich in Tabelle 16.

Tabelle 16: Baseline-Charakteristika des Subkollektivs CVS

		ESL (n = 76)		BMT (n = 228)		p-Wert
		n	%/(SD)	n	%/(SD)	
Kohorte	Alter (Jahre)	53,3	(± 11,0)	53,9	(± 13,3)	0,760 ^t
	Weiblich	59	77,6	159	69,7	0,186 ^c
	Männlich	17	22,3	69	30,2	
Vorerkrankungen/ Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie	26	34,2	77	33,8	0,944 ^c
	Hypercholesterinämie	0	0,0	9	3,9	0,079 ^c
	Diabetes mellitus	5	6,6	4	1,8	0,032^c
	Myokardinfarkt	0	0,0	2	0,9	0,413 ^c
	Nikotinabusus	7	9,2	29	12,7	0,412 ^c
	Alkoholabusus	5	6,6	15	6,6	1,000 ^c
	Familienanamnese	2	2,6	3	1,3	0,453 ^c
Ver- sorg.	Coiling	52	68,4	122	53,5	0,023^c
	Clipping	24	31,6	106	46,5	
Blutungs- ausmaß	Intraventrikuläre Blutung	37	49,3	117	52,5	0,639 ^c
	Intrazerebrale Blutung	19	25,3	68	30,5	0,395 ^c
	Nachblutung	5	6,6	9	3,9	0,343 ^c
	Hydrozephalus	51	67,1	129	56,6	0,106 ^c
CVS	Max. Geschwindigkeit im TCD (cm/s)	267	(± 60)	258	(± 50)	0,246 ^t
	CVS nach <72 h	12	15,8	14	6,1	0,009^c
Manage- ment	Dekompressive Kraniektomie	17	22,4	49	21,5	0,872 ^c
	EVD	59	77,6	171	75,0	0,643 ^c
	VP-Shunt	29	38,2	65	28,5	0,115 ^c
Out- come	Mortalität	11	14,5	23	10,1	0,293 ^c
	Infarkt (vasospastisch)	29	38,2	25	11,0	0,001^c

^t t-Test^c Chi²-Test

Es zeigt sich kein Unterschied der demografischen Daten Geschlecht und Alter zwischen den beiden Subkollektiven ESL und BMT. Ferner lässt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Aneurysma-Größe und Lokalisation feststellen.

Betrachtet man die Vorerkrankungen und Risikofaktoren, so findet sich bei Patienten mit Spasmolyse eine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus (OR 3,94 (1,03 – 15,85), $p < 0,05$).

Bezüglich der Methode der Aneurysma-Versorgung wird ein Unterschied deutlich: Patienten mit interventionellem Coiling wurden häufiger spasmolysiert als Patienten mit operativem Clipping (OR 1,88 (1,09 – 2,73), $p < 0,05$).

Das Blutungsausmaß im Sinne von intraventrikulären oder intrazerebralen Blutungen, Nachblutungen oder der Ausbildung eines Hydrozephalus weist keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf, ebenso wenig wie das Management durch eine dekompressive Kraniektomie oder die Anlage einer EVD oder eines VP-Shunts.

Bei weiterer Betrachtung wird deutlich, dass sich der Zeitpunkt des Auftretens von Vasospasmen signifikant unterscheidet. CVS in den ersten 72 Stunden kommen bei Patienten mit ESL deutlich häufiger vor als bei Patienten mit BMT (OR 2,87 (1,26 – 6,51), $p < 0,01$). Die maximale Geschwindigkeit im transkranialen Doppler unterscheidet sich hingegen nicht zwischen den beiden Gruppen.

Der klinische Zustand bei Aufnahme unterscheidet sich nicht zwischen Patienten mit ESL und BMT gemessen am dichotomisierten GCS, mRS, H&H-Grad und WFNS-Grad (siehe Tabelle 17). Bezogen auf das radiologische Ausmaß der SAB lässt sich zwischen Patienten mit ESL und BMT ebenfalls kein Unterschied anhand der Klassifizierungen nach Fisher und dem BNI-Score feststellen.

Die im Rahmen des Outcomes untersuchte Mortalität weist keinen Unterschied auf. Vasospastische Infarkte entwickeln sich hingegen in der Gruppe ESL fast fünfmal so häufig (OR 5,01 (2,69 – 9,33), $p < 0,001$).

Tabelle 17: Klinische und radiologische Scores des Subkollektivs CVS bei Aufnahme

		ESL (n = 76)		BMT (n = 228)		p-Wert
		n	%	n	%	
GCS	3	23	30,3	53	23,3	0,221 ^C
	4 bis 15	53	69,7	174	76,7	
mRS	0	0	0,0	0	0,0	0,716 ^M
	1 Funktionell unabhängig	3	3,9	27	11,8	
	2	21	27,6	47	20,6	
	3	12	15,8	31	13,6	
	4 Funktionell abhängig	15	19,7	26	11,4	
	5	25	32,9	97	42,5	
Hunt&Hess	1 Low-grade SAB	10	13,2	21	9,2	0,780 ^M
	2	19	25,0	82	36,0	
	3	21	27,6	45	19,7	
	4 High-grade SAB	15	19,7	49	21,5	
	5	11	14,5	31	13,6	
WFNS	1 Low-grade SAB	21	27,6	72	31,6	0,729 ^M
	2	15	19,7	35	15,4	
	3	6	7,9	25	11,0	
	4 High-grade SAB	12	15,8	31	13,6	
	5	22	28,9	65	28,5	
Fisher	1	3	4,0	5	2,2	0,884 ^M
	2	6	8,0	14	6,3	
	3	62	82,7	199	89,2	
	4	4	5,3	5	2,2	
BNI	1	4	5,3	7	3,1	0,985 ^M
	2	17	22,7	49	22,0	
	3	35	46,7	118	52,9	
	4	14	18,7	39	17,5	
	5	5	6,7	10	4,5	

^C Chi²-Test

^M Mann-Whitney-U-Test

Die Aneurysma-Geometrie konnte bei 286 Patienten des Subkollektivs mit Vasospasmen untersucht werden. Die Mittelwerte des maximalen Durchmessers, der Höhe, des Halses und des Fundus-Durchmessers unterscheiden sich nicht zwischen den Subkollektiven ESL und BMT (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Aneurysma-Konfigurationen des Subkollektivs CVS

		ESL (n = 76)		BMT (n = 228)		p-Wert
		n	%/(SD)	n	%/(SD)	
Geometrie	Max. Aneurysma-Durchmesser (mm)	7,1	(±4,0)	7,1	(±3,5)	0,476 ^t
	Höhe (mm)	5,7	(±3,4)	5,7	(±3,1)	0,477 ^t
	Hals (mm)	3,0	(±1,2)	3,1	(±1,3)	0,234 ^t
	Fundus (mm)	5,2	(±3,7)	5,1	(±2,6)	0,428 ^t
Konfiguration	Sakkulär Typ I (einhalsig)	59	77,6	185	81,1	0,221 ^c
	Sakkulär Typ II (mehrhalsig)	3	3,9	4	1,8	
	Sakkulär Typ III (mit Tochteraneurysma)	7	9,2	7	3,1	
	Sakkulär Typ IV (mit Gefäßabgang)	4	5,3	4	1,8	
	Fusiform	1	1,3	1	0,4	
	Unklar/Sonstiges	2	2,6	16	7,0	
Lokalisation	A. carotis interna	11	14,5	20	8,8	0,150 ^c
	A. cerebri anterior	4	5,3	8	3,5	
	A. communicans anterior	28	36,8	58	25,4	
	A. cerebri media	18	23,7	75	32,9	
	A. communicans posterior	7	9,2	38	16,7	
	A. basilaris	4	5,3	13	5,7	
	Weitere Gefäße der hinteren Strombahn	4	5,3	16	7,0	

^t t-Test

^c Chi²-Test

Bei Untersuchung der Aneurysma-Konfigurationen lässt sich eine leichte Häufung von Aneurysmen mit Tochteraneurysmen und mehrhalsige Aneurysmen in der Gruppe der ESL erkennen. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Chi²-Test, p = 0,221). Ebenso lässt sich kein Unterschied bezüglich ihrer Lokalisation feststellen.

Der unmittelbare Effekt der interventionellen Vasospasmolyse auf fokale-neurologische Defizite stellte sich wie folgt dar: mehr als die Hälfte der Patienten zeigten direkt nach der Spasmolyse keine (49,3 %) oder weniger (18,8 %) FND. In 23,3 % der Patienten blieben die FND gleich und in 8,7 % fand sich eine progrediente Fokalneurologie (siehe Abbildung 9). In der Patientengruppe ohne FND sind Patienten miteingeschlossen, bei denen die Indikation für eine Spasmolyse aufgrund des komatösen Zustandes oder tiefer Sedation anhand von erhöhten Flussgeschwindigkeiten im TCD gestellt wurden, da eine Beurteilung fokale-neurologischer Defizite nicht möglich war.

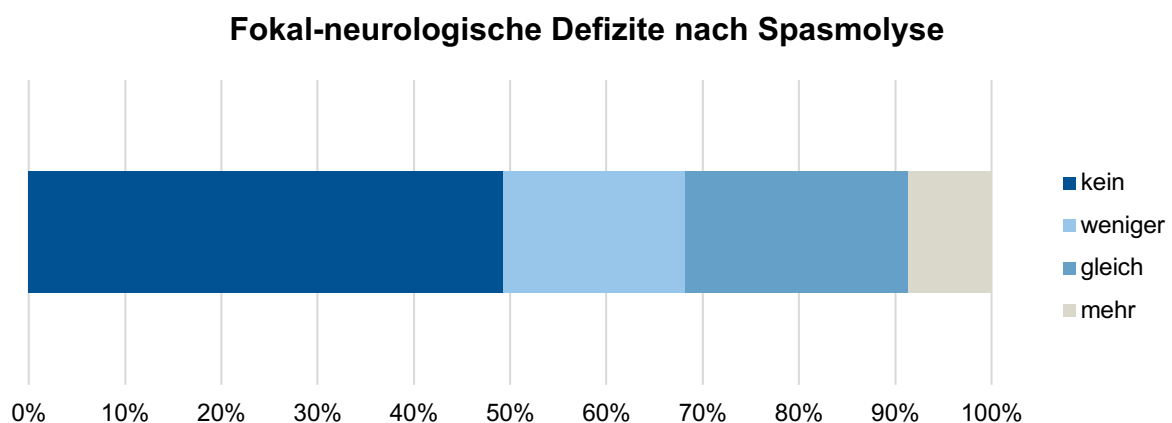


Abbildung 9: Entwicklung fokale-neurologischer Defizite nach endovaskulärer Vasospasmolyse

Bezüglich des interventionellen Risikos konnte in zwei Fällen (2,6 %) eine Gefäßruptur, in drei Fällen (3,9 %) eine Dissektion der Arterie sowie in fünf Fällen (6,6 %) eine Thrombose festgestellt werden. Ein Patient (1,3 %) entwickelte nach Spasmolyse ein Aneurysma spurium an der Einstichstelle.

Im multivariaten logistischen Regressionsmodell sind vasospastische Infarkte mit einem fünffach erhöhten Risiko für eine interventionelle Vasospasmolyse signifikant assoziiert (aOR 5,29 (2,39 – 11,71), $p < 0,001$). Zudem ist das Auftreten von Vasospasmen in den ersten 72 Stunden (ultra-early CVS) hoch-signifikant mit einer interventionellen Vasospasmolyse assoziiert (aOR 5,16 (1,64 – 16,22), $p < 0,01$). Die maximale Flussgeschwindigkeit im TCD korreliert leicht, aber nicht signifikant mit einer Vasospasmolyse. Weitere Parameter des multivariaten logistischen Modells finden sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Multivariate Analyse der interventionellen Vasospasmolyse

	Intervent. Vasospasmolyse	
	aOR (95%KI)	p-Wert
Alter	0,99 (0,97 – 1,02)	0,644
Clipping vs. Coiling	0,64 (0,32 – 1,27)	0,199
Max. Geschwindigkeit im TCD	1,01 (1,00 – 1,01)	0,091
CVS <72 h	5,16 (1,64 – 16,22)	0,005
GCS bei Aufnahme	0,96 (0,83 – 1,11)	0,572
Hunt&Hess-Score	0,82 (0,56 – 1,21)	0,319
mRS bei Aufnahme	0,84 (0,54 – 1,32)	0,460
WFNS-Score	1,06 (0,67 – 1,68)	0,807
Fisher-Score	1,09 (0,48 – 2,47)	0,831
BNI-Score	1,09 (0,74 – 1,63)	0,660
Dekompressive Kraniektomie	0,60 (0,24 – 1,49)	0,271
Intraventrikuläre Blutung	1,04 (0,53 – 2,06)	0,911
Intrazerebrale Blutung	0,86 (0,40 – 1,82)	0,685
Nachblutung	0,97 (0,22 – 4,40)	0,973
Hydrozephalus	2,16 (0,79 – 5,88)	0,134
VP-Shunt	1,48 (0,67 – 3,24)	0,332
EVD	0,64 (0,20 – 2,02)	0,442
Infarkt (vasospastisch)	5,29 (2,39 – 11,71)	0,001

4.4 Vasospastische Infarkte

Vasospasmen treten in verschiedenen Gefäßen unterschiedlich häufig auf. Dieser Unterschied ist signifikant (χ^2 -Test, $p < 0,05$). Es lässt sich beobachten, dass Aneurysmen der A. cerebri media (MCA) sowie der A. communicans posterior (PcomA) häufiger zu Vasospasmen führen als Aneurysmen anderer Gefäße (siehe Tabelle 20 und Abbildung 10).

Tabelle 20: Häufigkeit von Vasospasmen verschiedener Gefäße

Aneurysma-Gefäß	CVS (n = 304)		Kein CVS (n = 549)		Gesamt (n = 853)
	n	%	n	%	n
A. carotis interna (ICA)	31	39,2	48	60,8	79
A. cerebri anterior (ACA)	12	27,9	31	72,1	43
A. communicans anterior (AcomA)	86	29,7	204	70,3	290
A. cerebri media (MCA)	93	46,3	108	53,7	201
A. communicans posterior (PcomA)	45	34,7	58	56,3	103
A. basilaris (BA)	17	25,4	50	74,6	67
Weitere Gefäße der hinteren Strombahn	20	28,6	50	71,4	70

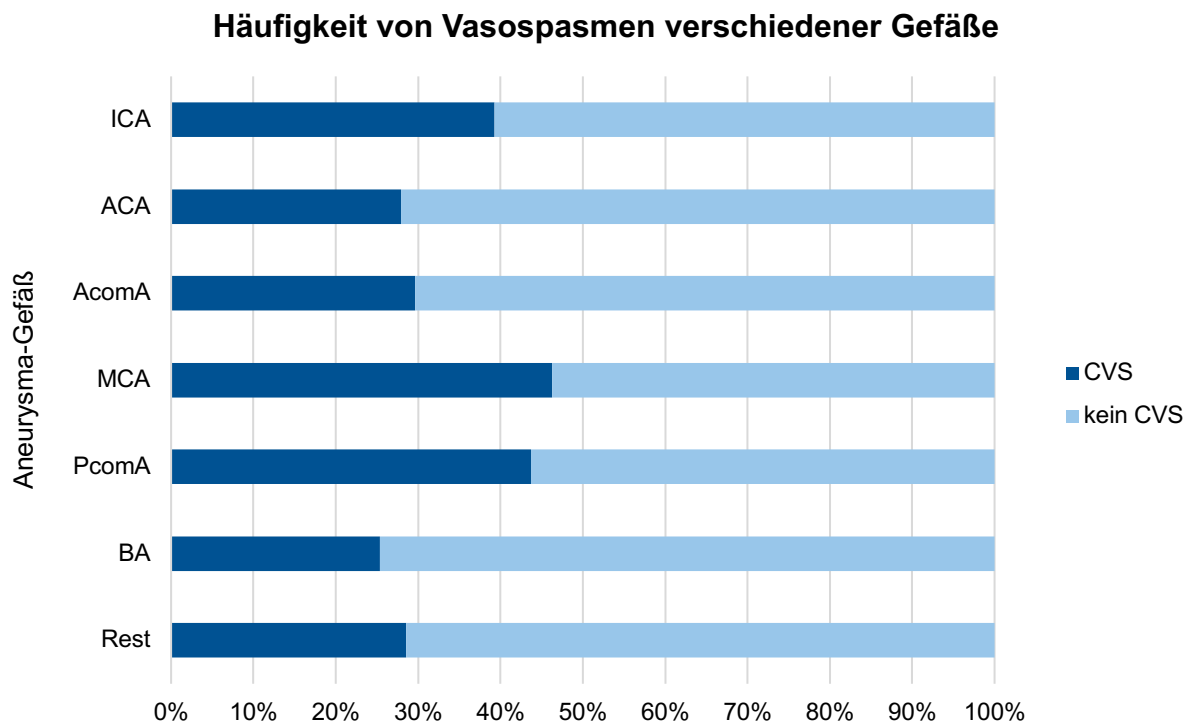


Abbildung 10: Häufigkeit von Vasospasmen verschiedener Gefäße

Bei 54 Patienten mit Vasospasmen (17,8 %) kommt es im Verlauf zu Infarzierungen des Hirngewebes hämodynamischer oder unklarer Genese (sogenannte vasospastische Infarkte). Vasospastische Infarkte kommen bei Patienten mit ESL im Vergleich zu Patienten mit BMT deutlich häufiger vor (38,2 vs. 11,0 %, OR 5,01 (2,69 – 9,33), $p < 0,001$) (siehe Tabelle 16). Patienten mit vasospastischen Infarkten weisen einen signifikant kleineren Aneurysmahals-Durchmesser als Patienten ohne vasospastische

Infarkte (2,7 mm vs. 3,1 mm, t-Test, $p < 0,05$). Die weiteren geometrischen Aspekte sowie Konfiguration und Lokalisation der Aneurysmen weisen hingegen keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Aneurysma-Konfiguration in Abhängigkeit vasospastischer Infarkte

		Infarkt (n = 54)		Kein Infarkt (n = 250)		p-Wert
		n	%/(SD)	n	%/(SD)	
Geometrie	Max. Aneurysma-Durchmesser (mm)	7,1	(± 4,3)	7,1	(± 3,4)	0,881 ^t
	Höhe (mm)	5,8	(± 3,6)	5,7	(± 3,1)	0,804 ^t
	Hals (mm)	2,7	(± 1,0)	3,1	(± 1,3)	0,044^t
	Fundus (mm)	5,3	(± 3,9)	5,1	(± 2,7)	0,631 ^t
Konfiguration	Sakkulär Typ I (einhalsig)	41	75,9	203	81,2	0,661 ^c
	Sakkulär Typ II (mehrhalsig)	2	3,7	5	2,0	
	Sakkulär Typ III (mit Tochteraneurysma)	4	7,4	10	4,0	
	Sakkulär Typ IV (mit Gefäßabgang)	2	3,7	15	6,0	
	Fusiform	1	1,9	3	1,2	
	Unklar/Sonstiges	4	7,4	14	5,6	
Lokalisation	A. carotis interna	8	14,8	23	9,2	0,158 ^c
	A. cerebri anterior	2	3,7	2	4,0	
	A. communicans anterior	20	37,0	20	26,4	
	A. cerebri media	15	27,8	78	31,2	
	A. communicans posterior	4	7,4	41	16,4	
	A. basilaris	1	1,9	16	6,4	
	restliche Gefäße der hinteren Strombahn	4	7,4	16	6,4	

^t t-Test

^c Chi²-Test

Im multivariaten Modell zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen geclippten und gecoilten Patienten (aOR 0,32 (0,13 – 0,79), $p < 0,05$) sowie Patienten mit ESL und mit BMT (aOR 6,14 (2,70 – 13,98), $p < 0,001$).

Ein niedriger BNI-Score ist mit dem Auftreten vasospastischen Infarkten assoziiert (aOR 0,61 (0,38 – 0,97), $p < 0,05$). Eine dekompressive Kraniektomie zeigt sich ebenfalls als signifikanter prognostischer Faktor in unserem Modell (aOR 3,57 (1,32 – 9,65), $p < 0,05$). Für Nachblutungen lässt sich eine nicht-signifikante Häufung bei Patienten mit vasospastischen Infarkten erkennen. Die weiteren Variablen des Modells sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22: Multivariate Analyse der vasospastischen Infarkte

	Vasospastische Infarkte	
	aOR (95%KI)	p-Wert
Alter	1,03 (1,00 – 1,06)	0,091
Clipping vs. Coiling	0,32 (0,13 – 0,79)	0,013
Max. Geschwindigkeit im TCD	1,00 (0,99 – 1,01)	0,545
CVS <72 h	1,15 (0,29 – 4,47)	0,844
Interventionelle Vasospasmolyse	6,14 (2,70 – 13,98)	0,001
GCS bei Aufnahme	1,01 (0,85 – 1,20)	0,903
Hunt&Hess-Score	1,14 (0,70 – 1,88)	0,598
mRS bei Aufnahme	1,22 (0,71 – 2,10)	0,474
WFNS-Score	0,79 (0,48 – 1,37)	0,392
Fisher-Score	0,75 (0,30 – 1,89)	0,540
BNI-Score	0,61 (0,38 – 0,97)	0,035
Dekompressive Kraniektomie	3,57 (1,32 – 9,65)	0,012
Intraventrikuläre Blutung	0,82 (0,36 – 1,87)	0,633
Intrazerebrale Blutung	2,18 (0,93 – 5,13)	0,074
Nachblutung	4,32 (0,97 – 19,26)	0,055
Hydrozephalus	0,76 (0,27 – 2,16)	0,603
VP-Shunt	0,63 (0,25 – 1,58)	0,321
EVD	3,15 (0,81 – 12,36)	0,099

4.5 Outcome

Von unserem Subkollektiv CVS verstarben 34 Patienten (11,2 %) im stationären Umfeld, davon 11 Patienten in der Kohorte ESL (14,5 %) und 23 Patienten in der Kohorte BMT (10,1 %). Für die Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen nachgewiesen werden (OR 1,51 (0,69 – 3,26), $p = 0,293$).

Patienten mit ESL weisen im Vergleich zu Patienten mit BMT ein signifikant schlechteres Outcome in Bezug auf mRS und GOS bei Entlassung auf (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$, siehe Tabelle 23 sowie Abbildung 11 und Abbildung 12).

Tabelle 23: Outcome des Subkollektivs CVS bei Entlassung

Outcome bei Entlassung		ESL (n = 76)		BMT (n = 228)		p-Wert
		n	%	n	%	
modified Rankin Scale	0	0	0,0	8	3,5	0,014^M
	1 Funktionell unabhängig	7	9,2	49	21,5	
	2	11	14,5	41	18,0	
	3	13	17,1	24	10,5	
	4 Funktionell abhängig	18	23,7	33	14,5	
	5	16	21,1	50	21,9	
	6 Verstorben	11	14,5	23	10,1	
Glasgow Outcome Scale	1 Verstorben	11	14,5	23	10,1	0,007^M
	2	16	21,1	33	14,5	
	3 Starke Behinderung	20	26,3	45	19,7	
	4	12	15,8	41	18,0	
	5 Schwache Behinderung	17	22,4	86	37,7	

^M Mann-Whitney-U-Test

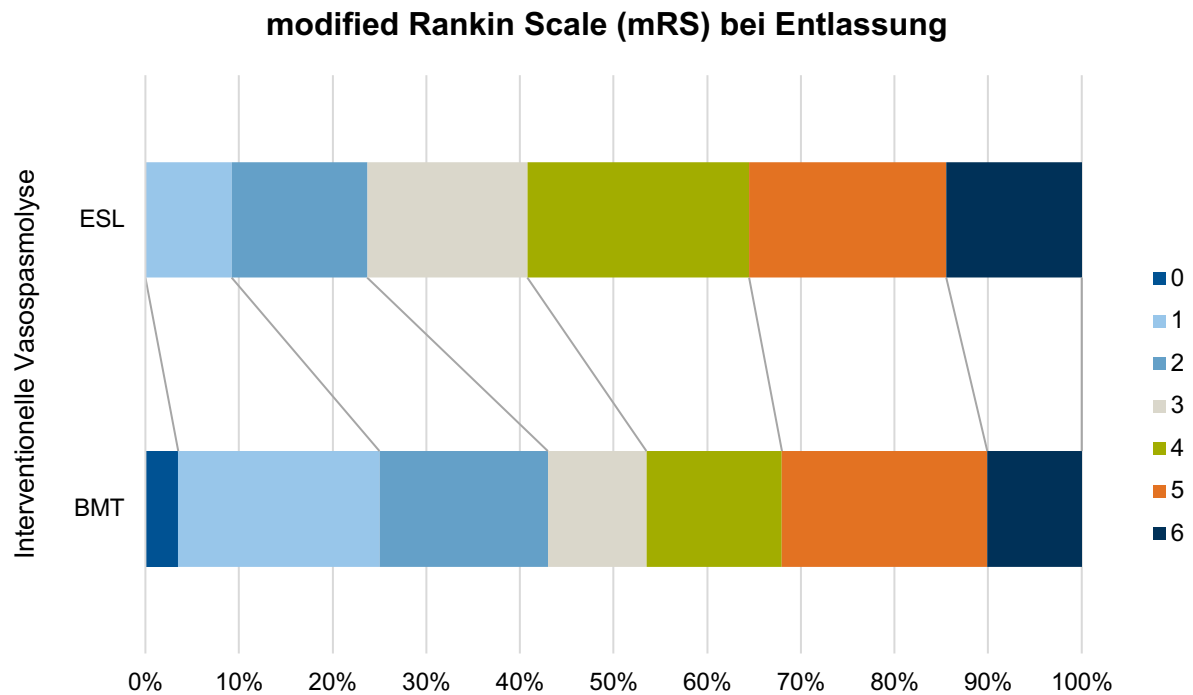


Abbildung 11: Modified Rankin Scale bei Entlassung

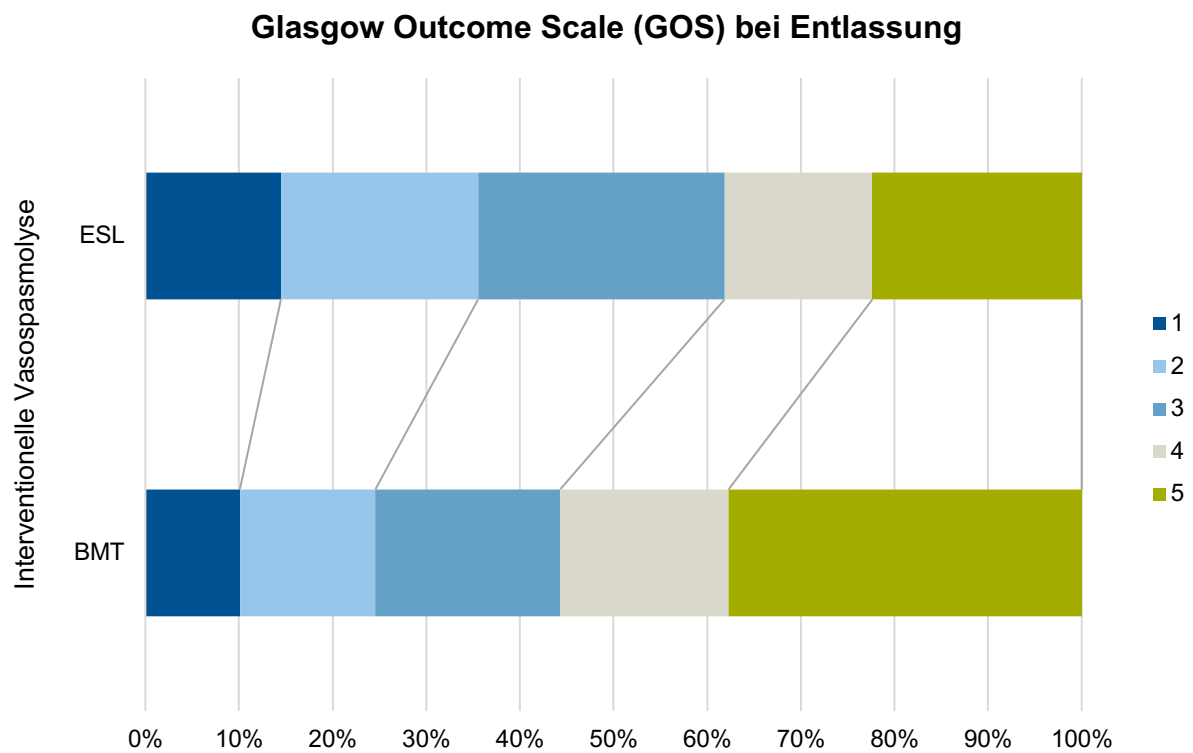


Abbildung 12: Glasgow Outcome Scale bei Entlassung

4.5.1 Mortalität

Ein weiterer Endpunkt der Studie ist das Versterben bei Patienten mit CVS. In der univariaten Analyse konnte in Bezug auf die Mortalität kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geometrie, Konfiguration oder Lokalisation des Aneurysmas festgestellt werden (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Aneurysma-Konfiguration in Abhängigkeit von der Mortalität

		Verstorben (n = 34)		Nicht verstorben (n = 270)		p-Wert
		n	%/(SD)	n	%/(SD)	
Geometrie	Max. Aneurysma-Durchmesser (mm)	7,1	(± 3,5)	7,3	(± 3,6)	0,360 ^t
	Höhe (mm)	5,2	(± 2,6)	5,8	(± 3,2)	0,207 ^t
	Hals (mm)	3,2	(± 1,5)	3,0	(± 1,2)	0,205 ^t
	Fundus (mm)	5,4	(± 2,9)	5,1	(± 2,9)	0,337 ^t
Konfiguration	Sakkulär Typ I (einhalsig)	28	82,3	216	80,0	0,437 ^c
	Sakkulär Typ II (mehrhalsig)	0	0	7	2,6	
	Sakkulär Typ III (mit Tochteraneurysma)	1	2,9	13	4,8	
	Sakkulär Typ IV (mit Gefäßabgang)	0	0	17	6,3	
	Fusiform	0	0	4	1,5	
	Unklar/Sonstiges	5	14,7	13	4,8	
Lokalisation	A. carotis interna	5	14,7	26	9,6	0,753 ^c
	A. cerebri anterior	2	5,9	10	3,7	
	A. communicans anterior	7	20,6	79	29,3	
	A. cerebri media	10	29,4	83	30,7	
	A. communicans posterior	5	14,7	40	14,8	
	A. basilaris	3	8,8	14	5,2	
	restliche Gefäße der hinteren Strombahn	2	5,9	18	6,7	

^t t-Test

^c Chi²-Test

Im multivariaten Modell zeigen sich die Variablen Alter (aOR 1,08 (1,03 – 1,13), $p < 0,001$), interventionelle Vasospasmolyse (aOR 4,23 (1,10 – 16,25), $p < 0,05$), dekompressive Kraniektomie (aOR 7,32 (1,89 – 28,40) $p < 0,001$) sowie VP-Shunt (aOR 0,01 (0,01 – 0,08), $p < 0,001$) mit der Mortalität signifikant assoziiert. Vasospastische Infarkte zeigen einen nicht-signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität. Die weiteren adjustierten Odds Ratios sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Multivariate Analyse der Mortalität

	Mortalität	
	aOR (95%KI)	p-Wert
Alter	1,08 (1,03 – 1,13)	0,001
Clipping vs. Coiling	0,87 (0,28 – 2,72)	0,805
Max. Geschwindigkeit im TCD	1,00 (0,99 – 1,01)	0,708
CVS <72 h	1,00	0,998
Interventionelle Vasospasmolyse	4,23 (1,10 – 16,25)	0,036
GCS bei Aufnahme	0,95 (0,73 – 1,22)	0,671
Hunt&Hess-Score	1,10 (0,56 – 2,19)	0,779
mRS bei Aufnahme	0,75 (0,33 – 1,72)	0,496
WFNS-Score	1,65 (0,72 – 3,79)	0,234
Fisher-Score	0,53 (0,10 – 2,77)	0,451
BNI-Score	1,81 (0,89 – 3,70)	0,102
Dekompressive Kraniektomie	7,32 (1,89 – 28,40)	0,004
Intraventrikuläre Blutung	1,11 (0,37 – 3,37)	0,850
Intrazerebrale Blutung	1,13 (0,36 – 3,54)	0,837
Nachblutung	0,26 (0,02 – 3,20)	0,294
Hydrozephalus	1,83 (0,53 – 6,35)	0,341
VP-Shunt	0,01 (0,00 – 0,08)	0,001
EVD	2,77 (0,35 – 21,64)	0,331
Infarkt (vasospastisch)	3,50 (0,97 – 12,64)	0,056

4.5.2 Outcome bei Entlassung

Bei Entlassung zeigen sich in der multivariaten logistischen Analyse die Parameter Alter (aOR 1,10 (1,06 – 1,14), $p < 0,001$), der HH-Score (aOR 1,66 (1,05 – 2,61), $p < 0,05$), die Notwendigkeit einer dekompressiven Kraniektomie (aOR 11,76 (3,96 – 34,92), $p < 0,001$) sowie das Auftreten vasospastischer Infarkte (aOR 9,18 (2,71 – 31,11), $p < 0,001$) mit einem ungünstigen GOS (GOS 1 bis 3) assoziiert (siehe Tabelle 26). In der Gruppe ESL zeigt sich eine nicht-signifikante Tendenz für einen ungünstigen GOS. Ebenso lässt sich eine nicht-signifikante Abhängigkeit von GCS und mRS bei Aufnahme erkennen.

Das Vorhandensein fokale-neurologischer Defizite bei Entlassung ist im multivariaten Modell signifikant mit dem Alter der Patienten (aOR 1,05 (1,02 – 1,08), $p < 0,001$), der maximalen Flussgeschwindigkeit im TCD (aOR 1,01, (1,00 – 1,02), $p < 0,05$), einer interventionellen Vasospasmolyse (aOR 2,31 (1,10 – 4,83), $p < 0,05$), der Notwendigkeit einer dekompressiven Kraniektomie (aOR 3,70 (1,62 – 8,45), $p < 0,001$) sowie mit intrazerebralen Blutungen (aOR 2,06 (1,02 – 4,19), $p < 0,05$) und vasospastischen Infarkten (aOR 3,46 (1,40 – 8,57), $p < 0,001$) assoziiert. Nicht-signifikante Unterschiede lassen sich beim GCS bei Aufnahme und bei der Anlage einer EVD erkennen.

Tabelle 26: Multivariate Analyse der Outcome-Parameter bei Entlassung

	GOS 1 – 3 bei Entlassung		FND bei Entlassung	
	aOR (95%KI)	p-Wert	aOR (95%KI)	p-Wert
Alter	1,10 (1,06 – 1,14)	0,001	1,05 (1,02 – 1,08)	0,001
Clipping vs. Coiling	1,28 (0,57 – 2,86)	0,548	1,03 (0,53 – 2,00)	0,926
Max. Geschwindigkeit im TCD	1,01 (1,00 – 1,01)	0,114	1,01 (1,00 – 1,02)	0,011
CVS <72 h	0,96 (0,21 – 4,35)	0,959	1,55 (0,44 – 5,53)	0,469
Intervent. Vasospasmolyse	2,38 (0,96 – 5,91)	0,062	2,31 (1,10 – 4,83)	0,027
GCS bei Aufnahme	1,16 (0,98 – 1,37)	0,078	1,13 (0,98 – 1,31)	0,087
Hunt&Hess-Score	1,66 (1,05 – 2,61)	0,030	1,20 (0,82 – 1,75)	0,343
mRS bei Aufnahme	1,67 (1,00 – 2,78)	0,052	1,22 (0,79 – 1,89)	0,368
WFNS-Score	1,27 (0,75 – 2,13)	0,373	1,32 (0,84 – 2,08)	0,226
Fisher-Score	1,31 (0,44 – 3,89)	0,624	1,24 (0,49 – 3,12)	0,652
BNI-Score	0,94 (0,61 – 1,46)	0,796	1,01 (0,69 – 1,48)	0,951
Dekompressive Kraniektomie	11,76 (3,96 – 34,92)	0,001	3,70 (1,62 – 8,45)	0,002
Intraventrikuläre Blutung	1,08 (0,49 – 2,40)	0,850	1,11 (0,57 – 2,17)	0,758
Intrazerebrale Blutung	1,57 (0,68 – 3,65)	0,292	2,06 (1,02 – 4,19)	0,045
Nachblutung	1,89 (0,25 – 14,14)	0,538	3,94 (0,66 – 23,63)	0,133
Hydrozephalus	1,62 (0,57 – 4,60)	0,363	1,26 (0,52 – 3,08)	0,607
VP-Shunt	0,70 (0,28 – 1,77)	0,454	0,54 (0,25 – 1,16)	0,113
EVD	1,87 (0,52 – 6,77)	0,340	2,97 (0,98 – 8,99)	0,055
Infarkt (vasospastisch)	9,18 (2,71 – 31,11)	0,001	3,46 (1,40 – 8,57)	0,007

4.5.3 Outcome bei Follow-up

Für die Follow-up-Untersuchungen stellten sich 236 Patienten (87,4 %) in unserer Klinik nach einem fest definierten Zeitraum vor (sechs Monate). In der univariaten Analyse der Outcome-Parameter wird deutlich, dass Patienten in der Gruppe ESL gemessen am mRS und GOS weniger funktionell unabhängig sind als Patienten mit BMT (vergleiche Tabelle 27, Abbildung 13 und Abbildung 14).

Tabelle 27: Outcome des Subkollektivs CVS nach sechs Monaten

Outcome nach sechs Monaten			ESL (n = 60)		BMT (n = 176)		p-Wert
			n	%	n	%	
modified Rankin Scale	0		1	1,7	24	13,6	0,005^M
	1	Funktionell unabhängig	11	18,3	47	26,7	
	2		11	18,3	38	21,6	
	3		8	13,3	10	5,7	
	4	Funktionell abhängig	11	18,3	15	8,5	
	5		11	18,3	17	9,7	
	6	Verstorben	7	11,7	25	14,2	
Glasgow Outcome Scale	1	Verstorben	7	11,7	25	14,2	0,036^M
	2		9	15,0	14	8,0	
	3	Starke Behinderung	10	16,7	19	10,8	
	4		12	20,0	22	12,5	
	5	Schwache Behinderung	22	36,7	96	54,4	

^M Mann-Whitney-U-Test

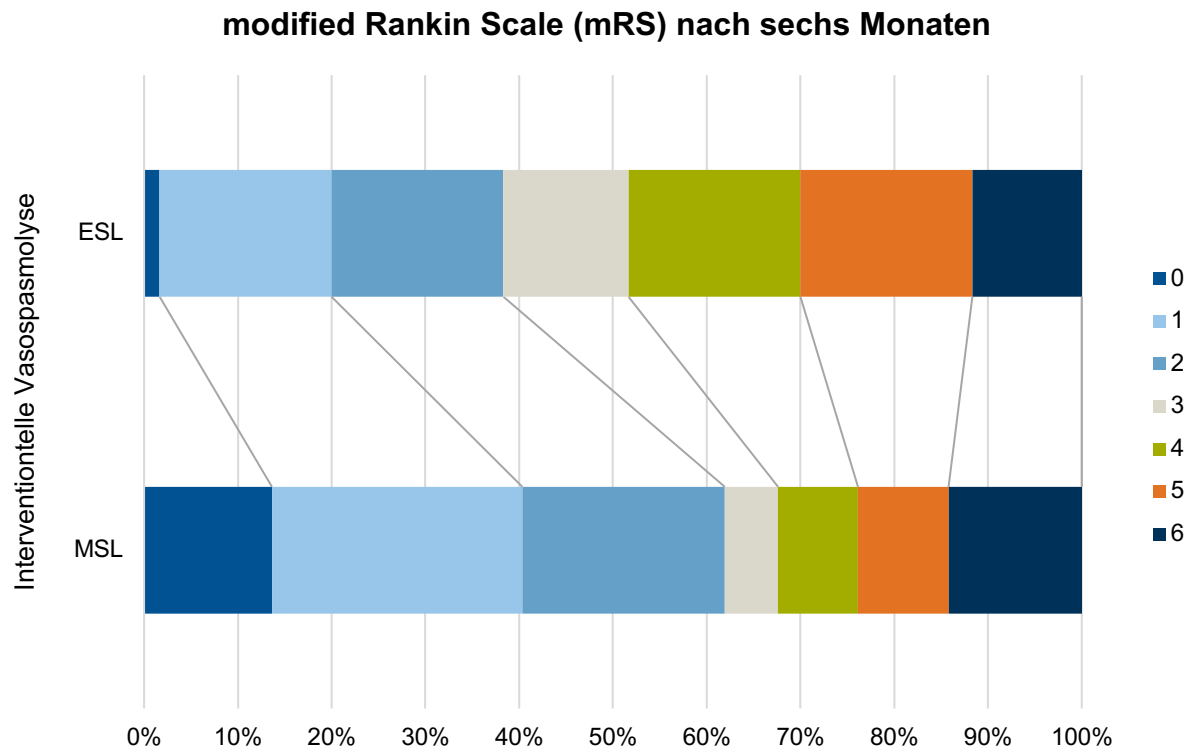


Abbildung 13: Modified Rankin Scale nach sechs Monaten

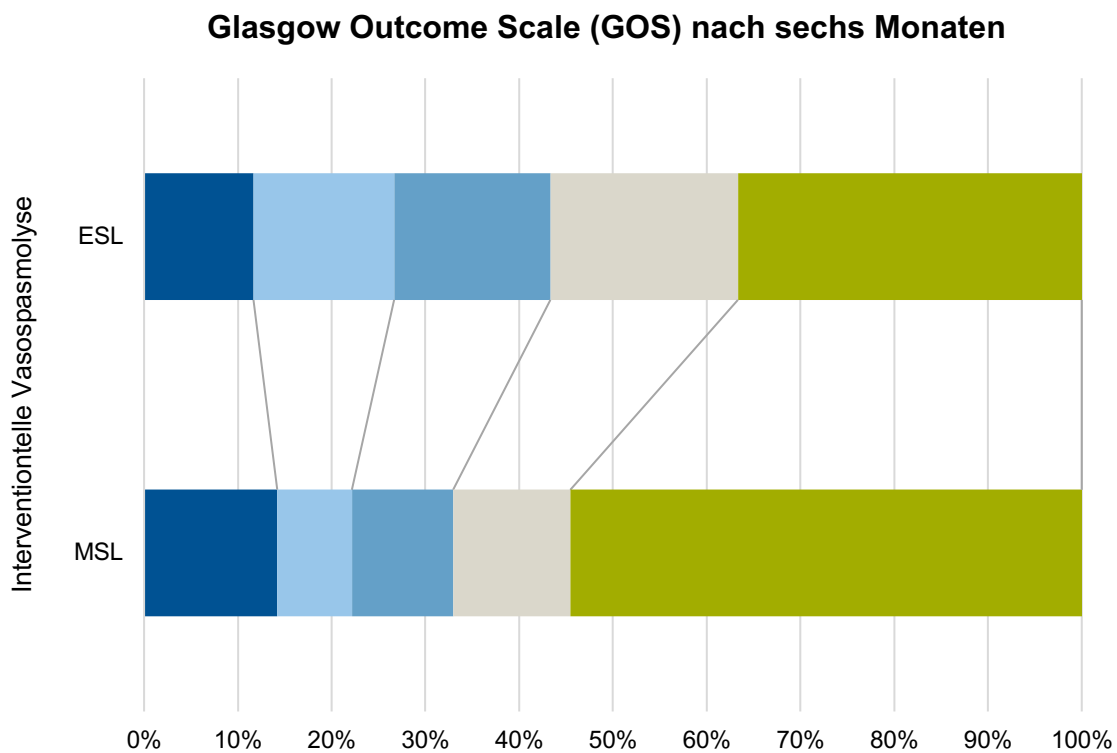


Abbildung 14: Glasgow Outcome Scale nach sechs Monaten

Dichotomisiert kommt ein ungünstiges funktionelles Outcome bei Follow-up (definiert als GOS 1 bis 3) in der Gruppe ESL fast doppelt so häufig vor (OR 1,927 (1,068 – 3,476), $p < 0,05$). Eine Arbeitsfähigkeit wird in dieser Gruppe deutlich seltener erreicht (OR 0,369 (0,194 – 0,700), $p < 0,01$).

Bei der multivariaten Analyse der Outcome-Parameter bei Follow-up (siehe Tabelle 28) ist eine interventionelle Vasospasmolyse nicht signifikant prädiktiv für einen schlechten GOS (aOR 1,34 (0,47 – 3,81), $p = 0,582$) sowie für die Arbeitsfähigkeit (aOR 0,50 (0,19 – 1,32), $p = 0,161$).

Dichotomisiert nach GOS 1 bis 3 (starke Behinderung) und GOS 4 bis 5 (schwache Behinderung) zeigen sich die Variablen Alter (aOR 1,10 (1,06 – 1,15), $p < 0,001$), dekompressive Kraniektomie (aOR 28,96 (7,78 – 107,76), $p < 0,01$) und vasospastische Infarkte (aOR 18,14 (4,11 – 80,08), $p < 0,001$) hochsignifikant mit einem schlechten Outcome bei Follow-up assoziiert. Eine nicht-signifikante Assoziation mit einem ungünstigen GOS kann bei intraventrikulären Blutungen beobachtet werden.

Die Wahrscheinlichkeit des Wiedererreichens der Arbeitsfähigkeit bei Follow-up ist im multivariaten Modell invers mit dem Alter (aOR 0,92 (0,89 – 0,96), $p < 0,001$), einer dekompressiven Kraniektomie (aOR 0,10 (0,03 – 0,37), $p < 0,001$) sowie vasospastischen Infarkten assoziiert (aOR 0,10 (0,02 – 0,61), $p < 0,05$).

Tabelle 28: Multivariate Analyse der Outcome-Parameter nach sechs Monaten

	GOS 1–3 bei FU		Arbeitsfähigkeit bei FU	
	aOR (95%KI)	p-Wert	aOR (95%KI)	p-Wert
Alter	1,10 (1,06 – 1,15)	0,001	0,92 (0,89 – 0,96)	0,001
Clipping vs. Coiling	0,60 (0,20 – 1,79)	0,358	1,07 (0,45 – 2,52)	0,880
Max. Geschwindigkeit im TCD	1,00 (0,99 – 1,01)	0,523	0,99 (0,98 – 1,00)	0,061
CVS <72 h	0,81 (0,11 – 5,98)	0,838	0,042 (0,07 – 2,55)	0,343
Intervent. Vasospasmolyse	1,34 (0,47 – 3,81)	0,582	0,50 (0,19 – 1,32)	0,161
GCS bei Aufnahme	1,08 (0,86 – 1,35)	0,515	1,02 (0,85 – 1,23)	0,811
Hunt&Hess-Score	1,19 (0,69 – 2,05)	0,544	0,70 (0,42 – 1,16)	0,166
mRS bei Aufnahme	1,11 (0,59 – 2,10)	0,751	0,89 (0,54 – 1,47)	0,637
WFNS-Score	1,51 (0,73 – 3,12)	0,273	1,16 (0,65 – 2,08)	0,623
Fisher-Score	0,48 (0,13 – 1,72)	0,258	0,55 (0,16 – 1,87)	0,339
BNI-Score	1,39 (0,81 – 2,37)	0,231	1,28 (0,78 – 2,11)	0,328
Dekompressive Kraniektomie	28,96 (7,78 – 107,76)	0,002	0,10 (0,03 – 0,37)	0,001
Intraventrikuläre Blutung	2,37 (0,93 – 6,05)	0,070	0,73 (0,32 – 1,67)	0,449
Intrazerebrale Blutung	1,42 (0,52 – 3,91)	0,498	0,68 (0,25 – 1,80)	0,436
Nachblutung	0,60 (0,09 – 3,89)	0,595	1,00	0,999
Hydrozephalus	2,45 (0,69 – 8,64)	0,164	1,30 (0,41 – 4,11)	0,661
VP-Shunt	0,76 (0,26 – 2,18)	0,608	0,86 (0,31 – 2,37)	0,772
EVD	1,33 (0,28 – 6,40)	0,721	0,26 (0,07 – 1,01)	0,052
Infarkt (vasospastisch)	18,14 (4,11 – 80,08)	0,001	0,10 (0,02 – 0,61)	0,013

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde über einen Gesamtzeitraum von 14 Jahren eine Studienpopulation von insgesamt 853 Patienten retrospektiv untersucht und umfassend analysiert. Kern der Studie war die Fragestellung, welche Komplikationen bei Patienten mit einer SAB und Vasospasmen das klinische Outcome beeinflussen, welche Prädiktoren die Notwendigkeit einer Vasospasmolyse vorhersagen sowie ob und welche Patientengruppen von einer Vasospasmolyse profitieren.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die untersuchte Gesamtkohorte zeigt eine große Heterogenität bezüglich demografischer Daten, Vorerkrankungen, Aneurysma-Konfigurationen, klinischer Beeinträchtigung, Komplikationen wie Vasospasmen und Infarkten.

Bei über einem Drittel der Patienten der Studienpopulation traten Vasospasmen auf. Frauen sowie jüngere Patienten trugen dabei ein höheres Risiko Vasospasmen zu entwickeln. Gemessen am mRS, H&H und WNFS-Grad sind Patienten mit Vasospasmen bei Aufnahme stärker betroffen als Patienten ohne Vasospasmen. Die Menge des subarachnoidalen Blutes gemessen am Fisher- und BNI-Score, sowie intrazerebrales Blut korreliert signifikant mit dem Auftreten von Vasospasmen. Das Risiko zur Entwicklung von Vasospasmen ist bei Patienten nach Clipping im Vergleich zu Coiling erhöht, unabhängig von der Lokalisation der Aneurysmen, ebenso wie nach einer dekompressiven Kraniektomie.

Ein Viertel der Patienten mit Vasospasmen wurde einer endovaskulären Vasospasmolyse unterzogen. Diese Patienten waren gegenüber Patienten mit rein medikamentöser Spasmolyse bei Aufnahme klinisch ähnlich stark betroffen und wiesen eine ähnliche Aneurysmakonfiguration sowie Lokalisation auf.

In knapp 70 % der Fälle konnte durch eine interventionelle Spasmolyse eine unmittelbare Verbesserung oder komplette Remission der Fokalneurologie erreicht werden. Das interventionelle Risiko einer intraarteriellen Vasospasmolyse war gering und beschränkte sich auf vereinzelte Fälle von Dissektionen, Rupturen und Thrombosen.

Knapp 18 % der Patienten mit Vasospasmen entwickelten im Verlauf des stationären Aufenthaltes vasospastische Infarkte. Diese traten je nach Gefäß unterschiedlich

häufig auf, bei Aneurysmen der MCA und PcomA waren Infarkte häufiger zu beobachten als in anderen Gefäßen. Infarkte waren in unserer Analyse mit einer dekompressiven Kraniektomie und Coiling assoziiert. In knapp 40 % der Patienten mit vasospastischen Infarkten wurde eine interventionelle Vasospasmolyse durchgeführt.

In unserer Gesamtkohorte verstarben 13,8 % im stationären Umfeld. Im multivariaten Modell zeigt sich eine dekompressive Kraniektomie mit einer über siebenfach erhöhten Mortalität assoziiert.

Bei Entlassung konnten alle Patienten erneut anhand des GOS und mRS beurteilt werden. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Patienten mit einer interventionellen Vasospasmolyse häufiger mit einem schlechten Outcome und funktionellen Defiziten im Sinne von FND bei Entlassung vergesellschaftet sind. Zusätzlich haben die Prädiktoren dekompressive Kraniektomie und vasospastische Infarkte eine signifikante Vorhersagekraft für ein schlechtes Outcome. Ein hoher maximaler Fluss im TCD sowie intrazerebrale Blutungen haben ebenso einen prädiktiven Wert für das Auftreten von FND.

Bei Wiedervorstellung nach sechs Monaten konnten wir mit 87,4 % einen sehr großen Anteil der Patienten nachuntersuchen. Für einen schlechten klinischen Zustand bei Follow-up (GOS 1 bis 3) wiesen neben einem hohen Alter die Prädiktoren dekompressive Kraniektomie und vasospastische Infarkte eine statistisch signifikante Vorhersagekraft auf. In der multivariaten Analyse zeigte sich bei Patienten mit Vasospasmen hingegen kein Unterschied in Bezug auf ein schlechtes Outcome bei Follow-up zwischen Patienten mit und ohne interventionelle Spasmolyse.

5.2 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur

Die demografischen Daten unserer Studienpopulation wie das durchschnittliche Alter, Geschlechterverteilung sowie klinischer Zustand bei Aufnahme, radiologisches Blutungsausmaß, Aneurysmakonfiguration und -lokalisierung weisen eine hohe Übereinstimmung mit bisherigen Studienergebnissen auf (Brisman et al., 2006; Fuentes et al., 2022; van Gijn et al., 2007).

Die in unserer Studie ermittelte Inzidenz der Vasospasmen von 36 % liegt unter der Inzidenz bisheriger Untersuchungen von 50 bis 90 % (Dorsch, 1994; Francoeur & Mayer, 2016). Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass sich die ermittelten

Inzidenzen aufgrund unterschiedlicher Definitionskriterien von Vasospasmen zwischen den Studien stark unterscheiden (van Gijn et al., 1994; Vergouwen, 2011). In unserer Studie sahen wir bei Patienten mit Vasospasmen ein niedrigeres Durchschnittsalter, eine geringere Aneurysmagröße, einen schlechteren klinischen Zustand bei Aufnahme sowie ein größeres radiologisches Blutungsausmaß im Vergleich zu Patienten mit einer SAB ohne Vasospasmen, was bereits in der Vergangenheit gezeigt werden konnte (Findlay et al., 2016; Fisher et al., 1980; Goertz et al., 2021; Hussein et al., 2014; Wilson et al., 2012).

Das Auftreten von Vasospasmen ist signifikant mit intrazerebralen Blutungen assoziiert, was bisher in der Literatur nur bei traumatischen SABs publiziert wurde (Al-Mufti, Amuluru, et al., 2017). Eine Assoziation von Vasospasmen mit IVH bestätigte sich in unserer Studie hingegen nicht, wie bereits vorbeschrieben (Kiphuth et al., 2011). Patienten nach Clipping entwickelten in unserem Kollektiv häufiger Vasospasmen im Vergleich zu Patienten nach Coiling. Bisher lässt sich nur eine aktuelle Studie finden, die einen ähnlichen Zusammenhang in einem Kollektiv von 456 Patienten zeigen konnte (Joos et al., 2023). Eine ältere Meta-Analyse konnte wiederum keine Abhängigkeit von der Behandlungsmodalität zeigen (Jiang et al., 2020).

Das Auftreten eines Hydrozephalus bei Patienten mit Vasospasmen ist mit knapp 60 % im Vergleich zur aktuellen Studienlage fast doppelt so hoch (Chen et al., 2017), dennoch gibt es vereinzelte Studien, die ebenfalls eine so hohe Rate beobachtet haben (Black, 1986).

Unsere ermittelten Risikofaktoren (Diabetes mellitus) und Prädiktoren (ultra-early CVS, vasospastische Infarkte) für eine endovaskuläre Spasmolyse decken sich mit bisherigen Studienergebnissen (Al-Mufti, Roh, et al., 2017; Badjatia et al., 2005; Jabbarli et al., 2016).

Die endovaskuläre Vasospasmolyse führte in unserer Kohorte in einigen Fällen zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, in vielen Fällen blieb sie jedoch ohne Effekt und bei wenigen Fällen sogar zu einer Verschlechterung der fokale-neurologischen Symptomatik. Ähnliche Phänomene sind bereits beschrieben: in mehreren Studien konnte zwar eine Verbesserung der angiografischen Vasospasmen beobachtet werden, dennoch blieb ein Rückgang der Fokalneurologie häufig aus (Bashir et al., 2016; Goel et al., 2016; Samuelsson et al., 2022). Vasospasmolyse-assoziierte

Komplikationen wie Dissektionen wurden in unserer Studie ähnlich selten beobachtet wie zuvor beschrieben (Weiss et al., 2019).

Die Häufigkeit vasospastischer Infarkte von knapp 18 % liegt im Vergleich zur Literatur sehr niedrig, jedoch variiert dort die Häufigkeit zwischen 20 und 60 % (Cho et al., 2011; Hanggi et al., 2008). Patienten nach Coiling sind in unserer Analyse einem deutlich höheren Risiko für vasospastische Infarkte ausgesetzt. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zum bisherigen Stand der Forschung, in denen kein Unterschied zwischen den Methoden Coiling und Clipping nachgewiesen wurde (Li et al., 2013). In einer anderen Metaanalyse wurde Patienten nach Coiling sogar ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung von Infarkten zugeschrieben (Peng et al., 2022). Eine mögliche Ursache für das erhöhte Infarktrisiko in der Coiling-Gruppe könnte in einer inhomogenen Verteilung der Patienten von Coiling- und Clipping-Gruppe begründet sein, da die Methode der Behandlung im interdisziplinären Konsens entschieden wird und Faktoren wie Alter, klinische Betroffenheit, Prognose, Komorbiditäten berücksichtigt werden. Ebenso haben die Lokalisation, Größe und Konfiguration eine direkte Auswirkung auf die Operabilität der Aneurysmen.

In unserem Vasospasmus-Kollektiv korreliert ein niedriger BNI-Score mit dem vermehrten Auftreten von vasospastischen Infarkten. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Analysen der Autoren, die den Score ursprünglich zur Vorhersage von symptomatischen Vasospasmen entwickelt haben und Infarkte als mögliche Folge der Vasospasmen bezeichnen (Wilson et al., 2012). Kleinere Aneurysmen scheinen eher zu Vasospasmen zu neigen, was vermehrt zu Infarkten führen kann (Goertz et al., 2021). In dieser Studie konnte hingegen kein direkter statistischer Zusammenhang zwischen der Morphologie und dem Auftreten von Infarkten festgestellt werden.

In Bezug auf das Outcome konnten wir für die Studienpopulation ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu vorherigen Studien ermitteln. Patienten nach Clipping und Patienten nach Coiling unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Outcomes, diese Beobachtung deckt sich mit Metaanalysen (Jiang et al., 2020).

Die errechnete Mortalität unserer Gesamtkohorte liegt mit 13,8 % im zu erwartenden Bereich, in einer Metastudie zeigt sich eine große Variabilität der Mortalität nach aneurysmatischer SAB zwischen 8 und 66 % (Nieuwkamp et al., 2009). Beeinflussende Faktoren sind ein hohes Alter, eine dekompressive Kraniektomie sowie die

Notwendigkeit einer interventionellen Spasmolyse. Hier kann eine Kraniektomie als Ausdruck eines massiv erhöhten Hirndruck als Grund herangezogen werden. Infarkte weisen in unserem multivariaten Modell eine leichte, aber nicht signifikante Vorhersagekraft auf, was mit früheren Studien übereinstimmt (Galea et al., 2017; Stienen et al., 2018). In diesen Studien wurden zusätzlich ein hoher WFNS-Score, Nachblutungen, IVH als Prädiktoren nachgewiesen, was sich in unserer Analyse nicht bestätigte.

Für Patienten nach endovaskulärer Vasospasmolyse errechnet sich ebenfalls ein vierfach so hohes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit BMT. Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass Patienten, die sich im stationären Aufenthalt aufgrund verstärkter Vasospasmen oder Infarkten klinisch verschlechtert haben, häufiger einer ESL unterzogen wurden und somit häufiger verstarben. Die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt) zeigt sich hingegen mit einer stark erniedrigten Mortalität assoziiert. Dies liegt dem Phänomen zugrunde, dass die Anlage eines VP-Shunts meist erst im Verlauf nach einigen Wochen oder Monaten durchgeführt wird, nachdem die Patienten die akute Phase der SAB und damit die Phase der höchsten Mortalität überlebt haben.

Die Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Entlassung Alter, Hunt&Hess-Score, dekompressive Kraniektomie und vasospastische Infarkte decken sich mit bisherigen Studienergebnissen (Goertz et al., 2021; Proust et al., 2010). Hohe Flussgeschwindigkeiten der zerebralen Gefäße sind mit der Entwicklung von FND assoziiert, was ebenfalls zuvor beschrieben wurde (Grosset et al., 1994; Grosset et al., 1992).

Bei Follow-up nach sechs Monaten wiesen 32,6 % der Patienten ein schlechtes Outcome (definiert als GOS 1 bis 3) auf. Dieser Wert liegt etwas niedriger als der ermittelte Wert in einer Studie von Roos et al. (2000). Das Outcome sowie die Mortalität scheinen sich aber in den letzten Jahren aufgrund weiterentwickelter Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten verbessert zu haben (Hop et al., 1997; Mukhtar et al., 2016; Nieuwkamp et al., 2009). Die Prädiktoren Alter, dekompressive Kraniektomie und vasospastische Infarkte wurden bereits in früheren Studien ermittelt (D'Ambrosio et al., 2005; Jaja et al., 2018; Wong et al., 2015).

Die Durchführung einer interventionellen Vasospasmolyse ist ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome bei Entlassung, jedoch nicht bei Follow-up. Dies lässt sich dadurch erklären, dass schwer betroffene Patienten mit einer Vasospasmolyse zwar

bei Entlassung stärker beeinträchtigt sind, der klinische Zustand sich aber zum Follow-up wieder verbessert. Patienten scheinen von einer Vasospasmolyse also weniger unmittelbar, sondern auf lange Sicht zu profitieren (Vossen et al., 2024).

5.3 Limitationen der Studie

Diese Untersuchung wurde als single-center-Studie an einem einzelnen Zentrum durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu verbessern, wäre eine multi-center-Studie mit Beteiligung mehrerer Zentren zu empfehlen.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie stellte es eine Herausforderung dar, ungenügend dokumentierte Daten nachzuerheben. Ferner konnten nur Daten, die im klinischen Alltag routinemäßig erhoben wurden, für die Studie verwendet und keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt werden. Teils noch analoge Aktenführung und unterschiedliche Dokumentationssysteme erschwerten die Datenerfassung zusätzlich.

Konkret ist hier die Erhebung fokal-neurologischer Defizite (FND) zu erwähnen. Hier wurde nur erfasst, ob im stationären Verlauf fokal-neurologische Defizite aufgetreten sind. Informationen über den genauen Zeitpunkt, die Ausprägung oder die Dynamik der Symptome wurden nicht erfasst. So ließ sich eine etwaige Verschlechterung der Symptomatik im Verlauf oder Besserung nach Vasospasmolyse nur unzureichend bewerten. Ebenso ist die Beurteilung von FND im komatösen oder sedierten Zustand nicht oder nur sehr schwer möglich.

Trotz der Größe der Gesamtkohorte und des langen Beobachtungszeitraums kann es innerhalb der Subkollektive zu inhomogenen Verteilungen gekommen sein, da die Einteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen (Clipping vs. Coiling oder BMT vs. ESL) einem interdisziplinären Konsens und damit vielen Faktoren wie beispielsweise Komorbiditäten, Alter, Lokalisation des Aneurysmas oder der Prognose unterlagen. Zusätzlich scheinen sich einige Variablen gegenseitig zu beeinflussen, was eine Auswertung und Berechnung der einzelnen Prädiktoren trotz Adjustierung der multivariaten Modelle erschwert.

Unsere Daten zeigen dennoch, dass bei einigen Patienten durch interventionelle Vasospasmolyse eine Verbesserung der Symptome erzielt werden konnten; bei vielen Patienten kam es zumindest zu keiner Verschlechterung. Durch das retrospektive

Design der Studie lässt sich nicht untersuchen, inwiefern sich die Fokalneurologie nach Vasospasmen ohne Spasmolyse entwickelt hätte. Eine kontrolliert randomisierte Studie mit einer Interventions- und einer Placebo-Kohorte mit systematischer Erhebung klinischer und angiografischer Daten wäre hier ein geeigneterer Ansatz zur Evaluation des Behandlungserfolgs.

6 Fazit

In dieser Studie untersuchten wir den Effekt von interventioneller Vasospasmolyse auf das Outcome von Patienten mit Vasospasmen nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Bei einem großen Patientenkollektiv konnten Risikofaktoren, klinischer Zustand, Blutungsausmaß, neurologische Beeinträchtigungen, Geometrie, Lokalisation und Konfiguration der Aneurysmen sowie Behandlungsmodalitäten und Komplikationen ermittelt werden. Zudem wurde eine Risikostratifizierung für die Entwicklung von Vasospasmen und vasospastischen Infarkten durchgeführt. Follow-up-Untersuchungen ermöglichten eine Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit im Verlauf.

Patienten mit Vasospasmen sind im Schnitt jünger, häufiger Frauen und weisen einen schlechteren klinischen Zustand und ein höheres Blutungsausmaß auf. Vasospasmen und vasospastische Infarkte treten bei kleineren Aneurysmen häufiger auf sowie bei Aneurysmen der A. cerebri media und A. communicans posterior. Die Aneurysmakonfiguration scheint hingegen keine Auswirkung zu haben. Patienten nach Clipping zeigen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Vasospasmen, unabhängig von der Lokalisation der Aneurysmen sowie nach dekompressiver Kraniektomie.

Das Risiko für vasospastische Infarkte ist bei Patienten nach Coiling, nach dekompressiver Kraniektomie oder bei einer Nachblutung deutlich erhöht. Die Analysen legen nahe, dass viele Faktoren wie Alter, Geschlecht, Lokalisation und Komplikationen sich gegenseitig beeinflussen und der jeweilige Effekt auf den klinischen Verlauf der betroffenen Patienten nicht klar berechnet werden kann.

Es konnte gezeigt werden, dass eine interventionelle Vasospasmolyse in manchen Patienten mit zerebralen Vasospasmen eine Verbesserung der fokal-neurologischen Defizite bei gleichzeitig geringem interventionellem Risiko erreichen kann. Einige Patienten entwickelten trotz intraarterieller Vasospasmolyse Infarkte oder fokalneurologische Defizite, die sich negativ auf den klinischen Zustand auswirkten.

Patienten, die einer interventionellen Vasospasmolyse unterzogen wurden, wiesen bei Entlassung zwar ein schlechteres Outcome auf, bei Follow-up nach sechs Monaten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. Die prädiktiven Faktoren für ein schlechtes Outcome sind neben einem hohen Patientenalter hohe

Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie, vasospastische Infarkte und eine dekompressive Kraniektomie als Ausdruck von gesteigertem Hirndruck.

Junge Frauen mit Aneurysmen der A. cerebri media oder der A. communicans posterior sowie generell nach chirurgischer Aneurysmaversorgung sind prädisponiert für die Entwicklung von Vasospasmen, ebenso wie Patienten nach einer dekompressiven Kraniektomie oder stattgehabter Nachblutung. Diese Risikogruppen sollten demnach engmaschig mittels transkraniellen Ultraschalls überwacht werden, um Vasospasmen frühzeitig zu erkennen und durch interventionelle Vasospasmolyse eine Infarzierung zu verhindern.

Literaturverzeichnis

- Al-Mufti, F., Amuluru, K., Changa, A., Lander, M., Patel, N., Wajswol, E., Al-Marsoum, S., Alzubaidi, B., Singh, I. P., Nuoman, R., & Gandhi, C. (2017). Traumatic brain injury and intracranial hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a systematic review. *Neurosurg Focus*, 43(5), E14.
<https://doi.org/10.3171/2017.8.FOCUS17431>
- Al-Mufti, F., Roh, D., Lahiri, S., Meyers, E., Witsch, J., Frey, H. P., Dangayach, N., Falo, C., Mayer, S. A., Agarwal, S., Park, S., Meyers, P. M., Connolly, E. S., Claassen, J., & Schmidt, J. M. (2017). Ultra-early angiographic vasospasm associated with delayed cerebral ischemia and infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 126(5), 1545-1551.
<https://doi.org/10.3171/2016.2.JNS151939>
- Badjatia, N., Topcuoglu, M. A., Buonanno, F. S., Smith, E. E., Nogueira, R. G., Rordorf, G. A., Carter, B. S., Ogilvy, C. S., & Singhal, A. B. (2005). Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 33(7), 1603-1609; quiz 1623.
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000168054.60538.2b>
- Baharoglu, M. I., Germans, M. R., Rinkel, G. J., Algra, A., Vermeulen, M., van Gijn, J., & Roos, Y. B. (2013). Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*(8), CD001245.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001245.pub2>
- Bashir, A., Andresen, M., Bartek, J., Jr., Cortsen, M., Eskesen, V., & Wagner, A. (2016). Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome. *Neuroradiol J*, 29(1), 72-81. <https://doi.org/10.1177/1971400915626429>
- Bassi, P., Bandera, R., Loiero, M., Tognoni, G., & Mangoni, A. (1991). Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*, 84(4), 277-281. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1991.tb04954.x>
- Beck, J., Raabe, A., Szelenyi, A., Berkefeld, J., Gerlach, R., Setzer, M., & Seifert, V. (2006). Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 37(11), 2733-2737.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000244762.51326.e7>
- Biller, J., Godersky, J. C., & Adams, H. P., Jr. (1988). Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 19(10), 1300-1305.
<https://doi.org/10.1161/01.str.19.10.1300>
- Biondi, A., Ricciardi, G. K., Puybasset, L., Abdenmour, L., Longo, M., Chiras, J., & Van Effenterre, R. (2004). Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(6), 1067-1076.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205150>

- Black, P. M. (1986). Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 18(1), 12-16.
<https://doi.org/10.1227/00006123-198601000-00003>
- Brisman, J. L., Song, J. K., & Newell, D. W. (2006). Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*, 355(9), 928-939. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052760>
- Broderick, J. P., Viscoli, C. M., Brott, T., Kernan, W. N., Brass, L. M., Feldmann, E., Morgenstern, L. B., Wilterdink, J. L., Horwitz, R. I., & Hemorrhagic Stroke Project, I. (2003). Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*, 34(6), 1375-1381.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000074572.91827.F4>
- Budohoski, K. P., Czosnyka, M., Kirkpatrick, P. J., Smielewski, P., Steiner, L. A., & Pickard, J. D. (2013). Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*, 9(3), 152-163.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.11>
- Charpentier, C., Audibert, G., Guillemin, F., Civit, T., Ducrocq, X., Bracard, S., Hepner, H., Picard, L., & Laxenaire, M. C. (1999). Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 30(7), 1402-1408. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1402>
- Chen, S., Luo, J., Reis, C., Manaenko, A., & Zhang, J. (2017). Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*, 2017, 8584753. <https://doi.org/10.1155/2017/8584753>
- Chen, S., Yang, Q., Chen, G., & Zhang, J. H. (2015). An update on inflammation in the acute phase of intracerebral hemorrhage. *Transl Stroke Res*, 6(1), 4-8.
<https://doi.org/10.1007/s12975-014-0384-4>
- Cho, W. S., Kang, H. S., Kim, J. E., Kwon, O. K., Oh, C. W., Son, Y. J., Know, B. J., Jung, C., & Hang, M. H. (2011). Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol*, 17(2), 169-178. <https://doi.org/10.1177/159101991101700205>
- Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., & Vespa, P. (2012). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 43(6), 1711-1737. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e3182587839>
- Cortnum, S., Sorensen, P., & Jorgensen, J. (2010). Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 66(5), 900-902; discussion 903. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000367722.66098.21>
- Crowley, R. W., Medel, R., Dumont, A. S., Ilodigwe, D., Kassell, N. F., Mayer, S. A., Ruefenacht, D., Schmiedek, P., Weidauer, S., Pasqualin, A., & Macdonald, R. L. (2011). Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 42(4), 919-923.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597005>

- D'Ambrosio, A. L., Sughrue, M. E., Yorgason, J. G., Mocco, J. D., Kreiter, K. T., Mayer, S. A., McKhann, G. M., 2nd, & Connolly, E. S., Jr. (2005). Decompressive hemicraniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with associated intracerebral hemorrhage: clinical outcome and quality of life assessment. *Neurosurgery*, 56(1), 12-19; discussion 19-20. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000144820.38439.63>
- Dandy, W. E. (1938). Intracranial Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Cured by Operation. *Ann Surg*, 107(5), 654-659. <https://doi.org/10.1097/00000658-193805000-00003>
- Dayyani, M., Sadeghirad, B., Grotta, J. C., Zabihiyan, S., Ahmadvand, S., Wang, Y., Guyatt, G. H., & Amin-Hanjani, S. (2022). Prophylactic Therapies for Morbidity and Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*, 53(6), 1993-2005. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035699>
- de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(12), 1365-1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>
- Dodd, W. S., Laurent, D., Dumont, A. S., Hasan, D. M., Jabbour, P. M., Starke, R. M., Hosaka, K., Polifka, A. J., Hoh, B. L., & Chalouhi, N. (2021). Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *J Am Heart Assoc*, 10(15), e021845. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021845>
- Dorhout Mees, S. M., Rinkel, G. J., Feigin, V. L., Algra, A., van den Bergh, W. M., Vermeulen, M., & van Gijn, J. (2007). Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD000277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000277.pub3>
- Dorsch, N. W. (1994). A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part II: Management. *J Clin Neurosci*, 1(2), 78-92. [https://doi.org/10.1016/0967-5868\(94\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0967-5868(94)90080-9)
- Dreier, J. P., Major, S., Manning, A., Woitzik, J., Drenckhahn, C., Steinbrink, J., Tolias, C., Oliveira-Ferreira, A. I., Fabricius, M., Hartings, J. A., Vajkoczy, P., Lauritzen, M., Dirnagl, U., Bohner, G., Strong, A. J., & group, C. s. (2009). Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*, 132(Pt 7), 1866-1881. <https://doi.org/10.1093/brain/awp102>
- Dusick, J. R., & Gonzalez, N. R. (2013). Management of arterial vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Semin Neurol*, 33(5), 488-497. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1364216>
- Fassbender, K., Hodapp, B., Rossol, S., Bertsch, T., Schmeck, J., Schutt, S., Fritzinger, M., Horn, P., Vajkoczy, P., Kreisel, S., Brunner, J., Schmiedek, P., & Hennerici, M. (2001). Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J*

- Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(4), 534-537.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.534>
- Feigin, V. L., Rinkel, G. J., Lawes, C. M., Algra, A., Bennett, D. A., van Gijn, J., & Anderson, C. S. (2005). Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 36(12), 2773-2780.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8>
- Fifi, J. T., Meyers, P. M., Lavine, S. D., Cox, V., Silverberg, L., Mangla, S., & Pile-Spellman, J. (2009). Complications of modern diagnostic cerebral angiography in an academic medical center. *J Vasc Interv Radiol*, 20(4), 442-447.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.01.012>
- Findlay, J. M., Macdonald, R. L., & Weir, B. K. (1991). Current concepts of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 3(4), 336-361.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1772740>
- Findlay, J. M., Nisar, J., & Darsaut, T. (2016). Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci*, 43(1), 15-32. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.288>
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., & Davis, J. M. (1980). Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>
- Fontanarosa, P. B. (1989). Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*, 18(11), 1199-1205. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(89\)80059-9](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(89)80059-9)
- Francoeur, C. L., & Mayer, S. A. (2016). Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*, 20(1), 277.
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1447-6>
- Frei, E. H., Driller, J., Neufeld, H. N., Barr, I., Bleiden, L., & Askenazy, H. N. (1966). The POD and its applications. *Med Res Eng*, 5(4), 11-18.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5959768>
- Frontera, J. A., Fernandez, A., Schmidt, J. M., Claassen, J., Wartenberg, K. E., Badjatia, N., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2009). Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*, 40(6), 1963-1968. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544700>
- Fuentes, A. M., Stone McGuire, L., & Amin-Hanjani, S. (2022). Sex Differences in Cerebral Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 53(2), 624-633.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037147>
- Fujii, M., Yan, J., Rolland, W. B., Soejima, Y., Caner, B., & Zhang, J. H. (2013). Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*, 4(4), 432-446. <https://doi.org/10.1007/s12975-013-0257-2>
- Fujii, Y., Takeuchi, S., Sasaki, O., Minakawa, T., Koike, T., & Tanaka, R. (1996). Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 84(1), 35-42. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.1.0035>

- Gaasch, M., Schiefecker, A. J., Kofler, M., Beer, R., Rass, V., Pfausler, B., Thome, C., Schmutzhard, E., & Helbok, R. (2018). Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit Care Med*, 46(5), 774-780. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003016>
- Galea, J. P., Dulhanty, L., Patel, H. C., Uk, & Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database, C. (2017). Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke*, 48(11), 2958-2963. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017777>
- Gillingham, F. J. (1967). The management of ruptured intracranial aneurysms. *Scott Med J*, 12(10), 377-383. <https://doi.org/10.1177/003693306701201007>
- Goel, R., Aggarwal, A., Salunke, P., Kumar, A., & Chhabra, R. (2016). Is intra arterial nimodipine really beneficial in vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *Br J Neurosurg*, 30(4), 407-410. <https://doi.org/10.3109/02688697.2016.1161172>
- Goertz, L., Kabbasch, C., Styczen, H., Timmer, M., Laukamp, K., Pennig, L., Maus, V., Grunz, J. P., Brinker, G., Goldbrunner, R., & Krischek, B. (2021). Impact of aneurysm morphology on aneurysmal subarachnoid hemorrhage severity, cerebral infarction and functional outcome. *J Clin Neurosci*, 89, 343-348. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.029>
- 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. (2014). Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*, 13(1), 59-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1)
- Grosset, D. G., McDonald, I., Cockburn, M., Straiton, J., & Bullock, R. R. (1994). Prediction of delayed neurological deficit after subarachnoid haemorrhage: a CT blood load and Doppler velocity approach. *Neuroradiology*, 36(6), 418-421. <https://doi.org/10.1007/BF00593673>
- Grosset, D. G., Straiton, J., du Trevou, M., & Bullock, R. (1992). Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*, 23(5), 674-679. <https://doi.org/10.1161/01.str.23.5.674>
- Guglielmi, G. (2007). History of endovascular endosaccular occlusion of brain aneurysms: 1965-1990. *Interv Neuroradiol*, 13(3), 217-224. <https://doi.org/10.1177/159101990701300301>
- Guglielmi, G., Vinuela, F., Sepetka, I., & Macellari, V. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*, 75(1), 1-7. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.1.0001>
- Hanggi, D., Turowski, B., Beseoglu, K., Yong, M., & Steiger, H. J. (2008). Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(6), 1053-1060. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1005>
- Hasan, D., Vermeulen, M., Wijndicks, E. F., Hijdra, A., & van Gijn, J. (1989). Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 20(6), 747-753. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.6.747>
- Heros, R. C. (1989). Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 20(6), 715-717. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.6.715>
- Hijdra, A., Van Gijn, J., Stefanko, S., Van Dongen, K. J., Vermeulen, M., & Van Crevel, H. (1986). Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations. *Neurology*, 36(3), 329-333. <https://doi.org/10.1212/wnl.36.3.329>
- Hop, J. W., Rinkel, G. J., Algra, A., & van Gijn, J. (1997). Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 28(3), 660-664. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.3.660>
- Huang, J., & van Gelder, J. M. (2002). The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*, 51(5), 1101-1105; discussion 1105-1107. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00001>
- Hunt, W. E., & Hess, R. M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 28(1), 14-20. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>
- Hussein, H. M., Zacharatos, H., Cordina, S., Lakshminarayan, K., & Ezzeddine, M. A. (2014). Intracranial vascular calcification is protective from vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23(10), 2687-2693. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.013>
- Ironside, N., Buell, T. J., Chen, C. J., Kumar, J. S., Paisan, G. M., Sokolowski, J. D., Liu, K. C., & Ding, D. (2019). High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors of Functional Outcome. *World Neurosurg*, 125, e723-e728. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.162>
- Jabbarli, R., Pierscianek, D., Rolz, R., Darkwah Oppong, M., Kaier, K., Shah, M., Taschner, C., Monninghoff, C., Urbach, H., Beck, J., Sure, U., & Forsting, M. (2019). Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. *Neurology*, 93(5), e458-e466. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007862>
- Jabbarli, R., Reinhard, M., Shah, M., Roelz, R., Niesen, W. D., Kaier, K., Taschner, C., Weyerbrock, A., & Van Velthoven, V. (2016). Early Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Predicts the Occurrence and Severity of Symptomatic Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 41(5-6), 265-272. <https://doi.org/10.1159/000443744>
- Jaja, B. N. R., Saposnik, G., Lingsma, H. F., Macdonald, E., Thorpe, K. E., Mamdani, M., Steyerberg, E. W., Molyneux, A., Manoel, A. L. O., Schatlo, B., Hanggi, D., Hasan, D., Wong, G. K. C., Etminan, N., Fukuda, H., Torner, J., Schaller, K. L.,

- Suarez, J. I., Stienen, M. N., . . . collaboration, S. (2018). Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ*, 360, j5745. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5745>
- Jakobsson, K. E., Saveland, H., Hillman, J., Edner, G., Zygmunt, S., Brandt, L., & Pellettieri, L. (1996). Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 85(6), 995-999. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.6.0995>
- Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *The Lancet*, 305(7905), 480-484. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5)
- Jiang, Z., Chen, Y., Zeng, C., Feng, J., Wan, Y., & Zhang, X. (2020). Neurosurgical Clipping versus Endovascular Coiling for Patients with Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 138, e191-e222. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.091>
- Joos, G. S., Gottschalk, A., Ewelt, C., Holling, M., Stummer, W., & Englbrecht, J. S. (2023). Risk factors associated with vasospasm after non-traumatic subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis of 456 patients. *J Neurosurg Sci*, 67(5), 576-584. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.22.05497-2>
- Juvela, S. (1992). Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *Neurosurgery*, 30(1), 7-11. <https://doi.org/10.1227/00006123-199201000-00002>
- Kaku, Y., Yonekawa, Y., Tsukahara, T., & Kazekawa, K. (1992). Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 77(6), 842-847. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.0842>
- Kataoka, K., Taneda, M., Asai, T., Kinoshita, A., Ito, M., & Kuroda, R. (1999). Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke*, 30(7), 1396-1401. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1396>
- Kipphuth, I. C., Huttner, H. B., Breuer, L., Engelhorn, T., Schwab, S., & Kohrmann, M. (2011). Vasospasm in intracerebral hemorrhage with ventricular involvement: a prospective pilot transcranial Doppler sonography study. *Cerebrovasc Dis*, 32(5), 420-425. <https://doi.org/10.1159/000330652>
- Kretschmer, T., & Schmidt, T. (2017). Grundlagen der Therapie von Aneurysmen. In *Zerebrale Aneurysmen und Gefäßmalformationen* (pp. 61-79). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50478-9_4
- Kusaka, G., Ishikawa, M., Nanda, A., Granger, D. N., & Zhang, J. H. (2004). Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 24(8), 916-925. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E>

- Kusske, J. A., Turner, P. T., Ojemann, G. A., & Harris, A. B. (1973). Ventriculostomy for the treatment of acute hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 38(5), 591-595. <https://doi.org/10.3171/jns.1973.38.5.0591>
- Lauzier, D. C., Jayaraman, K., Yuan, J. Y., Diwan, D., Vellimana, A. K., Osbun, J. W., Chatterjee, A. R., Athiraman, U., Dhar, R., & Zipfel, G. J. (2023). Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Mechanisms. *Stroke*, 54(5), 1426-1440. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040072>
- Lee, K. S., Zhang, J. J. Y., Nguyen, V., Han, J., Johnson, J. N., Kirollos, R., & Teo, M. (2022). The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurg Rev*, 45(1), 1-25. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01543-z>
- Li, H., Pan, R., Wang, H., Rong, X., Yin, Z., Milgrom, D. P., Shi, X., Tang, Y., & Peng, Y. (2013). Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 44(1), 29-37. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663559>
- Lin, C. M., Wang, A. Y., Chen, C. C., Wu, Y. M., Liu, C. H., Tsay, P. K., & Chang, C. H. (2019). Warning headache correlates survival rate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed J*, 42(5), 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.04.006>
- Lindsay, K. W., Teasdale, G., Knill-Jones, R. P., & Murray, L. (1982). Observer variability in grading patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 56(5), 628-633. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.56.5.0628>
- Linn, F. H., Rinkel, G. J., Algra, A., & van Gijn, J. (1998). Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(5), 791-793. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.5.791>
- Lord, A. S., Fernandez, L., Schmidt, J. M., Mayer, S. A., Claassen, J., Lee, K., Connolly, E. S., & Badjatia, N. (2012). Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 78(1), 31-37. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed0a4>
- Lusseveld, E., Brilstra, E. H., Nijssen, P. C., van Rooij, W. J., Sluzewski, M., Tulleken, C. A., Wijnalda, D., Schellens, R. L., van der Graaf, Y., & Rinkel, G. J. (2002). Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(5), 591-593. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.5.591>
- Macdonald, R. L. (2015). Editorial: Clip or coil? Six years of follow-up in BRAT. *J Neurosurg*, 123(3), 605-607. <https://doi.org/10.3171/2014.11.JNS142261>
- Macdonald, R. L., Kassell, N. F., Mayer, S., Ruefenacht, D., Schmiedek, P., Weidauer, S., Frey, A., Roux, S., Pasqualin, A., & Investigators, C.-. (2008). Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*, 39(11), 3015-3021. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.519942>

- Mascitelli, J. R., Lawton, M. T., Hendricks, B. K., Nakaji, P., Zabramski, J. M., & Spetzler, R. F. (2019). Analysis of Wide-Neck Aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *Neurosurgery*, 85(5), 622-631. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy439>
- Mills, J. N., Mehta, V., Russin, J., Amar, A. P., Rajamohan, A., & Mack, W. J. (2013). Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int*, 2013, 415960. <https://doi.org/10.1155/2013/415960>
- Mindea, S. A., Yang, B. P., Bendok, B. R., Miller, J. W., & Batjer, H. H. (2006). Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*, 21(3), E13. <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.3.13>
- Molyneux, A., Kerr, R., International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative, G., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J., & Holman, R. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 11(6), 304-314. <https://doi.org/10.1053/jscd.2002.130390>
- Molyneux, A. J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M., & Kerr, R. S. (2015). The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*, 385(9969), 691-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60975-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60975-2)
- Mukhtar, T. K., Molyneux, A. J., Hall, N., Yeates, D. R., Goldacre, R., Sneade, M., Clarke, A., & Goldacre, M. J. (2016). The falling rates of hospital admission, case fatality, and population-based mortality for subarachnoid hemorrhage in England, 1999-2010. *J Neurosurg*, 125(3), 698-704. <https://doi.org/10.3171/2015.5.JNS142115>
- Neifert, S. N., Chapman, E. K., Martini, M. L., Shuman, W. H., Schupper, A. J., Oermann, E. K., Mocco, J., & Macdonald, R. L. (2021). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res*, 12(3), 428-446. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00867-0>
- Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H., de Rooij, N. K., & Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, 8(7), 635-642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7)
- Oshiro, E. M., Walter, K. A., Piantadosi, S., Witham, T. F., & Tamargo, R. J. (1997). A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery*, 41(1), 140-147; discussion 147-148. <https://doi.org/10.1097/00006123-199707000-00029>
- Peng, C., Diao, Y. H., Cai, S. F., & Yang, X. Y. (2022). Endovascular coiling versus microsurgical clipping for ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis and systematic review. *Chin Neurosurg J*, 8(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s41016-022-00283-3>

- 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. (1989). Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*, 298(6674), 636-642. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6674.636>
- Polmear, A. (2003). Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*, 23(10), 935-941. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x>
- Proust, F., Gerardin, E., Derrey, S., Lesveque, S., Ramos, S., Langlois, O., Tollard, E., Benichou, J., Chassagne, P., Clavier, E., & Freger, P. (2010). Interdisciplinary treatment of ruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg*, 112(6), 1200-1207. <https://doi.org/10.3171/2009.10.JNS08754>
- Ransom, E. R., Mocco, J., Komotar, R. J., Sahni, D., Chang, J., Hahn, D. K., Kim, G. H., Schmidt, J. M., Sciacca, R. R., Mayer, S. A., & Connolly, E. S. (2007). External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care*, 6(3), 174-180. <https://doi.org/10.1007/s12028-007-0019-7>
- Rass, V., & Helbok, R. (2019). Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19(10), 78. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0990-3>
- Rinkel, G. J., Djibuti, M., Algra, A., & van Gijn, J. (1998). Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 29(1), 251-256. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.1.251>
- Rinne, J., Hernesniemi, J., Niskanen, M., & Vapalahti, M. (1996). Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery*, 38(1), 2-11. <https://doi.org/10.1097/00006123-199601000-00002>
- Romijn, M., Gratama van Andel, H. A., van Walderveen, M. A., Sprengers, M. E., van Rijn, J. C., van Rooij, W. J., Venema, H. W., Grimbergen, C. A., den Heeten, G. J., & Majoie, C. B. (2008). Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(1), 134-139. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0741>
- Roos, Y. B., de Haan, R. J., Beenen, L. F., Groen, R. J., Albrecht, K. W., & Vermeulen, M. (2000). Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68(3), 337-341. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.3.337>
- Roos, Y. B., Rinkel, G. J., Vermeulen, M., Algra, A., & van Gijn, J. (2003). Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD001245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001245>

- Rosengart, A. J., Huo, J. D., Tolentino, J., Novakovic, R. L., Frank, J. I., Goldenberg, F. D., & Macdonald, R. L. (2007). Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg*, 107(2), 253-260. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/08/0253>
- Rosenwasser, R. H., Armonda, R. A., Thomas, J. E., Benitez, R. P., Gannon, P. M., & Harrop, J. (1999). Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery*, 44(5), 975-979; discussion 979-980. <https://doi.org/10.1097/00006123-199905000-00022>
- Samuelsson, J., Sunila, M., Rentzos, A., & Nilsson, D. (2022). Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage - neurological and radiological outcome. *Neuroradiol J*, 35(2), 213-219. <https://doi.org/10.1177/19714009211036695>
- Schwarting, J., Trost, D., Albrecht, C., Jorger, A. K., Zimmer, C., Wostrack, M., Meyer, B., Bodden, J., & Boeckh-Behrens, T. (2024). Risk identification for the development of large-artery vasospasm after aneurysmatic subarachnoid hemorrhage - a multivariate, risk-, and location-adjusted prediction model. *J Neurointerv Surg*, 16(12), 1307-1312. <https://doi.org/10.1136/jnis-2023-020649>
- Siironen, J., Juvela, S., Varis, J., Porras, M., Poussa, K., Ilveskero, S., Hernesniemi, J., & Lassila, R. (2003). No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg*, 99(6), 953-959. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.6.0953>
- Sokolowski, J. D., Chen, C. J., Ding, D., Buell, T. J., Raper, D. M., Ironside, N., Taylor, D. G., Starke, R. M., & Liu, K. (2018). Endovascular treatment for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predictors of outcome and retreatment. *J Neurointerv Surg*, 10(4), 367-374. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013363>
- Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Albuquerque, F. C., Zabramski, J. M., Hills, N. K., Partovi, S., Nakaji, P., & Wallace, R. C. (2013). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg*, 119(1), 146-157. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS12683>
- Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., Rinkel, G., & European Stroke, O. (2013). European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 35(2), 93-112. <https://doi.org/10.1159/000346087>
- Stienen, M. N., Germans, M., Burkhardt, J. K., Neidert, M. C., Fung, C., Bervini, D., Zumofen, D., Rothlisberger, M., Marbacher, S., Maduri, R., Robert, T., Seule, M. A., Bijlenga, P., Schaller, K., Fandino, J., Smoll, N. R., Maldaner, N., Finkenstadt, S., Esposito, G., . . . Swiss, S. O. S. S. G. (2018). Predictors of In-Hospital Death After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of a Nationwide Database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]). *Stroke*, 49(2), 333-340. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019328>

- Sudlow, C. L., & Warlow, C. P. (1997). Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*, 28(3), 491-499. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.3.491>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
- Timperman, P. E., Tomsick, T. A., Tew, J. M., Jr., & van Loveren, H. R. (1995). Aneurysm formation after carotid occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16(2), 329-331.
- Todd, M. M., Hindman, B. J., Clarke, W. R., Torner, J. C., & Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial, I. (2005). Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med*, 352(2), 135-145. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040975>
- Tomasello, F., & Conti, A. (2015). The Pathogenetic Mechanism of Delayed Ischemic Deficit in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Still-Unsolved Issue. *World Neurosurg*, 84(5), 1207-1208. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.06.049>
- van Gijn, J., Bromberg, J. E., Lindsay, K. W., Hasan, D., & Vermeulen, M. (1994). Definition of initial grading, specific events, and overall outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A survey. *Stroke*, 25(8), 1623-1627. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.8.1623>
- van Gijn, J., Kerr, R. S., & Rinkel, G. J. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369(9558), 306-318. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6)
- van Gijn, J., & Rinkel, G. J. (2001). Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 124(Pt 2), 249-278. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.249>
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
- Venkatraman, A., Khawaja, A. M., Gupta, S., Hardas, S., Deveikis, J. P., Harrigan, M. R., & Kumar, G. (2018). Intra-arterial vasodilators for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*, 10(4), 380-387. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013128>
- Vergouwen, M. D. (2011). Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Neurocrit Care*, 15(2), 308-311. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9586-8>
- Vergouwen, M. D., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G. J., Wijdevicks, E. F., Muizelaar, J. P., Mendelow, A. D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K. G., Macdonald, R. L., Diringer, M. N., Broderick, J. P., Dreier, J. P., & Roos, Y. B. (2010). 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*, 41(10), 2391-2395.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>
- Vermeulen, M., & van Gijn, J. (1990). The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(5), 365-372.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.53.5.365>
- Vlak, M. H., Rinkel, G. J., Greebe, P., & Algra, A. (2013). Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*, 44(4), 984-987. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000329>
- Vossen, L. V., Weiss, M., Albanna, W., Conzen-Dilger, C., Schulze-Steinen, H., Rossmann, T., Schmidt, T. P., Hollig, A., Wiesmann, M., Clusmann, H., Schubert, G. A., & Veldeman, M. (2024). Intra-arterial nimodipine for the treatment of refractory delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. <https://doi.org/10.1136/jnis-2023-021151>
- Weaver, J. P., & Fisher, M. (1994). Subarachnoid hemorrhage: an update of pathogenesis, diagnosis and management. *J Neurol Sci*, 125(2), 119-131.
[https://doi.org/10.1016/0022-510x\(94\)90024-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)90024-8)
- Weimer, J. M., Jones, S. E., & Frontera, J. A. (2017). Acute Cytotoxic and Vasogenic Edema after Subarachnoid Hemorrhage: A Quantitative MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 38(5), 928-934. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5181>
- Weir, B., Macdonald, R. L., & Stoodley, M. (1999). Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*, 72, 27-46. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6377-1_3
- Weir, B. K., Kongable, G. L., Kassell, N. F., Schultz, J. R., Truskowski, L. L., & Sigrest, A. (1998). Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*, 89(3), 405-411. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.3.0405>
- Weiss, M., Conzen, C., Mueller, M., Wiesmann, M., Clusmann, H., Albanna, W., & Schubert, G. A. (2019). Endovascular Rescue Treatment for Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Is Safe and Effective. *Front Neurol*, 10, 136. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00136>
- Wermer, M. J., van der Schaaf, I. C., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2007). Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*, 38(4), 1404-1410.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000260955.51401.cd>
- Wijdicks, E. F., Vermeulen, M., Murray, G. D., Hijdra, A., & van Gijn, J. (1990). The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*, 92(2), 111-117.
[https://doi.org/10.1016/0303-8467\(90\)90085-j](https://doi.org/10.1016/0303-8467(90)90085-j)
- Wilson, D. A., Nakaji, P., Abula, A. A., Uschold, T. D., Fusco, D. J., Oppenlander, M. E., Albuquerque, F. C., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., & Spetzler, R. F. (2012). A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm

- after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery*, 71(4), 869-875.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318267360f>
- Wong, G. K., Nung, R. C., Sitt, J. C., Mok, V. C., Wong, A., Ho, F. L., Poon, W. S., Wang, D., Abrigo, J., & Siu, D. Y. (2015). Location, Infarct Load, and 3-Month Outcomes of Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 46(11), 3099-3104.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010844>
- World Federation of Neurological Surgeons Committee. (1988). Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*, 68(6), 985-986.
<https://doi.org/10.3171/jns.1988.68.6.0985>
- Xin, W. Q., Xin, Q. Q., & Yang, X. Y. (2019). Meta-Analysis of Clipping versus Coiling for the Treatment of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: Direct Comparison of Procedure-Related Complications. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15, 3387-3395. <https://doi.org/10.2147/NDT.S226353>
- Zhao, J., Lin, H., Summers, R., Yang, M., Cousins, B. G., & Tsui, J. (2018). Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview. *Angiology*, 69(1), 17-30. <https://doi.org/10.1177/0003319717700503>
- Zijlstra, I. A., van der Steen, W. E., Verbaan, D., Majoie, C. B., Marquering, H. A., Coert, B. A., Vandertop, W. P., & van den Berg, R. (2018). Ruptured middle cerebral artery aneurysms with a concomitant intraparenchymal hematoma: the role of hematoma volume. *Neuroradiology*, 60(3), 335-342.
<https://doi.org/10.1007/s00234-018-1978-4>
- Zijlstra, I. A., Verbaan, D., Majoie, C. B., Vandertop, P., & van den Berg, R. (2016). Coiling and clipping of middle cerebral artery aneurysms: a systematic review on clinical and imaging outcome. *J Neurointerv Surg*, 8(1), 24-29.
<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011478>
- Zubkov, Y. N., Nikiforov, B. M., & Shustin, V. A. (1984). Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)*, 70(1-2), 65-79. <https://doi.org/10.1007/BF01406044>

Danksagung

Zuallererst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer, der mir die Möglichkeit gegeben hat, an der Abteilung für Neuroradiologie dieses Promotionsprojekt umzusetzen.

Ein weiterer Dank gilt PD Dr. med. Tobias Boeckh-Behrens und Prof. Dr. med. Maria Wostrack, die als Betreuer und Mentorin bei Fragen immer an meiner Seite standen und mich durch das Projekt begleitet haben.

Besonders möchte ich mich auch bei PD Dr. med. Kornelia Kreiser und PD Dr. Dr. med. Isabel Hostettler für die Initiierung des Projekts und die Betreuung bei der Datenerhebung bedanken.

Hervorzuheben ist auch das intensive Engagement von PD Dr. med. Julian Schwarting, der mich bei der Auswertung der Daten und Finalisierung der Arbeit sehr unterstützt hat.

Frau Prof. Dr. rer. nat. Marina Arendt möchte ich vor allem für ihre hilfreichen Ratschläge bei methodischen und statistischen Fragen Blick danken.

Ich möchte mich auch bei allen anderen bedanken, die mich auf meinem Weg begleitet haben, insbesondere bei meiner Partnerin und meiner Familie. Ihre Unterstützung und ihr Zuspruch haben mir die Kraft gegeben, diese Arbeit zu vollenden.

Anhang

Tabelle A: erhobene Variablen

	Variablen
Demografie	Alter Geschlecht
Präklinik	Zeitpunkt Symptom-Onset Symptome präklinisch Direktaufnahme/Zuverlegung Zeitpunkt stationäre Aufnahme
Vorerkrankungen	Arterielle Hypertonie Hypercholesterinämie Diabetes mellitus Z.n. Myokardinfarkt Z.n. früherer SAB
Medikamente	ASS Clopidogrel orale Antikoagulation Statine
Risikofaktoren	Nikotinabusus Alkoholabusus Marfan-Syndrom Ehlers-Danlos-Syndrom positive Familienanamnese
Zustand bei Aufnahme	Glasgow Coma Scale (GCS) modified Rankin Scale (mRS) Hunt&Hess-Score (H&H) WFNS-Score Fisher-Score Barrow National Institute-Score (BNI) fokal-neurologische Defizite (FND) Kopfschmerzen
Aneurysma-Eigenschaften	Anzahl Aneurysmen Lokalisation Seite maximaler Durchmesser Fundus Höhe Hals Gefäßdurchmesser (proximal, distal) Konfiguration Thrombosierung Verkalkung Dissektion Pseudoaneurysma
Aneurysma-Versorgung	Coiling/Clipping frustranes Coiling/Clipping inkomplettes Coiling/Clipping Clipping nach Coiling/Coiling nach Clipping
Blutungskomplikationen	Hydrozephalus intraventrikuläre Blutung intrazerebrale Blutung Nachblutung

	Variablen
Prozeduren	dekompressive Kraniektomie externe Ventrikeldrainage (EVD) Lumbaldrainage (LD) ventrikulo-peritonealer Shunt (VP-Shunt)
Vasospasmen	CVS-assoziierte FND CVS in TCD maximale Geschwindigkeit in TCD CVS in DSA CVS in CTA
Infarkte	Infarktlokalisierung Infarktseite zeitliche Dynamik
Vasospasmolyse	medikamentöse Spasmolyse (BMT) interventionelle Spasmolyse (ESL) Anzahl der Spasmolysen FND nach Spasmolyse
Periprozedurale Komplikationen	Perforation Ruptur Thrombose Dissektion Aneurysma spurium Infektion an Einstichstelle
Outcome postinterventionell	modified Rankin Scale (mRS) Glasgow Outcome Scale (GOS) Fokal-neurologische Defizite (FND)
Outcome bei Entlassung	Tod modified Rankin Scale (mRS) Glasgow Outcome Scale (GOS) fokal-neurologische Defizite (FND)
Outcome nach 6 Monaten	modified Rankin Scale (mRS) Glasgow Outcome Scale (GOS) Arbeitsfähigkeit

Publikationen

- Hostettler, I. C., Kreiser, K., Lange, N., Schwendinger, N., **Trost, D.**, Frangoulis, S., Hirle, T., Gempt, J., Wostrack, M., & Meyer, B. (2022). Treatment during cerebral vasospasm phase-complication association and outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology*, 269(10), 5553–5560.
<https://doi.org/10.1007/s00415-022-11212-w>
- Hostettler, I. C., Lange, N., Schwendinger, N., Frangoulis, S., Hirle, T., **Trost, D.**, Gempt, J., Kreiser, K., Wostrack, M., & Meyer, B. (2023). Duration between aneurysm rupture and treatment and its association with outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Scientific Reports*, 13(1), 1527.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-27177-9>
- Hostettler, I. C., Lange, N., Schwendinger, N., Ambler, G., Hirle, T., Frangoulis, S., **Trost, D.**, Gempt, J., Kreiser, K., Meyer, B., Winter, C., & Wostrack, M. (2023). VPS dependency after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and influence of admission hyperglycaemia. *European Stroke Journal*, 8(1), 301-308.
<https://doi.org/10.1177/23969873221147087>
- Schwarting, J., **Trost, D.**, Albrecht, C., Jorger, A. K., Zimmer, C., Wostrack, M., Meyer, B., Bodden, J., & Boeckh-Behrens, T. (2024). Risk identification for the development of large-artery vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - a multivariate, risk-, and location-adjusted prediction model. *J Neurointerv Surg*, 16(12), 1307-1312.
<https://doi.org/10.1136/jnis-2023-020649>
- Albrecht, C., Liang, R., **Trost, D.**, Hostettler, I., Renz, M., Meyer, B., Zimmer, C., Kirschke, J., Maegerlein, C., Bodden, J., Lingg, C., Wagner, A., Boeckh-Behrens, T., Wostrack, M., & Schwarting, J. (2024). Endovascular therapy for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Single-center experience in a high-volume neurovascular unit. *Brain Spine*, 4, 104133.
<https://doi.org/10.1016/j.bas.2024.104133>